

してきたニコチンアミド代謝とその調節機構、核内での Sir2 とニコチンアミダーゼの反応機構の推測を紹介する。

図3は、ラットをエネルギー制限下で飼育した時の体重の変化を示したものである。全く飼料を与えないと、10日間ほどで死亡する。成熟ラットでは自由摂取群の2/3程度の制限で体重が一定に維持される。この2/3に食事を制限(体重が一定に維持される量)するとニコチンアミダーゼ活性が自由摂取群に比して、有意に高くなることを見いだした(図4)。また、ニコチンアミドを代謝する酵素であるニコチンアミドメチルトランスフェラーゼ活性も有意に高くなることを見いだした(図5)。ほ乳動物でも食事制限(成熟ラットの体重が一定に維持される量程度の制限)で、ニコチンアミドの異化代謝が促進されることが明らかとなった。

事実として、ヒストンのアセチル化にはアセチル-CoAが必要、脱アセチル化にはNAD⁺が必要、しかし脱アセ

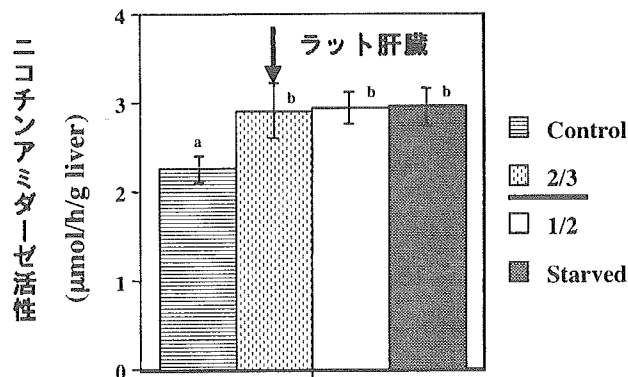


図4. エネルギー制限がラット肝臓のニコチンアミダーゼ活性におよぼす影響。値は平均値 ± SEM (n=5)で示した。異なる添え字は、Tukeyの多重比較試験で(p<0.05)で有意差が認められたことを示す。

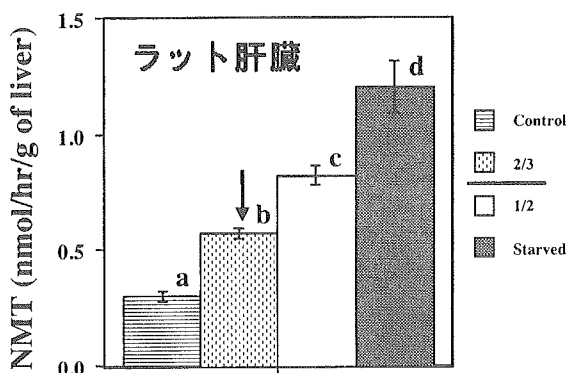


図5. エネルギー制限がラット肝臓のニコチンアミドメチルトランスフェラーゼ活性におよぼす影響。値は平均値 ± SEM (n=5)で示した。異なる添え字は、Tukeyの多重比較試験で(p<0.05)で有意差が認められたことを示す。

チル化反応はニコチンアミドによって阻害される。ニコチンアミドはNAD⁺の前駆体である、一方で、NAD⁺が行った脱アセチル化をじゃまする。非常に奥が深い栄養素である。これ以降は将来のことであるが、ニコチンアミドの代謝とパントテン酸の代謝、この二つのB群ビタミンはエネルギー代謝と深く関わることをふまえ、年齢区分による最適PFC比(タンパク質:脂肪:炭水化物エネルギー比)を調べ、その上で年齢区分による適正なニコチンアミドの必要量とパントテン酸の必要量との関係を明らかにし、最終的に老化を抑制できる適正なB群ビタミン必要量にせまりたい。

最後に、結論が飛躍しているが、成熟後は、その体重を維持できるように食事量(エネルギー量)をコントロールすることが、老化を抑制し寿命を延ばすことに良いと思われた。では、B群ビタミンの摂取量はこうしたら良いかであるが、中年以降(40~50歳以上)では、仕事量も増え、緊張する仕事も増えるので、単位時間当たりの代謝が亢進する。このような時にはB群ビタミンの必要量が瞬間的に高まる。このような有難のために体内のB群ビタミンを飽和させておくことが重要なるのではと考えている。女子学生を被検者としたデータ(20歳ぐらいの女子での飽和摂取量)はすでにビタミンB研究委員会(第396回)で報告したが、中高年を被検者とした実験を今後は是非行いたい。

おわりに

エネルギー制限や適度な刺激による寿命の延長は、酵母では*PNC1* (nicotinamidaseをコードする遺伝子)の発現を高めることを介して起こることが明らかとなった。つまり、Sir2のNAD⁺依存性脱アセチル化酵素活性により生ずる反応産物の1つであるニコチンアミドをニコチン酸としてすばやく除去することが、生物の寿命を支配している可能性がでてきた。ニコチンアミドをN¹-メチルニコチンアミドに変換する酵素 nicotinamide methyltransferase 活性の増大も寿命を延ばす。

ビタミン剤には主にニコチンアミドが使用されている。ニコチン酸には血管壁を拡張させ、皮膚を発赤させる副作用が100 mg/回の摂取で起こる危険性があるためである。しかし、細胞内に遊離のニコチンアミドが蓄積すると老化の抑制が阻害され、寿命が短縮される危険性がでてきた。ニコチンアミドの代謝を加齢という時間軸を入れた研究が必要となってきた。

(平成 17. 5. 2 受付)

文 献

- 1) Arking R (2000) 老化のバイオロジー (鍋島陽一, 北徹, 石川冬木 監訳) メディカル・サイエンス・インターナショナル

- 2) Anderson RM, Bitterman KJ, Wood JG, Medvedik O, Sinclair DA (2003) Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* **423**, 181-185
- 3) Ogryzko VV, Schiltz RL, Russanova V, Howard BH, Nakatani Y (1996) The transcriptional coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferases. *Cell* **87**, 953-959
- 4) Taunton J, Hassig CA, Schreiber SL (1996) A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science* **272**, 408-411
- 5) Gu W, Roeder RG (1997) Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell* **87**, 953-959
- 6) Brachman CB, Sherman JM, Devine SE, Cameron EE, Pillus L, Boeke JD (1995) The SIR2 gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes Dev* **9**, 2888-2902
- 7) Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L (2000) transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* **403**, 795-800
- 8) Kaerberlein M, McVey M, Guarente L (1999) The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* **13**, 2570-2580
- 9) Lin SJ, Defossez PA, Guarente L (2000) Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* **289**, 2126-2128
- 10) Lin S-J, Kaerberlein M, Andalls AA, Sturtz LA, Defossez P-A, Culotta VC, Flink GR, Guarente L (2002) Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature* **418**, 344-348
- 11) Tissenbaum HA, Guarente L (2001) Increased dosage of a *sir-2* gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* **410**, 227-230
- 12) Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, Guarente L, Gu W (2001) Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell* **107**, 137-148
- 13) Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, Imai S, Frye RA, Pandita TK, Guarente L, Weinberg RA (2001) hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* **107**, 149-159
- 14) Bitterman KJ, Anderson RM, Cohen H, Latorre-Esteves M, Sinclair DA (2002) Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast Sir2 and human SIRT1. *J Biol Chem* **277**, 45099-45107
- 15) Anderson RM, Bitterman KJ, Wood JG, Medvedik O, Cohen H, Lin SS, Manchester JK, Gordon JL, Sinclair DA (2002) Manipulation of a nuclear NAD⁺ salvage pathway delays aging without altering steady-state NAD⁺ level. *J Biol Chem* **277**, 18881-18890
- 16) Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, Howitz KT, Gorospe M, Cabo R, Sinclair DA (2004) Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* **305**, 390-392
- 17) Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T (2004) Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science* **306**, 2105-2108
- 18) Motta MC, Divecha N, Lemieux M, Kamel C, Chen D, Gu W, Bultsma Y, McBurney M, Guarante L (2004) Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factor. *Cell* **116**, 551-563
- 19) Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, Tran H, Ross SE, Mostoslavsky R, Cohen HY, Hu LS, Cheng HL, Jedrychowski MP, Gygi SP, Sinclair DA, Alt FW, Greenberg ME (2004) Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* **303**, 2011-2015
- 20) Daitoku H, Hatta M, Matsuzaki H, Aratani S, Ohshima T, Miyagishi M, Nakajima T, Fukumizu A (2004) Silent information regulator 2 potentiates Foxo1-mediated transcription through its deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 10042-10047
- 21) van der Horst A, Tertoolen LG, de Vries-Smith LM, Frye RA, Medema RH, Burgering BM (2004) FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2 (SIRT1). *J Biol Chem* **279**, 28873-28879
- 22) Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, Mayo MW (2004) Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* **23**, 2369-2380
- 23) Kobayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Chen C, Horio Y, Isobe K, Ikeda K, Motoyama N (2005) SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress. *Int J Mol Med* **16**, 237-243
- 24) Hisahara S, Chiba S, Matsumoto H, Horio Y (2005) Transcriptional regulation of neuronal genes and its effect on neural functions: NAD-dependent histone deacetylase SIRT1 (Sir2alpha). *J Pharmacol Sci* **98**, 200-204
- 25) Picard F, Guarente L (2005) Molecular links between aging and adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* **29** Suppl 1, S36-39
- 26) Rogers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P (2005) Nutrient control glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature* **434**, 113-118
- 27) Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J (2004) Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science* **305**, 1010-1013
- 28) Revello JR, Grimm AA, Imai S (2004) The NAD biosynthesis mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem* **279**, 50754-50763
- 29) Koubova J, Guarente L (2003) How does calorie restriction work? *Genes Dev* **17**, 313-321
- 30) Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado de Oliveira R, Leid M, McBurney MW, Guarente L (2004) Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . *Nature* **429**, 771-776
- 31) Shibata K, Kondo T, Miki A (1998) Increased conversion ratio of tryptophan to niacin in severe food restriction. *Biosci Biotechnol Biochem* **62**, 580-583
- 32) 柴田克己, 福渡 努, 佐々木隆造 (2004) ヒトにおける水溶性ビタミンの摂取量と尿中への排泄量との関係, ビタミン **78**, 374-375

ビタミン研究のブレイクスルー：「パントテン酸」(II)

(2) パントテン酸 —発見とその栄養特性—

滋賀県立大学人間文化学部生活文化学科食生活専攻

柴田 克己

Vitamins(Japan), 79(11), 539-542(2005)

1. 発見にいたる歴史

パントテン酸研究のはじまりを明確に何時からということとは難しいが、今、その歴史を振り返ってみると、20世紀のはじまりの1901年のWildiers¹⁾の酵母発育因子ピオスの研究に端を発したと考えるのが妥当であろう。それ(1901年)以来、約40年間にわたって多くの研究者が様々な角度から、酵母発育因子ピオスに関する研究を続けてきた。

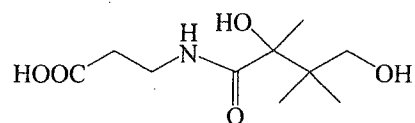
パントテン酸が高等動物の栄養素であることの発見は、ナイアシンやビタミンB₆と同じく、ビタミンB₂複合体の欠乏に関する研究から始まったものである。1930年代のビタミン研究者は、ビタミンB₂複合体の欠乏は人のペラグラや、ラットやニワトリなどの動物のペラグラ様症状を起こすものと考えていた。そして、ペラグラに対してはナイアシン(ビタミンB₃)の欠乏として解決され、ラットのペラグラ様症状はビタミンB₆の欠乏として解決された。ニワトリのペラグラ様皮膚炎に関しては、ナイアシンやビタミンB₆では治癒せず、濾液因子(filtrate factor)と呼ばれていたもので治癒することがわかっていた。そのような時期の、1939年、Jukes²⁾およびWoolleyら³⁾が、ほぼ同時に、ニワトリの皮膚炎に有効な因子が、すでに1933年にWilliamsら⁴⁾により酵母*Saccharomyces cerevisiae*の生育因子群“ピオス”として発見され、パントテン酸(Pantothenic acid)と名付けられていたものと同じ化合物であることを証明した。この1939年が、ビタミンとしてのパントテン酸の発見であるといえる。ちなみに、パントテン酸という名前は、「いたるところに存在する酸」という意味である。構造式については、1938年に、Williams⁵⁾によって、パントテン酸カルシウム塩の単離が、ついで1940年に化学合成の成功が報告され、構造が確定した⁶⁾。化学名はD-(+)-N-(2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジ

メチルブチル-1)-β-アラニン)である(図1)。

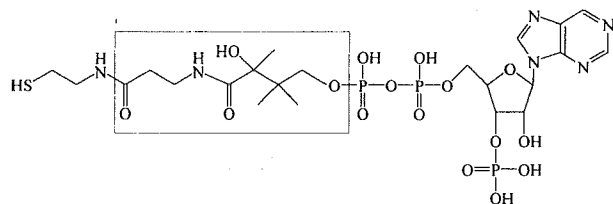
ペラグラの治癒因子がナイアシンであることの発見をElvehjemの功績とする記述が多くあるが、正しくない。彼は農芸化学者であるので、人のペラグラの治癒に関する研究は行っていない。彼が行ったのは、黒舌病(人のペラグラに相当する)の犬にナイアシンを投与して治癒することに成功した、というのが正確な記述である。ニワトリの皮膚炎の治癒因子がパントテン酸であることの発見も彼がfirst authorではないが(Woolleyがfirst author)、last authorにはElvehjemの名前が付いている。彼の研究室では、ビタミンの発見だけではなく、さらにビタミンの微生物学的測定方法を考案し、食品のビタミン含量を測定し、人の必要量を検討し、公衆栄養学に貢献した。筆者は、1981年から1982年にかけて米国ミネソタ大学にて研究活動を行ってきたが、その時に指導を受けた先生はLaVell M. Hendersonで、彼はElvehjem先生の高弟である。したがって、筆者はElvehjem先生の孫弟子となる。ミネソタ大学では、筆者の得意なナイアシンではなく、パントテン酸の研究を行ってきた。市販されているC¹⁴-パントテン酸から市販されていないC¹⁴-CoAの合成には、「パントテン酸(I)パントテン酸およびコエンザイムAの合成と製造法に関する研究の展開」⁷⁾を書かれた清水昌先生が開発された*Brevibacterium ammoniagenesis*の乾燥菌体を利用した方法で合成した。帰国後は、ナイアシンに関する研究しか行っていなかったが、不思議な役回りでもパントテン酸に関する研究も2002年から始めた。

では、人のペラグラをナイアシンで最初に治癒した人は、誰かという特定するのは難しい。パントテン酸に関しても、人におけるパントテン酸欠乏に特異的な欠乏症状が見いだされていないこともあり、誰が何時と特定することは困難である。しいていえば、パントテン酸の生体内における機能について、1947年にLipmannら⁸⁾が、グルコース・脂肪酸・アミノ酸代謝に関わる補酵素A(略称名

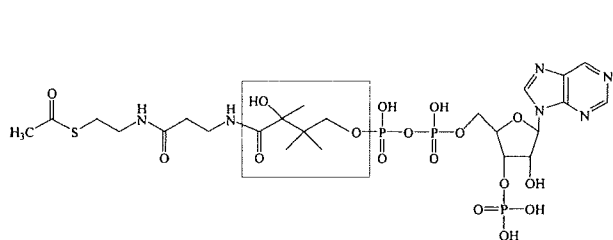
* 〒522-8533 滋賀県彦根市八坂町 2500



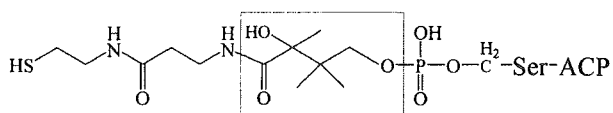
パントテン酸



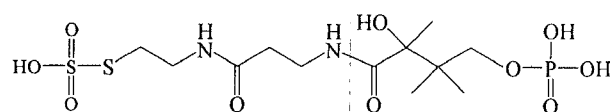
コエンザイム A = 補酵素 A (CoA)



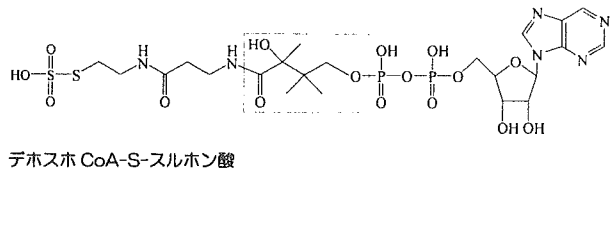
アセチル CoA



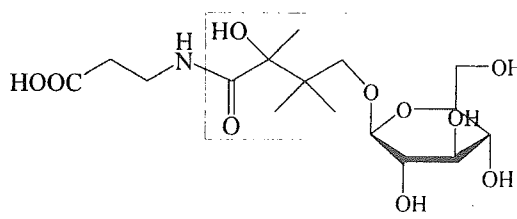
ACP の 4'-ホスホパントテイン補因子



ホスホパントテイン-S-スルホン酸



テホスホ CoA-S-スルホン酸



4'-O-(β-D-グルコピラノシル) D-パントテン酸

図 1. パントテン酸およびその誘導体の構造式²⁰⁾²¹⁾. □内がパントテン酸部分.

は CoA (図 1) がパントテン酸を含んでいることを発見したことを、あげることができる。

2. 栄養特性

2-1. きわめて現れにくい欠乏症

上述のように、パントテン酸は「いたるところに存在する酸」という意味である。筆者らが、女子学生を対象として調査した結果によれば、名の由来のごとく、多くの食品群からパントテン酸を摂取しており(図 2)⁹⁾、この報告によれば、エネルギー摂取量とパントテン酸摂取量の Pearson の相関係数は $r=0.658$ で、Fisher の相関係数の z 変換検定では $p < 0.0001$ であり、両者には有意な相関関係が認められた。このようにエネルギー摂取量と高い相関関係を有する栄養素の欠乏はきわめて現れにくい。

生化学的には、パントテン酸は、アセチル CoA (図 1) としてエネルギー代謝の中心代謝産物として、あるいはアシルキャリアタンパク質(ACP)の 4'-ホスホパントテイン(図 1)補因子として脂肪酸生合成の必須因子として機能している。生命の根幹に関わっている生体成分である。この

ような重要な生体成分を、なぜヒトを含む高等動物が栄養素として外部から摂る道を選んだのか、疑問である。パントテン酸と同等に生命の根幹に関わるビタミンがナイアシンである。ナイアシンはビタミンといいながら、トリプトファンからの生合成経路を有している。ヒトはパントテン酸の生合成経路を有していないのであろうか。Fry ら¹⁰⁾の報告によれば、ヒトに 9 週間もの間、パントテン酸を含まない食事を与えると、尿中の値はほとんど 0 となったが、血液中のパントテン酸濃度は低下せず、何ら欠乏症状も現れず、終始健康であったことが報告されている。きわめて欠乏しにくい機構がそなわっているのであろう。一例だけ、パントテン酸欠乏と思われる症例報告がある。Gopalan¹¹⁾によれば、第二次世界大戦中に栄養障害により多発したいわゆる Burning feet 症候群は、神経症状が著明であるが、ビタミン B₁、ビタミン B₂、ニコチン酸の投与では改善されず、パントテン酸の投与が有効であった点から、パントテン酸欠乏がその原因であるという。Hodges ら¹²⁾の論文の中に、 ω -メチルパントテン酸を投与した一人の被験者が感覚異常となり、足の底が焼け

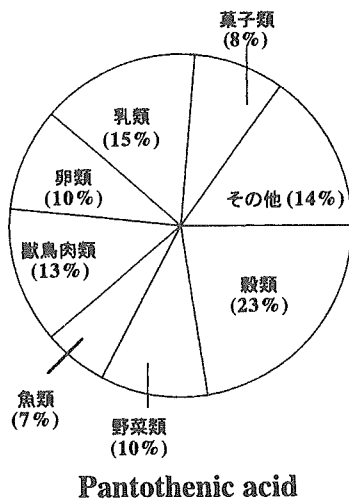


図2. 総パントテン酸の食品群別摂取量⁹⁾

付くような感覚を持ったが、症状がでた数日後に自然に消えた、という記載がある。この足が焼け付くような感覚異常が、人におけるパントテン酸欠乏の特徴的な症状である可能性がある。

動物を使用した欠乏実験では、脂質代謝に障害があらわれ、脂肪肝を起こし、その他の組織中の脂質やコレステロール量も影響される。パントテン酸欠乏動物が各種のストレスに対し、抵抗力が弱いことは副腎機能を通して推定することができる。また、塩類および水分代謝の障害も、下垂体-副腎系の障害を介するものと推定できる。ストレスや環境悪化ではパントテン酸の消費が高まることが知られている。たとえば、ラットを寒冷下におくと、肝臓のCoAレベルが上昇する¹³⁾¹⁴⁾。一方、老化した動物の組織・臓器のCoA含量が低下することが報告されている¹⁵⁾。がん組織は正常な対照の組織と比較してCoAおよび総パントテン酸値が低い。例えば、正常なマウス肝臓の総パントテン酸量は285 μmol/gであるが、マウスの肝がんであるHepatoma MH-134では36 μmol/gと1/8という低い値である¹⁶⁾。

2-2. 乳児期は脂質エネルギー比率が高いため

パントテン酸の必要量が高い

母乳中の総パントテン酸含量は5.0 mg/l程度である¹⁷⁾。他のB群ビタミン含量に比してきわめて高い。総パントテン酸と書いたのは、遊離型のパントテン酸と補酵素型(おそらくCoA)が乳中に存在するからである。補酵素型の存在割合はおおむね総パントテン酸の1/3程度である。CoAは吸収する前に、消化されてパントテン酸となる必要がある¹⁸⁾と思われるが、なぜ母乳中に補酵素型が存在するのであろうか。乳児は補酵素型をそのままの形で吸収できるのであろうか。

乳児期のパントテン酸必要量が高いのは、CoAが脂肪

代謝と深い関わりがある事と関係がある。乳児期では、総エネルギーの50%は脂質から供給される。また、馬杉¹⁹⁾によれば、全血中の総パントテン酸濃度は新生児が最も高く、成人になるにつれて漸減していくことが報告されている。したがって、パントテン酸必要量は、脂質摂取量当たりで考えた方がよいのかもしれない。

2-3. 食品中から見出された種々のパントテン酸誘導体とその生体利用率

天然にはパントテン酸はCoAや4'-ホスホパンテテイン以外にも、パントテン酸-CoA生合成系中間体が見いだされている。さらに、ニンジンにはホスホパンテテイン-S-スルホン酸(図1)、デホスホCoA-S-スルホン酸(図1)が見いだされている²⁰⁾。トマトには4'-O-(β-D-グルコピラノシル)D-パントテン酸(図1)が見いだされている²¹⁾。動物・植物中に存在するパントテン酸の形態は遊離型のパントテン酸よりも結合型の方が多い。従って、食事として摂取するパントテン酸は、主としてCoAやパンテテイン誘導体の形が多い。しかし、腸管から吸収される時には、小腸内の酵素によってパンテテインにまで加水分解され、血液中にあらわれる主な形はパントテン酸である¹⁸⁾。合成品のパントテン酸を摂取させた時の尿中総パントテン酸排泄量と米国で通常食されている食事由来のパントテン酸を摂取させた時の尿中排泄量の比較から、食事中的パントテン酸の生体利用率は40~61%(平均値は50%)であることが報告されている²²⁾。

2-4. パントテン酸の血液中の濃度は加齢により低下する

筆者ら²³⁾は、5 mg/日のパントテン酸を投与した一定の食事管理下での実験で、男女間で差異はなく、全血中の値は2.5 nmol/ml程度と報告している。馬杉ら¹⁹⁾は、全血中の総パントテン酸および遊離パントテン酸含量が加齢にともなって低下することを報告している。これは、脂肪酸の代謝能力と関係があると推測される。石黒²⁴⁾は40歳以上の農村婦人約200名の全血中の総パントテン酸濃度を測定した結果、結合型パントテン酸含量のみが、加齢につれて減少する傾向を示し、その傾向は40歳代の婦人(4.5 nmol/ml程度)と50歳代の婦人(3.6 nmol/ml程度)の間において最も著明であった、と報告している。

2-5. パントテン酸の栄養状態の指標としての尿中排泄量

18~24歳の女性を被験者とした時のパントテン酸摂取量と尿中へのパントテン酸排泄量との関係²⁵⁾を図3に示した。この図の関係式を読みとって、筆者が、最小二乗法で計算すると $y = 0.362x + 2.76$ となり、Pearsonの相関係数は $r = 0.866$ で、Fisherの相関係数のz変換検定では $p < 0.0001$ となり、パントテン酸摂取量と尿中へのパントテン酸排泄量の間には有意な相関関係が認められた。

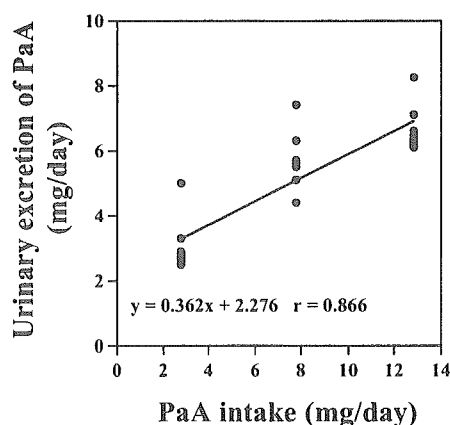


図3. 18～24歳の女性を被験者とした時のパントテン酸摂取量と尿中への総パントテン酸排泄量との関係²⁵⁾。

つまり、尿中のパントテン酸排泄量は、摂取パントテン酸量を鋭敏に反映していることを示している。筆者ら²³⁾は、日本人の若年成人男女を被検者として、5 mg/日のパントテン酸を投与した時の尿中排泄量は、約3 mg/日であったと報告している。

肝障害時のパントテン酸の尿中排泄量に関して、植嶋²⁶⁾により肝疾患患者の尿中パントテン酸の排泄量が調べられている。肝疾患患者においては、健康人に比して、パントテン酸負荷前尿のパントテン酸排泄量ならびにパントテン酸カルシウム20 mg筋注後の排泄増加量はいずれも低値を示し、これら肝疾患患者ではパントテン酸の絶対的ないし相対的な欠乏があるものと思われた。つまり、肝障害時にはパントテン酸の必要量が高まることを意味している。

文 献

- Wildiers E (1901) Nouvelle substance indispensable au developpement de la levure. *Cellule* **18**, 313-331
- Jukes TH (1939) Pantothenic acid and the filtrate (chick antidermatitis) factor. *J Am Chem Soc* **61**, 975
- Woolley DW, Waisman HA, Elvehjem CA (1939) Nature and partial synthesis of the chick antidermatitis factor. *J Am Chem Soc* **61**, 977-978
- Williams RJ, Lyman CM, Goodyear GH, Trusdail JH, Holaday D (1933) "Pantothenic acid," a growth determinant of universal biological occurrence. *J Am Chem Soc* **55**, 2912-2927
- Williams RJ (1938) A Textbook of Chemistry, New York, Van Nostrand
- Williams RJ, Mitchell HK, Weinstock HH, Jr, Snell EE (1940) Pantothenic acid. VII. Partial and total synthesis studies. *J Am Chem Soc* **62**, 1784-1790
- 清水 昌 (2003) (1) パントテン酸およびコエンザイム A の合成と製造法に関する研究の展開. *ビタミン* **77**, 95-99
- Lipmann F, Kaplan NO, Novelli GD, Tuttle L C, Guirard BM (1947) Coenzyme for acetylation, a pantothenic acid derivative. *J Biol Chem* **167**, 869-870
- Kimura N, Fukuwatari T, Sasaki R, Hayakawa F, Shibata K (2003) Vitamin intakes in Japanese college women students. *J Nutr Sci Vitaminol* **49**, 149-155
- Fry PC, Fox HM, Tao HG (1976) Metabolic response to a pantothenic acid deficient diet in humans. *J Nutr Sci Vitaminol* **22**, 339-346
- Gopalan C (1946) The burning-feet syndrome. *Ind Med Gaz* **81**, 22-26
- Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB (1958) Pantothenic acid deficiency in man. *J Clin Invest* **37**, 1642-1657
- Campbell J, Green GR, Socol H (1960) Effects of exposure to cold on acetylation in the rat. *Can J Biochem Physiol* **38**, 171-174
- Tsujikawa M, Kimura S (1981) Effect of exposure to cold on pantothenic acid metabolism in rat liver. *Tohoku J Exp Med* **133**, 457-460
- Mascitelli-Coriandoli E, Citterio O (1960) Pantothenensäure und Hoden-coenzym A bei alternden Tieren. *Naturwissenschaften* **47**, 183-184
- 木村修一, 有山 恒 (1967) パントテン酸代謝に及ぼす粗トキソホルモンの影響. *ビタミン* **36**, 293-295
- 渡邊敏明, 谷口歩美, 福井 徹, 太田万理, 福渡 努, 米久明得, 西牟田 守, 柴田克己 (2004) 日本人女性の母乳中ピオチン, パントテン酸およびナイアシンの含量. *ビタミン* **78**, 399-407
- Shibata K, Gross CJ, Henderson LM (1983) Hydrolysis and absorption of pantothenate and its coenzymes in the rat small intestine. *J Nutr* **113**, 2207-2215
- 馬杉矣三 (1972) 小児および幼若動物におけるパントテン酸代謝 (I) 小児の血液および尿中パントテン酸量. *ビタミン* **46**, 261-265
- Yoshioka M, Tamura Z (1971) Bifidus factors in carrot. II. The structure of factor in fraction IV. *Chem Pharm Bull* **19**, 178-185
- Amachi T, Imamoto S, Yoshizumi H (1971) A growth factor for malo-lactic fermentation bacteria. Part II. Structure and synthesis of a novel pantothenic acid derivative isolated from tomato juice. *Agric Biol Chem* **35**, 1222-1230
- Tarr JB, Tamura T, Stokstad EL (1981) Availability of vitamin B₅ and pantothenate in an average American diet in man. *Am J Clin Nutr* **34**, 1328-1337
- Shibata K, Fukuwatari T, Ohta M, Okamoto H, Watanabe T, Fukui T, Nishimuta M, Totani M, Kimura M, Ohishi N, Nakashima M, Watanabe F, Miyamoto E, Shigeoka S, Takeda T, Murakami M, Ihara H, Hashizume N (2005) Values of water-soluble vitamins in blood and urine of Japanese young men and women consuming a semi-purified diet based on the Japanese Dietary Reference Intakes. *J Nutr Sci Vitaminol* **51**(5), 319-328
- 石黒弘三 (1971) 婦人の血中パントテン酸量と加齢について. *ビタミン* **44**, 96-99
- Fox HM, Linkswiler H (1961) Pantothenic acid excretion on three levels of intake. *J Nutr* **75**, 451-454
- 植嶋達之 (1957) 肝障害時におけるパントテン酸代謝. (I) 健康人ならびに肝疾患患者の尿パントテン酸排泄量について. *ビタミン* **10**, 108-114

ニコチンアミド代謝による寿命延長の可能性

摂取エネルギー制限によって寿命が延びることは酵母、線虫、クモ、昆虫、魚類、哺乳類などで認められており、生物に共通した現象のようである。既に本誌のトピックスで紹介したが¹⁾、酵母ではエネルギー制限による寿命の延長には NAD⁺ 依存性ヒストン脱アセチル化酵素である silent information regulator 2 (Sir2) が必須であり、Sir2 阻害作用を持つニコチンアミドを除去することによって寿命が延長する²⁾³⁾。ほ乳動物には Sir2 のホモログとして sirtuin (SIRT) ファミリーが存在し、SIRT1 が酵母 Sir2 に最も近いホモログである。となると、ヒトにおいても SIRT1 によって寿命を延長することが可能であるのか、また、SIRT1 の活性は NAD やニコチンアミド代謝を調節することによって制御できるのかは大変興味深い。しかし、酵母のような細胞レベルの寿命と、ヒトなど高等動物の個体としての寿命とを同一に論じることには多少の疑問も感じる。前稿¹⁾に引き続き、本稿では 2004 年に入ってから続々と発表されている SIRT1 に関する報告について紹介する。

Cohen らは⁴⁾、自由摂取群の 60% に制限した食餌で離乳直後から 12 ヶ月間飼育したラットを用い、各組織における SIRT1 の発現量を調べたところ、脳、脂肪組織、腎臓、肝臓など多くの組織で自由摂取群に比べて発現量が増加していたことを報告している。また、彼らは、食餌制限ラットの血清でヒト腎細胞を培養すると SIRT1 発現量が増加したが、この血清で低値を示したインスリンあるいは IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) を添加するとこの効果は消失したことを、食餌制限ラットの血清はストレス性アポトーシスを抑え、この作用はドミナントネガティブ SIRT1 の発現および SIRT1 siRNA によって消失したことを報告している。これらの結果は、酵母と同様にほ乳動物においてもエネルギー制限によって SIRT1 が活性化することを示している。15 時間絶食したマウスの肝臓、骨格筋においても SIRT1 発現量が増加することから⁵⁾、SIRT1 の標的となる転写因子として p53⁶⁾⁷⁾、フォークヘッド転写因子⁸⁾¹¹⁾、NF- κ B¹²⁾ が報告されており、これらの転写因子はいずれも細胞周期、アポトーシスに関与する。SIRT1 発現量の増加には p53、フォークヘッド転写因子の Foxo3a を必要とすることから⁵⁾、ネットワークを形成した複雑な制御機構かもしれないが、SIRT1 はこれらの転写因子を制御あるいは相互作用を介して細胞を死から生存の方向へ切り替える役割を持つようである。

NAD 代謝と SIRT1 との関係については、ワーラー変性遅延マウスという、神経損傷後の軸索変性(ワーラー変性)を起こしにくいマウスの解析から見つかった。このマウスでは、ユビキチン鎖の伸長に関与する Ufd2a (ubiquitin

fusion degradation protein 2a) と NAD 合成酵素であるニコチンアミドモノヌクレオチドアデニリルトランスフェラーゼ (Nmnat1: ニコチンアミドモノヌクレオチド(ニコチン酸モノヌクレオチド) + ATP \rightarrow NAD⁺ (NaAD⁺) + PPi。本酵素は核内に局在する) とのキメラタンパク質が過剰発現している。Araki らは¹³⁾ 初代後根神経節細胞を用いて Nmnat1 の過剰発現が軸索変性を遅延することを明らかにした。軸索変性遅延は NAD 添加によっても認められ、この作用は SIRT1 siRNA によって抑制された。すなわち、ワーラー変性遅延マウスに見られた神経保護作用は、Nmnat1 によって核内 NAD レベルが上昇し、SIRT1 が活性化されたことに起因するものであった。Revollo らは、マウス繊維芽細胞を用い、ニコチンアミドをニコチンアミドモノヌクレオチドに変換するニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (Nampt: 本酵素は生理的濃度の NAD⁺ によりフィードバック阻害を受けることにより、細胞内の NAD⁺ 濃度を一定に維持する機能を有する) の過剰発現によって細胞内 NAD レベルと SIRT1 発現は上昇するが、Nmnat の過剰発現およびニコチンアミド添加のいずれにもこの効果が認められないことを明らかにした¹⁴⁾。ニコチンアミド代謝が SIRT1 活性にどのような影響を受けるのか明らかではないが、少なくともほ乳動物においても NAD 代謝を調節することによって SIRT1 の活性調節が可能であるようである。

エネルギー制限の効用には寿命延長のみならず、腫瘍形成、神経変性、自己免疫疾患、糖尿病など様々な疾病を防ぐことが知られている¹⁵⁾。上に紹介した Araki らの報告¹³⁾ は SIRT1 による神経保護作用を示している。また、SIRT1 の過剰発現により脂肪細胞形成が抑制され、脂肪細胞の脂肪分解が促進されることは、インスリン抵抗性、2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化など肥満に関連した疾病の治療・予防に重要な知見を与えるものである¹⁶⁾。このように、今後は、様々な疾病を SIRT1 がどのように防ぐことができるのかという研究が広く行われるようになることが予想される。さらに、NAD 代謝、ニコチンアミド代謝によって SIRT1 を制御できるようになることを期待したい。

(滋賀県大 人間文化 生活文化 食生活
福渡 努, 柴田 克己)

文 献

- 1) 柴田克己, 福渡 努, 佐々木隆造 (2003) ニコチンアミド代謝が寿命を支配する. ビタミン 77, 465-470
- 2) Anderson RM, Bitterman KJ, Wood JG, Medvedik O, Cohen H, Lin SS, Manchester JK, Gordon JI, Sinclair DA (2002)

- Manipulation of a nuclear NAD⁺ salvage pathway delays aging without altering steady-state NAD⁺ level. *J Biol Chem* **277**, 18881-18890
- 3) Anderson RM, Bitterman KJ, Wood JG, Medvedik O, Sinclair DA (2003) Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* **423**, 181-185
 - 4) Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, Howitz KT, Gorospe M, Cabo R, Sinclair DA (2004) Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* **305**, 390-392
 - 5) Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T (2004) Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science* **306**, 2105-2108
 - 6) Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, Guarente L, Gu W (2001) Negative control of p53 by Sir2 α promotes cell survival under stress. *Cell* **107**, 137-148
 - 7) Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, Guarente L, Weinberg RA (2001) hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* **107**, 149-159
 - 8) Motta MC, Divecha N, Lemieux M, Kamel C, Chen D, Gu W, Bultsma Y, McBurney M, Guarente L (2004) Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factor. *Cell* **116**, 551-563
 - 9) Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, Tran H, Ross SE, Mostoslavsky R, Cohen HY, Hu LS, Cheng HL, Jedrychowski MP, Gygi SP, Sinclair DA, Alt FW, Greenberg ME (2004) Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* **303**, 2011-2015
 - 10) Daitoku H, Hatta M, Matsuzaki H, Aratani S, Ohshima T, Miyagishi M, Nakajima T, Fukumizu A (2004) Silent information regulator 2 potentiates Foxo1-mediated transcription through its deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 10042-10047
 - 11) van der Horst A, Tertoolen LG, de Vries-Smith LM, Frye RA, Medema RH, Burgering BM (2004) FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2 (SIRT1). *J Biol Chem* **279**, 28873-28879
 - 12) Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, Mayo MW (2004) Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* **23**, 2369-2380
 - 13) Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J (2004) Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science* **305**, 1010-1013
 - 14) Revello JR, Grimm AA, Imai S (2004) The NAD biosynthesis mediated by nikotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem* **279**, 50754-50763
 - 15) Koubova J, Guarente L (2003) How does calorie restriction work? *Genes Dev* **17**, 313-321
 - 16) Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado de Oliveira R, Leid M, McBurney MW, Guarente L (2004) Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . *Nature* **429**, 771-776

バクテリアとアーキアで異なるコバミド補酵素合成サルベージ経路の存在

コバミド補酵素は原核生物においてのみ *de novo* 生合成される。バクテリアを用いた研究により主要なコバミド補酵素の生合成経路(嫌氣的あるいは好氣的コリン環生合成経路)が明らかとなった¹⁾。現在、アーキアがコバミド補酵素を生合成するという知見は少ないが、いくつかのアーキアが生存するためにコバミド補酵素を生合成することは確かなようである。例えば、メタン生産菌(アーキア)はメタンの生産にコバミド補酵素を必要とし²⁾、高度好塩菌(アーキア)はある生育条件下でコバミド補酵素を生産する³⁾。また、コバミド依存性リボヌクレオチドレダクターゼがいくつかのアーキアから単離されている⁴⁾⁵⁾。アーキアのゲノム配列解析からコバミド補酵素の完全な *de novo* 生合成経路や前駆体サルベージ経路の存在が推定され、最近、バクテリアとアーキアで異なるサルベージ経路が存在することが明らかとなったので、本稿ではそれに焦点をあて述べる。

バクテリアは、コバミド補酵素の *de novo* 生合成経路に加えて前駆体(cobinamide, Cbi)サルベージ経路を持っている⁶⁾。Cbiは安定な前駆体であるが、*de novo* 生合成経路の真の中間体ではない。バクテリアのCbiサルベージ経路においてCbiはCobA酵素の作用により5'-デオキシア

デノシンが上方配位子に転移したAdoCbiを生じる。その後、AdoCbiはCobU酵素の作用によりリン酸化されAdoCbi-Pとなり*de novo* 生合成系経路に入る。この反応は多機能酵素(ATP: AdoCbi kinase, GTP: AdoCbi-GDP guanylyltransferase)のキナーゼ活性により触媒され、本酵素遺伝子はコバミド補酵素生産バクテリアに保存されている。一方、アーキアのゲノム配列解析の結果、アーキアにはバクテリアのcobU遺伝子に代わるcobY遺伝子が存在していた³⁾。CobY酵素はコバミド補酵素の*de novo* 生合成に必要なNTP: AdoCbi-P nucleotidyltransferase活性を有していたが、バクテリアのCbiサルベージ経路に必要なNTP: AdoCbi kinase活性を欠如していた。

これまでの研究結果から原核生物は環境から前駆体(Cbi)をサルベージするための少なくとも2つの異なる経路を持っているようである。バクテリアとアーキアのCbiサルベージ経路は両方ともAdoCbiからAdoCbi-P(*de novo* 生合成経路の真の中間体)へ変換され、*de novo* 生合成経路へと合流するが、主な相違はAdoCbiから*de novo* 生合成経路への合流地点にある(図1)⁷⁾。コバミド補酵素生産バクテリアにおいてAdoCbiからAdoCbi-Pの反応

特集

新しい「食事摂取基準」の考え方

ビタミン摂取基準の考え方

柴田 克己

1. ビタミンとは

19世紀末から20世紀初頭にかけて流行した脚気、ペラグラ、夜盲症、くる病、壊血病、大赤血球貧血などの疾病を治癒する因子として見出された食品中に含まれるきわめて微量な有機化合物がビタミンである。ビタミン（正確には副栄養素）の発見は、1929年にFrederick Gowland Hopkins (1861-1947) と Christian Eijkman (1858-1930) がノーベル生理学医学賞を受賞したことで一応の終止符がうたれた¹⁾。しかし、どのような食品をどれだけ食べればビタミン欠乏症が予防でき、強靱な体力を維持し、健康を保持できるかに関する研究は、これ以降が出发点であった。いまだに、必要量に関する策定が5年ごとになされていることから²⁾、生化学で得られた定性的な普遍現象を栄養学という定量的な個人の問題に移行させることがいかに困難であるかを示している。

現在の栄養学の研究手法では、個人の真の必要量を測定することは困難である。さらに、個人でも環境に応じて変わるものである。したがって、現実に則した考え方、確率論の導入が必要量の算定に必要となる。筆者としては、本稿を参考にし、読者個人でビタミンの最適である確率の高い必要量をみつけていただければ幸いである。

2. ビタミンの摂取基準算定に関する基本的な考え方

1) エネルギー代謝に関与するビタミン —ナイアシン、パントテン酸、ビタミンB₂、 ビタミンB₁—

これらについては、パントテン酸を除き、エネルギー消費量当たりで策定した。推定平均必要量 (estimated average requirement, EAR) は、以下の通り策定した。ナイアシン (ニコチンアミドとして) は、欠乏症であるペラグラを半分の人が予防できると推定される摂取量を指標として 4.8mg ナイアシン当量/1,000kcal³⁾、ビタミンB₂ (リボフラビンとして) は、尿中に排泄されるビタミンB₂量が急激に増大する時の摂取量から 0.50mg/1,000kcal⁴⁾、ビタミンB₁ (チアミン塩酸塩として) も、尿中に排泄されるビタミンB₁量が急激に増大する時の摂取量から 0.45mg/1,000kcal⁵⁾ と算定した。推奨量 (recommended dietary allowance, RDA) はEAR × 1.2とした。1.2を乗じたのは、変動係数を10%と見積もったからである。パントテン酸がエネルギー代謝と深いかわりのあることが生化学的に明らかにされているが、定量的な関係を求める栄養学的見地からは、いまだ明らかではないので、パントテン酸は平成13年国民栄養調査結果の中央値を用いて⁶⁾、目安

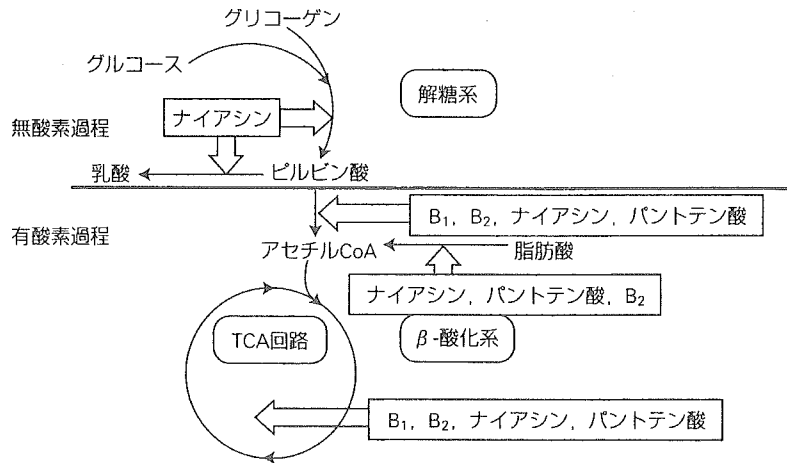


図1 糖質・脂肪酸からのエネルギー産生系とビタミン

量 (adequate intake, AI) として策定した。成人で5~6mg/日である。

図1は、糖質からATPを産生する代謝経路の概略を示したものである。嫌気過程ではナイアシンのみが関与しているので、無酸素運動過程では筋中のナイアシン量が重要な役割を果たしている。では、無酸素運動を主とするスポーツマンはどの程度の必要量になるのかというと、ヒトでのデータはない。ラットでは、遊泳開始の4時間前に、100mg/kg体重のニコチンアミドを腹腔内注射しておく、遊泳時間が伸びたことが報告されている⁹⁾。この量を体重換算すると60kgのヒトでは6gとなる。この量は過剰による健康障害を引き起こす量である。ニコチンアミドの上限量 (tolerable upper intake level, UL) は300mg/日とした⁹⁾。ニコチン酸のULは100mg/日とした⁹⁾。ナイアシンの供給化合物としてニコチン酸、ニコチンアミド、トリプトファン (ナイアシンとしての活性はモル比でニコチンアミドおよびニコチン酸の1/34程度、重量比で1/60程度) がある⁹⁾。どの化合物が筋中の補酵素型であるNAD⁺を適正に供給できるかも不明であるが、筋細胞がNAD⁺の前駆体として利用できるのは、生化学的にはニコチンアミドのみである¹⁰⁾。おそらく、ニコチンアミドがもっとも有効であろう。ナイアシン栄養の専門家としての大胆な推測をいえば、競

技開始の4時間前に100mg程度のニコチンアミドの経口摂取が有効であるかもしれない。通常的生活をしている限り、この程度の摂取による問題はまったくない。

好気過程では、ナイアシンに加えて、パントテン酸が加わってくる。ビタミンB₁とビタミンB₂も加わってくるが、酵素反応数からでは、ナイアシンやパントテン酸と比較して少ない。通常的生活をしている若年成人男子のナイアシンのRDAは15mg/日、パントテン酸のAIは6mg/日、ビタミンB₁のRDAは1.4mg/日、ビタミンB₂のRDAは1.6mg/日である。このRDAあるいはAIからみても、ナイアシンばかりでなく、パントテン酸もエネルギー代謝にとって重要なビタミンであることが理解される。

しかしながら、パントテン酸のEARを今回の策定においても設定することはできなかった。これは、パントテン酸欠乏を実験的に引き起こすことができないためである。パントテン酸をまったく含まない食事を9週間摂取させた実験報告¹¹⁾では、明確な欠乏症状は認められなかったとされている。尿中に排泄される総パントテン酸量は欠食を投与することで、3mg/日程度から0.8mg/日まで低下したが、全血中の総パントテン酸含量は1.95nmol/mLから1.54nmol/mLの低下にとどまっていたと報告されている¹¹⁾。このことが、臨

床的な欠乏の兆候が認められなかったことと関係しているものと思われる。このように、パントテン酸の欠乏はきわめて起こりにくい。生命維持の根幹にかかわる化合物であるため、内的にも外的にも欠乏に陥らないように守られているのであろう。同じことが、ナイアシンについてもいえる。ナイアシンはトリプトファンから *de novo* 合成されている。この反応は肝臓のみに存在する経路であるが¹⁰⁾、ラットではタンパク質を、すなわち結果的にトリプトファンを適正量摂取させていれば、ビタミン体となっているナイアシンをまったく必要としない。ラットとヒトのトリプトファン→ナイアシン転換率はほぼ等しいことから¹²⁾、ヒトにおいてもタンパク質を適正量摂取していれば、ナイアシンそのものは不要である可能性もある。そうすると、ナイアシンはもはやビタミンではなくなる。

さて、少し現実的な話に戻すと、筋肉（赤身の肉）は、トリプトファン（100g 当たり約 250mg のトリプトファンを含む。ナイアシンとしては 4mg に相当する）もナイアシン（100g 当たり約 5mg）も豊富である。つまり、赤身の肉を 100g 食べると 9mg のナイアシンが摂取できる。赤身の肉 100g のエネルギーは 150kcal 程度であるので、約 60mg/1,000kcal という値となる。RDA の 5.8mg/1,000kcal をはるかに超えている。パントテン酸の含量は、100g の赤身の肉当たり 1mg 程度と少し物足りなさを感じる。パントテン酸の摂取量と筋中のパントテン酸含量との関係を明らかにする実験が必要である。

パントテン酸は 4-ホスホパンテテインとして細胞質で脂肪酸の合成にかかわり、一方でミトコンドリア内では、CoA として脂肪酸の分解にかかわっている。エネルギー代謝の観点からでは、CoA としてのかかわりの方が重要である。すなわち、 β -酸化系である。この β -酸化系ではナイアシンも重要である。脂肪エネルギーの供給が重要である持久運動とナイアシンとの関係については、先にラットでは運動前にニコチンアミドを投与しておくとも泳泳時間が有意に延びたことを述べ

たが、パントテン酸との関連においては不明である。パントテン酸の UL は十分なデータがなく、策定することはできなかったが、30mg/日程度を 1 週間連続摂取しても何ら影響を及ぼさなかったという予備的なデータを筆者らはもっている。

2) 分岐鎖アミノ酸代謝とビタミン

バリン、ロイシン、イソロイシンという分岐鎖アミノ酸は、他のアミノ酸と異なり、筋肉で代謝される。これらの分岐鎖アミノ酸の代謝経路の概略については成書を参考にさせていただくこととして、最初のアミノ酸トランスフェラーゼはピリドキサルリン酸（ビタミン B₆ の補酵素型）を必要とする。次の脱水素酵素はピルビン酸脱水素酵素と同様な反応で TDP（ビタミン B₁ の補酵素型）、FAD（ビタミン B₂ の補酵素型）、NAD⁺（ナイアシンの補酵素型）、CoA（パントテン酸の補酵素型）を必要とする。また、バリンの分解経路ではビタミン B₁₂ を補酵素として、イソロイシンの分解経路はピオチンを補酵素として必要とする酵素が関与する。ビタミン B₁ の欠乏時には、はじめに筋肉がピリピリとして痛くなるという症状が記載されているが、これは、糖質の代謝障害ではなく、筋内での分岐鎖アミノ酸の代謝障害の可能性もある。精白米は分岐鎖アミノ酸含量が高く、逆にビタミン B₁ 含量がきわめて低い。分岐鎖アミノ酸の摂取量とこれらのビタミンの必要量に関する研究も必要である。

ビタミン B₆ の UL は、今回の策定では感覚神経障害を指標として 60mg/日と策定した¹³⁾。EAR は血漿中のピリドキサルリン酸濃度を 30nmol/L に半分の人が維持できると推定される摂取量から¹⁴⁾、0.019mg/g タンパク質と策定した。

ビタミン B₁ の UL は策定することはできなかったが、一度に 5mg 程度の摂取が意味ある最大限の量であろう。ビタミン B₂ も UL を策定することはできなかったが、このビタミンは一度に吸収できる量は約 27mg と報告されている¹⁵⁾。ピオチンの UL に関しても策定することはできなかった。筆者らの予備的な研究では 1 日に 180 μ g の摂取

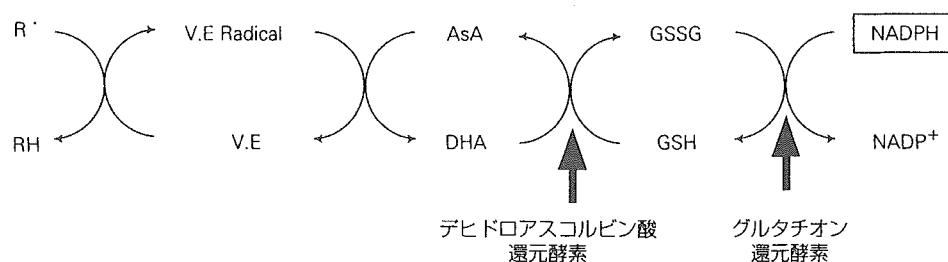


図2 ビタミンE・ビタミンC・リボフラビン・ナイアシンを介する抗酸化系
DHA：デヒドロアスコルビン酸

を1週間続けても何ら影響は認められなかった。なお、ビオチンはAI値で策定し、成人で45 μg/日とした。

3) 抗酸化にかかわるビタミン

エネルギーの産生が増えれば、酸素の使用量が高まり、同時に活性酸素量も高まる。抗酸化作用で世間に注目されているビタミンは、ビタミンEとビタミンCであるが、図2に示したように、ビタミンB₂とナイアシンもこの抗酸化作用にかかわっている。

ビタミンEの必要量は、日本人を対象とした摂取量と血中 α -トコフェロール濃度を測定した観察研究報告から¹⁶⁻¹⁸⁾、AI設定で、成人で9mg/日程度とした。ULは出血作用を指標として成人で800mg/日とした。運動をすると血中ビタミンE濃度が低下し、ある特殊な環境下では運動に対してビタミンEの摂取が有意にはたらく可能性のあることが示唆されている。スポーツマンはビタミンEを50~100mg/日程度摂取した方がよいかもしれない。

スポーツマンにとって、ビタミンCは抗酸化作用だけでなく、コラーゲン合成とのかかわりやストレスに対する耐性においても注目されている。ビタミンCの必要量は、欠乏症である壊血病を予防するための量（予防するためには10mg/日程度¹⁹⁾）からではなく、抗酸化、心臓血管系の疾病予防が期待できる血漿ビタミンC濃度である50 μmol/Lを半分の人が維持できると推定されるビタミンC摂取量²⁰⁾をEARとして策定した。その

EARは成人で85mg/日である。RDAはEAR×1.2の100mg/日である。ビタミンCを大量に摂取している人はいるが、明確な最低健康障害発現量と健康障害非発現量を設定することができず、今回の策定においては、ULの策定を見送った。3~4g/回の摂取で下痢が認められる人もいる。喫煙者では、非喫煙者に比べてビタミンCの代謝回転が1日当たりで約35mg高いというデータがある²¹⁾。つまり、喫煙者が非喫煙者と同量のビタミンCの体内貯蔵量を維持するには、非喫煙者よりも35mg/日多く摂る必要がある。スポーツマンもビタミンCの代謝回転が速いと考えられるので、運動量に応じてビタミンCを多く摂るべきである。尿中へのビタミンC排泄量が急激に増大する摂取量が200mg/日であることから、この量あたりが適正な量であると考えている。

4) スポーツマンとはかかわりの低いビタミン
残りのビタミンは、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンK、ビタミンB₁₂、葉酸である。

ビタミンAの必要量は、肝臓中のビタミンA濃度を適正に維持することができる量として策定した。その値はEAR = 8.25 μgRE (RE = レチノール当量) /kg体重とした。RDAは変動係数を20%として、EAR×1.4である。ULは皮膚の落屑などを指標として3,000 μg/日とした。

ビタミンDの必要量は、血中副甲状腺ホルモン濃度が上昇しない血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を維持できる摂取量をもってAI = 5 μg/日とした。ULは、軟組織の石灰化障害などを指標

として50 μ g/日とした。

ビタミンKの必要量は、血清フィロキノン(ビタミンK₁)濃度と血漿中非カルボキシル化プロトロンビン(血液凝固に関与するタンパク質)濃度を適正に維持できるビタミンK摂取量である約1 μ g/kg体重/日を基準とし、AI = 75 μ g/日とした。ULは設定できなかった。

ビタミンB₁₂の必要量は、血液学的性状および血清ビタミンB₁₂濃度を適正に保つことができる量から成人で、EAR = 2.0 μ g/日と策定した。RDA = EAR \times 1.2とした。ULは策定できなかった。

葉酸の必要量は、血清葉酸および赤血球中葉酸濃度を基準値以上に保ち、かつ血清ホモシステイン濃度を基準値以内に維持できる摂取量として策定した。EARは200 μ g/日、RDAはEAR \times 1.2とした。ULは神経障害などを指標として1,000 μ g/日とした。

[文 献]

- 1) <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1929/> (URLは2005年3月25日現在)
- 2) 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室：第六次改定 日本人の栄養所要量—食事摂取基準—。1999
- 3) Goldsmith GA, et al : Studies on niacin requirement in man. I. Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan. *J Clin Invest*, 31 : 533—542, 1952
- 4) Horwitt MK, et al : Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariflavinosis. *J Nutr*, 41 : 247—264, 1950
- 5) US International Committee on Nutrition for National Defense. pp1956—1964, Nutrition survey report, Washington D. C.
- 6) 厚生労働省：平成13年国民栄養調査結果。2003
- 7) Shibata K, et al : Effects of exercise on the metabolism of NAD in rats. *Biosci Biotech Biochem*, 58 : 1763—1766, 1994
- 8) Hathcock JN : Vitamin and Mineral Safety. pp39—41, Council for Responsible Nutrition, 1997
- 9) Horwitt MK, et al : Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalent. *Am J Clin Nutr*, 34 : 423—427, 1981
- 10) 柴田克己：ラット各臓器におけるナイアシン代謝経路ならびにナイアシン栄養の判定方法。ビタミン, 61 : 39—56, 1987
- 11) Fry PC, et al : Metabolic response to a pantothenic acid deficient diet in humans. *J Nutr Sci Vitaminol*, 22 : 339—346, 1976
- 12) Shibata K, et al : Increased conversion ratio of tryptophan to niacin by the administration to clofibrate, a hypolipidemic drug, in rats. *Biosci Biotech Biochem*, 60 : 1455—1459, 1996
- 13) Shaumburg H, et al : Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med*, 309 : 445—448, 1983
- 14) Food and Nutrition Board : Institute of Medicine. The B vitamins and choline : overview and methods, pp150—195. In : Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes: For thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic Acid, biotin, and choline, National Academy Press, 1998
- 15) Zemleni J, et al : Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans. *Am J Clin Nutr*, 63 : 54—66, 1996
- 16) Sasaki S, et al : Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol*, 46 : 285—296, 2000
- 17) Hiraoka N : Nutritional status of vitamin A, E, C, B₁, B₂, B₆, nicotinic acid, B₁₂, folate, and beta-carotene in young women. *J Nutr Sci Vitaminol*, 47 : 20—27, 2001
- 18) Maruyama C, et al : Effects of tomato juice consumption on plasma and lipoprotein carotenoid concentrations and the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification. *J Nutr Sci Vitaminol*, 47 : 213—221, 2001
- 19) Hodges RE, et al : Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr*, 24 : 432—443, 1971
- 20) Brubacher D, et al : Vitamin C concentrations in plasma as a function of intake : meta-analysis. *Int J Vitam Nutr Res*, 70 : 226—237, 2000
- 21) Kallner Abet, et al : On the requirements of ascorbic acid in man : steady-state turnover and body pool in smokers. *Am J Clin Nutr*, 34 : 1347—1355, 1981

日本人の食事摂取基準 (2005年版)

ビタミン

柴田 克己

(滋賀県立大学人間文化学部)

Japanese dietary reference intakes of vitamins in 2005

はじめに

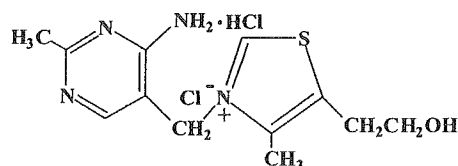
19世紀末から20世紀初頭にかけて流行した脚気、ペラグラ、夜盲症、くる病、壊血病、大赤血球貧血などの疾病を治癒する因子として見いだされた食品中に含まれる極めて微量な有機化合物がビタミンである。現在では表1に示したように13種類の化合物がビタミンと認定されている。ビタミン(正確には副栄養素)の発見は1929年にFrederick Gowland Hopkins (1861-1947)とChristian Eijkman (1958-1930)がノーベル生理学医学賞を受賞したことで一応の終止符がうたれた。ではどのような食品をどれだけ食べれば、ビタミン欠乏症が予防でき、強靱な体力を維持し、健康を保持できるかに関する研究は、これ以降が発点であった。未だに、必要量に関する策定が5年ごとになされていることから、生化学で得られた定性的な普遍現象を栄養学という定量的な個人の問題に移行させることがいかに困難であることを示している。

現在の栄養学の研究手法では、個人の真の必要量を測定することは困難である。さらに、個人でも環境に応じて変わるものである。したがって、現実に即した考え方、確率論の導入が必要量の算定に必要となる。著者としては、ビタミンの個人の最適必要量を、この文章を参考に

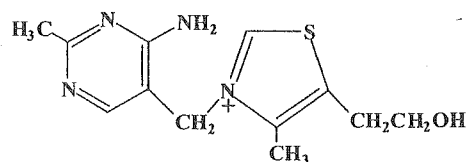
して、読者個人で最適である確率の高い必要量を見つけていただければ幸いである。

ビタミンの摂取基準算定に関する基本的な考え方

① ビタミンの数値策定に関する基本的な考え方-化合物名を明確にした。これは、同じビタミン活性を有する化合物が複数存在するためである。数値はすべて「五訂日本食品標準成分表」の記載にあわせた。五訂日本食品標準成分表のビタミンB₁の値はチアミン塩酸塩(分子量=337.3)量として記載されている。第六次改定ではチアミン量(分子量=265.3)として策定されていたが、明確に記載されていなかった。そのため、多くの人は成分表の値と第六次の所要量の値を直接比較していた。第六次改定の所要量に337.3/265.3=1.27をかけたものがチアミン塩酸塩の所要量であった(図1)。



チアミンの構造式: (C₁₂H₁₇N₄OS=265.3) 前回の第六次改定ではこのチアミンの数値として策定した。



チアミン塩酸塩の構造式: (C₁₂H₁₇ClN₄OS-HCL=337.3) 今回の改定ではこのチアミン塩酸塩の数値として策定した。

図1 チアミンとチアミン塩酸塩の構造式と分子量の違い

表1 策定したビタミンと数値策定に使用した化合物名のまとめ

ビタミンB ₁ =チアミン塩酸塩	ビタミンB ₂ =リボフラビン	ナイアシン=ナイアシン当量	ビタミンB ₆ =ピリドキシン
葉酸=ピテロイルモノグルタミン酸	ビタミンB ₁₂ =シアノコバラミン	パントテン酸=パントテン酸	ビオチン=ビオチン
ビタミンC=アスコルビン酸			
ビタミンA=レチノール当量	ビタミンE=α-トコフェロール	ビタミンD=エルゴカルシフェロール+コレカルシフェロール	ビタミンK=フィロキノン+メナキノン-4+メナキノン-7

ナイアシン当量(mg)=ニコチンアミド(mg)+ニコチン酸(mg)+1/60トリプトファン(mg)
レチノール当量(μg)=レチノール+1/12β-カロテン+1/24α-カロテン+1/24β-クリプトキサンチン

② 8種類のB群ビタミンは食品中では酵素タンパク質と結合した補酵素の状態が存在。また、植物性食品では、糖質などと結合した状態でも存在。したがって、吸収される前に消化が必要。この点を考慮して食事摂取基準の数値を策定した。

③ 「乳児(0~5か月)は、母乳を適量摂取してい

表2 今回の策定に使用した母乳中のビタミン含量の値

ビタミン名	含 量
ビタミンB ₁	(チアミン塩酸塩として) 0.15mg/L
ビタミンB ₂	(リボフラビンとして) 0.40mg/L
ナイアシン	(ニコチン酸+ニコチンアミドとして) 2.0mg/L
ビタミンB ₆	(ピリドキシンとして) 0.25mg/L
葉酸	(フテロイルモノグルタミン酸として) 0.054mg/L
ビタミンB ₁₂	(シアノコバラミンとして) 0.0002mg/L
パントテン酸	(パントテン酸として) 5.0mg/L
ビオチン	(ビオチンとして) 0.0052mg/L
ビタミンC	(アスコルビン酸として) 50mg/L
ビタミンA	(レチノールとして) 0.352mg/L
ビタミンE	(α -トコフェロールとして) 3.5mg/L
ビタミンD	(エルゴカルシフェロールとして) 0.003mg/L
ビタミンK	(フィロキノンとして) 0.00517mg/L

る限り、健全に発育する」という考え方で必要量を策定した。したがって、目安量 (AI) という設定とした。AIは母乳中のビタミン含量と哺乳量から策定した。なお、日本人の哺乳量は0.78L/日とした。今回の策定に使用した母乳中の各ビタミン含量は表2にまとめた。

乳児 (6~11カ月) はAI設定とした。基本的に、乳児 (0~5か月) からの外挿、乳児 (0~5か月) の $AI \times \{(6 \sim 11 \text{か月の体重}) / (0 \sim 5 \text{か月の体重})\}^{0.75}$ と成人 (18~29歳) からの外挿、成人 (18~29歳) の $AI \text{ or } RDA \times \{(6 \sim 11 \text{か月の体重}) / (\text{成人}(18 \sim 29 \text{歳}) \text{の体重})\}^{0.75} \times 1.3$ 、の二つの値の平均値として策定した。

④ ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ナイアシン、葉酸、ビタミンC、ビタミンAについては、「1歳以上」は推定平均必要量 (ERA) を設定した。すなわち、欠乏症を予防するという観点から得られた科学的根拠のある年齢区分のデータを基にして、データの無い対象年齢区分の推定平均必要量を算出した。

⑤ 水溶性ビタミン必要量の個人間変動に関する変動係数を10%と見なし、 $EAR \times 1.2$ として推奨量 (RDA) を求めた。ビタミンAの推奨量は推定平均必要量 $\times 1.4$ とした。

⑥ パントテン酸、ビオチン、ビタミンE、ビタミンD、ビタミンKについては、「1歳以上」もAIとして設定した。

⑦ 高齢者：身体活動は15~29歳をピークにして、それ以降の年齢では漸減する。しかし、加齢に伴う消化吸収率の低下などを考慮して、基本的に15~29歳の値と同じとした。

⑧ 妊婦の付加量は、一つの考え方では策定できなかったため、各ビタミンの代謝特性を考慮して策定した。

⑨ 授乳婦の付加量は、母乳中のビタミン含量と1日当たりの泌乳量 (哺乳量と同値とみなす) から計算した。

⑩ 上限量：ビタミンB₆ (感覚神経障害)、ナイアシン (消化器系の障害)、葉酸 (神経障害)、ビタミンA (皮膚の落屑)、ビタミンE (出血作用)、ビタミンD (石灰化) について、かっこ内の事柄を主要な指標として策定した。

各ビタミンに関することをまとめた表を、表3~表15として示した。

表3 ビタミンB₁ (チアミン塩酸塩)

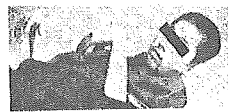
活性化化合物	チアミン
作用	α -ケト酸の脱炭酸反応の補酵素、ヘキソースとペントース間でのトランスケトラーゼ反応の補酵素として、糖質や分岐鎖アミノ酸の代謝に関与。  脚気
栄養状態の指標	尿中チアミン量が急激に増大する摂取量
値	EAR : 0.45mg/1000kcal RDA : 0.54mg/1000kcal

表4 ビタミンB₂ (リボフラビン)


活性化化合物	リボフラビン
作用	エネルギー代謝系、多くの酸化還元反応系に関与。  口角炎
栄養状態の指標	尿中リボフラビン量が急激に増大する摂取量
値	EAR : 0.50mg/1000kcal RDA : 0.60mg/1000kcal

表5 ナイアシン (ナイアシン当量)


活性化化合物	ニコチン酸、ニコチンアミド、トリプトファン
作用	エネルギー代謝や酸化還元反応に関与。生体内の20%程度の酵素の補酵素。  ペラグラ皮膚炎
栄養状態の指標	尿中のナイアシン異化代謝産物 (MNA, 2-Py, 4-Py) の排泄量
値	EAR : 4.8mg/1000kcal RDA : 5.8mg/1000kcal UL : ニコチン酸は100mg/日 ニコチンアミドは300mg/日

表6 ビタミンB₆

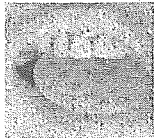
活性化化合物	ピリドキサル, ピリドキシン, ピリドキサミン
作用	アミノ酸の異化代謝に関与するトランスアミナーゼ, デカルボキシラーゼなどの補酵素として機能。  舌炎
栄養状態の指標	血漿中の PLP 濃度を30nmol/L に維持できる量。生体利用率を75%とした。
値	EAR : 0.019mg/gタンパク質 RDA : 0.023mg/gタンパク質 UL : 60mg/日

表7 葉酸 (プテロイルモノグルタミン酸)

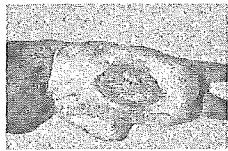
活性化化合物	プテロイルモノグルタミン酸
作用	1 炭素単位の転移酵素の補酵素として, 核酸塩基, アミノ酸, タンパク質などの生成に関与。受胎後の神経管の発育に関与。  二分脊椎
栄養状態の指標	血清ホモシステイン濃度が30 μmol/L 未満, 血清葉酸濃度が7nmol/L 以上, 赤血球葉酸濃度が300nmol/L 以上に維持される葉酸摂取量
値	EAR : 200 μg/日 RDA : 240 μg/日 UL : 1,000 μg/日

表8 ビタミンB₁₂ (シアノコバラミン)

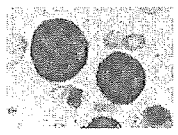
活性化化合物	シアノコバラミン
作用	メチルコバラミンはメチオニン合成酵素の補酵素として, ホモシステインからメチオニンを合成。5'-デオキシシアデノシルコバラミンはメチルマロニル CoA ムターゼの異性化反応の補酵素。  赤血球の大きさが大きくなり1つ1つに含まれるヘモグロビンの量が増加するにもかかわらず赤血球数の減少が著しく結果としてヘモグロビン濃度が下がる
栄養状態の指標	悪性貧血患者へのビタミンB ₁₂ の投与実験結果から, 適正な血液学的性状と血清ビタミンB ₁₂ 濃度を維持するために必要な摂取量を健康者に当てはめると, 1.0 μg/日となる。生体利用率を50%とすると, 2.0 μg/日となる。この数値を EAR とした。
値	EAR : 2.0 μg/日 RDA : 2.4 μg/日

表9 パントテン酸

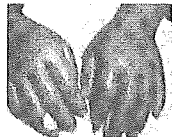
活性化化合物	パントテン酸
作用	CoA の構成成分として, 脂質代謝, アミノ酸代謝, 糖質代謝に関与。アセチル CoA は代謝の中心化合物。  四肢の先端疼痛症 (?) 手足が焼け付くような感覚異常が特徴的な欠乏症?
栄養状態の指標	利用できる指標がみあたらない。欠乏が認められていないので, 通常の食事摂取量が必要量に見合っているとした。
値	AI : 6 mg/日

表10 ビオチン

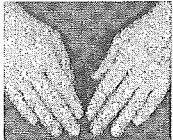
活性化化合物	ビオチン
作用	カルボキシラーゼの補酵素として炭酸固定反応や炭酸転移反応に不可欠であり, 糖新生, 脂肪酸生成, アミノ酸代謝に関与。  皮膚炎: 生卵の過食による障害。卵白中に含まれるアビジンというたんぱく質がビオチンと強固に結合し, 吸収を阻害した結果, 皮膚炎が発生
栄養状態の指標	利用できる指標がみあたらない。欠乏が認められていないので, 通常の食事摂取量が必要量に見合っているとした。
値	AI : 45 μg/日

表11 ビタミンC

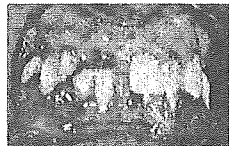
活性化化合物	L-アスコルビン酸
作用	コラーゲンの合成 脂肪酸の分解に必要なカルニチンの合成 抗酸化作用  壊血病
栄養状態の指標	抗酸化, 心臓血管系の疾病予防が期待できる血漿ビタミンC濃度 (50 μmol/L) を50%の人が維持できる摂取量を EAR とした。
値	EAR : 85mg/日 RDA : 100mg/日

表12 ビタミンA (レチノール当量)

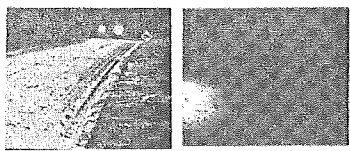
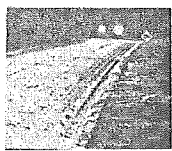
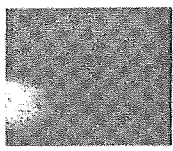

活性化化合物	レチノール及びその類縁化合物, β -カロテン
作用	上皮, 器官・臓器の成長・分化に関与。視機能に関与。  <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  正常時 </div> <div style="text-align: center;">  ビタミンA欠乏時 </div> </div>
栄養状態の指標	成人が4か月にわたってビタミンAの摂取量低下があった場合でも半数の人がビタミンA欠乏症状に陥ることのない肝臓内ビタミンA貯蔵量 (20 $\mu\text{g/g}$) を維持するために必要なビタミンA摂取量 (計算方法) $0.005 \times 20 \mu\text{g/g} \times 30\text{g/kg} \times 1.1 \times 2.5 = 8.25 \mu\text{gRE/kg体重/日}$ 0.005 : 体内のビタミンA消失率 (0.5%/日) $20 \mu\text{g/g}$: 肝臓内ビタミンA貯蔵量 30g/kg : 体重あたりの肝臓重量 1.1 : ビタミンA蓄積量の体全体と肝臓の比 2.5 : 摂取するビタミンAの蓄積効率
値	EAR: 530 $\mu\text{gRE/日}$ RDA: 750 $\mu\text{gRE/日}$ (1.4 \times EAR) UL: 3000 $\mu\text{gRE/日}$

表13 ビタミンE (α -トコフェロール)

活性化化合物	α -トコフェロール
作用	抗酸化作用により主として不飽和脂肪酸の過酸化を抑制。  <div style="display: inline-block; border: 1px solid black; padding: 2px; font-size: small;"> 白い部分は赤血球膜内の不飽和脂肪酸やコレステロールが活性酸素によって過酸化されたものでこれが多いほど正常な細胞は圧迫され死滅する細胞が増える </div>
栄養状態の指標	血中 α -トコフェロール濃度と過酸化水素による赤血球溶血試験結果との相関性からビタミンEの必要量を決定。 血中 α -トコフェロール濃度は平均22 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり, その集団の摂取量は5.6~11.1mg/日であった。この摂取量は平成13年度国民栄養調査における対応する性・年齢階級の平均摂取量に近い。
値	AI: 9mg/日 UL: 800mg/日

今回の改定において策定できた指標を表16にまとめた。

表16 まとめ

ビタミンB ₁ EAR, RDA	ビタミンB ₂ EAR, RDA	ナイアシン EAR, RDA UL	ビタミンB ₆ EAR, RDA UL
葉酸 EAR, RDA UL	ビタミンB ₁₂ EAR, RDA	パントテン酸 AI	ビオチン AI
ビタミンC EAR, RDA			
ビタミンA EAR, RDA UL	ビタミンE AI UL	ビタミンD AI UL	ビタミンK AI

表14 ビタミンD (コレカルシフェロール)


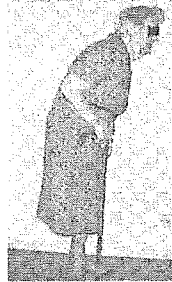
活性化化合物	エルゴカルシフェロール(D ₂) コレカルシフェロール(D ₃): 体内で合成可能
作用	体内で1 α , 25-ジヒドロキシDとなり, 腸管からのCa吸収を促進し, 骨の再構築を調節することにより, Ca恒常性の維持に働く。 
栄養状態の指標	血中25-OH-D濃度平均値が25nmol/L以上50nmol/L未満に保つに必要な摂取量は, 30~49歳: 4.1 $\mu\text{g/日}$, 50~69歳: 6.3 $\mu\text{g/日}$ 。したがって, $(4.1+6.3) \div 2 = 5.2 \mu\text{g/日}$ が必要量
値	AI: 5 $\mu\text{g/日}$ UL: 50 $\mu\text{g/日}$

表15 ビタミンK

活性化化合物	フィロキノ メナキノ-4 メナキノ-7
作用	血液凝固因子を活性化することにより, 血液の凝固を促進する。骨に存在するタンパク質オステオカルシンを活性化し, 骨の形成を促す。 
栄養状態の指標	血中フィロキノ濃度の低下や血中非カルボキシル化プロトンビンの上昇が起こらないビタミンK摂取量を求め, これを目安量とする。潜在的欠乏状態を回避できる摂取量として80 $\mu\text{g/日}$ (成人, 体重72kg) (アメリカの報告)を採用。体重比の0.75乗で外挿することによって日本人成人の目安量を算出。
値	AI: 75 $\mu\text{g/日}$

今後の課題

今回EAR設定ができなかったビタミンについて, 次回にEAR設定を行うことが必要である。しかしながら, 欠乏を予防するための介入実験を行うことは倫理的に困難である。したがって, 次回の改定では, ビタミンCのように欠乏症という壊血病を予防するための摂取量ではなく, 抗酸化作用というようなより高い指標を設定して必要量を算定する方向で考えていきたい。

《2005年度版》 日本人の食事摂取基準の 策定方法と理論

柴田 克己

滋賀県立大学 人間文化学部 生活文化学科 食生活専攻

1 はじめに

食生活と健康との関係を調べる科学として、栄養学が発展してきた過程で、栄養素が明らかにされてきた。今回の「日本人の食事摂取基準（2005年版）」では、34種類の栄養素とエネルギーの食事摂取基準が策定された。この文章は、すでに、厚生労働省から出されている概要版をすでに読まれた方への補助ということを目的に書いたものである。

現在のスタイルの栄養素必要量の提示方法となつて、今回の改定が、第七回目となる。したがって、「第七次改定 日本人の栄養所要量」というタイトルを予想していた人がほとんどであったと思うが、第六次改定で未整理となつていた「食事摂取基準」という概念の周知徹底を行うために、長年使用されていた「所要量」という言葉を削除した。それに伴い、「日本人の食事摂取基準（2005年版）」というタイトルとなった。なお、第六次改定の正式な名前は「第六次改定 日本人の栄養所要量―食事摂取基準―」であり、すでに、食事摂取基準の概念は提示されていた。しか

しながら、食事摂取基準を表す複数の指標（平均必要量、栄養所要量〔平均必要量が算定される場合〕、栄養所要量〔平均必要量が算定されない場合〕、許容上限摂取量）が、過去のしがらみを引きずり、中途半端であった。今回の改定では、食事摂取量の概念は第六次とほとんど変わっていないが、より食事摂取基準の概念を理解しやすくするために、表1に示すように、各指標の名称を改定した。ちなみに、英語名の表記は第六次改定と今回の改定は全く同じである。ただ一つだけ、今回は、新しい指標を追加した。それが、目標量である。

エネルギーは、上記の栄養素の食事摂取基準の概念を適用することはできないので、推定エネルギー必要量（estimated energy requirement = EER）を採用した。これは、エネルギーの不足のリスク及び過剰のリスクの両者が最も小さくなる摂取量を推定した数値のことである。

表1. 第六次改定と今回の改定における食事摂取基準の複数の名称の改定～一覧表～

第六次改定の食事摂取基準の各指標	今回の改定の食事摂取基準の各指標
平均必要量 (estimated average requirement = EAR)	推定平均必要量 (estimated average requirement = EAR)
栄養所要量[平均必要量が算定される場合] (recommended dietary allowance = RDA)	推奨量 (recommended dietary allowance = RDA)
栄養所要量[平均必要量が算定されない場合] (adequate intake = AI)	目安量 (adequate intake = AI)
許容上限摂取量 (tolerable upper intake level = UL)	上限量 (tolerable upper intake level = UL)
該当なし	目標量 (tentative dietary goal for preventing life-style related diseases = DG)

2 乳児の食事摂取基準の策定理念

乳児を被験者として必要量を求める実験を行うことは出来ない。

① 乳児 (0～5か月)

「乳児 (0～5か月) は、母乳を適当量摂取している限り、健常に発育する」という考え方で必要量を策定した。したがって、目安量という設定とした。目安量は母乳中の各栄養素含量と哺乳量 (0・78 L/日) から策定した。男女で、哺乳量に差異があるというデータは見当たらないので、男女差は考慮しなかった。

② 乳児 (6～11か月)

乳児 (6～11か月) は目安量設定とした。基本的に、①乳児 (0～5か月) の目安量に体表面積比、(6～11か月の基準体重) / (0～5か月の基準体重) × 0・75 をかけた数値 (0～5か月の) の値から外挿した値という値 (0～5か月の) の値から外挿した値という値と、18～29歳の推奨量に (6～11か月の基準体重 / 18～29歳の基準体重) × 0・75 × (1 + 成長因子) をかけた数値 (成人の推

奨量から外挿した値という) の二つの平均値から策定した。あるいは、②各栄養素含量と哺乳量 (0・60 L/日) + 離乳食から策定した。

3 1～69歳

欠乏症を予防するという観点から得られた科学的根拠のあるデータを基にして、EAR を算出した。RDA = EAR + [(1 + 2 × 標準偏差)] から求めた。なお、EARを設定するに足る十分なデータが得られていない場合は、AI設定とした。

データが得られていない対象年齢区分は、基本的に体重比の 0・75 乗を用いる式によって外挿した (成人の値を幼児と子供に当てはめる方法)。

$$EAR_{child} = EAR_{adult} \times (F)$$

$$F = (Weight_{child} / Weight_{adult}) \cdot 0.75 \times (1 + \text{成長因子})$$

成長因子として、次の数値を使用した。

年齢	成長因子
7か月～3歳	0.30
4～8歳	0.15
9～13歳	0.15
14～18歳 (男)	0.15
14～18歳 (女)	0.00

4 妊婦・授乳婦

① 妊婦の付加量は、一つの同じ考え方で策定出来なかつたので、各栄養素の代謝特性を考慮して策定した。

② 基本的に、授乳婦の付加量は、母乳中の各栄養素含量と1日当たりの泌乳量（哺乳量と同値とみなした）から策定した。

5 高齢者

身体活動は15～29歳をピークにして、それ以降の年齢では漸減する。しかし、加齢に伴う消化吸収率の低下などを考慮して、基本的に15～29歳の値と同じとした。但し、推定エネルギー必要量は身体活動レベルにあわせて減じた。

6 エネルギー

エネルギーの食事摂取基準は基礎代謝量（BMR）に身体活動レベル（Physical activity level; PAL）を乗じた値とした。エネ

ルギーの摂取基準は二重標識水法（DLW法）を用いて、測定したものを基礎とした。

① 身体活動レベル

身体活動レベル（PAL） \parallel エネルギー消費量（kcal/日） \div 基礎代謝量（kcal/日）

② 基礎代謝

第六次改定で採用された基礎代謝基準値の妥当性を再検討したが、第六次改定の「基礎代謝基準値」または、「基礎代謝基準値 \times 体重」の平均値（kcal/日）は、最近の報告の「kg体重当たりの基礎代謝量」の平均値または「基礎代謝量（kcal/日）」の平均値のマイナス5.5～プラス4.2%の範囲内にあり、よく一致することが確認された。このため、今回の改定では、前回の改定で用いた基礎代謝基準値を、そのまま用いた。

③ 生活活動強度

前回の改定までの「生活活動強度」を変更した。前回の改定までは生活活動強度では4つに分類していたが、今回の改定では、3つのカテゴリとした。その理由は、日本人のエネルギー消費量の平均値であると考えられるEERを提示することを重視したためである。

7 たんぱく質

① 推定平均必要量

たんぱく質のEARを求めるための実験は、エネルギー平衡状態で、適度な活動強度の者を対象にされたものである。また、被験者には適度なストレスがかかっているものと考え、さらにストレスに対する安全率を考慮しなかつた。このような実験条件下での、窒素平衡維持量は0.67g/kg体重/日であった。したがって、EARは通常食品たんぱく質の消化率を90%として、次式によって求めた。

$$\begin{aligned} \text{EAR} &= \text{窒素平衡維持量} \div \text{消化率} \\ &= 0.67 (\text{g/kg/day}) \div 0.90 = 0.74 (\text{g/kg/day}) \end{aligned}$$

に 推奨量

EARからRDAを算定するための個人差変動係数として12.5%を採用した。したがって、RDAは、 $RDA \parallel \text{EAR} \times (1 + 2 \times \text{個人差変動})$
 $= 0.74 (\text{g/kg/day}) \times 1.25 = 0.93 (\text{g/kg/day})$ となる。

③ 上限量