

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

－微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

II. 主任研究者の報告書

8. ナイアシンの食事摂取基準を策定するための資料

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

研究要旨

日本人の食事摂取基準（2010 年版）におけるナイアシン食事摂取基準を策定するために、栄養学的観点からナイアシンについて性質，機能，代謝動態，栄養指標，各年齢階級における知見などをまとめた。

A. 基礎

1. 単位

ナイアシン活性 (NAD^+ , NADP^+ の前駆体となる物質)を示す化合物で、食品中に含まれる物質にニコチンアミド、ニコチン酸、トリプトファンがある(図1)。ナイアシンの食事摂取基準の数値をニコチンアミド相当量として示し、ナイアシン当量という単位で表した。なお、ナイアシンは NAD^+ あるいは NADP^+ に生合成されたのち、生理作用を示す。

2. トリプトファン-ニコチンアミド転換率

トリプトファン-ニコチンアミド転換率を求めた実験として代表的なものに Horwitt らの報告がある¹⁾。Horwitt ら¹⁾は、基本食にトリプトファンを添加した食事を与え、トリプトファン添加による尿中ニコチンアミド代謝産物排泄量の増加を求めた。トリプトファンから生合成されたニコチンアミドの 57%が尿へ排泄されたとし、297 mg のトリプトファン摂取により 5.12 mg のニコチンアミドが生合成された、すなわち 58 mg のトリプトファンは 1 mg のニコチンアミドに相当するとした(表1)。日本人を用いてトリプトファン-ニコチンアミド転換率を求めた実験として村田らの報告がある²⁾。村田ら²⁾は、基本食へのニコチン酸添加による尿中ニコチンアミド代謝産物排泄量の増加、トリプトファン添加による排泄量の増加から、45 mg のトリプトファンが 1 mg のニコチンアミドに相当するとした(表2)。

Fukuwatari ら³⁾は、ナイアシンを含まない食事を女子学生に与えた実験により、トリプトファン-ニコチンアミド転換率を求めており、67 mg のトリプトファンが 1 mg のナイアシンに相当していたと報告している(図2)。

さらに、Fukuwatari と Shibata⁴⁾は、トリプトファン-ニコチンアミド転換率は、ニコチンアミドそれ自体の摂取量によって影響されないことを明らかにしている。なお、ラットを用いた実験では、トリプトファン-ニコチンアミド転換率は、タンパク質摂取量の増大により低下し⁵⁾、極端にタンパク質摂取量が高い場合にはトリプトファン摂取量が多いのにもかかわらず、ニコチンアミドそのものを必要とするようになる⁶⁾。しかしながら、ヒトでの実験はなされておらず、タンパク質摂取量に依存してトリプトファン-ニコチンアミド転換率が低下するか否かは不明のままである。

結論として、転換率を重量比(ニコチンアミド(mg)/トリプトファン(mg))で、1/60とした。

3. ナイアシン当量

ナイアシンの食事摂取基準の数値をニコチンアミド相当量として示し、ナイアシン当量(niacin equivalent; NE)という単位で策定した。トリプトファン-ニコチンアミド転換率を重量比で1/60とした。ナイアシン当量は下記の式から求められる。

$$\text{ナイアシン当量 (mgNE)} = \text{ニコチンアミド (mg)} + \text{ニコチン酸 (mg)} + 1/60 \text{ トリプトファン (mg)}$$

五訂増補日本食品標準成分表に記載されている「ナイアシン」とは「ニコチンアミド + ニコチン酸」の量であり、トリプトファンから生合成されるナイアシンは含まれない。したがって、食品中のナイアシン当量を求めるには、食品中のトリプトファン量(タンパク質量の約1%である)に1/60をかけた値を足さねばならない。五訂日本食品標準成分表に記載されているタンパク質量(g)を6で割

った数値がトリプトファン由来のナイアシン量 (mg) となる。

4. ニコチン酸の性質

ニコチン酸 (図 1) は、ピリジン-3-カルボン酸、ピリジン- β -カルボン酸、PP (pellagra-preventive) 因子、ビタミン PP、抗ペラグラビタミンとも呼ばれている。植物性食品に含まれるが、動物性食品には含まれていない。ナイアシン活性はニコチンアミドと等価である。白色粉末として市販されている。融点は 234~237°C である。1 g のニコチン酸は 60 mL の水、あるいは 80 mL のエタノールに可溶である。熱水、熱アルコール、アルカリ性水溶液には非常によく溶ける。ニコチン酸は、水溶液、1~2 mol/L の強酸かアルカリ溶液中で、120°C で 10 分間オートクレーブしても分解しない。50 mM リン酸カリウム緩衝液、pH 7.0 中におけるニコチン酸の吸収極大は 260 nm にあり、そのときの分子吸光係数は 2800 $M^{-1}cm^{-1}$ である。

5. ニコチンアミドの性質

ニコチンアミド (図 1) はピリジン-3-カルボキサミド、ニコチン酸アミド、ペラグラミン、ピリジン- β -カルボン酸アミドあるいはビタミン PP とも呼ばれている。動物性食品には含まれているが、植物性食品には含まれていない。ナイアシン活性はニコチン酸と等価である。白色粉末として市販されている。融点は 129~131°C である。1 g のニコチンアミドは 1 mL の水、あるいは 1.5 mL のエタノールに可溶である。中性付近では安定であるが、1 mol/L の鉍酸あるいはアルカリ中で 100°C に加熱すると、脱アミノ化してニコチン酸となる。ニコチンアミドの水溶液は中性であり、それを 120°C で 10 分間オートクレーブしても分解しない。水溶液中での吸収極大は 260 nm

にあり、そのときの分子吸光係数は 3300 $M^{-1}cm^{-1}$ である。

6. トリプトファンの性質

トリプトファン (図 1) 水溶液は、酸性で不安定であるが、アルカリ性では安定である。タンパク質中のアミノ酸を加水分解する場合、塩酸酸性下で行われるが、トリプトファンはほぼ完全に破壊される。したがって、タンパク質中のトリプトファンを測定する場合は、アルカリ条件下で行う。

トリプトファンは必須アミノ酸であり、タンパク質中に 1% 程度含有されている。しかし、コラーゲン (皮膚タンパク質)、ツェイン (トウモロコシタンパク質) は全くトリプトファンを含んでいない。タンパク質中のトリプトファンは L 型である。ナイアシン活性効率はニコチンアミドのナイアシン活性を 1 とすると、重量比では 1/60 程度、モル比では 1/36 程度である。水溶液中での吸収極大は 280 nm にあり、そのときの分子吸光係数は 4930 $M^{-1}cm^{-1}$ である。

7. 補酵素への生合成経路

ナイアシンの供給源となる獣鳥魚肉類の生細胞内では補酵素型の NAD (P) として存在しているが、食品として摂取する時にはすでにニコチンアミドにまで分解されている。また、仮に NAD (P) が残っていても、小腸内で消化され、血液中に表れる形はニコチンアミドである。小腸ではニコチンアミドは受動拡散によって吸収されると考えられている。ニコチン酸も同様に受動拡散によって吸収されると考えられている。ニコチンアミドの肝臓による取り込み速度はニコチン酸に比べて非常に遅い。これは、ニコチンアミドを肝臓以外の組織に回すための巧みな機構である。ニコチン酸は肝臓にすばやく取り込ま

れ、 NAD^+ を経たのち、ニコチンアミドとなり肝臓以外の組織に分配するために放出されている。また、トリプトファンから NAD (P) を合成できるのも肝臓だけであり、ニコチンアミドに変換後、放出される。肝臓以外の組織はニコチンアミドのみを NAD (P) の前駆体として利用できる。動物ではニコチンアミダーゼ活性がきわめて弱いため、ニコチン酸からニコチンアミドへの反応は一方通行となる。腸内細菌がニコチンアミド \rightarrow ニコチン酸反応を触媒しているという説もあるが、 NAD 代謝全体での寄与度は小さいものと考えられる。

7-1. ニコチン酸とニコチンアミドからのナイアシン補酵素生合成経路（ピリジンヌクレオチド補酵素の salvage 生合成経路）

ナイアシンは、そのままの形では生理活性はなく、ピリジンヌクレオチド補酵素に生合成されなければならない。ニコチン酸とニコチンアミドからの生合成経路の概略を図3に示した。

この経路の特徴は二つある。一つ目は、ニコチン酸とニコチンアミドは別々の酵素により 5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸 (PRPP) と縮合して、各々ニコチン酸モノヌクレオチド、ニコチンアミドモノヌクレオチドとなることである。それぞれの反応は、Nicotinate phosphoribosyltransferase (NPRT) と、Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NamPRT) という酵素が触媒する。なぜ、ニコチン酸がニコチンアミドとなった後 PRPP と縮合しないのか、あるいは逆にニコチンアミドがニコチン酸となった後 PRPP と縮合しないのか。さらに、後述するが、ピリジンヌクレオチド補酵素は *de novo* 生合成経路をもっている。この経路の場合、ニコチン酸、ニコチンアミド

に相当する化合物はキノリン酸であるが、この反応も Quinolinate phosphoribosyltransferase (QPRT) という独自の酵素が触媒している。なぜ、3 つもの Phosphoribosyltransferase が必要なのか。核酸生合成経路と PRPP を取り合うのに必要なのか。あるいは、ピリジンヌクレオチド補酵素欠乏に陥りにくくするための機構なのか。

二つ目は、ニコチン酸からの生合成の場合、 NAD^+ は細胞質で産生されるが、ニコチンアミドの場合は核内で産生されることである。この産生場所の違いがどのような意義をもつのか不明である。ピリジンヌクレオチド補酵素の分解は主に核内で起こる。

細胞全体中のピリジンヌクレオチド補酵素含量は分かっているが、細胞内分布に関する情報は皆無である。

7-2. ニコチン酸-ピリジンヌクレオチド補酵素生合成経路とニコチンアミド-ピリジンヌクレオチド補酵素生合成経路の臓器分布

これらの経路に関わる酵素活性の有無をラットの臓器を用いて *in vitro* で調べた実験結果から、ニコチンアミドからの生合成経路はすべての臓器・組織に存在するが (表3)、ニコチン酸からの生合成経路は主に肝臓でのみ作動している (表4)。

したがって、肝臓に障害がある時には、ニコチン酸はピリジンヌクレオチド補酵素に生合成されにくくなる。肝臓はニコチン酸を NAD^+ を経てニコチンアミドに変換し、他の臓器・組織に分配する役割を持っている。

ニコチン酸 \rightarrow ニコチンアミドの反応を触媒する酵素は見いだされていない。ニコチン酸部分のアミド化はニコチン酸アデニンジヌクレオチド $\rightarrow \text{NAD}^+$ の反応で行われる。一方、ニコチンアミド \rightarrow ニコチン酸の反応は遊

離型のレベルで起こるが、哺乳動物ではこの反応を触媒する Nicotinamidase 活性の Km 値が異常に高く (0.1 M), 生理的量 (食品から摂取できる量で 20 mg/日程度) の摂取では、この酵素は働くことはできない。事実、ヒトの尿中にニコチンアミドは検出されるが、ニコチン酸は検出されない。

7-3. トリプトファン-キノリン酸-ピリジンスクレオチド補酵素合成経路の臓器分布

栄養学上意義のある量のキノリン酸を生成している臓器は肝臓のみである。これは、トリプトファン 2,3-ジオキシゲナーゼ活性が、肝臓にのみ検出されることに起因する。ラットの臓器中の QPRT 活性を *in vitro* で測定すると、表 5 に示すごとく、活性が検出されたのは肝臓と腎臓のみであった。腎臓にはトリプトファン 2,3-ジオキシゲナーゼ活性とキノレニナーゼ活性が検出されないことから、腎臓独自ではトリプトファンからナイアシンを作ることはできない。

7-4. トリプトファン-ナイアシン転換率を左右する因子

a. ロイシン

Gopalan ら⁸⁾は、1960 年に、インドでモロコシを主食とする地域でペラグラが頻繁に発生するのはモロコシ (Jowar) のタンパク質が異常に多くのロイシンを多く含むことに起因するのではないかという仮説を発表した。しかしながら、日本、米国の研究ではこの考え方に否定的な動物実験結果が得られていたが、柴田ら⁹⁾により、正確なトリプトファン-ナイアシン代謝産物の定量方法が確立され、それらの方法で測定した結果、低タンパク質食摂取時にロイシンを含む分岐鎖アミノ酸 (バリン, イソロイシン) を数% 摂取すると、トリプトファン-ナイアシン転

換率が有意に低下することが明らかにされた。

b. エストロゲン, ビタミン B₆

Rose¹⁰⁾は 1966 年、経口避妊薬服用者の尿中の 3-ヒドロキシキノレニンおよびキサントレン酸の排泄量が非服用者に比して高いことを見いだした。この変化はビタミン B₆ 製剤の服用により消失した。すなわち、経口避妊薬の投与によりビタミン B₆ の必要量が高まったことを意味する。ビタミン B₆ は 3-ヒドロキシキノレニン → 3-ヒドロキシアンスラニル酸の反応 (3-ヒドロキシキノレニナーゼ) に補酵素として関わっている。3-ヒドロキシキノレニン → キサントレン酸の反応もビタミン B₆ を必要とするが B₆ 欠乏に対して耐性を示すため、本反応は低下しない。そのため、B₆ 欠乏ではキサントレン酸の排泄が高まる。つまり、エストロゲン投与、結果としてビタミン B₆ 欠乏により、3-ヒドロキシアンスラニル酸以下の中間代謝産物の生成量が低下するために、トリプトファン-ナイアシン転換率は低下する¹¹⁻¹³⁾。

c. ビタミン B₂, ナイアシン

ビタミン B₂ (FAD として)、ナイアシン (NADPH として) はキノレニン → 3-ヒドロキシキノレニンの反応に関わっている¹⁴⁾。したがって、B₂, ナイアシン欠乏状態ではキノレニン, キノレニ酸, アンスラニル酸の生成量が高まり、3-ヒドロキシキノレニン以降の中間代謝産物の生成量は低下する¹⁵⁾。したがって、B₂ もしくはナイアシンの欠乏ではトリプトファン-ナイアシン転換率が低下する。ナイアシン欠乏で最も影響を受ける代謝経路はこのトリプトファン-ナイアシン転換経路である¹⁶⁾。

d. 糖質

ラットにナイアシン欠トリプトファン制限食を投与すると、飼料中の糖質の種類により、成長度が変わることが知られている。デキストリン食、デンプン食はショ糖食よりも成長度が高い¹⁷⁾。この機序は不明であるが、一つの可能性として糖質源によりトリプトファン→ナイアシン転換率が異なることに起因することが報告されている。

e. 脂質

アミノカルボキシムコン酸脱炭酸酵素 (ACMSD) (図 3) はトリプトファン→ナイアシン転換経路において、重要な役割を果たしている。本酵素活性の低下はキノリン酸の生成量を増大させる。不飽和脂肪酸を多く含む飼料の投与は、この酵素活性を低下させる。つまり、不飽和脂肪酸の摂取はトリプトファン→ナイアシン転換率を高める¹⁸⁾。

f. タンパク質

高用量のタンパク質は ACMSD 活性を増大させる。つまり、適正量以上のタンパク質の摂取はトリプトファン→ナイアシン転換率を低下させる¹⁹⁾。

g. ホルモン

糖尿病ラットではトリプトファン→ナイアシン転換率が低下する²⁰⁾。これは糖尿病ラットでは ACMSD 活性が 10 倍程度高くなるためである。インスリンの投与により回復する場合もある。また、脳下垂体-副腎系もトリプトファン→ナイアシン転換率に関与している²¹⁾。

エストロン、プロゲステロンという雌性ホルモンの投与はトリプトファン→ナイアシン転換率を低下させる^{11,13)}。一方、雄性ホルモンであるテストステロンは影響をおよぼさない¹³⁾。

チロキシンは転換率を増大させる²²⁾。アドレナリンは低下させる²³⁾。

h. 薬剤

ピラジニアミドとピラジニカルボン酸はともに、抗結核剤として使用されている。これらの薬剤をラットに投与すると、トリプトファン→ナイアシン代謝経路で 3-ヒドロキシアンスラニル酸以降の代謝産物が顕著に増大する^{24,25)}。したがって、トリプトファン→ナイアシン転換率が数倍に増大する。

抗高脂血症薬であるクロフィブレートもラットに投与すると、トリプトファン→ナイアシン代謝経路のキノリン酸以降の代謝産物を増大させる²⁶⁾。したがって、トリプトファン→ナイアシン転換率が数倍に増大する。

i. 食品汚染物質²⁷⁻²⁹⁾

フタル酸エステル類が食品中に含まれている。この化合物は内分泌攪乱物質あるいはシックハウス症候群の候補にあげられている。この化合物をラットに投与すると、トリプトファン→ナイアシン代謝経路のキノリン酸以降の代謝産物を増大させる。したがって、トリプトファン→ナイアシン転換率が数倍に増大する。

j. 妊娠³⁰⁾

ナイアシンはトリプトファンから生合成されているという点で特異なビタミンである。このナイアシンは、第六次改定栄養所要量-食事摂取基準-では、妊娠時のナイアシン必要量について、次のように記載されている。

「妊婦で転換率が高く、ナイアシン代謝が異なる可能性が示唆され、胎児の成長も考慮する必要があるが、まだ十分な情報もないことから、付加量をエネルギーの増加から換算し、妊婦は 2 mgNE を付加する」。また、「日本人の食事摂取基準 (2005 年版)」においては、

新しいデータが得られなかったので、妊娠時におけるトリプトファン-ニコチンアミド転換率にはふれなかった。そこで、基礎的実験として、妊娠ラットのトリプトファン-ナイアシン代謝がどのように変動するかを調べた。その結果、ナイアシン代謝産物は出産に向けて、増大し、出産前2日付近で最大値に達し、出産後急速に妊娠前の値に戻っていた。つまり、トリプトファン-ナイアシン転換率は胎仔の成長に伴って、増大していき、出産日付近で最大値となることがわかった。したがって、ラットでは、体内の調節機構によりトリプトファンからのナイアシン生成量を増加させ、必要量をまかなっているものと思われた。結論として、ラットでは妊娠時にナイアシンを付加する必要はないことがわかった。さらに、このラットで得られたデータを参考に、ヒトでも同じ傾向が認められるか否かを検討した。まず、一人の妊婦の協力を得て、妊娠初期から分娩後までの長期間にわたって採尿し、ナイアシン代謝の変動を調べた。その結果、ナイアシン代謝産物は、妊娠の進行に伴って顕著に増大し、出産日付近で最大値に達した。出産後、急激に妊娠前の値に戻り、出産後80日では元の値にまで戻っていた。このヒトでの結果はラットの場合と同じであった。従って、ヒトにおいても、体内の調節機構によりトリプトファンからのナイアシン生成量を増加させ、必要量をまかなっており、ナイアシンそのものを付加する必要はないものと思われた。ナイアシン異化代謝産物である、 N^1 -メチルニコチンアミド (MNA)、 N^1 -メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド (2-Py)、 N^1 -メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド (4-Py) の比率、 $(2\text{-Py} + 4\text{-Py}) / \text{MNA}$ はタンパク質栄養を鋭敏に反映する指

標であるが、この数値がラットでは妊娠に伴って顕著に低下していき、出産後、回復していくことを報告し、妊娠時におけるタンパク質栄養を検討し直す必要性を上げた。そこで、この比率を調べた結果、妊娠初期の-200日では約3.0であったが、妊娠の進行に伴い急激に低下していき、出産-150日では1.0にまで低下した。この低い値は出産日まで続いたが、出産日を境として、急激に妊娠初期の値に戻った。胎児の成長による妊婦のタンパク質栄養状態の悪化が推測された。次に、一例で得られた結果が普遍的なものかを確認するために、多くの妊婦を被験者として、同じことを行った。この時は、外来で診療を受けにきた種々の妊娠時の妊婦尿を使用した。同一妊婦を被験者としたデータではないので、一人の妊婦を被験者とした時ほど明確なデータではないが、トリプトファン-ナイアシン代謝は妊娠の進行に伴って増大していた。 $(2\text{-Py} + 4\text{-Py}) / \text{MNA}$ は妊娠の進行に伴って低下した。以上のことから、第六次改定に記載されている、「妊娠時にはトリプトファンからナイアシンへの転換率が高い」ということの科学的根拠を示すことができ、妊娠時におけるナイアシンそのものの付加は必要ではないことを明らかにすることができた。しかし、妊娠時におけるタンパク質栄養に関する研究が必要である。

7-5. ニコチンアミド-ニコチン酸-ピリジンヌクレオチド補酵素合成経路の臓器分布

ニコチンアミドが直接脱アミノされてニコチン酸となり、ピリジンヌクレオチド補酵素に生合成される経路であるが、表6に示すごとく、この経路の初発酵素である Nicotinamidase 活性が検出されたのは肝臓と小腸のみである。肝臓の Nicotinamidase の K_m

値は、0.1 M と異常に高く、生理的な量での活性発現は無理である。実際、ラット、ヒトの血液中にニコチン酸は検出されず、尿中にもニコチン酸は検出されない。したがって、この経路は哺乳動物では作動していないと考えられる。

7-6. NAD⁺濃度を一定にする機構

NAD⁺濃度はどのようにして一定に維持されているのか。トリプトファンからの NAD⁺の合成は肝臓に限られている。また、異化代謝経路も肝臓にのみ存在している。肝臓はニコチン酸からも、トリプトファンからも、ニコチンアミドからも NAD⁺を合成できる。しかし、肝臓以外の臓器・組織では NAD⁺はニコチンアミドのみからしか合成できない。ニコチンアミドから NAD⁺への合成経路は2ステップで進み、最もシンプルな NAD⁺生合成経路である。ニコチンアミド→ニコチンアミドモノヌクレオチド反応を触媒する酵素は Nicotinamide phosphoribosyltransferase と呼ばれ、生理的量の NAD⁺によってフィードバック阻害を受ける (表7)。

つまり、細胞内に正常濃度の NAD⁺が存在すると、この反応 (ニコチンアミド → ニコチンアミドモノヌクレオチド) は進まない。したがって、ニコチンアミドは異化代謝経路に入ることになる。最初の反応はニコチンアミドのナイアシン環の N 位のメチル化である。生成した MNA はナイアシン活性を持たない。この反応を触媒する Nicotinamide methyltransferase は MNA によって強く阻害されるが³²⁾、NAD⁺濃度が正常に維持されている時 (言い換えれば、栄養状態が良好な時) は、すみやかに 2-Py と 4-Py に代謝され、肝臓に蓄積しない。一方、NAD⁺濃度が低下してくると、NAD⁺による Nicotinamide

methyltransferase の阻害がゆえに、ニコチンアミド→ニコチンアミドモノヌクレオチド反応が進行するようになる。そして、異化代謝経路の方では、2-Py と 4-Py 生成酵素活性が著しく低下するので、肝臓に MNA が蓄積してくる。そうすると、Nicotinamide methyltransferase 活性が阻害され、ニコチンアミドは異化代謝経路に入れなくなる。

図4に上記の関係を示した。つまり、体内の NAD⁺濃度は肝臓中の MNA 濃度によって調節されている。この反応を触媒する Nicotinamide methyltransferase は、MNA oxidases と異なり、栄養状態が悪くなると活性が高くなる。

7-7. 動物組織中の NAD・NADP 含量と総ニコチンアミド含量

ラットの臓器中の NAD (NAD⁺+NADH)、NADP (NADP⁺+NADPH) と総ニコチンアミド含量を表8に示した。NADP 含量は、測定していない臓器が多く、今後の課題である。

ヒトの血液中の値を表9に示したが、NAD 含量はラットと比較して顕著に低い値であったが、NADP 含量はほぼ同じであった。

8. 異化代謝経路

ナイアシン補酵素の異化代謝は、はじめに、ニコチンアミド部分と ADP-リボース部分が加水分解されることではじまる。異化代謝経路は動物種により異なり、ヒトではニコチンアミドは MNA となる。そしてさらに、2-Py あるいは 4-Py にまで代謝される。MNA, 2-Py, 4-Py は体内に蓄積されることはなく、尿中に排泄される。この異化経路は肝臓においてのみ作動している (図5)³⁸⁾。

哺乳動物の範囲で見れば、NAD (P)⁺の異化経路として次の7経路が知られている。

(I) NAD (P)⁺ → ニコチンアミド → MNA →

2-Py ;

(II) $\text{NAD (P)}^+ \rightarrow$ ニコチンアミド \rightarrow MNA \rightarrow 4-Py ;

(III) $\text{NAD (P)}^+ \rightarrow$ ニコチンアミド \rightarrow ニコチンアミド *N*-オキシド ;

(IV) $\text{NAD (P)}^+ \rightarrow$ ニコチンアミド \rightarrow ニコチン酸 \rightarrow ニコチヌル酸 ;

(V) $\text{NAD (P)}^+ \rightarrow$ ニコチンアミド \rightarrow ニコチン酸 \rightarrow *N*¹-メチルニコチン酸 ;

(VI) $\text{NAD (P)}^+ \rightarrow$ ニコチンアミド \rightarrow 6-ヒドロキシニコチンアミド ;

(VII) $\text{NAD (P)}^+ \rightarrow$ ニコチンアミド \rightarrow ニコチン酸 \rightarrow 6-ヒドロキシニコチン酸.

異化代謝経路は動物種によってかなり異なる^{39,40}。これらの化合物の尿中への排泄量からどの動物においてどの程度が主に作動しているかを推定すると、草食動物には $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow$ ニコチンアミドまでの経路しか存在していない。したがって、草食動物には異化経路は存在していない。

肉食動物は $\text{NAD (P)}^+ \rightarrow$ ニコチンアミド \rightarrow MNA までの不完全な異化代謝経路しか作動していないらしい。つまり、MNA の酸化反応は起こらない。つまり、MNA の酸化反応は起こらないか非常に弱いものと思われる。

雑食動物は MNA を酸化する能力をもっている。ヒト、モルモット、ブタ、サル類では、経路 (I) が、ラットでは経路 (II) が、主に作動している。マウスおよびハムスターでは経路 (I), (II), (III) が比較的均等に作動している。

経路 (IV), (V), (VI), (VII) は、ニコチンアミドもしくはニコチン酸を多量に投与した時にのみ作動する解毒経路であると考えられる。

異化経路が作動している主要な臓器は、ラ

ットでは肝臓である (表 10)。

アミノ酸栄養との関係において、ヒトとラットの異化代謝経路は興味ある事実がある。ヒト⁴¹)においてもラット^{42,43})においても、一つ以上の必須アミノ酸を除くと MNA の尿中排泄量が完全アミノ酸摂取群に比して顕著に増大する^{44,47})。また、アミノ酸組成が悪いとき、すなわち必須アミノ酸の絶対摂取量が少ない時にも MNA 排泄量が増大する。これは、トリプトファン \rightarrow ナイアシン転換率が高まった結果ではなく、アミノ酸栄養が悪いと、MNA を 2-Py および 4-Py に変換する酵素 MNA オキシダーゼ活性が著しく低下することによる。つまり、 $\text{MNA} \rightarrow$ 2-Py もしくは 4-Py の反応が極端に低下し、MNA が蓄積した結果である。したがって、 $(2\text{-Py} + 4\text{-Py}) / \text{MNA}$ 排泄量比はアミノ酸栄養が悪いと低下する。この比はスポット尿 (1 mL) から可能であり、また MNA, 2-Py \cdot 4-Py (同時定量) も HPLC を用いて簡単に測定できるため、アミノ酸栄養の一指標として利用できる。ペラグラ患者ではこの排泄量比が 1 以下になる⁴⁸)。正常者では 2~3 である。このことは、ペラグラ患者ではアミノ酸栄養も悪いのであろう。ちなみに、この排泄量比は過剰の遊離トリプトファンあるいはニコチン酸あるいはニコチンアミドを過剰に投与すると低下するので、従来いわれていたようなナイアシン栄養の指標として使うことはできない。ヒトに限ればナイアシンの供給源と良質のタンパク質の給源は両者ともに、獣鳥魚肉類であるために、混同されていたのであろう。

9. 補酵素作用

酸化還元反応の補酵素：ニコチン酸およびニコチンアミドは、体内で NAD (P) となり、多くの酸化還元反応の補酵素として作用し

ている。例えば、アルコールの代謝に関わるアルコール脱水素酵素、糖の代謝に関わるグルコース-6-リン酸脱水素酵素、クエン酸回路のピルビン酸脱水素酵素、 α -ケトグルタル酸脱水素酵素など 500 種類程度の酵素が知られている。さらに、ATP の産生にも関与しており、1 分子の NADH から電子伝達系と酸化リン酸化系により 3 分子の ATP が作られる。ビタミン C・E を介する抗酸化系における最終還元物質は NADH あるいは NADPH である。また、脂肪酸の生合成、ステロイドホルモンの生合成など、生体の非常に多くの反応に関わっている。

NAD の補酵素作用として、ユニークなものとしてウロカナナーゼがある⁴⁹⁾。この酵素は、トランス-ウロカニン酸を 4-イミダゾロンプロピオン酸に変換する酵素であり、酸化還元反応ではない。トランス-ウロカニン酸はヒスチジンの脱アミノにより生成するが、皮膚の角質層に多量に存在しており、紫外線防御に関与している。ペラグラ皮膚炎（ナイアシン欠乏時に紫外線をあびることが原因で生じる皮膚炎）との関連で興味を持たれている^{50,51)}。

10. 補酵素作用以外の作用

ADP-リボシル化反応：NAD⁺（ニコチンアミド-リボース-ADP）は ADP-リボシル化反応の基質としても使われている。ポリ ADP-リボシル化を触媒する酵素、ポリ ADP リボース合成酵素は核に局在しており、核内の機能性タンパク質をポリ ADP リボシル化して、DNA の修復、DNA の合成もしくは細胞の分化に関わっている⁵²⁾。モノ ADP-リボシル化反応は主に細菌毒素によって行われている。例えば、ジフテリア毒素はタンパク質合成に関わる Elongation factor 2 をモノ

ADP-リボシル化し、その活性を失わせる。また、コレラ毒素や百日咳毒素は細胞内のアデニレートシクラーゼをモノ ADP-リボシル化して、細胞膜の情報伝達系を攪乱させる⁵³⁾。

cADP-リボースはカルシウムの移動に関与している⁵⁴⁾。

11. 欠乏症はどのようにして起こるのか

ペラグラはナイアシンの欠乏症と一般的には考えられている。ニコチン酸、ニコチンアミドは抗ペラグラ活性を有する代表的な化合物である。ニコチンアミドはビタミンの中では例外的にトリプトファンからも生合成されている。われわれ日本人が日常的に摂取している食事では、ニコチンアミドそのものとトリプトファンから体内でニコチンアミドに変換される量は、ほぼ同じである。トリプトファンからニコチンアミドの変換にはビタミン B₂、ビタミン B₆、ニコチンアミドが関与しており、さらにビタミン B₁ も関与している可能性が示唆されている。したがって、ペラグラはこれらのうちの一つもしくは複合的な不足によって起こる。ペラグラの主症状は⁵⁵⁾、皮膚炎（dermatitis）、下痢（diarrhea）、および精神神経症状（dementia）である。したがって、英語の頭文字をとって、「3D 症」と呼ばれることもある。ただし、初期状態としては食欲不振、体重減少、めまい、抑鬱状態などであり、特徴的ではない。ペラグラの皮膚炎症状は、日光に露出する部位に左右対称に発生することが特徴である。胃腸症状としては下痢のほかに食欲不振、嘔吐、腹痛、低（無）胃酸症などが知られている。口腔粘膜や舌も発赤腫張をする。精神神経症状として、痴呆のほかに知覚異常、運動障害、幻覚など多彩な症状が出現する。ペラグラ患者は日本ではアルコール多飲者の中

にみられることがある。生化学的にはニコチンアミドの異化代謝産物である MNA, 2-Py, 4-Py の尿中への排泄量がペラグラ患者では正常者に比して顕著に低下する⁴⁸⁾。また, (2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量がペラグラ患者では 1 以下となる。さらに, 血液中の NAD 値も低下するようである。

ペラグラ患者にニコチン酸, ニコチンアミドを投与すると治癒することが発見されてから, 約 60 年が過ぎた。現在までに, ニコチン酸, ニコチンアミドの補酵素作用については, ほぼ解明されたといっても過言ではないと思われるが, 抗ペラグラ活性についての解明は, 緒についたばかりの感がある。すなわち, 皮膚炎については, トリプトファン代謝産物である *N*-ホルミルキヌレニン, キヌレニン, 3-ヒドロキシキヌレニンが光増感作用をもっていることから, これらの化合物の蓄積との関連が考えられている。下痢症状は一般的には小腸粘膜細胞の細胞内 cAMP 濃度が上昇して, イオンの能動輸送に影響をおよぼし, Na⁺と水を腸に大量流出させることによって生ずる。この cAMP の生成を調節しているタンパク質がモノ ADP-リボシル化されると, cAMP の生成の抑制がきかなくなり上昇する。精神神経症状に関しては, トリプトファン代謝産物であるキノリン酸の作用ではないかとされる説がある⁵⁶⁾。キノリン酸は興奮性神経伝達物質のグルタミン酸に対する受容体を活性化させる興奮毒として作用している。また, ラットでは脳内各部位におけるキノリン酸代謝酵素 (キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ) の活性の高低と, キノリン酸による神経障害の程度との間には逆相関のあることが見出されている⁵⁷⁾。これらの解明は早期になすべき重要な課題である。さ

らに, トリプトファンからのナイアシン生成量はタンパク質摂取量に応じて増加するものと考えられているが, 増加しないというデータもある。この問題についても, その方法論を含めて再度検討し直す必要がある。

12. 薬理作用

ニコチン酸とニコチンアミドの生理作用は全く同じであるが⁵⁸⁾, (これは, ニコチン酸が肝臓ですばやく NAD⁺を経由してニコチンアミドとなり, 全身に送られるためである) 薬理作用は全く異なる。

12-1. ニコチン酸の血清コレステロールおよび中性脂肪低下作用

米国の Coronary Drug Project の報告⁵⁹⁾によれば, 冠状動脈性心臓病の患者にニコチン酸を毎日 3 g 投与し続けると 4 ヶ月程で, 血清中のコレステロール含量には 10~20%の低下が, 中性脂肪含量には 50%の低下が認められたことを報告している。さらに, 投与を続けてもこれ異常の低下は認められなかったと報告している。ニコチン酸のこの作用機序としては, 脂肪組織の脂肪分解の抑制による遊離脂肪酸の血中への流出の減少, 肝臓における超低密度リポタンパク質 (VLDL) や低密度リポタンパク質 (LDL) の合成の低下, 内因性コレステロール排泄の増加, 組織中でのコレステロール合成の抑制, 脂質吸収の阻害などが提案されている。なお, ニコチンアミドにはこの作用はない。

12-2. ニコチン酸の血管拡張作用

ニコチン酸を大量に服用すると, 交感神経を介さずに血管平滑筋を直接弛緩させて, 血管を拡張させる。これは, ニコチン酸がプロスタグランジン E1 の合成もしくは放出を促進させ, 結果として cAMP レベルを上昇させることによると説明されている。

ニコチン酸を大量に服用すると副作用として Flushing が起こる。これは、血管拡張作用の結果として起こるものである。Flushing は血液中のニコチン酸濃度が上昇中にのみ起こるものであって、たとえ高濃度であっても一定のレベルに保たれている時には起こらない。

話は変わるが、ニコチン酸を主成分とする混合製剤が肉の発色剤（赤身の肉の鮮やかさを長く保つために使用されていた）として使用され、そのような肉を食べて、一過性の顔面紅潮、上半身のほてり（たまに下半身）、かゆみなどのいわゆる Flushing 症状を訴える例が昭和 57 年～61 年に報告されている。なお、ニコチン酸およびニコチンアミド（ニコチンアミドも肉の赤身を鮮やかに保つには有効）の食肉ならびに鮮魚類への使用は昭和 57 年には禁止されている。

12-3. ニコチンアミドの抗糖尿病作用

マウス、イヌ、サル、ラットなどの各種動物にストレプトゾトシンを投与すると糖尿病となる。しかし、これを投与する 10～15 分前に、あらかじめ大量のニコチンアミドを投与しておくこと、この糖尿病誘発を阻止することができる^{60,61}。ストレプトゾトシンを投与すると、膵臓の島細胞中の NAD 含量が低下するが、あらかじめニコチンアミドを投与することでこの低下を防げることから、ニコチンアミドの抗糖尿病作用の一つは NAD の前駆体としての作用である⁶²。しかし、ニコチン酸には抗糖尿作用はない。膵臓ではニコチン酸から NAD を合成できないからであろう。

12-4. ニコチンアミドの抗統合失調症作用

統合失調症は脳のある部位の NAD (P) 欠乏症 (NAD (P) の生合成活性がきわめて弱い

か、NAD (P) の分解活性がきわめて強い) であるとする説がある⁶³。また、ニコチンアミドは幻覚誘発物質の生合成を阻止することによって、抗統合失調症作用を発揮するという説もある⁶⁴。Hoffer は毎日 1 g のニコチンアミドの投与で改善が見られたと報告している⁶⁵。

13. 毒性

マウスおよびラットに対するニコチン酸の半致死量 (LD₅₀) は経口投与で 5～7 g/kg 体重、腹腔内投与で 4～5 g/kg 体重である。一般的にニコチンアミドはニコチン酸の 2 倍の毒性を有する。これらの毒性の一部は MNA 合成によるメチル基不足あるいは NAD 合成による ATP および 5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸 (PRPP) の不足によるものと考えられる。

ヒトにおける毒性は不明である。

B. ライフステージごとのナイアシンの必要量

1. 乳児 (0～5 か月)

1-1. 母乳中のナイアシン含量

井戸田ら³⁾は全国 46 地区の授乳婦 2,434 名より集めた人乳 2,727 検体のうち、母子の健康、乳児の発育などの基準に合致した 2,279 検体を対象として、母乳中のナイアシン含量を測定し、分娩後 31～60 日では 2.3 mg/L、61～120 日では 1.9 mg/L という値を報告した (表 12)。五訂増補日本食品成分表には成熟乳中のナイアシン含量として 2 mg/L と記載されている。また、渡辺ら⁶⁷⁾が測定した母乳中のナイアシン含量は、分娩後 21～89 日では 2.3 mg/L (43 検体)、90～179 日では 2.1 mg/L (35 検体) であった (表 12)。さらに、図 6 に示したように、柴田ら⁶⁸⁾は、分娩後 0～5

か月の母乳 267 検体のナイアシン含量を測定した結果、 1.47 ± 0.47 mg/L と報告している (図 11)。これらより、母乳中のナイアシン含量を 2.0 mg/L とした。

したがって、0～5 か月の乳児のナイアシンの摂取量は、基本方針にしたがって、 2.0 mg/L $\times 0.78$ L (哺乳量) = 1.56 mg/日となる。男女によって哺乳量に差異があるというデータはないので、男女差は考慮しなかった。人工乳の場合は、遊離型のニコチンアミドがナイアシンとして用いられている。成人を被験者とする実験結果では、食事中的ナイアシンよりも遊離型の方が生体利用率は 1.4 倍ほど高い⁶⁹⁾。 $1.56 \div 1.4 = 1.11$ (mg/日) とした方がよいかもしれないが、乳児における母乳中のナイアシンの生体利用率のデータはない。また、求めることは困難である。したがって、人工乳の場合のナイアシンの生体利用率を考慮した補正は行わなかった。

1-2. 母乳中のトリプトファン含量

トリプトファン含量は 15.5 mg/100 mL という値が報告されている⁷⁰⁾。乳児 (0～5 か月) でのトリプトファン→ニコチンアミド転換率に関する報告はないが、ラットのデータから推測すると、トリプトファンからニコチンアミドへの転換は生じていないものと推測される。したがって、この時期におけるトリプトファン→ニコチンアミド転換率は 0 とした。

2. 乳児 (6～11 か月)

データは存在しない。そこで、基本方針にしたがって算定した。

男性 $\{1.56 \times (8.8 / 6.6)^{0.75} + 15 \times (8.8 / 63.0)^{0.75} \times 1.3\} \div 2 = 3.25$

3.25 mg/日となる。

女性 $\{1.56 \times (8.2 / 6.1)^{0.75} + 12 \times (8.2 /$

$50.6)^{0.75} \times 1.3\} \div 2 = 2.95$

2.95 mg/日となる。

したがって、 $(3.25 + 2.95) \div 2 = 3.10$ mg/日。これを平滑して、6～11 か月の乳児の目安量を 3 mg/日とした。

3. 1 歳～69 歳

3-1. EAR を決めるための実験

柴田ら (1989 年)⁷¹⁾が行ったラットを使用した実験結果を参考にすると、血液中の NAD 値が飽和に達するまで、尿中に排泄されるナイアシン異化代謝産物である MNA, 2-Py, 4-Py はごくわずかであり、ナイアシン当量摂取量にはレスポンスしない (図 7)。

しかしながら、血液中の NAD プールが飽和されると、これらの異化代謝産物はナイアシン当量摂取量に応じて尿中に排泄されてくる。したがって、EAR を求めるには、血液中の NAD を測定することが最も良い指標であると考えられる。同時に尿中に排泄されるこれらの異化代謝産物量を測定することも参考にはなる。現在の結論としては、EAR を求めるには、血液中の NAD 値と尿中の MNA, 2-Py, 4-Py 値を測定することが必要であると考える。

女子学生を被験者として自由食摂取時におけるナイアシン当量摂取量と血液中 NAD との関係調べたものがあるが、その結果は相関係数 0.391 で $p < 0.01$ で有意な相関関係があった (図 8)⁷²⁾。ナイアシン当量摂取量は 151 ± 64 (18.5 ± 7.5 mg) μmol /日であり、NAD の平均値は 34.7 ± 7.0 nmol/mL 全血であった。血液中の NAD 値が 25 nmol/mL を与える時のナイアシン当量摂取量を EAR と仮定すると、100 μmol (12.3 mg)/日となる。血液中の NAD 値が 22 nmol/mL を与える時のナイ

アシン当量摂取量を EAR とすると、70 μmol (8.6 mg)/日となる。このときのエネルギー摂取量は 2,000 kcal であるので、前者をとれば 6.2 mg/1,000 kcal が、後者をとれば 4.3 mg/1,000 kcal が EAR となる。ただし、これらの値となる血液中 NAD 値がナイアシンの欠乏との関連がどのようになっているかは、現在では不明である。

EAR ではなく、適正摂取量 (Adequate intake; AI) であるか否かを判断する材料としては、柴田ら⁷³⁻⁷⁴⁾が調べた健常人のデータでは、ナイアシン当量摂取量の 60%程度が尿中に MNA, 2-Py, 4-Py として排泄されていることから、この数値であれば、対象者のナイアシン当量摂取量は AI 以上であると判断できると考える。

ヒトを用いたナイアシンの必要量に関する研究は 1950 年代にアメリカ合衆国で行われた。Goldsmith ら⁷⁵⁾は 31~54 歳の白人女性 3 名に 7.9 mgNE (ナイアシン 4.7 mg, トリプトファン 190 mg) となる低ナイアシン・低トリプトファン食を長期間与えたところ、50 日目以降でペラグラ症を発症した。この時点における尿への MNA 排泄量は 0.5~0.6 mg/日、尿への 2-Py 排泄量は検出限界以下であった (表 13)。一方、ニコチンアミド 0.67 mg を添加した食事 (8.5 mgNE) を与えた 36 歳白人女性、9.5 mgNE (ナイアシン 5.7 mg, トリプトファン 230 mg) の食事を与えた 25 歳白人女性にはペラグラ症の兆候は認められず、MNA 排泄量は 0.9~1.1 mg/日であった。その後、低ナイアシン食摂取と MNA 排泄量との関連に関する報告は Goldsmith ら⁷⁶⁾、Horwitt ら⁷⁷⁾、Jacob ら⁷⁸⁾によって行われた。これらの報告より、ペラグラ発症の指標となる MNA 排泄量は 1 mg/日であると考えられてい

る。これらの報告を基に摂取ナイアシン当量と MNA 排泄量との関係をプロットすると、両者は高い相関を示す (図 9)。米国では、この相関を基に MNA 排泄量が 1.0 mg/日となるナイアシン摂取量を計算している (表 14)。これによると、4 つの報告の平均値は 11.6 ± 3.9 mgNE/日あるいは 4.8 mgNE/1,000 kcal である。

3-2. 1~69 歳の推定平均必要量および推奨量

上記の実験から算出された値は、日本人を被験者としたものではないが、欠乏実験を行うことは不可能であること、およびこの米国におけるこれらの研究は信頼度が高い。そこで、日本人に適用するために、エネルギー当たりの値に換算したものを使用することにした。したがって、外挿の方法は基本方針 (科学的根拠のある年齢区分のデータを基にして、体表面積比を用いて外挿する) と異なる。すなわち、4.8 mgNE/1,000 kcal を 1 歳~69 歳の EAR とした。RDA は基本方針にしたがい、 $4.8 \times 1.2 = 5.8$ mg/1,000 kcal とした。各年齢層への外挿は、この 1,000 kcal の値に身体活動レベル II の推定エネルギー必要量を掛けて求めた。

なお、生体利用率に関することであるが、この 4.8 mgNE/1,000 kcal という値は、生物系の食事を投与した実験から求めたものであり、遊離型のニコチンアミドを投与して求めたものではないので、生体利用率をすでに考慮した値である。

3-3. データのない年齢区分への外挿方法の検討

必要量はエネルギー当たりで示すので、外挿方法の基本的な方針である体表面積当たりの外挿方法は使用しない。推定エネルギー

必要量をかけて算定する。

4. 70 歳以上

高齢者のナイアシン栄養状態を調べた柴田ら⁷⁹⁾(1994年)の結果がある。調査対象は、61歳から96歳の計73名である。男性が22名、女性が51名である。彼らの一人一日当たりのエネルギー、タンパク質、トリプトファン、ナイアシン、ナイアシン当量摂取量を表15に示した。

これらの値は、女子学生と比較して、決して低い値ではなかった。さらに、高齢者のスポット尿を採取し、ニコチンアミド、MNA、2-Py および 4-Py 排泄量を調べ、女子学生と比較した。その結果を表16と表17に示した。

これらの尿中排泄量の各指標も、2-Py / 4-Py 排泄量比を除いて、女子学生と高齢者との間には有意な差異は認められなかった。しかし、2-Py / 4-Py 排泄量比が高齢者において若年者よりも低いということは、加齢によって4-Py 生成酵素活性が低下していることを意味している可能性もある。ちなみに、ラットでは、この酵素活性は、体調が悪化すると鋭敏に低下する⁸⁰⁾。

73~74歳の男女計61名について全血中のNAD (41.3 ± 15.9 nmo/mL) および NADP (12.4 ± 1.8 nmol/mL) 含量を測定した。20歳前後の学生の値はNADが35nmol/mL程度、NADPが10 nmol/mL程度であることから、高齢者の血液中のナイアシン補酵素レベルが高齢者において低い値を示さないことが明らかとなった。NAD / NADP 比は 3.3 ± 1.6 であった。この値は学生の値と同じであった。特徴としては、NADの値において分布が非常に広いということであった⁸¹⁾。

1~69歳の項目で説明したように、4.8 mgNE/1,000 kcal を EAR とした。RDA は基本

方針にしたがい、 $4.8 \times 1.2 = 5.8$ mg/1000 kcal とした。

代謝能力の低下を補うための付加量は算定しなかった。

5. 妊婦の付加量

妊婦の付加量を、要因加算法で算定するデータはないので、ナイアシンがエネルギー要求量に応じて増大するという代謝特性と、1~69歳の推奨量が5.8 mgNE/1,000 kcal とエネルギー付加量に基づいて算定するのが適切である。ところが、妊婦では、トリプトファン→ナイアシン転換率が、非妊娠時に比べて増大³⁰⁾することにより、付加量をまかなっている。したがって、付加量を算定する必要はない。

6. 授乳婦の付加量

高くなったトリプトファン→ナイアシン転換率は、出産後、速やかに非妊娠時の値に戻る³⁰⁾。したがって、授乳婦には泌乳量を補う量の付加が必要である。授乳婦の付加量を、(泌乳量 × 栄養素濃度) ÷ 相対生体利用率から算定した。相対生体利用率は60%とした⁶⁹⁾。

C. UL の設定に関するデータ

ナイアシンの強化食品やサプリメントとしては、ニコチン酸、あるいはニコチンアミドが通常使用されている。

ニコチンアミドはI型糖尿病患者への、ニコチン酸は高脂血症患者への治療薬として大量投与された報告が複数ある。主な報告を表18、19にまとめた。大量投与により、消化器系(消化不良、ひどい下痢、便秘)や肝臓に障害(肝機能低下、劇症肝炎)を与えた例が報告されている。これらをまとめた論文¹⁹⁾および関連する論文²⁰⁻²²⁾から、ニコチンアミドのNOAELを25 mg/kg 体重、ニコチン酸

の NOAEL を 6.25 mg/kg 体重とした。この NOAEL は成人における大量摂取データを基に策定された値であるが、慢性摂取によるデータではないことから、UF を 5 とし、成人のニコチンアミドの上限量を 5 mg/kg 体重、ニコチン酸の上限量を 1.25 mg/kg 体重とした。

なお、ニコチン酸摂取による軽度の皮膚発赤作用は一過性のものであり、健康上悪影響をおよぼすものではないことから、上限量を設定する指標とはしなかった。

D. 生体利用率

ナイアシンは生細胞内では主に補酵素型の NAD (P) として存在するが、食品として摂取するときには NAD (P) が分解され、動物性食品ではニコチンアミド、植物性食品ではニコチン酸として存在する。食品中に NAD (P) が残っていたとしても消化時にニコチンアミドに分解される。ニコチンアミド、ニコチン酸は小腸で受動拡散によって吸収される (図 10)。

遊離のニコチンアミド、ニコチン酸はほとんど全てを利用することができる。穀類ではほとんどのニコチン酸はタンパク質と結合したナイアシノーゲンあるいは糖質と結合したナイアシチンとして存在している。この結合型ナイアシンは難消化性であるため、ヒトでは結合型ナイアシンの 30%しか利用することができない⁹³⁾。ナイアシンの吸収率について検討した報告では、摂取ナイアシンの約 10~15%が糞便に排泄される⁹⁴⁾。一般的な日本人の食事では穀物由来のナイアシンは約 20%であり、穀物中のナイアシンはそのほとんどが結合型ナイアシンで 30%しか利用できないことを考えると、糞便に排泄されたナイアシンは穀物由来であると考えられる。

また、日本人が一般的な食事をしていればナイアシン供給源の約 50%はトリプトファン由来であることから、摂取ナイアシン当量に占める穀物中の結合型ナイアシンの量は 10%以下となる。実際に 1 日に食する食事中的ナイアシンの生体利用率を遊離型のニコチンアミドと比較すると、その生体利用率は約 60%であった⁶⁹⁾。

E. 調理・加工処理における損失

ニコチン酸、ニコチンアミドは水、特に熱水にはきわめて溶けやすいため、煮物料理をすると煮汁中に 70%ものニコチン酸あるいはニコチンアミドが移行する⁹⁵⁾。また、肉類を空揚げすると、20~40%程度のニコチンアミドが油中に移行する⁹⁶⁾。

F. 活用

1. 血液

自由な食事をしているときの女子学生 145 名の全血 1 mL 当たりの NAD (NAD⁺ + NADH) 含量の度数分布図を図 11 に示した⁷²⁾。平均値 ±SD は 34.7 ± 7.0 nmol/mL であった⁷²⁾。

図 11 に自由な食事をしている時の女子学生 86 名の NADP (NADP⁺ + NADPH) 含量の度数分布図を示した。全血中の濃度 (平均値 ±SD) は 10.2 ± 2.4 nmol/mL であった⁷²⁾。

なお、血清中の NAD 含量は 9.3 ± 2.2 nmol/mL (n = 22), NADP は 0.6 ± 0.2 nmol/mL (n = 22)であった⁹⁷⁾。

女子学生の全血 1 mL 当たりに含まれるニコチンアミドおよびその関連化合物含量を測定した結果がある⁹⁸⁾。その結果によれば、ヒトの全血中には総ニコチンアミドとして、61.8 ± 5.9 nmol/mL (平均値 ±SD, n = 19),

NAD が 30.4 ± 2.3 nmol/mL, NADP が 10.7 ± 0.8 nmol/mL, 遊離ニコチンアミドが 20.7 ± 6.0 nmol/mL 含まれていた。MNA, 2-Py および 4-Py は検出限界以下あるいは、痕跡程度であった。

2. 尿

ヒトにおいては、尿中にニコチンアミドおよびニコチン酸はほとんど排泄されず、異化代謝産物の MNA, 2-Py および 4-Py が排泄される⁹⁹⁾。他の哺乳動物で報告されている異化代謝産物の排泄量は検出限界あるいは痕跡適度である。したがって、ヒトでは、MNA, 2-Py および 4-Py を測定すれば、生体全体のナイアシン代謝を知ることができる。ニコチンアミドが若干量尿中に排泄されるが、この量は不可避ニコチンアミド量ともいふべきもので、ナイアシン栄養を全く反映していない。

表 20 に食事を自由摂取させた時の女子学生の 1 日尿中に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py, およびそれらの値から計算された値をまとめて示した⁷³⁾。ナイアシン当量摂取量の平均値は 168.5 μmol , すなわち 20.55 mg であり、3 つの異化代謝産物の合計排泄量の平均値は 98 μmol , すなわちニコチンアミドとして 11.96 mg であった。したがって、摂取したナイアシン当量の 58% が尿中に排泄されていた。(2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量比の平均値は 2.4, 2-Py / 4-Py 排泄量比の平均値は 8.6 であった。

ペラグラ患者ではこの排泄量比が 1 以下になることが報告されている¹⁰⁰⁾。ヒトにおける実験で、実験食から一つの必須アミノ酸を除去したものを与えると、MNA 排泄量が完全食投与時と比較して顕著に増大することが報告されている¹⁰⁰⁾。

表 21 にナイアシン当量摂取量と尿中に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py, (2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量比との相関関係を調べた結果を示した⁷³⁾。相関関係はナイアシン当量摂取量と MNA との間では非常に弱かったが、2-Py と 4-Py との間には $r = 0.5$ 程度の相関係数で有意な関係が認められた。これは、2-Py および 4-Py を 1 日尿当たりで表した時でも、クレアチニン当たりで表した時でも同じであった。(2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量比との関係は有意ではあったが、2-Py および 4-Py との関係よりも低い関係であった。したがって、尿中の値では 2-Py および 4-Py を測定することが、ナイアシン当量摂取量の指標となる。ちなみに 2-Py と 4-Py は HPLC を用いて同時定量できる。

自由摂取時の女子学生にニコチンアミドを朝食後 50 mg, 昼食後 50 mg, 夕食後 50 mg 服用させると、服用前と比較して顕著に MNA, 2-Py, 4-Py 排泄量は増大した(表 22)⁹⁹⁾。服用した量が 150 mg ($1,230$ μmol), 尿中に排泄された量が 863 μmol であった。したがって、服用したニコチンアミドの 63% が尿中に排泄されたことになる。ちなみに、ニコチンアミドを 150 mg 服用させても尿中にはニコチンアミドは排泄されなかった。つまり、体内で異化代謝を受けたニコチンアミドのみが MNA, 2-Py あるいは 4-Py として尿中に排泄されていることがわかった。2-Py / 4-Py 比はニコチンアミドを服用させても変動は見られなかったが、(2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量比は有意に高くなった。ニコチンアミドの服用で栄養状態が改善されたのか、とも考えられる。

21 名の男子学生を被験者として、7 名ずつ 3 群にわけ、ビタミン負荷実験を 40 週間にわ

たって行った¹⁰¹⁾。I 群には毎朝 1 回朝食後、総合ビタミン剤（組成は表 23）を 4 錠（常用量の 2 倍でニコチンアミドを 150 mg 含む）、II 群には同剤を 2 錠（常用量でニコチンアミドを 75 mg 含む）とプラセボを 2 錠、III 群にはプラセボを 4 錠服用させた。実験期間中の食事は各自自由に摂取させた。定期的に 1 日尿を集め、MNA、2-Py および 4-Py を測定した。ちなみに、ニコチンアミドの排泄はすべての群において、検出限界以下であった。I 群の服用前の MNA、2-Py および 4-Py の排泄量の平均値 \pm SD は、 $36.5 \pm 13.8 \mu\text{mol/日}$ 、 $48.4 \pm 14.9 \mu\text{mol/日}$ 、 $7.6 \pm 2.1 \mu\text{mol/日}$ であった。服用を開始すると、直ちにこれらの値は顕著に増大したが、服用期間による際は一元配置の分散分析によれば有意ではなかった。服用期間中の各値の平均値は MNA が $339 \mu\text{mol/日}$ 、2-Py が $402 \mu\text{mol/日}$ 、4-Py が $57.0 \mu\text{mol/日}$ であった。服用を 40 週間行い、服用中止 1 週間後の尿中の値を測定したが、すべて服用前の値に戻っていた。このビタミン剤に含まれているニコチンアミドの量は 150 mg ($1,230 \mu\text{mol}$) である。服用によって増大した量は $705 \mu\text{mol}$ である。この量は服用したニコチンアミドの 58% に相当する。2-Py / 4-Py (7~8) および (2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量比 (約 2) は服用によって変動しなかった。II 群の服用前の 1 日尿当たりの MNA、2-Py および 4-Py の排泄量の平均値 \pm SD は、 $39.7 \pm 22.5 \mu\text{mol/日}$ 、 $48.8 \pm 28.8 \mu\text{mol/日}$ 、 $7.7 \pm 5.6 \mu\text{mol/日}$ であった。I 群と同様に、服用を開始すると、直ちにこれらの値は顕著に増大したが、服用期間による際は一元配置の分散分析によれば有意ではなかった。服用期間中の各値の平均値は MNA が $175.8 \mu\text{mol/日}$ 、2-Py が $225.9 \mu\text{mol/日}$ 、4-Py が $31.8 \mu\text{mol/日}$ であった。服用

を 40 週間行い、服用中止 1 週間後の尿中の値を測定したが、すべて服用前の値に戻っていた。このビタミン剤に含まれているニコチンアミドの量は 75 mg ($615 \mu\text{mol}$) である。服用により増大した量は $337 \mu\text{mol/日}$ である。この量は服用したニコチンアミドの 55% に相当する。2-Py / 4-Py および (2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量比は服用によって変動しなかった。III 群はプラセボ群である。これらの値は実験期間を通じてほぼ一定に維持され、季節による変動は認められなかった。全期間にわたる平均値 \pm SD 値は、MNA が $47.6 \pm 16.1 \mu\text{mol/日}$ 、2-Py が $61.6 \pm 26.2 \mu\text{mol/日}$ 、4-Py が $8.8 \pm 4.0 \mu\text{mol/日}$ であった。2-Py/4-Py および (2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量比は実験期間中一定に維持された。

尿中に排泄されるニコチンアミドがナイアシン栄養の指標とにならないことは、Moyer ら¹⁰²⁾、Miller ら¹⁰³⁾、も述べている。

3. 糞中⁹⁴⁾

女子学生 (21 ± 1 歳) に規定食を与え、4 日間ごとの糞を一まとめとして 2 回採取し、ナイアシン量を分析した⁹⁴⁾。4 日間のナイアシン当量摂取量は、各回ともに 122.8 mg である。その結果、1 回目に採取した糞中のナイアシン量は 7.4 mg 、2 回目では 9.6 mg であった。したがって、1 回目では摂取ナイアシン当量の 6.1% が、2 回目では摂取ナイアシン当量の 7.8% が糞中に見出された。一方、4 日間のナイアシン摂取量は、各回ともに 62.5 mg である。このトリプトファン由来のナイアシンを含まないナイアシンのみの摂取量と比較すると、1 回目は 11.8% の、2 回目は 15.4% のナイアシンが糞中に排泄されていた。トリプトファン由来のナイアシンは肝臓中で産生されるので、糞中に見出されたナイアシン

は食事中の既成のナイアシンのみが関与するものと考え、摂取ナイアシンの 10～15%は吸収されていないものと判断した。

G. 健康危機情報

特記する情報なし

H. 研究発表

1. 発表論文

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許予定

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

J. 引用文献

1. Horwitt MK, Harper AE, Henderson LM.

Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalent. *Am J Clin Nutr* (1981) 34, 423-7.

2. 村田希久, 本岡和美. ヒトにおけるトリプトファンのナイアシンへの変換量. *栄養と食糧* (1980) 33, 399-406.

3. 井戸田正, 菅原牧裕, 矢賀部隆史, 佐藤則文, 前田忠男. 最近の日本人乳組成に関する全国調査 (第十報) —水溶性ビタミン含量について—. *日本小児栄養消化器病学会雑誌* (1996) 10, 11-20.

4. Fukuwatari T, Ohta M, Kimura N, Sasaki R,

Shibata K. Conversion ratio of tryptophan to niacin in Japanese women fed a purified diet conforming to the Japanese Dietary Reference Intakes. *J Nutr Sci Vitaminol* (2004) 50, 385-91.

5. Fukuwatari T, Shibata K. Effect of nicotinamide administration on the tryptophan-nicotinamide pathway in humans. *Int J Vitam Nutr Res* (2007) 77, 255-62.

6. 柴田克己. トリプトファン→ナイアシン転換率に及ぼすタンパク質・アミノ酸, 脂質, 糖質の影響. *ビタミン* (1996) 70, 369-82.

7. Shibata K, Hayakawa T, Taguchi H, Iwai K. Regulation of pyridine nucleotide coenzyme metabolism. *Adv Exp Med Biol* (1991) 294, 207-18.

8. Gopalan C, Srikanta SG. Leucine and pellagra. *Lancet* (1960) 275, 954-57.

9. Shibata K, Taniguchi I, Onodera M. Effect of adding branched-chain amino acids to a nicotinic acid-free, low-protein diet on the conversion ratio of tryptophan to nicotinamide in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (1994) 58, 970-1.

10. Rose DP. Excretion of xanthurenic acid in urine of women taking progesterone-oestrogen preparations. *Nature* (1966) 210, 196-7.

11. Shibata K, Kondo T. Effects of progesterone and estrone on the conversion of tryptophan in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (1993) 57, 1890-3.

12. Shibata K, Mushiage M, Kondo T, Hayakawa T, Suge H. Effects of vitamin B6

- deficiency on the conversion ratio of tryptophan to niacin. *Biosci Biotechnol Biochem* (1995) 59, 2060-3.
13. Shibata K, Toda S. Effects of sex hormones on the metabolism of tryptophan to niacin in male rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (1997) 61, 1200-2.
 14. Henderson LM, Weinstock IM, Ramasarma GB. Effect of deficiency of B vitamins on the metabolism of tryptophan by the rats. *J Boil Chem* (1951) 189, 19-29.
 15. 柴田克己. リボフラビン欠乏ラットのニコチンアミド異化代謝. *ビタミン* (1990) 64, 589-95.
 16. Harper AE, Monson WJ, Arata DA, Benson DA, Elvehjem CA. Influence of various carbohydrates on the utilization of low protein rations by the white rat. *J Nutr* (1953) 51, 523-37.
 17. 柴田克己, 橋本智恵, 小野寺学子. ナイアシン欠乏低タンパク質食投与時の飼料中の炭水化物源の違いが幼若ラットの成長に及ぼす影響. *帝国学園紀要* (1991) 17, 1-11.
 18. Shibata K, Onodera M. Changes in the conversion rate of tryptophan-nicotinamide according to dietary fat and protein levels. *Biosci Biotechnol Biochem* (1992) 56, 1104-8.
 19. 柴田克己. トリプトファン-ナイアシン転換率に及ぼすタンパク質, アミノ酸, 脂質, 糖質の影響. *ビタミン* (1996) 70, 369-82.
 20. Shibata K, Ishikawa A, Kondo T. Effects of dietary pyrazinamide on the metabolism of tryptophan to niacin in streptozotocin-diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (1997) 61, 1679-83.
 21. 真田宏夫. トリプトファン-ナイアシン代謝のホルモンと栄養素による変動. *ビタミン* (1987) 61, 549-62.
 22. Shibata K, Toda S. Effect of thyroxine on the conversion ratio of tryptophan to nicotinamide in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (1994) 58, 1757-62.
 23. Shibata K. Effect of adrenalin on the conversion ratio of tryptophan to niacin in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (1995) 59, 2127-9.
 24. Shibata K. Effects of pyrazinamide on tryptophan-niacin conversion in rats. *Agric Biol Chem* (1990) 54, 2463-4.
 25. Fukuwatari T, Sugimoto E, Shibata K. Growth-promoting activity of pyrazinoic acid, a putative compound of antituberculosis drug pyrazinamide, in niacin-deficient rats through the inhibition of ACMSD activity. *Biosci Biotechnol Biochem* (2002) 66, 1435-41.
 26. Shibata K, Kondo T, Marugami M, Umezawa C. Increased conversion ratio of tryptophan to niacin by the administration of clofibrate, a hypolipidemic drug, to rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (1996) 60, 1455-9.
 27. Shibata K, Fukuwatari T, Sugimoto E. Increased conversion ratio of tryptophan to niacin by dietary di-n-butylphthalate. *J Nutr Sci Vitaminol* (2001) 47, 262-6.
 28. Fukuwatari T, Suzuki Y, Sugimoto E, Shibata K. Elucidation of the toxic mechanism of the plasticizers, phthalic acid

- esters, putative endocrine disruptors: Effects of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate on the metabolism of tryptophan to niacin in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (2002) 66, 705-10.
29. Fukuwatari T, Suzuki Y, Sugimoto E, Shibata K. Identification of a toxic mechanism of the plasticizers, phthalic acid esters, which are putative endocrine disruptors: Time-dependent increase in quinolinic acid and its metabolites in rats fed di (2-ethylhexyl) phthalate. *Biosci Biotechnol Biochem* (2002) 66, 2687-91.
 30. Fukuwatari T, Murakami M, Ohta M, Kimura N, Jin-no Y, Sasaki R, Shibata K. Changes in the Urinary Excretion of the Metabolites of the Tryptophan-Niacin Pathway during Pregnancy in Japanese Women and Rats. *J Nutr Sci Vitaminol* (2004) 50, 392-8.
 31. Shibata K, Taguchi H, Nishitani H, Okumura K, Matsushita M, Yamazaki H. End product inhibition of the activity of nicotinamide phosphoribosyltransferase from various tissues of rats by NAD. *Agric Biol Chem* (1989) 53, 2283-4.
 32. Hoshino J, Kühne U, Kröger H. Methylation of nicotinamide in rat liver cytosol and its correlation with hepatocellular proliferation. *Biochim Biophys Acta* (1982) 719, 518-26.
 33. Shibata K, Murata K. Blood NAD as an index of niacin nutrition. *Nutr Int* (1986) 2, 177-81.
 34. Glock GE, McLean O. Levels of oxidized and reduced diphosphopyridine nucleotide and triphosphopyridine nucleotide in animal tissues. *Biochem J* (1955) 61, 388-90.
 35. Shibata K, Matsuo H. Non-uniform decrease of nicotinamide in various tissues of rats fed on a niacin-free and tryptophan-limited diet. *Agric Biol Chem* (1987) 51, 3429-30.
 36. Shibata K, Tanaka K. Simple measurement of blood NADP and blood levels of NAD and NADP in humans. *Agric Biol Chem* (1986) 50, 2941-2.
 37. 柴田克己, 岩井和夫. NADP 定量方法の改良と女子学生の血液中の NADP 値の訂正. *ビタミン* (1990) 64, 193-6.
 38. Shibata K, Hayakawa T, Iwai K. Tissue distribution of the enzymes concerned with the biosynthesis of NAD in rats. *Agric Biol Chem* (1986) 50, 3037-41.
 39. 柴田克己, 田口寛, 榊原義之. 種々の哺乳動物の尿中ナイアシン及びその代謝産物の比較. *ビタミン* (1989) 63, 369-72.
 40. Shibata K, Kakehi H, Matsuo H. Niacin catabolism in rodents. *J Nutr Sci Vitaminol* (1990) 36, 87-98.
 41. Nakagawa I, Takahashi T, Suzuki T, Kobayashi K. Amino acid requirements of children: Minimal needs of threonine, valine and phenylalanine based on nitrogen balance method. *J Nutr* (1962) 77, 61-8.
 42. Shibata K, Shiotani M, Onodera M, Suzuki T. Changes in nicotinamide metabolism by one amino acid deficiency. (I) Threonine-, tryptophan-, aspartic acid-, lysine-, leucine-, or methionine-free diet. *Biosci Biotechnol Biochem* (1992) 56, 783-7.
 43. Shibata K, Onodera M, Suzuki T. Changes in nicotinamide metabolism by one amino

- acid deficiency. (II) Isoleucine-, phenylalanine-, valine-, arginine-, or histidine-free diet. *Biosci Biotechnol Biochem* (1992) 56, 1670.
44. Shibata K, Matsuo H. Effect of supplementing low protein diets with the limiting amino acids on the excretion of *N*¹-methylnicotinamide and its pyridones in rats. *J Nutr* (1989) 119, 896-901.
 45. Shibata K, Matsuo H. Effect of dietary tryptophan levels on the urinary excretion of nicotinamide and its metabolites in rats fed a niacin-free diet or a constant total protein level. *J Nutr* (1990) 120, 1191-7.
 46. Shibata K, Ebina Y. Effect of adding methionine and threonine to a protein-free diet on the metabolism of nicotinamide. *Biosci Biotechnol Biochem* (1993) 57, 1541-4.
 47. Shibata K, Shimada H, Kondo T. Effects of feeding tryptophan-limiting diets on the conversion ratio of tryptophan to niacin in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (1996) 60, 1660-6.
 48. Prinsloo JG, Du Plessis JP, Kruger H, De Lange DJ, De Villiers LS. Protein nutrition status in childhood pellagra. Evaluation of nicotinic acid status and creatinine excretion. *Am J Clin Nutr* (1968) 21, 98-106.
 49. Keul V, Kaeppli F, Ghosh C, Krebs T, Robinson JA, Retey J. Identification of the prosthetic group of urocanase. The mode of its reaction with sodium borohydride and of its photochemical reactivation. *J Biol Chem* (1979) 254, 843-51.
 50. Shibata K, Nishioka Y, Kawada, T, Fushiki T, Sugimoto E. High-performance liquid chromatographic measurement of urocanic acid isomers and their ratios in naturally light-exposed skin and naturally shielded skin. *J Chromatogr* (1997) 695, 434-8.
 51. Shibata K, Fukuwatari T, Zushi A, Sugimoto E. Effect of dietary histidine content on the change in content of skin urocanic acid isomers in hairless mice irradiated with ultraviolet B. *Biosci Biotechnol Biochem* (2001) 65, 1415-8.
 52. ADP-ribosylation reactions. *Biology and Medicines* edited by Hayaishi O, Ueda K. Academic Press, New York (1982).
 53. Enomoto K, Gill DM. Cholera toxin activation of adenylate cyclase. Roles of nucleoside triphosphates and a macromolecular factor in the ADP ribosylation of the GTP-dependent regulatory component. *J Biol Chem* (1980) 255, 1252-8.
 54. Lee HC. Mechanism of calcium signaling by cyclic ADP-ribose and NAADP. *Physiology Reviews* (1997) 77, 1133-64.
 55. Fouts PJ, Helmer OM, Lepkovsky S, Jukes TH. Treatment of human pellagra with nicotinic acid. *Proc Soc Expl Biol Med* (1937) 37, 405-7.
 56. Schwarcz R, Whetsell WO Jr, Mangan RM. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science* (1983) 219, 316-8.
 57. Kohler C, Okuno E, Flood PR, Schwarcz R. Quinolinic acid phosphoribosyltransferase: preferential glial localization in the rat brain visualized by immunocytochemistry. *Proc*

- Natl Acad Sci USA* (1987) 84, 3491-5.
58. Shibata K, Matsuo H. Comparison between the metabolic fate of physiological amount of dietary nicotinic acid and nicotinamide in rats. *Agric Biol Chem* (1990) 54, 223-4.
59. The Coronary Drug Project Research Group, Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *J Am Med Assoc* (1975) 231, 360-81.
60. Dulin WE, Wyse BW, Kalamazoo MS. Studies on the ability of compounds to block the diabetogenic activity of streptozotocin. *Diabetes* (1969) 18, 459-66.
61. Shibata K. Tryptophan-NAD metabolism in streptozotocin diabetic rats. *Agric Biol Chem* (1988) 52, 1993-8.
62. Chang AY. On the mechanism for the depression of liver NAD by streptozotocin. *Biochim Biophys Acta* (1972) 261, 77-84.
63. Hoffer A, Osmond H. Nicotinamide adenine dinucleotide in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* (1968) 114, 915-7.
64. Hoffer A. LSD-induced psychosis and vitamin B₃. *Am J Psychiatry* (1972) 128, 1155.
65. Hoffer A. Use of nicotinic acid and / or nicotinamide in high doses to treat schizophrenia. *Can J Pschiatr Nutr* (1966) 7, 5-6.
66. Kimura N, Fukuwatari T, Sasaki R, Shibata K. The necessity of niacin in rats fed on a high protein diet. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* (2005) 69, 273-9.
67. 渡辺敏明, 谷口歩美, 庄子佳文子, 稲熊隆博, 福井徹, 渡辺文雄, 宮本恵美, 橋詰直孝, 佐々木晶子, 戸谷誠之, 西牟田守, 柴田克己. 日本人の母乳中の水溶性ビタミン含量についての検討. *ビタミン* (2005) 79, 573-81.
68. 柴田克己, 遠藤美佳, 山内麻衣子, 廣瀬潤子, 福渡努. 母乳中の水溶性ビタミン含量の測定試料の調製方法と日本人の母乳中 (0~5 か月) の水溶性ビタミン含量の分布. *日本栄養・食糧学会誌* (2009) 62, 印刷中.
69. 福渡努, 柴田克己. 遊離型ビタミンに対する食事の B 群ビタミンの相対利用率. *日本家政学雑誌* (2008) 59, 403-10.
70. 厚生省. 第六次改定日本人の栄養所要量—食事摂取基準—, 第六次改定日本人の栄養所要量策定検討会報告書. 東京, 1999.
71. Shibata K, Matsuo H. Effects of gradually increasing levels on nicotinamide in a niacin-free and tryptophan-limited diet on the blood NAD levels and the urinary excretion of nicotinamide metabolites in rats. *Agric Biol Chem* (1989) 53, 1333-6.
72. Shibata K. Blood pyridine nucleotide levels reflect niacin equivalent intake in humans. *J Clin Biochem Nutr* (1987) 3, 37-45.
73. Shibata K, Matsuo H. Correlation between niacin equivalent intake and urinary excretion of its metabolites, N¹-methylnicotinamide, N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide, and N¹-methyl-4-pyridone-3-carboxamide, in humans consuming a self-selected food. *Am J Clin Nutr* (1989) 50, 114-9.
74. 柴田克己, 松尾弘子. 女子学生にニコチンアミド投与後の血中 NAD, NADP 値並

- びにニコチンアミド異化代謝産物の尿中排泄量の変動. *ビタミン* (1989) 64, 301-6.
75. Goldsmith GA, Sarett HP, Register UD, Gibbens J. Studies on niacin requirement in man 1. Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan. *J Clin Invest* (1952) 31, 533-42.
76. Goldsmith GA, Rosenthal HL, Bibbens J, Unglaub WG. Studies on niacin requirement in man. 2. Requirement on wheat and corn diets low in tryptophan. *J Nutr* (1955) 56, 371-86.
77. Horwitt MK, Harvey CG, Rothwell WS, Cutler JL, Haffron D. Tryptophan-niacin relationships in man: Studies with diets deficient in riboflavin and niacin, together with observations on the excretion of nitrogen and niacin metabolites. *J Nutr* (1956) 60, 1-43.
78. Jacob RA, Swendseid ME, McKee PW, Fu C, Clemens RC. Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: Urinary and blood levels of niacin metabolites. *J Nutr* (1989) 119, 591-8.
79. 柴田克己, 真田宏夫, 湯山駿介, 鈴木健. ナイアシン代謝産物排泄量からみた高齢者におけるナイアシン栄養の評価. *ビタミン* (1994) 68, 365-72.
80. Shibata K. Effects of ethanol feeding and growth on the tryptophan-niacin metabolism in rats. *Agric Biol Chem* (1990) 54, 2953-9.
81. 和田英子, 福渡努, 佐々木隆造, 西牟田守, 宮崎秀夫, 花田信弘, 柴田克己. 高齢者の血液中NAD (H) およびNADP (H) 含量. *ビタミン* (2006) 80, 125-7.
82. Vague P, Vialettes B, Lassmann-Vague V, Vallo JJ. Nicotinamide may extend remission phase in insulin-dependent diabetes. *Lancet* (1987) 329, 619-620.
83. Mendola G, Casamitjana R, Gomis R. Effect of nicotinamide therapy upon B-cell function in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* (1989) 32, 160-2.
84. Chase HP, Butler-Simon N, Garg S, McDuffie M, Hoops SL, O'Brien D. A trial of nicotinamide in newly diagnosed patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* (1990) 33, 444-6.
85. Pozzilli P, Visalli N, Signore A, Baroni MG, Buzzetti R, Cavallo MG, Boccuni ML, Fava D, Gragnoli C, Andreani D, Lucentini L, Matteoli MC, Crino A, Cicconetti CA, Teodonio C, Paci F, Amoretti R, Pisano L, Pennafina MG, Santopadre G, Marozzi G, Multari G, Suppa MA, Caqmpa L, De Mattia GC, Cassone Faldetta M, Marietti G, Perrone F, Greco AV, Ghirlanda G. Double blind trial of nicotinamide in recent-onset IDDM (the IMDIAB III study). *Diabetologia* (1995) 38, 848.
86. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, Heinze E, Haastert B, Giani G, Kolb H. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study : an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. *Diabetes* (1998) 47, 980-4.
87. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* (1975) 231, 360-81.
88. Knopp RH, Ginsberg J, Albers JJ, Hoff C, Ogilvie JT, Warnick GR, Burrows E,

- Retzlaff B, Poole M. Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism* (1985) 34, 642-50.
89. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR. Adverse ocular effects associated with niacin therapy. *Br J Ophthalmol* (1995) 79, 54-6.
90. Rader JJ, Calvert RJ, Hathcock JN. Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. *Am J Med* (1992) 92, 77-81.
91. Winter SL, Boyer JL. Hepatic toxicity from large doses of vitamin B₃ (nicotinamide). *N Engl J Med* (1973) 289, 1180-2.
92. McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchilli VM. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA* (1994) 271, 672-7.
93. Carter EG, Carpenter KJ. The bioavailability for humans of bound niacin from wheat bran. *Am. J Clin Nutr* (1982) 36, 855-61.
94. 岡本秀己, 西牟田守, 児玉直子, 福渡努, 柴田克己. ヒトにおける汗および糞中へのナイアシン排泄量. *ビタミン* (2002) 76, 461-68.
95. 宮本悌次郎, 守田久子, 伊丹磨智子. 調理によるニコチン酸の溶出に関する研究. *栄養と食糧* (1956) 9, 143-5.
96. 柴田克己. 素揚げによるニコチンアミドの損失. *日本家政学会誌* (1991) 42, 423-6.
97. 柴田克己, 小野寺学子. ヒト血清中の NAD 及び NADP 値並びに全血中のセロトニン値. *帝国学園紀要* (1990) 16, 1-8.
98. 柴田克己, 松尾弘子. ヒト血液中の NAD, NADP 及びその関連化合物含量, ビタミン (1989) 63, 569-72.
99. 柴田克己, 松尾弘子. 女子学生にニコチンアミド投与後の血中 NAD, NADP 値並びにニコチンアミド異化代謝産物の尿中排泄量の変動. *ビタミン* (1989) 64, 301-6.
100. Prinsloo JG, Du Plessis JP, Kruger H, De Lange DJ, De Villiers LS. Protein nutrition status in childhood pellagra. Evaluation of nicotinic acid status and creatinine excretion. *Am J Clin Nutr* (1968) 21, 98-106.
101. 柴田克己, 小野寺学子, 島田俊一, 安田和人. ニコチンアミドを総合ビタミン剤として長期間投与時のニコチンアミド代謝の変動ならびにその有効性. *ビタミン* (1992) 66, 309-14.
102. Moyer EZ, Goldsmith GA, Miller ON, Miller J. Metabolic patterns in preadolescent children. VII. Intake of niacin and tryptophan and excretion of niacin or tryptophan metabolites. *J Nutr* (1963) 79, 423-30.
103. Miller J, Abernathy RP. Metabolic patterns in preadolescent children. XIV. Excretion of niacin or tryptophan metabolites by girls fed controlled diets supplemented with nicotinamide. *J Nutr* (1965) 86, 309-12.

表1. トリプトファン→ニコチンアミド転換率を求める実験¹⁾

トリプトファン付加量 (mg)	297 mg
ナイアシン代謝産物排泄量の増加	23.8 μ mol (2.92 mg)
トリプトファン由来のニコチンアミド合成量 (mg)	5.12 mg
mg トリプトファン/mg ナイアシン	58

表2. トリプトファン→ニコチンアミド転換率を求める実験²⁾

被験者	ニコチン酸 1mg 摂取当 たりのニコチンアミド代謝 産物排泄量 (μ mol)	トリプトファン 1mg 摂取 当たりのニコチンアミド 代謝産物排泄量 (μ mol)	ニコチン酸 1mg に相当す るトリプトファン量 (mg)
A	5.38	0.308	17.5
		0.203	26.5
		0.268	20.1
B	2.89	0.082	35.0
		0.121	23.8
		0.045	64.4
C	3.86	0.067	58.0
		0.068	57.1
		0.071	54.5
D	3.95	0.102	38.7
		0.057	69.1
		0.055	72.5

表 3. ニコチンアミド → NMN → NAD⁺ 経路の酵素活性の臓器分布⁷⁾

臓器	NamPRT (nmol/hr/g wet weight)	NMN AT (nmol/hr/g wet weight)	経路の有無
肝臓	102 ± 11	6352 ± 236	有
腎臓	21 ± 1	4179 ± 494	有
小腸	1	1153 ± 243	有
脾臓	16	2378 ± 355	有
心臓	14	485 ± 29	有
脳	9	1522 ± 15	有
精巣	10 + 1	412 ± 55	有
骨筋肉	21	255 ± 65	有
肺	10	1235 ± 159	有
すい臓	2	1899 ± 173	有

NamPRT = nicotinamide phosphoribosyltransferase. 肝臓, 腎臓, 精巣は 4 匹のラットの平均値 ± SEM である. 他は 4 匹のラットの臓器をひとまとめにして測定した値である.

NMN AT = nicotinamide adenyltransferase, 5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 4. ニコチン酸 → NaMN → NaAD → NAD⁺ 経路の酵素活性の臓器分布⁷⁾

臓器	NPRT (nmol/hr/g wet weight)	NaMN AT (nmol/hr/g wet weight)	NAD ⁺ synthetase (nmol/hr/g wet weight)	経路の有無
肝臓	102 ± 11	6352 ± 236	590 ± 62	有
腎臓	70 ± 2	4179 ± 494	262 ± 22	有
小腸	N.D.	1153 ± 243	N.D.	無
脾臓	N.D.	2378 ± 355	170 ± 23	無
心臓	11 + 1	485 ± 29	N.D.	無
脳	N.D.	1522 ± 15	N.D.	無
精巣	N.D.	412 ± 55	N.D.	無
骨筋肉	N.D.	255 ± 65	N.D.	無
肺	N.D.	1235 ± 159	N.D.	無
すい臓	15 ± 2	1899 ± 173	N.D.	無

NaMN = nicotinic acid mononucleotide, NaAD = nicotinic acid adenine dinucleotide, NPRT = nicotinic acid phosphoribosyltransferase, NaMN AT = nicotinic acid mononucleotide adenyltransferase. 5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 5. キノリン酸 → NaMN → NaAD → NAD⁺ 経路の酵素活性の臓器分布⁷⁾

臓器	QPRT (nmol/hr/g wet weight)	NaMN AT (nmol/hr/g wet weight)	NAD ⁺ synthetase (nmol/hr/g wet weight)	経路の有無
肝臓	352 ± 18	6352 ± 236	590 ± 62	有
腎臓	193 ± 12	4179 ± 494	262 ± 22	有
小腸	N.D.	1153 ± 243	N.D.	無
脾臓	N.D.	2378 ± 355	170 ± 23	無
心臓	N.D.	485 ± 29	N.D.	無
脳	N.D.	1522 ± 15	N.D.	無
精巣	N.D.	412 ± 55	N.D.	無
骨筋肉	N.D.	255 ± 65	N.D.	無
肺	N.D.	1235 ± 159	N.D.	無
すい臓	N.D.	1899 ± 173	N.D.	無

NaMN = nicotinic acid mononucleotide, NaAD = nicotinic acid adenine dinucleotide,

QPRT = quinolinic acid phosphoribosyltransferase, NaMN AT = nicotinic acid mononucleotide adenylyltransferase. 5匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 6. Nicotinamidase 活性の臓器分布⁷⁾

臓器	Nicotinamidase (nmol/hr/g wet weight)
肝臓	13 ± 3
腎臓	N.D.
小腸	18 ± 2
脾臓	N.D.
心臓	N.D.
脳	N.D.
精巣	N.D.
骨筋肉	N.D.
肺	N.D.
すい臓	N.D.

5匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 7. NAD⁺による NamPRT 活性の阻害³¹⁾

臓器	相対 NamPRT 活性 (%)	
	+ 0.2 mM NAD ⁺	+ 1.0 mM NAD ⁺
肝臓	97	52
腎臓	79	41
小腸	58	22
心臓	62	27
脳	75	16
精巣	70	2
骨筋肉	7	5
肺	96	52
すい臓	87	55
胃	75	50

5 匹のラットの平均値である.

表 8. 種々の臓器の NAD (NAD⁺ + NADH), NADP (NADP⁺ + NADPH) 含量^{33,34)}と総ニコチンアミド含量³⁵⁾

臓器	NAD (nmol/g wet weight)	NADP (nmol/g wet weight)	総ニコチンアミド (nmol/g wet weight)
肝臓	613 ± 11	348 ± 13	1259 ± 42
腎臓	578 ± 28	78 ± 12	1061 ± 34
小腸	205 ± 23	—	453 ± 15
脾臓	135 ± 10	16.1	504 ± 13
心臓	728 ± 26	—	1047 ± 16
脳	254 ± 26	10.8	457 ± 13
精巣	244 ± 5	—	241 ± 6
骨筋肉	574 ± 19	—	677 ± 14
肺	88 ± 11	36.3	391 ± 22
すい臓	233 ± 9	16.1	352 ± 16
血液	85 ± 3 (nmol/mL)	13.0 ± 0.6 (nmol/mL)	136 ± 5 (nmol/mL)

5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 9. ヒト血液中の NAD (NAD⁺ + NADH)³⁶⁾および NADP (NADP⁺ + NADPH)³⁷⁾含量

臓器	NAD (nmol/ml of whole blood)	NADP (nmol/ml of whole blood)
血液	35.5±7.0	10.7 ± 0.8

自由食事摂取の女子学生の平均値 ± SD (n = 214) である.

表 10. NMT, 2-Py-forming MNA oxidase および 4-Py-forming MNA oxidase 活性の臓器分布

臓器	NMT (nmol/hr/g wet weight)	2-Py-forming MNA oxidase (nmol/hr/g wet weight)	4-Py-forming MNA oxidase (nmol/hr/g wet weight)
肝臓	282 ± 23	647 ± 34	3285 ± 324
腎臓	77 ± 3	71 ± 9	239 ± 7
小腸	N.D.	N.D.	N.D.
脾臓	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	N.D.	N.D.	N.D.
脳	N.D.	N.D.	N.D.
精巣	N.D.	N.D.	N.D.
骨筋肉	N.D.	N.D.	N.D.
肺	N.D.	N.D.	N.D.
すい臓	N.D.	N.D.	N.D.

NMT = nicotinamide methyltransferase, 2-Py = N1-methyl-2-pyridone-5-carboxamide,
4-Py = N1-methyl-4-pyridone-3-carboxamide. 5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 11. 日本人の母乳中のナイアシン含量³⁾

分娩後の日数	3~5	6~10	11~15	16~30	31~60	61~120	121~240	241~482
濃度 (mg/L)	0.7	1.2	2.4	2.6	2.3	1.9	1.8	1.7

表 12. 母乳中のナイアシン含量の比較

	ナイアシン含量 (mg/L)	備考
井戸田ら ³⁾	2.3	1~2 か月乳
	1.9	2~4 か月乳
五訂増補日本食品標準成分表	2.0	成熟乳
渡辺ら ⁶⁷⁾	2.3	1~2 か月乳
	2.1	3~6 か月乳
柴田ら ⁶⁸⁾	1.5	0~5 か月乳

表 13. Goldsmith ら⁷⁵⁾の実験における尿中 MNA 排泄量

被験者	摂取ナイアシン当量 (mg NE/日)	摂取期間 (日)	MNA 排泄量 (mg/日)	ペラグラ症の症状
A	9.5	95	1.1	兆候みられず
B	7.9	81	0.6	50 日目以降に発症
C	7.9	135	0.5	50 日目以降に発症
D	7.9	114	0.5	50 日目以降に発症
E	8.5	121	0.9	兆候みられず

A, E: Nam 添加食. B, C, D: 低ナイアシン, Trp 食.

表 14. 米国のナイアシン DRI 策定に用いたナイアシン摂取量と MNA 排泄量に関する実験結果のまとめ

Reference	Subjects	Regimen	NE intake calculated to result in MNA excretion of 1.0 mg/d Mean \pm SD (CV%)
Goldsmith et al., 1952	5 females, 25-54 y	Four fed a corn-based diet low in niacin and Trp (7.7 mf of NEs) and one fed a wheat-based diet (9.5 mf of NEs) for up to 135 d. Supplemented with nicotinamide or Trp.	12.6 \pm 3.0 (23%) or = 6.8 mg of NEs / 1000 kcal
Goldsmith et al., 1955	3 females, 26-60 y	Fed wheat-based diet low in niacin and Trp (8.3 mg of NEs) for up to 80 d. Supplemented with nicotinamide	10.9 \pm 0.9 (8%) or = 5.8 mg of NEs / 1000 kcal
Horwitt et al., 1956	14 male mental patients, 30-65 y	Fed three ordinary food diets low in niacin and Trp in a series of studies for up to 87 wk. Supplemented with nicotinamide or Trp to provide 9012 mg/d of NEs.	11.5 \pm 4.5 (39%) or = 4.9 mg of NEs / 1000 kcal
Jacob et al., 1989	7 males, 23-39 y	Gelatin-based diet of ordinary foods fed over 11 wk with varying ratios of Trp and nicotinamide to provide 6 or 10 mg/d of NEs (and varying leucine)	11.3 \pm 4.6 (41%) or = 4.4 mg of NEs / 1000 kcal
Average of the four studies, two with females and two with males, on low-niacin diet (6-12 mg/d of NEs) for 4-24 wk.			11.6 \pm 3.9 (34%) or = 4.8 mg of NEs / 1000 kcal

表 15. 高齢者の一人一日当たりのエネルギー, タンパク質, トリプトファン, ナイアシン, ナイアシン当量摂取量⁷⁹⁾

	1 日目	2 日目	3 日目	平均値 ± SD
エネルギー(kcal)	1744	1598	1604	1649 ± 83
総タンパク質 (g)	68.3	68.3	69.3	68.6 ± 0.5
動物性タンパク質 (g)	36.2	30.2	39.3	35.2 ± 4.7
植物性タンパク質 (g)	32.1	38.1	30.0	33.4 ± 4.2
動物性タンパク質由来の Trp(mg)	506.8	422.8	550.2	493.3 ± 64.8
植物タンパク質由来の Trp (mg)	321.0	381.0	300.0	334.0 ± 42.0
総 Trp (mg)	827.8	803.8	850.2	827.3 ± 23.2
ナイアシン (mg)	13.5	11.0	17.2	13.9 ± 3.1
Trp 由来のナイアシン (mg)	13.8	13.4	14.2	13.8 ± 0.4
ナイアシン当量 (mgNE)	27.3	24.4	31.4	27.7 ± 3.5

表 16. 高齢者と若年者とのニコチンアミド代謝産物排泄量の比較⁷⁹⁾

被検者	年齢	人数	クレアチニン (mmol/ml)	MNA (nmol/μmol creatinine)	2-Py (nmol/μmol creatinine)	4-Py (nmol/μmol creatinine)	Sum (nmol/μmol creatinine)
高齢者							
男性	75±7.4	22	6.99±2.74	2.41±0.94	5.57±0.74	0.97±0.41	8.95±3.43
A地区	75±6.6	7	5.91±2.62	2.55±1.39	5.71±3.43	1.08±0.65	9.34±5.41
B地区	69±5.1	5	7.25±3.82	2.80±0.85	6.00±1.30	0.99±0.21	9.80±2.08
C地区	77±8.0	10	7.62±2.27	1.86±0.73	5.26±1.63	0.89±0.27	8.12±2.39
女性	72±7.7	51	6.76±3.85	3.36±1.72	6.58±3.74	1.01±0.49	10.96±5.32
A地区	70±4.8	16	6.90±3.21	2.94±1.52	6.17±4.29	0.96±0.51	10.07±5.77
B地区	69±6.3	28	6.46±3.78	3.66±1.77	6.98±3.27	1.11±0.46	11.75±4.72
C地区	86±5.4	7	8.11±5.65	3.34±1.98	6.16±4.55	0.82±0.52	10.45±6.76
若年者							
青年女子 ¹	20—22	69	8.71±2.13	3.40±1.32	6.55±3.12	0.78±0.43	10.89±4.29
青年女子 ²	20—22	26	8.50±1.83	2.99±1.72	7.00±3.04	0.90±0.43	10.89±4.90

値は平均値±SDで表した。

¹ 24時間尿を用いての測定値：柴田克己・松尾弘子：帝国学園紀要, No. 13, 1-9 (1987) より引用。

² 24時間尿を用いての測定値：柴田克己・松尾紀子・岩井和夫：ビタミン, 62, 343-348 (1988) より引用。

表 17. 高齢者と若年者にニコチンアミド代謝産物排泄量比, 2-Py / 4-Py および(2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量比の比較⁷⁹⁾

被検者	年齢	人数	2-Py/4-Py	(2-Py+4-Py)/MNA
高齢者				
男性	75±7.4	22	5.78±0.74 ^a	2.79±0.66
A地区	75±6.6	7	5.29±0.57	2.71±0.62
B地区	69±5.1	5	6.08±0.63	2.62±0.66
C地区	77±8.0	10	5.91±0.80	2.93±0.72
女性	72±7.7	51	6.15±1.06 ^a	2.45±1.22
A地区	70±4.8	16	5.63±0.93	2.50±1.04
B地区	69±6.3	28	6.22±1.00	2.49±1.34
C地区	86±5.4	7	6.83±1.12	2.13±1.25
若年者				
青年女子	20—22	69	9.11±1.30 ^b	2.27±0.85
青年女子	20—22	26	7.61±1.23 ^c	2.80±0.59

値は平均値±SD で表した。同じ列で異なる添え字は統計学的に $p < 0.01$ で有意差が認められたことを示す。

表 18. ニコチンアミド大量投与に関する報告

	被験者	投与量	投与期間	悪影響
Vague <i>et al.</i> ⁸²⁾	I 型糖尿病患者 16 名, 平均年齢 22.1 歳	3000 mg/d	6 か月	なし
Mendola <i>et al.</i> ⁸³⁾	I 型糖尿病患者 20 名, 平均年齢 18.3 歳	1000 mg/d	45 日	なし
Chase <i>et al.</i> ⁸⁴⁾	I 型糖尿病患者 35 名, 6～18 歳	100 mg/age/d (最大 1500 mg/d)	12 か月	なし
Pozzilli <i>et al.</i> ⁸⁵⁾	I 型糖尿病患者 56 名, 5～35 歳	25 mg/kg 体重/d	12 か月	なし
Lampeter <i>et al.</i> ⁸⁶⁾	I 型糖尿病ハイリスク の小児 35 名	1200 mg/m ² /d	平均 2.1 年 (最大 3.8 年)	なし

表 19. ニコチン酸大量投与に関する報告

	被験者	投与量	投与期間	悪影響
The Coronary Drug Project ⁸⁷⁾	冠状動脈性心臓疾患患者 1119 名	3000 mg/d	5 年	急性痛風性関節炎, 消化管, 尿路など
Knopp <i>et al.</i> ⁸⁸⁾	高脂血症患者 71 名	1000~3000 mg/d	6 か月	消化管, 皮膚
Fraunfelder <i>et al.</i> ⁸⁹⁾	高脂血症患者 102 名	3000~8000 mg/d	—	視力障害, 乾燥性角膜炎, 黄斑浮腫

表 20. 食事を自由摂取させた時の女子学生の 1 日尿中に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py およびそれらの値から計算された値⁹⁹⁾

Compounds	Values
NE intake ($\mu\text{mol/d}$)	168.5 \pm 43.6 (78.1–293.4)
Creatinine (mmol/d)	8.7 \pm 1.8 (5.8–14.7)
MNA	
($\mu\text{mol/d}$)	31.1 \pm 12.3 (11.9–66.9)
($\mu\text{mol/mmol creatinine}$)	3.7 \pm 1.4 (1.1–8.0)
2-py	
($\mu\text{mol/d}$)	59.8 \pm 26.5 (18.0–136.3)
($\mu\text{mol/mmol creatinine}$)	7.0 \pm 3.0 (1.9–14.4)
4-py	
($\mu\text{mol/d}$)	7.1 \pm 3.3 (2.4–15.8)
($\mu\text{mol/mmol creatinine}$)	0.8 \pm 0.4 (0.3–1.7)
Excretion ratio of 2-py plus 4-py to MNA	2.4 \pm 0.7 (0.6–4.3)
Excretion ratio of 2-py to 4-py	8.6 \pm 1.3 (3.9–14.7)

* $\bar{x} \pm \text{SD}$; $n = 84$. The numbers in parentheses are the minimum to maximum values. NE, niacin equivalent; MNA, N'-methylnicotinamide; 2-py, N'-methyl-2-pyridone-5-carboxamide; and 4-py, N'-methyl-4-pyridone-3-carboxamide.

表 21. ナイアシン当量摂取量と尿中に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py, (2-Py + 4-Py) / MNA 排泄量比との相関関係⁷³⁾

x	y	Regression line	r	p
NE intake (μmol/d)	MNA (μmol/d)	$y = (0.065 \pm 0.061)x + (20.196 \pm 10.665)$	0.229	<0.05
NE intake (μmol/d)	2-py (μmol/d)	$y = (0.277 \pm 0.112)x + (13.690 \pm 19.267)$	0.486	<0.001
NE intake (μmol/d)	4-py (μmol/d)	$y = (0.039 \pm 0.014)x + (0.508 \pm 2.451)$	0.529	<0.001
NE intake (μmol/d)	MNA (μmol/mmol creatinine)	$y = (0.002 \pm 0.018)x + (3.675 \pm 3.042)$	0.023	NS
NE intake (μmol/d)	2-py (μmol/mmol creatinine)	$y = (0.030 \pm 0.013)x + (2.008 \pm 2.234)$	0.458	<0.001
NE intake (μmol/d)	4-py (μmol/mmol creatinine)	$y = (0.004 \pm 0.002)x + (0.092 \pm 0.273)$	0.535	<0.001
NE intake (μmol/d)	Ratio of 2-py plus 4-py to MNA	$y = (0.006 \pm 0.004)x + (1.188 \pm 0.614)$	0.368	<0.01

* n = 84. See Table 1 legend for explanation of abbreviations.

表 22. ニコチンアミドを服用前後の尿中に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py 量⁹⁹⁾

名前	MNA		2-Pyr		4-Pyr		Total*		2-Pyr/4-Pyr		(2-Pyr+4-Pyr)/MNA	
	(前)	(後)	(前)	(後)	(前)	(後)	(前)	(後)	(前)	(後)	(前)	(後)
H.M.	37.2	184.6	55.3	621.3	7.4	95.9	99.9	901.8	7.47	6.48	1.69	3.89
A.K.	36.6	191.5	59.9	517.3	8.6	57.2	105.1	766.1	6.97	9.04	1.87	3.00
C.H.	28.0	199.3	49.3	513.7	5.5	61.6	82.8	774.6	8.96	8.34	1.96	2.89
Y.M.	40.4	169.0	46.5	580.5	6.1	74.8	93.0	824.3	7.62	7.76	1.30	3.88
M.M.	15.2	190.1	40.7	593.2	6.2	110.4	62.1	893.7	6.56	5.37	3.09	3.70
Y.T.	27.0	231.1	45.7	566.8	6.5	82.4	79.2	880.3	7.03	6.88	1.93	2.81
S.M.	40.3	273.6	77.2	686.1	11.3	92.6	128.8	1052.3	6.83	7.41	2.20	2.85
M.S.	21.7	245.1	21.7	502.4	2.7	65.8	46.1	813.3	8.04	7.64	1.12	2.32
平均値	30.8	210.5	49.5	572.7	6.8	80.1	87.1	863.3	7.44	7.37	1.90	3.17
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
SD	9.3	35.6	16.0	62.4	2.5	18.6	25.8	92.4	0.78	1.13	0.60	0.58

各排泄量の値は μmol/1 日尿で示した。

* MNA+2-Pyr+4-Pyr

「前」は、何も処置をせずに 1 日尿を集め、MNA, 2-Pyr 及び 4-Pyr 排泄量を測定した。

「後」は、50 mg の NiA-NH₂ を朝食後、昼食後及び夕食後の計 3 回服用させた時の 1 日尿を集め、MNA, 2-Pyr 及び 4-Pyr 排泄量を測定した。

表 23. 総合ビタミン剤の組成 (1錠当たり) ¹⁰¹⁾

ビタミン	量
パルミチン酸レチノール	1,000IU (ビタミンA)
エルゴカルシフェロール	100 IU
フルスルチアミン塩酸塩	5.45 mg
リボフラビン	3.5 mg
塩酸ピリドキシン	4.5 mg
ニコチン酸アミド	37.5 mg
シアノコバラミン	6.5µg
アスコルビン酸	125 mg
酢酸トコフェロール	5 mg
パントテン酸カルシウム	15 mg
沈降性炭酸カルシウム	40.75 mg
無水リン酸水素カルシウム	42.5 mg
炭酸マグネシウム	60.1 mg

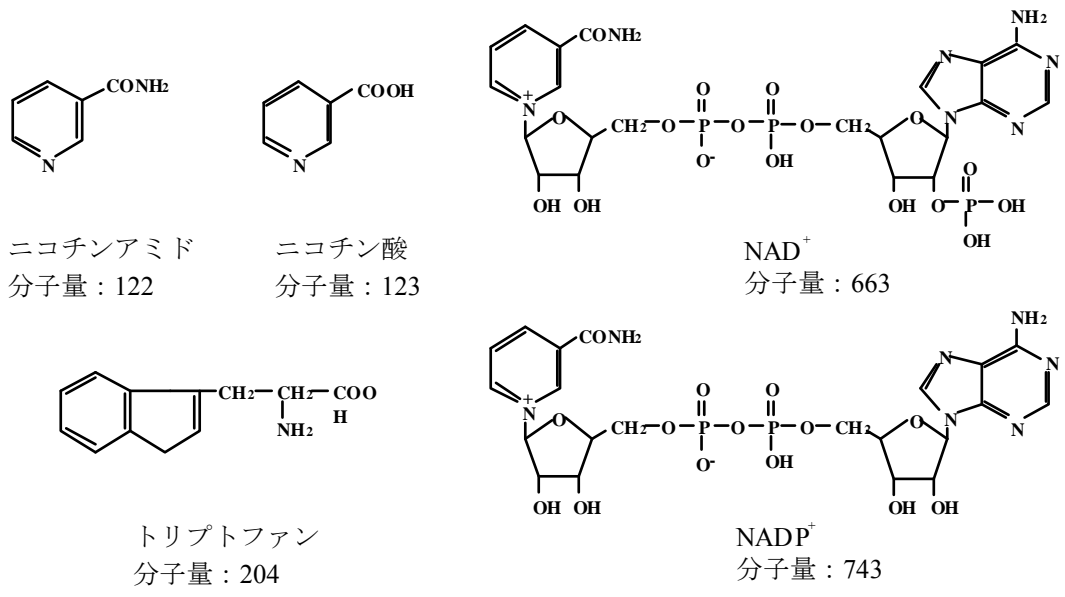


図1. ニコチンアミド，ニコチン酸，トリプトファン，NAD⁺，NADP⁺の構造および分子量

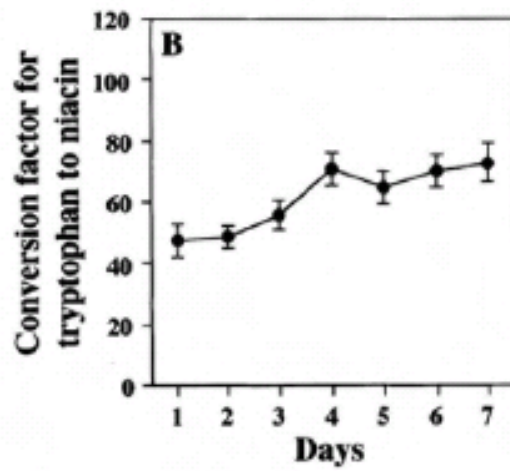


図2. 日本人女子学生を被験者とした時のトリプトファン→ニコチンアミド転換率⁴⁾

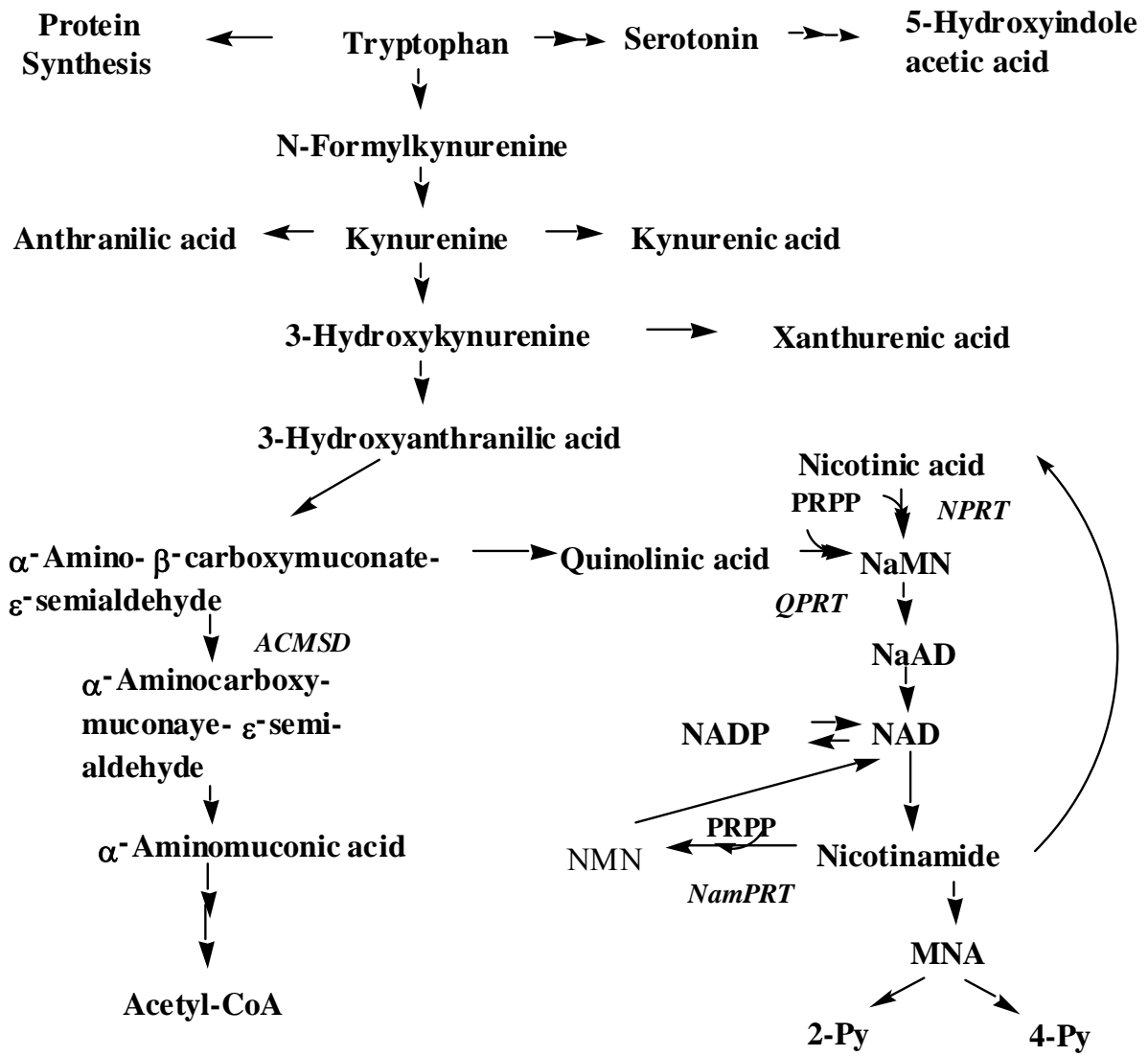
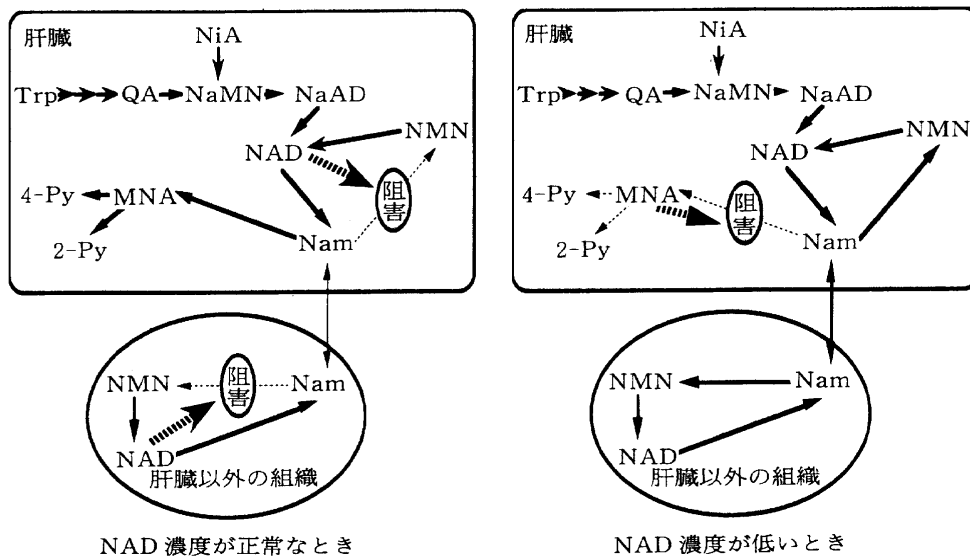


図 3. NAD 生合成経路の概略



Trp: トリプトファン, QA: キノリン酸, NiA: ニコチン酸, NaMN: ニコチン酸モノヌクレオチド, NaAD: ニコチン酸アデニンジヌクレオチド, NMN: ニコチンアミドモノヌクレオチド, Nam: ニコチンアミド, MNA: *N*¹-メチルニコチンアミド, 2-Py: *N*¹-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド, 4-Py: *N*¹-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド.

図 4. NAD⁺濃度を一定に維持する機構

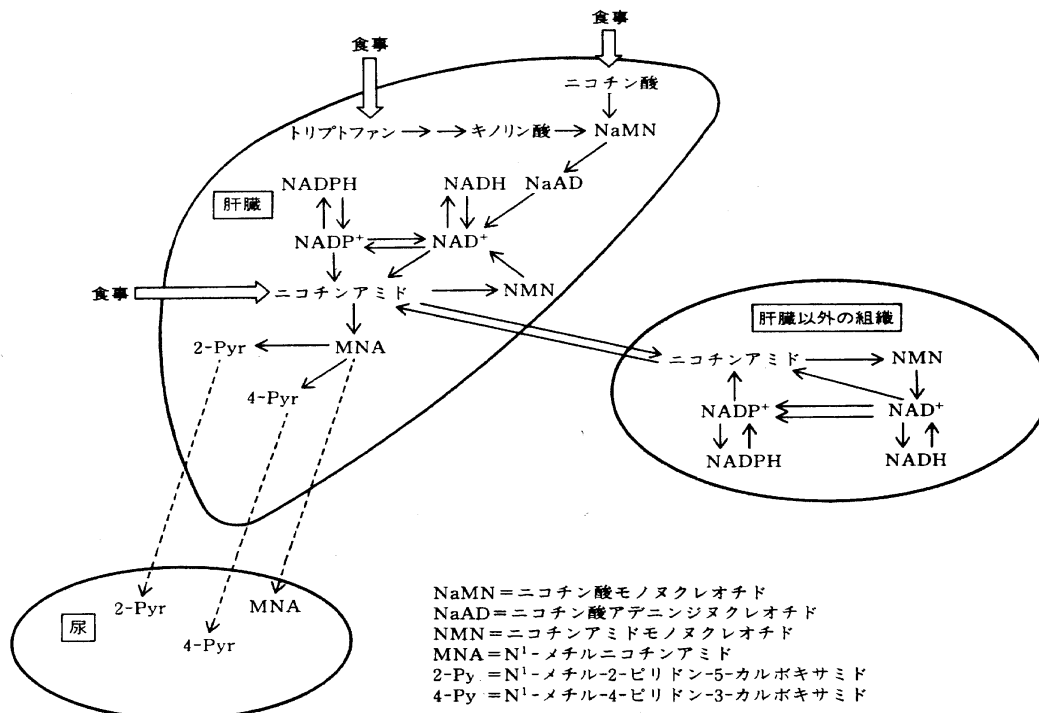


図 5. ナイアシン代謝

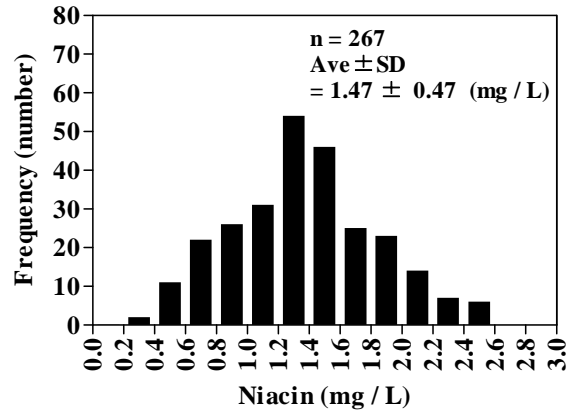


図6. 母乳中のナイアシン含量の分布図⁶⁸⁾

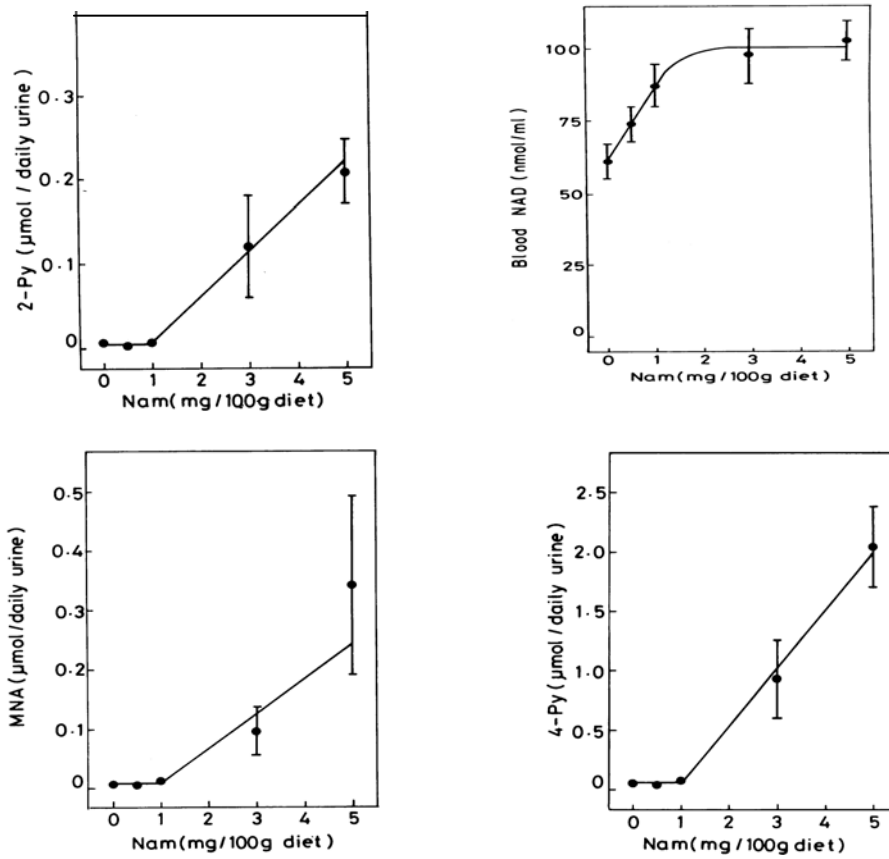


図7. 飼料中のニコチンアミド含量と血液中のNADと尿中へのMNA, 2-Pyおよび4-Py排泄量との関係⁷¹⁾

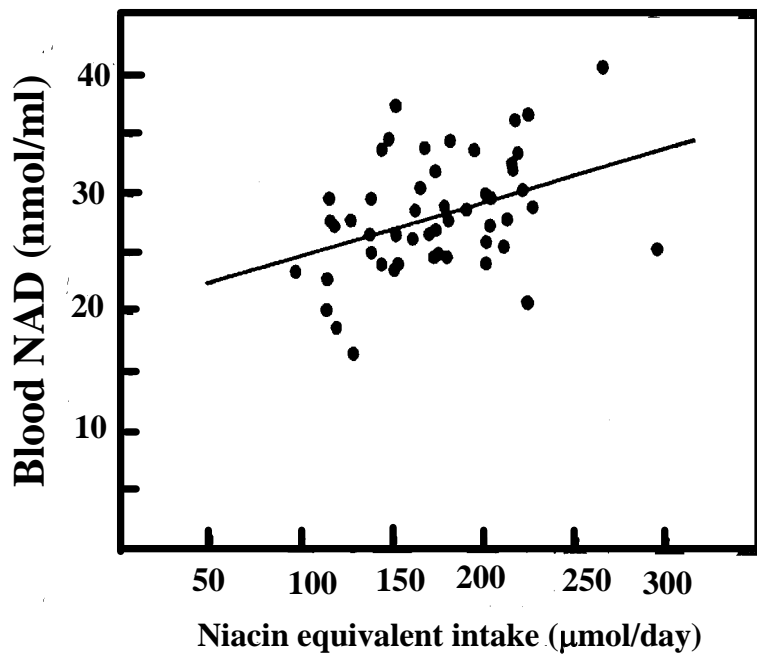


図 8. ナイアシン当量摂取量と血液中の NAD 含量との関係⁷²⁾

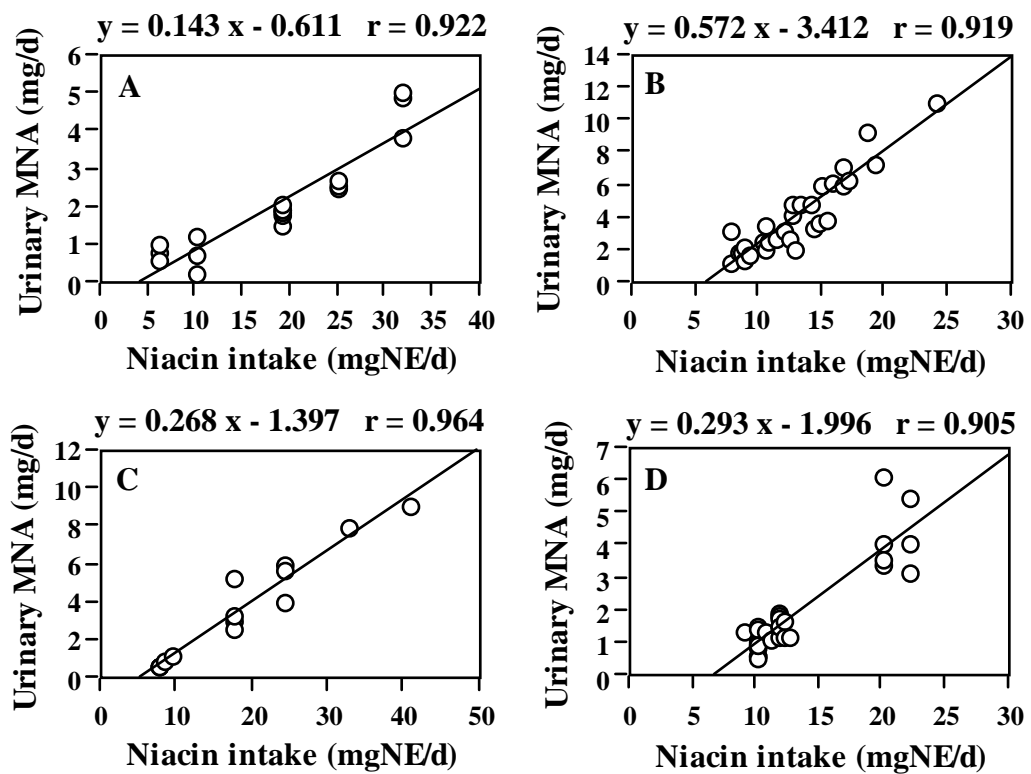


図 9. ナイアシン摂取量と尿中 MNA 排泄量との関係

Goldsmith ら⁷⁵⁾ (A), Goldsmith ら⁷⁶⁾ (B), Horwitt ら⁷⁷⁾ (C), Jacob ら⁷⁸⁾ (D) の報告を基に作成した。

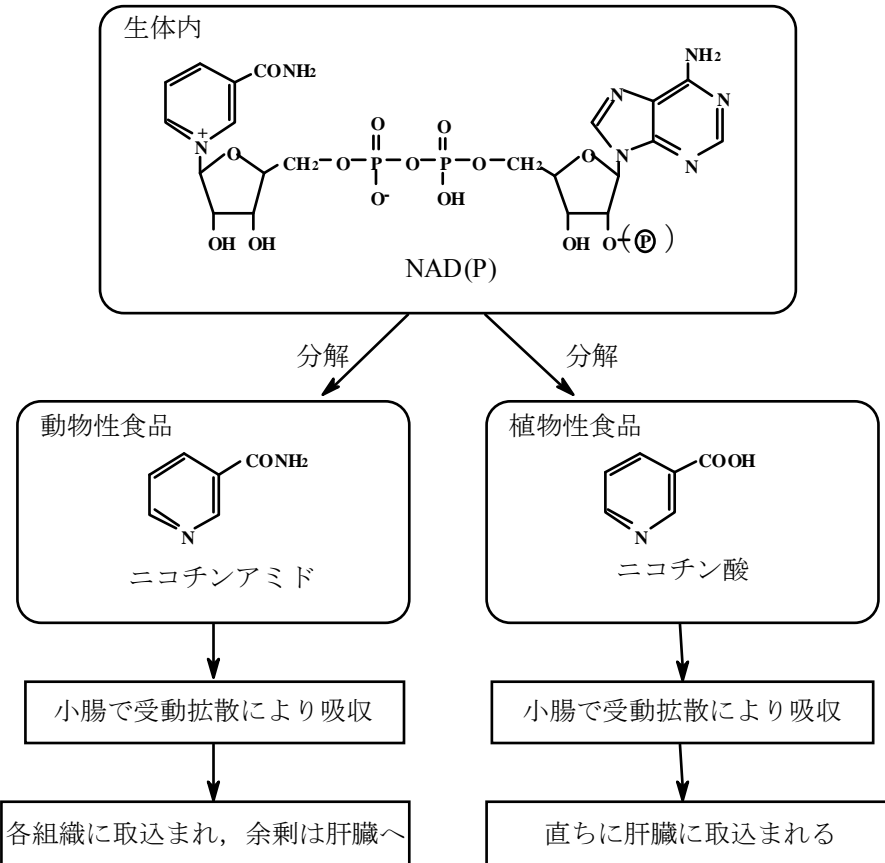


図 10. ナイアシンの消化・吸収

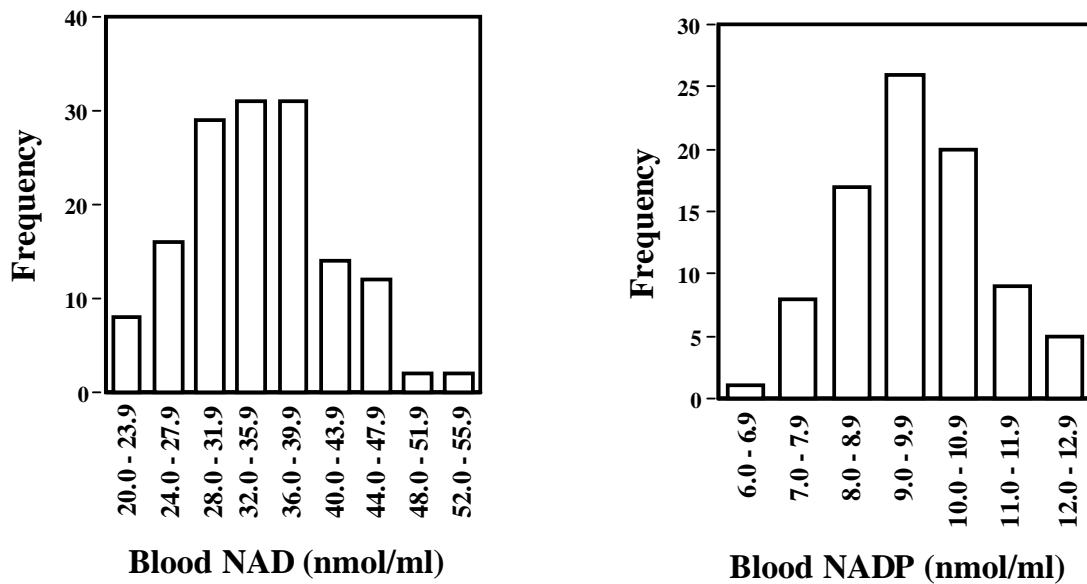


図 11. NAD (NAD⁺ + NADH) 含量および NADP (NADP⁺ + NADPH) 含量の度数分布図⁷²⁾