

- and characterization of corrinoid-compounds from the dried powder of an edible cyanobacterium, *Nostoc commune* (Ishikurage). *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* in press.
- 72) Kittaka-Katsura, H., Fujita, T., Watanabe, F., Nakano, Y. (2002) Purification and characterization of a corrinoid-compound from chlorella tablets as an Algal Health Food. *J. Agric. Food Chem.*, 50, 4994-4997.
- 73) Watanabe, F., Takenaka, S., Katsura, H., Miyamoto, E., Abe, K., Tamura, Y., Nakatsuka, T., Nakano, Y. (2000) Characterization of a vitamin B₁₂ compound in the edible purple laver, *Porphyra yezoensis*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 64, 2712-2715.
- 74) Watanabe, F., Katsura, H., Miyamoto, E., Takenaka, S., Abe, K., Yamasaki, Y., Nakano, Y. (1999) Characterization of vitamin B₁₂ in an edible green laver (*Enteromorpha prolifera*). *Appl. Biol. Sci.*, 5, 99-107.
- 75) Takenaka S, Sugiyama S, Ebara S, Miyamoto E, Abe K, Tamura Y, Watanabe F, Tsuyama S, Nakano Y. (2001) Feeding dried purple laver (nori) to vitamin B₁₂-deficient rats significantly improves vitamin B₁₂ status. *Brit. J. Nutr.*, 85, 699-703.
- 76) 食肉の栄養成分と調理による変化 2 (牛・豚 6 部位+内臓の微量成分) 財団法人 日本食肉消費総合センター (平成 3 年度食肉消費改善総合対策事業)
- 77) 西岡道子, 彼末富貴, 谷岡由梨, 宮本恵美, 渡辺文雄 (2006) カツオ魚肉のビタミン B₁₂ 含量と各種加熱調理が魚肉ビタミン B₁₂ 含量に及ぼす影響. *ビタミン*, 80, 507-511.
- 78) 渡辺智子, 鈴木亜夕帆, 荻原清和, 見目明継 (2002) 調理による成分変化を考慮した栄養価計算のための成分表. *日本栄養・食糧学会誌*, 55, 165-176.
- 79) Watanabe, F., Abe, K., Fujita, T., Goto, M., Hiemori, M., Nakano, Y. (1998) Effects of microwave heating on the loss of vitamin B₁₂ in foods. *J. Agric. Food Chem.*, 46, 206-210.
- 80) Watanabe, F., Katsura, H., Abe, K., Nakano, Y. (2000) Effect of light-induced riboflavin degradation on the loss of cobalamin in milk. *J. Home Econ. Jpn.*, 51, 231-234.
- 81) Watanabe, F., Abe, K., Katsura, H., Takenaka, S., Zakir Hussain Mazumder, Yamaji, R., Ebara, S., Fujita, T., Tanimori, S., Kirihaata, M., Nakano, Y. (1998) Biological activity of hydroxo-vitamin B₁₂ degradation product formed during microwave heating. *J. Agric. Food Chem.*, 46, 5177-5180.

平成 16 年度～平成 18 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 (栄養所要量) の策定に関する基礎的研究

主任研究者 柴田克己 滋賀県立大学 教授

I. 主任研究者の報告書

5. ナイアシンの食事摂取基準の資料

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

研究協力者 福渡 努 滋賀県立大学 助手

研究要旨

ナイアシンの食事摂取基準の策定に利用できる資料を提供するため、栄養学的観点からナイアシンについて研究に関する歴史、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。

I. 基礎

1. 発見にいたる歴史

1-1. ペラグラの発見と流行¹⁻³⁾

スペインの Philip 五世の内科医であった Gasper Casal が 1735 年に、はじめてライ病から区別して独立の疾患, "mal de la rosa (バラ病)" として認めたことに始まる。「ペラグラ」という名前を使った最初の報告は 1771 年にミラノの Francesco Frapolli である。イタリア語で「荒い皮膚」という意味である。

ペラグラはトウモロコシの普及とともに全世界に広がっていった。米国でのペラグラの認識は 1907 年の米国医学会での George Searcy のレポートに始まる。彼は、ペラグラの症状が詳細に書かれているイタリアの古い医学書を丹念に調べ、熟慮の末、1906 年に、米国のある精神病院で 88 名のペラグラ患者を見出した。Searcy の報告以来、この病気が 20 以上の州から報告され、米国における重要な公衆衛生学上の問題となってきた。そこで、この問題を解決するために、1908 年米国でペラグラ協議会が開催された。1909 年にはペラグラ国際協議会も開催されて、本症の究明がなされはじめた。しかし、ペラグラの原因は伝染性で昆虫が媒介すると考えてられていたので、ペラグラ発症の本質にはせまることができなかった。

1-2. 抗ペラグラ因子の存在の発見

1914 年に米国公衆衛生局の Joseph Goldberger らにペラグラの解決が命じられた。彼らは孤児院を調査の対象に選び、疫学的な調査を行った。調査開始後すぐに、

ペラグラはそこで勤務している医師や看護婦には全く発生していないことに気づき、ペラグラは伝染性の病気ではないと主張した⁴⁾。そこで、彼らは、では一体なにがペラグラの原因かを探しはじめた。孤児院の子供らと医師らとの衣食住を徹底的に比較した。異なっただのは食のみであった。医師らは肉や牛乳を充分にとっていたが、孤児院の子供らはこのような良質のタンパク質を食べる経済的余裕がなかったからである⁵⁾。Goldberger らは政府機関に運動し、孤児院の子供らに肉と牛乳を与えるのに十分な基金を 2 年間にわたり得ることに成功した。すると、ペラグラの発生は速やかになくなった。しかし、基金がきれ、再び貧しい食生活に戻ると、ペラグラは再び流行しはじめた。

ペラグラの病因については古くから種々の説が唱えられていた；トウモロコシの過度の摂取、病原菌、食品中の栄養素の不足。しかし、これらの説についてはいずれも確実な実験的証明はなかったが、少なくとも食物と密接な関係があるものと信じられていた。

1913 年、ビタミン（現在のビタミン B₁）の発見者である Funk は、ペラグラが一種の欠乏症状であるという説を発表している⁶⁾。その後、ビタミン研究の著しい進歩につれ、いわゆるビタミン B も、単一物質ではなく水溶性の多数の因子から成っていることが証明された。1925 年に至って、Goldberger らは、この疾病を治癒し予防する因子は、B 群に属すべきものであることを指摘し⁷⁾、さらに翌年 B 群中に熱に対する抵抗力を異

にする二種の因子の存在を証明した⁸⁾：以来、Bのうち、熱に安定な因子をビタミンB₂と呼び、熱に不安定なものをビタミンB₁（抗神経炎因子）と称するようになった。さらに、1926年、Goldbergerらは、B₂以外のすべてのビタミンを含む飼料でラットを飼育したところ、成長が停止して皮膚炎の発現が現れることを報告した⁹⁾。この症状がペラグラに酷似することから、これを予防し治癒する因子にペラグラ予防因子（Pellagra-preventing factor : PP 因子）という名称を与え、B群に関する研究に多くの示唆と暗示を与えた。

1-3. 抗ペラグラ因子（ニコチン酸とニコチンアミド）の発見

1925年のGoldbergerの抗ペラグラ因子説提唱以来、この因子の定量は主としてイヌの黒舌病治癒によって行われていた。この黒舌病の主な症状は、食欲減退、体重減少に続いて、舌部、唇粘膜、口粘膜に傷害が起こり、出血を見る。目に分泌物がはなはだしく、嘔吐を催し、血液を混ざる下痢を起こして憔悴する。つまり、ペラグラの原因解明にはイヌが必要であった。

黒舌病の最初の報告は、1852年にHoferによってなされた¹⁰⁾。それ以降、この病気は米国南部の獣医の間ではよく知られていたそうである。しかし、ペラグラの場合と同じく原因は不明であった。1916年になると、獣医のSpencerは"Is 'black tongue' in dogs pellagra?"という論文で、黒舌病を牛乳、卵、あるいは生肉を与えることで治癒させることに成功したと報告している¹¹⁾。さらに、その論文の中で、歯医者 Houston がペラ

グラになったが、自分自身の判断で、高窒素含有食を摂取することにより治癒した、ということを紹介している。1917年には、Chittenden と Underhill が黒舌病と類似の病気を実験的に引き起こすことに成功した¹²⁾。1922年には、Wheeler, Goldberger, Blackstock は Chittenden と Underhill がイヌに実験的に引き起こした病気が黒舌病であると同定し、同じ食事を囚人に与えて、ペラグラを引き起こすことに成功した¹³⁾。以降イヌが唯一の実験動物となったが、黒舌病を引き起こすには長時間がかかり（これはイヌが糞を食べるからである）、世話も大変なためペラグラ解明の研究は手間どった。

しかし、1937年に、とうとう Elvehjem らは黒舌病のイヌに 30 mg/日のニコチン酸（当時、East Kodak Company より市販されていた）を投与し続けると、食欲が直ちに戻り、体重も増加しはじめ、下痢も止まり、黒舌病も治癒することを見出した¹⁴⁾。黒舌病治癒因子を肝臓濃縮液から単離し、ニコチンアミドであることを明らかにした¹⁵⁾。

参考までに、図 I-1 にアメリカ合衆国におけるペラグラの年次死亡者数を示した¹⁶⁾。

1-4. トリプトファンのナイアシン代替効果の発見

これで、ペラグラに関してはすべてのことが解決されたように思えたが、まだ不明のままであることがあった。それは、ペラグラや黒舌病はミルクを投与することにより治癒するが、ミルク中のナイアシン含量は非常に少なく、ペラグラを引き起こすトウモロコシのナイアシン含量よりも少ないことであった。黒舌病を引き起こす飼料は

70%の Yellow corn, 18%の Casein を基本としていた。この飼料中のナイアシン含量は通常のイヌの飼料（黒舌病を引き起こさず、正常に生育する飼料）よりも 25%程度多いものであった。したがって、トウモロコシの存在そのものが、黒舌病の原因になっていることが明らかである。つまり、トウモロコシがナイアシンの必要量を高めているものと考えられた。そこで、ラットでもイヌで見られたように、トウモロコシの添加によってナイアシンの必要量が高まるか否かを Elvehjem 研究室の Krehl は調べてみた。その結果、1945 年に、Krehl らは 15%カゼイン食 100 g に 40 g のコーングリッツを混ぜた飼料（カゼイン含量 9%）をラットに投与すると、顕著に体重の伸びが悪くなるとともに、毛並みが悪くかつ脱毛が見られ、足、鼻及びひげの回りに赤い色素の沈着が認められた、と報告した¹⁶⁾。さらに、肝臓、筋肉中のナイアシン含量も対照群に比して、低下していることも明らかにした。そして、これは飼料に、0.001%のニコチン酸を投与することにより回復することを見出した。つまり、ラットでもイヌの場合同じくトウモロコシの添加はナイアシンの必要量を高めることが明らかとなった。これで、実験動物として煩雑なイヌを使用しなくてもトウモロコシのペラグラ誘発性の研究ができることになり、実験は大いにはかどった。20%カゼイン食 100 g に 40%コーングリッツを混ぜても（カゼイン含量 12%）、ラットの成長は正常であった。つまり、トウモロコシのペラグラ誘発性はカゼイン含量を高くすることにより防止できることが明らか

となった。そこで、トウモロコシのタンパク質とカゼインとのアミノ酸組成を比較してみると、トウモロコシではトリプトファンとリジン含量がカゼインに比して極端に少なかった。つまり、15%カゼイン食に 40%のコーングリッツを添加すると（9%カゼイン食）、リジンとトリプトファンが欠乏してナイアシンの必要量が高まるが、20%カゼイン食に 40%コーングリッツを添加した場合には（12%カゼイン食）これらのアミノ酸が不足していないためにナイアシンの必要量が高まらないものと判断された。そこで、15%カゼイン+40%コーングリッツ食 100 g に 0.5 g のリジンを添加した飼料を投与してみたが、なにも改善されなかった。ところが、上記飼料に 100 g にトリプトファンを 50 mg 補足した飼料を投与すると、ラットは正常に成長し、ニコチン酸を 1 mg 添加した飼料を投与したラットと全く体重の伸びは等しかった。すなわち、コーングリッツによる悪影響はトリプトファンの添加によって完全に取り除かれることが見出された。

コーングリッツにラットの成長を遅延させる作用が見出されたので、Krehl らは他の穀類ならびに豆類についても調べてみた。その結果、精白米、ライ麦、小麦及びダイズを添加した飼料は、トウモロコシを含む飼料よりもナイアシン含量は少ないにもかかわらず、トウモロコシ食よりも体重の増加量は高かった。特に、コメの場合はナイアシン含量が約半分であつたトリプトファン含量は等しいのに、体重の増加量は全く正常であつたことは特筆に値する。さらに、

9%カゼイン食にトリプトファンを含まないゼラチンあるいはゼインを添加すると、やはりナイアシンあるいはトリプトファンの要求量が高まった。また、一つのアミノ酸あるいは数種のアミノ酸を添加して、アミノ酸組成を変えるとナイアシンあるいはトリプトファンの要求量が高まった。このことは、アミノ酸組成によってナイアシンあるいはトリプトファンの要求量が非常に異なることを意味している。言い換えれば、アミノ酸インバランスはナイアシンあるいはトリプトファンの要求量を高めることを意味している。つまり、アミノ酸インバランスはナイアシン欠乏の一つの現象であると考えられる。このようにして、ラットでは必須アミノ酸のトリプトファンがビタミンのナイアシンの代替性を示すことが Krehl, Elvehjem らにより 1945 年に明らかにされた¹⁷⁾。ヒトでもトリプトファンからナイアシンが生合成されていることは Goldsmith¹⁸⁾あるいは Horwitt ら¹⁹⁾の研究から明らかにされ、今では 60 mg のトリプトファンから 1 mg のナイアシンが生成されるものとされている。

2. 名称と性質

ナイアシンという名称は「ナイアシン活性」というようにビタミンとしての生理活性を表す時に使用され、ニコチン酸と同じ生物活性を有するピリジン-3-カルボン酸誘導体の総称として使われている。ナイアシン活性を有する代表的なものにニコチン酸（ピリジン-3-カルボン酸）とニコチンアミド（ピリジン-3-カルボキサミド）がある。

さらに、キノリン酸や必須アミノ酸のトリプトファンも弱いながらナイアシン活性を有する。ニコチン酸という名称は上述したように、ニコチンを酸化して得られたことによって名づけられ、またニコチンアミドという名称はニコチン酸のアミド体であることにちなんで名づけられたものである。しかし、ニコチン酸はニコチンと名前が似ているため、よく混同されがちだったため、1952 年に、ニコチン酸はナイアシン、そしてニコチンアミドはナイアシンアミドと変更されたが、現在ではこのような使われ方はあまりされていない。なお、現在、食品栄養学の分野ではナイアシンという名称はニコチン酸とニコチンアミドの総称名的に使われている。

ニコチン酸とニコチンアミドは、安定な化合物であり、通常の保存あるいは調理中に破壊されることはない。ただし、ニコチンアミドは酸性溶液中でオートクレーブすると定量的にニコチン酸に変換される。ニコチン酸とニコチンアミドは酸性溶液中では安定である。

ニコチン酸、ニコチンアミド、トリプトファンの構造式を図 I-2 に示した。

2-1. ニコチン酸

ニコチン酸は、ピリジン-3-カルボン酸、ピリジン-β-カルボン酸、抗ペラグラ (PP) 因子、ビタミン PP、抗ペラグラビタミンとも呼ばれている。構造式は図 I-2 に示したとおりである ($C_6H_5O_2N$, 分子量=123.11)。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℃ 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 N の鉍酸かアルカリ溶液中で、120℃ 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 $2800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ である。

2-2. ニコチンアミド

ニコチンアミドはピリジン-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。構造式は図 I-2 に示したとおりである ($\text{C}_6\text{H}_6\text{ON}_2$, 分子量=122.12)。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℃ 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 N の鉍酸あるいはアルカリ中で 100℃ 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℃ 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 $3300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ である。

2-3. トリプトファン

構造式は図 I-2 に示したとおりである ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$, 分子量=204.33)。白色粉末と

して市販されている。分解点は 289℃, 等電点は 5.89, 水 100 g に 0.82 g (0℃), 1.14 g (25℃) 溶ける。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酸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 $4930 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ である。

3. 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、放出されている。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。ニコチンアミドはヒトでは N¹-メチルニコチンアミド (MNA) を経て N¹-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド (2-Py) あるいは N¹-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド (4-Py) に肝臓で異化代謝されて、尿中に排泄される。ヒトでは、2-Py/4-Py は 7~10 であり、2-Py の方が多い。ちなみにラットでは全くヒトと逆で、4-Py の方が 7~10 倍多い。ヒトでは、摂取されたナイアシン当量の 50~70% が MNA, 2-Py, 4-Py として尿中に排泄されている。ニコチンアミドそのものの排泄は認められない。もちろん、ニコチン酸の排泄も認められない。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→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。

ニコチン酸およびニコチンアミドの生理作用のほとんどはピリジンヌクレオチド補酵素、すなわち酸化型ニコチンアミドアデニンヌクレオチド (NAD⁺)、還元型ニコチンアミドアデニンヌクレオチド (NADH)、酸化型ニコチンアミドアデニンヌクレオチドリジン酸 (NADP⁺)、還元型ニコチンアミドアデニンヌクレオチドリジン酸 (NADPH) (図 I-3) の生理作用に帰することができる。なお、NAD⁺ は 1904 年に Harden と Young によって、アルコール発酵の「コチマーゼ」として見いだされ、NADP⁺

は 1934 年に Warburg と Christian によって、水素伝達補酵素として見いだされた。これらの発見はペラグラの克服とは、全く無関係になされた。今日では 500 種類以上の酵素がピリジンヌクレオチド補酵素を必要としている。

3-1. 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サルベージ生合成経路)

ナイアシンは、そのままの形では生理活性はない。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 I-4 に示した。この経路の特徴は二つある。一つ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。ニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (NPRT) とニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (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、という疑問が生じる。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、この反応もキノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (QPRT) という独自の酵素が触媒している。

なぜ、3 つものホスホリボシルトランスフェラーゼが必要なのか、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、という疑問が生じる。

二つ目の特徴は、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。

3-2. ニコチン酸-ピリジヌクレオチド補酵素生合成経路とニコチンアミド-ピリジヌクレオチド補酵素生合成経路の臓器分布²⁰⁾

これらの経路に関わる酵素活性の有無を *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 I-1)、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 I-2)。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→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→ NAD^+ の反応で行われる。一方、ニコチンアミド→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ニコチンアミダーゼ活性の K_m 値が異常に高く (0.1 M)、生理的用量 (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。

3-3. トリプトファン-キノリン酸-ピリジヌクレオチド補酵素生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合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 I-3 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ヌ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。

3-4. 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²¹⁾。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、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²²⁾。

b. エストロゲン、ビタミンB₆

Rose は 1966 年、経口避妊薬服用者の尿中の 3-ヒドロキシキヌレニンおよびキサンツ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²³⁾。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-ヒドロキシキヌレニン→3-ヒドロキシアンスラニル酸の反応（3-ヒドロキシキヌレナーゼ）に補酵素として関わっている。3-ヒドロキシキヌレニン→キサンツ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 欠乏ではキサンツ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²⁴⁻²⁶⁾。

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) はキヌレニン→3-ヒドロキシキヌレニンの反応に関わっている²⁷⁾。したがって、B₂、ナイアシン欠乏状態ではキヌレニン、キヌレン酸、アンスラニル酸

の生成量が高まり、3-ヒドロキシキヌレニン以降の中間代謝産物の生成量は低下する。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²⁸⁾。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。

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、デンプン食はしょ糖食よりも成長度が高い²⁹⁾。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³⁰⁾。

e. 脂質

アミノカルボキシムコン酸脱炭酸酵素 (ACMSD) (図 I-4) 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³¹⁾。

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³²⁾。

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³³⁾。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³³⁾。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³⁴⁾。

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^{24,26)}。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²⁶⁾。

チロキシンは転換率を増大させる³⁵⁾。アドレナリンは低下させる³⁶⁾。

h. 薬剤

・ピラジンアミド・ピラジンカルボン酸^{37,38)}

両薬剤ともに、抗結核剤として使用されているものである。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。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。

・クロフィブレート³⁹⁾

抗脂血漿薬である。こ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。

i. 食品汚染物質⁴⁰⁻⁴⁸⁾

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およびマウスに投与すると、肝臓においてフタル酸ジエス

テルが代謝されてフタル酸モノエステルが産生し、このフタル酸モノエステルがトリプトファン-ナイアシン代謝経路のACMSD活性を阻害し、キノリン酸以降の代謝産物が増大する。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。

内分泌攪乱物質の一つに挙げられているビスフェノールAをラットに投与すると、ビスフェノールAはトリプトファン-ナイアシン代謝経路のキノレニン3-ヒドロキシラーゼを阻害し、トリプトファン-ナイアシン転換率が低下する。

j. 妊娠⁴⁹⁾

日本人の食事摂取基準(2005年版)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。「妊婦は、推定平均必要量として4.8 mgNE/1,000 kcalを、推奨量として5.8 mgNE/1,000 kcalを採用した1日量に換算するには、各々のエネルギー付加量をかけ、これを付加量(推定平均必要量)とした。推奨量は、推定平均必要量×1.2とした」。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とから、妊娠時のラットおよびヒ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。ヒトでは尿中ナイアシン代謝産物量は妊娠20週以降から徐々に増大し、33週目に非妊婦者の2.3倍と最大値に達した。ラットでは妊娠13日より増大し、16日で妊娠前の2.7倍と最大値に達した。ヒト、ラットのどちらにおいても、尿中ナイアシン代謝産物量は出産後、急速に非妊婦者あるいは妊娠前の値に戻つ

た。トリプトファン-ナイアシン転換経路の中間代謝産物である 3-ヒドロキシアンスラニル酸とキノリン酸の尿中排泄量も妊娠中期より徐々に増大し、ヒトでは妊娠 35 週にそれぞれ 2.8 倍、2.7 倍と最大値を示し、ラットにおいても妊娠 13 日にそれぞれ 2.0 倍、2.3 倍と最大値を示した。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、妊娠後期に最大となることが明らかとなった。ラットはナイアシンを含まない食餌を摂取していたことから、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ることによって必要量をまかなうことが考えられた。また、少なくともラットでは、妊娠時にナイアシンを付加する必要はないことが明らかとなった。以上のことから、「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した。

3-4. 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生合成経路の臓器分布²⁰⁾

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 I-4 に示すごとく、この経路の初発酵素であるニコチンアミダーゼ活性が検出されたのは肝臓と小腸のみである。肝臓のニコチンアミダーゼの Km 値は、0.1 M と異常に高く、生理的な量状態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

を検出することはできないし、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。

3-5. 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²⁰⁾。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ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼと呼ばれ、生理的量の NAD⁺によってフィードバック阻害を受ける(表 I-5)⁵⁰⁾。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ニコチンアミドメチルトランスフェラーゼは MNA によって強く阻害されるが⁵¹⁾、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^+ によるニコチンアミドメチルトランスフェラーゼの阻害がゆるみ、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、ニコチンアミドメチルトランスフェラーゼ活性が阻害され、ニコチンアミドは異化代謝経路に入れなくなる。図 I-5 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ニコチンアミドメチルトランスフェラーゼは、MNA オキシダーゼと異なり栄養状態が悪くなると活性が高くなる。

3-6. 動物組織中の $\text{NAD} \cdot \text{NADP}$ 含量^{53,54)} と総ニコチンアミド含量⁵⁵⁾

ラットの臓器中の NAD ($\text{NAD}^+ + \text{NADH}$), NADP ($\text{NADP}^+ + \text{NADPH}$) 含量を表 I-6 に示した。NAD 含量は臓器含量がかなり異なっていた。

ヒトの血液中の値を表 I-7 に示したが^{56,57)}、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。

4. 異化経路

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 N^1 -メチルニコチンアミド (MNA) となる。そしてさらに、 N^1 -メチ

ル-2-ピリドン-5-カルボキサミド (2-Py) あるいは N^1 -メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド (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⁵⁸⁾。この異化経路は肝臓においてのみ作動している (図 I-6)⁵⁹⁾。

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

(I) $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow$ ニコチンアミド \rightarrow MNA \rightarrow 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^{60,61)}。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⁶⁰⁾。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⁶⁰⁾。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⁶¹⁾。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⁶¹⁾。

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 I-8)⁵⁹⁾。

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⁶²⁾においてもラット^{63,64)}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。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⁶⁵⁻⁶⁸⁾。これは、トリプトファン→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、MNA→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-Py +4-Py)/MNA 排泄量比はアミノ酸栄養が悪いと低下する。この比はスポーツ尿 (1 ml) から可能であり、また MNA, 2-Py + 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⁶⁹⁾。正常者は 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。

5. 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的リン酸化系により 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ーゼがある⁷⁰⁾。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^{71,72)}。

6. 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⁷³⁾。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⁶⁷⁾。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、細胞膜の定法伝達系を攪乱させる⁷³⁾。

cADP-リボースはカルシウムの移動に関与している⁷⁴⁾。

7. 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、皮膚炎（dermatitis）、下痢（diarrhea）、および精神神経症状（dementia）である⁷⁵⁾。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事不振、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⁶⁹⁾。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⁶⁹⁾。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⁷⁶⁾。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⁷⁷⁾。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⁷⁸⁾。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。

8. 薬理作用

ニコチン酸は肝臓ですばやく NAD⁺を經由してニコチンアミドとなって全身に送られるため、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⁷⁹⁾、薬理作用は全く異なる。

8-1. 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⁸⁰⁾。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。

8-2. 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、皮膚樹状細胞あるいは皮膚マクロファージに発現するニコチン酸受容体にニコチン酸が結合すると、アラキドン酸を介してプロスタグランジン D₂ および E₂ の合成が促進し、血管平滑筋の cGMP あるいは cAMP レベルが上昇するためである⁸¹⁾。

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フラッシング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。

8-3. 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、この糖尿病誘発を阻止することができる^{82,83}。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⁷⁷。しかし、ニコチン酸には抗糖尿病作用はない。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²⁰。

8-4. ニコチンアミドの抗精神分裂病作用

精神分裂病は脳のある部位の NAD(P)欠乏症、あるいは 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ことが関係するという説がある⁸⁵。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、抗精神分裂病

作用を発揮するという説もある⁸⁶。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⁸⁷。

9. 毒性

飼料 100 g 当たり 0.5 g のニコチン酸あるいはニコチンアミドを添加した飼料を幼若ラットに自由摂取させた時の体重増加量、飼料摂取量、飼料効率比を表 I-9 に示した⁸⁸。ニコチンアミドのみに成長遅延が認められた。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 体重であり、一般的にニコチンアミドはニコチン酸の 2 倍の毒性を有するという事実と一致する。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。

II. 摂取量

1. 日本人の平均摂取量

1-1. 乳児 (0~5 か月児)

日本人の食事摂取基準(2005年版)では、日本人の成熟乳中の値として2.0 mg/Lが採用された⁸⁹⁾。これは井戸田らの報告に基づいている⁹⁰⁾。ナイアシンの目安量は、母乳含量(2.0 mg/L)×1日の哺乳量(0.78 L/日)から1.6 mg/日とし、これを平滑化して2 mg/日としている⁸⁹⁾。また、この時期にはトリプトファンからニコチンアミドは供給されないものとしている⁸⁹⁾。

産後21~179日の日本人授乳婦から得た母乳78検体中の総ニコチンアミド濃度は 2.2 ± 0.7 mg/Lであった⁹¹⁾。産後21~89日では 2.3 ± 0.7 mg/L, 90~179日では 2.1 ± 0.6 mg/Lと、母乳の採取時期の違いによる相違は認められなかった⁹¹⁾。また、産後2~5か月の日本人授乳婦25名から得た母乳中の総ニコチンアミド濃度は 1.6 ± 0.6 mg/Lであった⁹²⁾。本研究班では、平成17年度に産後1~5か月の日本人授乳婦から得た母乳139検体、平成18年度に産後0~5か月の日本人授乳婦から得た母乳58検体について、総ニコチンアミド濃度を分析した。平成17年度、18年度ともに総ニコチンアミド濃度は 1.4 ± 0.5 mg/Lであった^{93,94)}。

1-2. 乳児 (6~11 か月児)

データは見あたらない。

1-3. 幼児 (1~2 歳)

平成15年度国民健康・栄養調査報告によると、1~6歳のナイアシン摂取量は 7.6 ± 3.4 mgである⁹⁵⁾。ちなみに男では 7.8 ± 3.5 mg, 女では 7.3 ± 3.3 mgである。たんぱく

質摂取量は 45.7 ± 15.4 gであるが、この年齢階級におけるトリプトファン→ナイアシン転換率は明らかではないため、どれだけの量のナイアシンがトリプトファンから合成されるのかは不明である。成人と同様に60 mgのトリプトファンから1 mgのニコチンアミドが生合成されるのであれば、トリプトファン由来のナイアシンは7.6 mgNEになる。

1-4. 幼児 (3~5 歳)

幼児(1~2歳)に同じ。

1-5. 小児 (6~7 歳)

6歳については幼児(1~2歳)に同じ。7歳については、平成15年度国民健康・栄養調査報告によると、7~14歳のナイアシン摂取量は全国平均で 12.2 ± 5.5 mg, 男では 12.6 ± 5.9 mg, 女では 11.8 ± 5.1 mgである⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 73.6 ± 23.6 g, 男では 77.9 ± 25.0 g, 女では 69.3 ± 21.3 gである⁹⁵⁾。この年齢階級におけるトリプトファン→ナイアシン転換率は明らかではないが、成人と同じであるとすると、摂取ナイアシン当量は全国平均で24.5 mgNE, 男では25.6 mgNE, 女では24.4 mgNEとなる。

1-6. 小児 (8~9 歳)

小児(6~7歳)の7歳に同じ。

1-7. 小児 (10~11 歳)

小児(6~7歳)の7歳に同じ。

1-8. 小児 (12~14 歳)

小児(6~7歳)の7歳に同じ。

1-9. 青年 (15~17 歳)

平成15年度国民健康・栄養調査報告によると、15~19歳のナイアシン摂取量は全国平均で 14.5 ± 6.9 mg, 男では 16.5 ± 7.4 mg,

女では 12.7 ± 5.7 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 80.0 ± 28.5 g, 男では 91.2 ± 30.6 g, 女では 69.5 ± 21.6 g である⁹⁵⁾。この年齢階級におけるトリプトファン-ナイアシン転換率は明らかではないが, 成人と同じであるとする, 摂取ナイアシン当量は全国平均で 27.8 mgNE, 男では 31.7 mgNE, 女では 24.3 mgNE となる。

1-10. 青年 (18~29 歳)

平成 15 年度国民健康・栄養調査報告によると, 20~29 歳のナイアシン摂取量は全国平均で 14.1 ± 6.8 mg, 男では 15.4 ± 7.4 mg, 女では 12.9 ± 6.0 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 70.2 ± 25.9 g, 男では 77.1 ± 28.5 g, 女では 63.8 ± 21.4 g である⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で 25.8 mgNE, 男では 28.3 mgNE, 女では 23.5 mgNE となる。

1972 年から 2001 年まで経年的に女子学生のナイアシン当量摂取量を行ってきた結果を表 II-1 に示した^{96,97)}。一番最近の調査結果 (2001 年) に関して述べれば, 被検者の平均エネルギー摂取量は 1,622 kcal/日程度で推奨量に比して低値であったが, 平均タンパク質摂取量は 60 g ほどでほぼ推奨量に達していた⁹⁷⁾。ナイアシンそのものの平均摂取量は 13 mg 程度, トリプトファンの平均摂取量は 630 mg 程度でほぼ必要量を満たしているものと判断した。トリプトファン由来のナイアシン量の計算値は 10.5 mg であった。したがって, この調査における平均ナイアシン当量摂取量は 22.8 mgNE であった。この調査を始めた 1972 年では 1 日当たりのエネルギー摂取量は 2,155 kcal

であったが, 1998 年では 1,448 kcal まで低下し, 2001 年でも 1,622 kcal と低い値であった。この現象は, 女子学生の肥満に対する強い忌避感があり, やせている方がきれいであるという流行によるものであろう。意識的に食事量, その結果炭水化物量を制限していることが観察される。また, 1 日当たりのナイアシン当量摂取量も 31.3 mgNE から 22.8 mgNE に低下したが, これは, 炭水化物の給源となる穀類由来のナイアシン摂取量が低下したことに起因するものである。ナイアシンの最も重要な役割がエネルギー産生系に関わることであるため, 所要量を求めるための基本値は 1,000 kcal 当たりで決められている。そこで, 1,000 kcal 当たりのナイアシン当量摂取量を計算すると, 14.1 mgNE となった。この値は推奨量の 5.8 mgNE/1,000 kcal をはるかに超えており, しかも 2001 年の被検者の全員が推奨量を超えていた。同じ結果は, 埼玉県的女子学生を被検者として行われた最近の平岡らの報告でも述べられている⁹⁸⁾。すなわち, 地方による違いがなく, エネルギー摂取量は少ないがタンパク質は十分に摂取しているという食習慣, すなわち, 女子学生には低炭水化物・高タンパク質食品嗜好性のあることが明らかとなった。ちなみに, 脂肪摂取量は, 2001 年の調査では 55.5 ± 20.5 g であった⁹⁷⁾。

ナイアシンは水溶性ビタミンであることから, 煮るなどの調理過程において損失が起きる。浦部らの報告では, ナシアシンの実測値は計算値の約半分であるとされている⁹⁹⁾。2001 年の調査結果もこの値を摘要す

ると、実際のナイアシン摂取量は6 mg程度となり、ナイアシンそれ自体ではナイアシン不足に陥る可能性が明らかとなった。しかし、ヒトにおいても、ナイアシンはトリプトファンから肝臓で生合成され、全身に供給されているため容易に欠乏状態にならない。トリプトファンは「焼く」などという高熱処理で若干破壊されるが、調理過程における損失はきわめて少ないと考えられている。したがって、トリプトファンの調理過程における損失を0と仮定すると、2001年の調査におけるトリプトファン由来のナイアシン供給量は10 mgとなり、ナイアシンそれ自体の摂取量の約2倍となる。つまり、このde novo経路はナイアシン補酵素の補助的な供給経路ではないことを意味している。なお、修正した実際のナイアシン当量摂取量は16 mgNE程度となり、この値でも所要量を超えている。

1-11. 成人 (30~49 歳)

平成15年度国民健康・栄養調査報告によると、30~39歳のナイアシン摂取量は全国平均で 15.1 ± 7.4 mg, 男では 17.3 ± 7.8 mg, 女では 14.6 ± 6.3 mgである⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 70.3 ± 24.5 g, 男では 78.5 ± 25.1 g, 女では 68.3 ± 20.4 gである⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で26.8 mgNE, 男では30.4 mgNE, 女では26.0 mgNEとなる。40~49歳のナイアシン摂取量は全国平均で 16.1 ± 7.5 mg, 男では 17.7 ± 8.3 mg, 女では 15.4 ± 7.0 mgである⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 73.8 ± 23.8 g, 男では 79.6 ± 25.8 g, 女では 70.3 ± 21.9 gである⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で28.4

mgNE, 男では31.0 mgNE, 女では27.1 mgNEとなる。

1-12. 成人 (50~69 歳)

平成15年度国民健康・栄養調査報告によると、50~59歳のナイアシン摂取量は全国平均で 17.0 ± 7.9 mg, 男では 18.9 ± 8.4 mg, 女では 15.4 ± 7.0 mgである⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 76.7 ± 24.7 g, 男では 83.9 ± 25.7 g, 女では 70.3 ± 21.9 gである⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で29.8 mgNE, 男では32.9 mgNE, 女では27.1 mgNEとなる。60~69歳のナイアシン摂取量は全国平均で 16.7 ± 7.9 mg, 男では 18.5 ± 8.7 mg, 女では 15.1 ± 6.9 mgである⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 76.7 ± 25.1 g, 男では 83.4 ± 26.5 g, 女では 70.7 ± 22.2 gである⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で29.5 mgNE, 男では32.4 mgNE, 女では26.9 mgNEとなる。

1-13. 高齢者 (70 歳以上)

平成15年度国民健康・栄養調査報告によると、70歳以上のナイアシン摂取量は全国平均で 14.1 ± 8.0 mg, 男では 15.8 ± 9.3 mg, 女では 12.9 ± 6.7 mgである⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 67.4 ± 25.3 g, 男では 74.3 ± 26.0 g, 女では 62.4 ± 23.5 gである⁹⁵⁾。この年齢階級におけるトリプトファン→ナイアシン転換率は明らかではないが、成人と同じであるとする、摂取ナイアシン当量は全国平均で25.3 mgNE, 男では28.2 mgNE, 女では23.3 mgNEとなる。

61歳から96歳の計73名の高齢者についてナイアシン栄養状態を調べた報告がある¹⁰⁰⁾。男性は22名、女性は51名である。彼