

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 II-2 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（表 II-3, II-4）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¹⁰¹⁻¹⁰⁸。

73~74 歳の男女 61 名の血中 NAD 濃度は 41.3 ± 15.9 nmo/ml, 血中 NADP 濃度は 12.4 ± 1.8 nmol/ml, NAD/NADP 比は 3.3 ± 1.6 であった¹⁰⁸。75~76 歳の男女 125 名の血中 NAD 濃度は 43.2 ± 7.6 nmo/ml であった¹⁰⁹。20 歳前後の学生の値は NAD が 35 nmol/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すとはないことが明らかとなった。NAD/NADP 比についても学生の値と同じであった。

1-14. 妊婦・授乳婦

妊婦に関しては、トリプトファンからのナイアシン合成能力が、妊娠後期において、約 2 倍に上昇しているというデータがあるが¹¹⁰、米国・カナダの RDIs には触れられていない¹¹¹。この論文では、DL-トリ

プトファンを妊娠後期の女性に投与した時と分娩後の女性に投与した時との比較から、妊娠後期において 2 倍に上昇していたとしている。なお、彼らは、D-トリプトファンはヒトにおいては利用されないと考えている。ラットのデータでは D-トリプトファンも L-体と同等にナイアシン前駆体として利用されることが報告されている¹¹²。したがって、L-トリプトファンを使用して妊婦での転換率を調べる実験が必要である。

授乳中にナイアシンの必要量が増加するか否かに関するデータはない。

妊娠・授乳中におけるトリプトファン-ナイアシン代謝の変動を明らかにすることは、ビタミン体として摂取するナイアシン量を決める上で重要である。

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」。そこで、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⁴⁹。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妊娠中期から徐々に増大し、出産前には 2~3 倍に達した。出産後、尿中ナイアシン代謝産物量は急速に非妊娠者あるいは妊娠前の値に戻った。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、出産前に2~3倍に達した。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。

2. ナイアシン摂取量と食品・栄養素

2-1. エネルギー

日本ではペラグラの流行がなかったことから、日本人はナイアシン欠乏に陥りにくい食習慣をもっていると考えている。その一つの理由として村田らは、トリプトファン摂取量とエネルギー摂取量との相関係数が $r = 0.781$ 、ナイアシン摂取量とエネルギー摂取量との相関係数が $r = 0.675$ でいずれも $p < 0.001$ で有意に相関していることをあげている¹¹³⁾。平岡らもナイアシン当量摂取量とエネルギー摂取量との間に $r = 0.670$ という強い相関関係が認められたことを報告している⁹⁸⁾。2001年の調査結果において、その関係を計算してみたが、同じように、ナイアシン当量摂取量・トリプトファン摂取量・ナイアシン当量摂取量とエネルギー摂取量との間に強い相関関係が認められた⁹⁷⁾。また、ナイアシン当量供給食品は相変わらず、肉類（獣鳥肉と魚肉）で60%程度を占めており、米・小麦などの穀類から供給される割合が過去に行われた結果に比して少ないと予想していたが、ほとんど変化せず、25%を占めていた。

以上のことより、女子学生のエネルギー摂取量は近年少なくなってきたことが明らかとなった。一方、タンパク質は必要量を摂取しているが、脂質をほとんど含まない

米・小麦などの穀類を選択している食習慣が伺えた。また、タンパク質摂取量とトリプトファン摂取量との間に著しく高い相関関係が認められたことはいわゆる良質のタンパク質を含む食品を摂取していることを意味し、このことが最もナイアシン欠乏に陥りにくくさせている原因と考えられる。すなわち、トリプトファンからのナイアシンの供給経路は従来いわれていたような補助的な経路ではなく、主要な経路であることを主張したい。この転換経路は肝臓と腎臓に存在するが、ナイアシン供給には肝臓が主要な働きを示すことから¹¹⁴⁾、肝臓に障害のあるヒトは転換効率が低下しているものと予想される。そのような状態に陥った時には、ナイアシン自体の摂取量を増やすべきであると考ええる。

2-2. 食品群別摂取量

2001年に女子学生を対象とした調査から、一般的な食事を摂る日本人においてナイアシンの主要な供給源は魚・獣肉類であることが明らかとなった（図II-1）⁹⁷⁾。

ナイアシンの推奨量は5.8 mgNE/1,000 kcalである⁸⁹⁾。この値以下の食品は、油脂食品を除けば、コーングリッツとコーンフレークのみである¹¹⁵⁾。一般的に言えば、油脂含量の高い食品の偏食はナイアシン欠乏を招く。しかし、生体はうまくできていて、不飽和脂肪酸の多量摂取は、ラットの実験ではトリプトファン-ナイアシン転換率を高める¹¹⁶⁾。

ナイアシンは、生細胞内では補酵素型のNAD(P)として存在しているが、保存中に動物性食品ではNAD(P)→ニコチンアミド¹¹⁷⁾、

植物性食品及び微生物利用食品では NAD(P)→ニコチンアミド→ニコチン酸の反応が起こる^{118,119)}。しかし、動物性食品、例えば、牛肉中にニコチン酸が検出される場合があるが、これは意図的に添加されたか、あるいは非常に鮮度が低いために微生物が繁殖し、ニコチンアミド→ニコチン酸の反応が起こったのかのどちらかである^{118,119)}。

NAD⁺を経口投与するとナイアシンとして利用されるが、NADH は利用されない¹²⁰⁾。NADH は胃で低 pH によってナイアシンとして利用されない化合物になるためであると考えられる¹¹⁹⁾。

3. 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¹²¹⁾。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¹²²⁾。

III. 必要量と過剰

1. 平均必要量 (Estimated Average

Requirement: EAR) を評価するための指標と EAR に関する基礎的実験

EAR を決めるための実験

ラットを用いてナイアシン摂取量と血中および尿中のナイアシン関連化合物を測定した報告では、ナイアシン低摂取量時には血中 NAD 濃度はナイアシン摂取量依存的に増大した¹²³⁾。ナイアシン異化代謝産物である MNA, 2-Py, 4-Py の尿中排泄量は必要量以下の摂取量ではごく僅かであったが、摂取量が必要量に達すると摂取量依存的に排泄量が増大した (図 III-1)¹²³⁾。従って、EAR を求めるには、血液中の NAD を測定すると同時に尿中に排泄される異化代謝産物量を測定することが必要であると考えられる。

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 III-2)¹⁰⁸⁾。ナイアシン当量摂取量は $151 \pm 64 \mu\text{mol/day}$ ($18.5 \pm 7.5 \text{ mg}$) であり、NAD の平均値は $34.7 \pm 7.0 \text{ nmol/ml}$ 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、 $100 \mu\text{mol}$ (12.3 mgNE) /day 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、 $70 \mu\text{mol}$ (8.6 mgNE) /day となる。このときのエネルギー摂取量は $2,000 \text{ kcal}$ であるので、前者をとれば $6.2 \text{ mg/1,000 kcal}$ 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、健常人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^{125,126)}、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。

一方、米国・カナダでは下記に示すように、1日尿中に排泄される MNA が 1 mg となるナイアシン当量摂取量から EAR を求めている¹¹¹⁾。日本人の食事摂取基準 (2005年版)⁸⁹⁾でも「人を用いた実験より、摂取ナイアシン当量と N^1 -メチルニコチンアミド尿中排泄量は高い相関を示し、ペラグラ発症の指標となる N^1 -メチルニコチンアミド尿中排泄量は 1.0 mg/日 であることが報告されている。これらの報告の再解析より、 N^1 -メチルニコチンアミド尿中排泄量が 1.0 mg/日 となるナイアシン摂取量は $4.8 \text{ mgNE/1,000 kcal}$ である。この値を 1~69 歳の推定平均必要量とした。」とあり、他国のデータを使わざるを得ない状況を示している。

それでは、我が国でも EAR を求める実験を行うことが可能かという、きわめて難しい。実験方法としては、トリプトファン由来のナイアシンをほとんど 0 とするためにトリプトファンが第一制限アミノ酸となるような低タンパク食で、且つナイアシンを 0 とした食事を作成し、順次ナイアシン

含量を増やしていく食事を与えることが挙げられる。ナイアシン摂取量に応じた血液中の NAD 濃度の上昇と、尿中ニコチンアミド代謝産物量が増大し始める変曲点を調べることになる。しかしながら、この種の実験をヒトを被験者として実施することは倫理面から困難である。従来のように、米国の成人を被験者としたデータを使用せざるを得ない。下記に米国で行われた実験を詳細に記載する。

1-1. Goldsmith らの実験 (1952) ¹²⁷⁾

被験者：25～54 歳の白人女性

食事：コーン食は 2,000 kcal の低ナイアシン、低トリプトファン食である。4.7 mg のナイアシンと 190 mg のトリプトファンを含むため、ナイアシン当量摂取量は 7.9 mgNE/日、3.95 mgNE/1,000 kcal となる。小麦食は 1,900 kcal の対照食で、5.7 mg のナイアシンと 230 mg のトリプトファンを含むため、ナイアシン当量摂取量は 9.5 mgNE/日、5.0 mgNE/1,000 kcal となる。

実験 1 の実験期間：40～95 日

実験 2 の実験期間：81～135 日

結果：実験 1 として被験者 1, 2 の 2 名にはコーン食を、被験者 3 には小麦食を長期間与えた。3 名とも欠乏症は認められなかった。尿中 MNA 排泄量は、実験 26～41 日で被験者 1 は 0.9 mg/日、被験者 2 は 1.2 mg/日、被験者 3 で 1.4 mg/日であった。被験者 3 の尿中 MNA 排泄量は実験 62～95 日では 1.1 mg/日であった。実験 2 では被験者 4, 5, 6 の 3 名にコーン食を、被験者 7 にはコーン食とニコチンアミド 2 mg を 80 日以上与えた。被験者 4, 5, 6 の 3 名とも実験 50～

60 日からナイアシン欠乏の症状を現した。実験期間中、ナイアシン、キノリン酸、トリプトファンの尿中排泄量には大きな変動は認められなかった。尿中 MNA 排泄量は徐々に低下していき、欠乏症を現したときには 0.5～0.6 mg/日であった。尿中 2-Py 排泄量は実験開始 2 週間後より検出限界以下となった。被験者 7 は 122 日が経過しても欠乏症が現れず、実験 2～4 ヶ月の尿中 MNA 排泄量は 0.9 mg/日を維持した。

1-2. Jacob らの実験 (1989) ¹²⁸⁾

被験者：23～39 歳の男性

食事：安定食は 2,500 kcal、ナイアシン当量 19.6 mgNE、7.8 mgNE/1,000 kcal の食事である。低ナイアシン食は 2,500 kcal、ナイアシン当量 6.1 mgNE、2.4 mgNE/1,000 kcal の食事である。

実験期間：11 週間

結果：安定食を 13 日間投与すると、11～13 日後の尿中に排泄された MNA は 2.90 ± 0.41 mg/日、2-Py は 7.21 ± 1.86 mg/日であった。2-Py/MNA は 2.07 ± 0.28 であった。実験 14 日目より低ナイアシン食を 36 日間投与すると、これらの値は徐々に低下し、34～36 日後では MNA は 0.80 ± 0.13 mg/日、2-Py は 1.00 ± 0.05 mg/日となった。2-Py/MNA は 1.21 ± 0.27 と低下した。一方、実験 14 日目よりニコチンアミドを補足して 10.1 mgNE/日とした低ナイアシン食を 36 日間投与すると、34～36 日後では MNA は 0.81 ± 0.14 mg/日に、2-Py は 3.10 ± 0.71 mg/日に低下した。2-Py/MNA は 4.02 ± 1.20 となった。さらに、ナイアシン当量摂取量を 19.2 mg/日、25 mg/日、32 mg/日としたとき

のMNAおよび2-Pyの尿中排泄量を測定し、ナイアシン当量摂取量とこれらの尿中排泄量との相関を調べた結果、MNAの方が2-Pyよりも鋭敏な指標として用いることができることを明らかにした。これ以前の論文は2-Py/MNAはナイアシン欠乏になると1以下の数値を示し、ナイアシン栄養の良い指標としている¹²⁹⁾が、これらのデータから、著者らは、2-Py/MNAはナイアシン栄養の指標とはならないと結論している。この値は決してナイアシン栄養の改善によって変動する値ではなく、タンパク質栄養の改善にともなってMNA→2-Pyおよび4-Pyの反応を触媒する酵素MNA oxidase活性が高くなるためである⁶⁵⁾。そのため、この比率はタンパク質栄養の指標として利用できる。

1-3. 米国のEAR策定方法⁹⁶⁾

米国では、ペラグラ症の症状を示さないときのMNA尿中排泄量1.2 mg/日とペラグラ症を発症したときのMNA尿中排泄量0.6 mg/日の中間値である1.0 mg/日をナイアシン欠乏を予防できるときのMNA尿中排泄量とし、MNA尿中排泄量が1.0 mg/日となるナイアシン当量摂取量をメタアナリシスによって求め、その値をEARとしている。すなわち、Goldsmithら^{127,130)}、Horwittら¹⁹⁾、Jacobら¹²⁸⁾の実験データから、1.0 mgの尿中MNAを排泄させるナイアシン当量摂取量は、 11.6 ± 3.9 mgNEと計算した。その時のエネルギー摂取量が2,500 kcalであるので、4.8 mg/1,000 kcalとなる。平滑化して、12 mgNE/日を成人男子のEARとしている。成人女子は、エネルギー量に応じて約10%減の11 mgNE/日をEARとしている。そし

て、EARの変動係数が34%であったことから、男子のRDAを16 mgNE/日、女子のRDAを14 mgNE/日としている。幼児、少年、少女については、これらの年齢層のEARを推定できる実験データがないため、 $EAR_{child} = EAR_{adult}(F)$ から計算により求めている。F = $(Weight_{child}/Weight_{adult})^{0.75}$ である。

2. トリプトファン→ナイアシン転換率

日本人の食事摂取基準(200年版)において、トリプトファン→ナイアシン転換率は重量比で1/60を採用しているが、これはGoldsmith¹⁸⁾とHorwittら¹⁹⁾の報告に基づいている。Goldsmithは、まず被験者に10~30 mgのニコチンアミドを付加した食事を10日間与え、尿中のニコチンアミド代謝産物量を測定することにより、ニコチンアミド摂取量と尿中排泄量の関係式を作成した。次に、被験者には2~6 gのトリプトファンを付加した食事を10日間与え、このときの尿中排泄量と先の関係式から、トリプトファン55.8 mgがナイアシン1 mgに相当するとした¹⁸⁾。Horwittらは、被験者にニコチンアミド10 mg、あるいはトリプトファン源としてラクトアルブミン10 gを付加し、両群の尿中MNA排泄量の増大を比較することにより、ラクトアルブミン3 gすなわちトリプトファン60 mgがニコチンアミド1 mgに相当するとした¹⁹⁾。

2004年に日本人を対象とした実験によりトリプトファン→ナイアシン転換率が報告された¹³¹⁾。被験者にナイアシンを含まない精製食を7日間与えたところ、トリプトファン摂取量674 mgに対して尿中のMNA、

2-Py, 4-Py 排泄量の合計が 48 $\mu\text{mol}/\text{日}$ であったことから, 67 mg のトリプトファンがナイアシン 1 mg に転換されたというものである。

3. 運動とナイアシンの必要量

発汗によってどの程度ビタミンが失われているか. 表 III-1 に, 汗 100 ml 中に漏れてくるビタミン量を示した¹³²⁾. これらの量は 1 日必要量, すなわち概ね 1 日摂取量に対して, B₁ で 0.05%, B₂ で 0.03%, ナイアシンで 0.05%, B₆ で 0.02%, パントテン酸で 0.11%, 葉酸で 0.22%, C で 0.12% である. 汗の量は 1 日何もせずじっとしている状態で 300~500 ml, 1 日作業を続けるとすると, 2~3 リットル出る. 従って, 運動をすることによって 1 日に汗を 3 リットル出したとしても, ビタミンの損失は問題にはならない. つまり, 汗によるビタミンの損失は気にすることはない. なお, 脂溶性ビタミンである A, D, E, K が汗中に漏れでることはない.

ラットを疲労困憊するまで遊泳させると, 血液中の NAD 含量は遊泳させないラットよりも減少する. また, 遊泳開始 4 時間前に, ラット体重 1 kg 当たり, 100 mg 程度のニコチンアミドを腹腔内投与しておくと, 血液中の NAD 含量は遊泳させても低下せず, 限界遊泳時間も延びる^{133,134)}.

ヒトに 1.0 g という多量のニコチン酸の静脈注射, あるいは 0.6 g の経口投与を行い, 短時間の最大に近い運動及び長時間最大下運動に対する影響を検討した報告がある¹³⁵⁾. その結果, 多量のニコチン酸投与は遊

離脂肪酸動員を遮断しグルコース代謝を亢進すること, および短時間運動に対しても何ら好影響をおよぼさなかったと報告している. この実験は著者らのようなニコチン酸の代謝を専門的に行っている研究者からみれば, こんなに多量のニコチン酸を静脈注射すれば, 副作用がでてきて, 体に痛みをとまなう火照りが生じ, 頭がかつかとなり, 頭痛も伴い, 運動を行うところではないと想像できる. ニコチンアミドにはこのような薬理作用はない. しかし, この副作用も一過性で, 摂取後, 1 時間~2 時間もすれば何も無かったように正常に戻る. ちなみに, グラム単位のニコチン酸の投与は血清コレステロールあるいは中性脂肪を低下させるための治療薬として使われている. なお, ニコチン酸は体内で速やかにすべてニコチンアミドに変換されるため, ニコチンアミドとニコチン酸の生理的作用は全く同じであるが, グラム単位のニコチン酸を摂取するとすべてをニコチンアミドに変換することはできないので, ニコチン酸の薬理作用がでてくる.

それでは, ヒトではどの程度のナイアシンを摂取すればよいか. 運動をしていない女子学生を被検者とした時の血液中の NAD 値は 35 nmol/ml 程度である¹³⁶⁾. 100 mg のニコチンアミドを服用させると明らかに血液中の NAD 値が 50 nmol/ml 程度に上昇する¹³⁶⁾. これは, 血中 NAD 濃度を高くするには 100 mg 程度のニコチンアミドを摂取すればよいことを示している. ニコチンアミドを 1 年間毎日 100 mg 服用させる実験でも, ニコチンアミドは正常に代謝されて

おり、過剰害は全く認められなかったと報告されている⁵⁸⁾。従って、ニコチンアミドを1日に100 mg程度摂ることによる害はなく、激しい運動を続ける時にはこの程度のナイアシン当量を摂るとよいかもしれない。

4. 過剰害

ナイアシンを過剰摂取すると、解毒経路、すなわちニコチンアミダーゼ活性とニコチヌル酸合成酵素が誘導され、尿中にニコチン酸とニコチヌル酸が排泄される^{137,138)}。通常は、これらの酸は検出されないし、体内にも検出されない。さらに、(2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比が低下してくる。これは、MNA オキシダーゼ活性が過剰摂取により低下してくるためである¹⁰¹⁻¹⁰⁸⁾。これらを指標にすれば、とりあえず、ナイアシンが過剰であるか否かを判定できる。

IV. 健常人の濃度

1. 血液

食事を自由摂取した女子学生 145 名の全血 1 ml 当たりの NAD (NAD⁺ + NADH) 含量の度数分布図を図 IV-1 に示した¹²⁴⁾。図 IV-2 に食事を自由摂取した女子学生 86 名の NADP (NADP⁺ + NADPH) 含量の度数分布図を示した。全血 1 ml 当たりの平均値 ± SD は 10.2 ± 2.4 nmol であった¹²⁴⁾。血清 1 ml 当たりの NAD 含量は 9.3 ± 2.2 nmol (n = 22), NADP は 0.6 ± 0.2 nmol (n = 22) であった¹³⁹⁾。

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¹⁴⁰⁾。その結果によれば、ヒトの全血 1 ml 中には総ニコチンアミドとして、61.8 ± 5.9 nmol (n = 19), NAD が 30.4 ± 2.3 nmol, NADP が 10.7 ± 0.8 nmol, 遊離ニコチンアミドが 20.7 ± 6.0 nmol 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。

自由摂取をさせた女子学生 8 名を被験者として、ニコチンアミドを服用させた時の血液中の NAD と NADP 含量が増大するという報告がある¹³⁶⁾。表 IV-1 に示したように、服用前の値は NAD が 30.8 ± 3.1 nmol/ml (n = 8), NADP が 12.2 ± 1.1 nmol/ml であった。朝食後に 50 mg のニコチンアミドを、昼食後にニコチンアミドを服用させ、その後 2 時間後に採血して測定した結果、NAD 含量は 51.8 ± 4.9 nmol と増大した。一方、NADP 含量は 10.8 ± 0.6 nmol と全く変化しなかった。すなわち、血中 NAD レベルはニコチンアミドの服用によって上昇するが、NADP は非常に変動しにくいことを示して

いる。ラットにおいても、血液中の NAD 含量は飼料中のナイアシン含量に応じて変動するが、NADP 含量は変動しない。血液中の NADP 含量は厳密に調節されている可能性が考えられる。

女子学生にナイアシンを含まない精製食を 7 日間摂取させた実験では、トリプトファン摂取量 674 mg/日に対し、血中総ニコチンアミド濃度は 68.4 ± 2.2 nmol/ml, 血中 NAD 濃度は 35.3 ± 1.4 nmol/ml, 血中 NADP 濃度は 9.8 ± 0.3 nmol/ml であった¹³¹⁾。17.2 mgNE のナイアシン当量を含む半精製食を 7 日間摂取した男子学生、および 12.8 mgNE を含む半精製食を 7 日間摂取した女子学生において、血中総ニコチンアミド濃度はそれぞれ 59.1 ± 5.0 nmol/ml, 61.9 ± 6.0 nmol/ml であった¹³⁷⁾。また、男子学生を対象とした報告では、29 mgNE を含む通常食を摂取したときの血中総ニコチンアミド濃度は 54.2 ± 6.5 nmol/ml であり、ニコチンアミド 90 mg を同じ食事に付加して 7 日間摂取すると 63.1 ± 6.0 nmol/ml に血中総ニコチンアミド濃度が上昇した⁹⁴⁾。

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 が尿中に排泄される。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 IV-2 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¹²⁵⁾。ナイアシン当量摂取量の平均値は 169 μmol , すなわち 20.6 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 12.0 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。

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 IV-3)¹³⁶⁾。服用した量が 150 mg (1,230 μmol), 尿中に排泄された量が 776 μmol であったことから, 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。

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⁵⁸⁾。I 群には毎朝 1 回朝食

後, 総合ビタミン剤(組成は表 IV-4)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 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, 36.5 \pm 13.8 μmol , 48.4 \pm 14.9 μmol , 7.6 \pm 2.1 μmol 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。服用期間中の各値の平均値は MNA が 339 μmol , 2-Py が 402 μmol , 4-Py が 57 μmol 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た。このビタミンに含まれているニコチンアミドの量は 150 mg (1,230 μmol) であり, 服用で増大した量は 705 μmol 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 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。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 μmol , 48.8 \pm 28.8 μmol , 7.7 \pm 5.6 μmol 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。服用期間中の各値の平均値は MNA が 176 μmol , 2-Py が 226 μmol , 4-Py が 32 μmol 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た。

このビタミンに含まれているニコチンアミドの量は 75 mg (615 μmol) である。服用に増大した量は 337 μmol 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、1 日尿当たりで、MNA が $47.6 \pm 16.1 \mu\text{mol}$, 2-Py が $61.6 \pm 26.2 \mu\text{mol}$, 4-Py が $8.8 \pm 4.0 \mu\text{mol}$ であった。2-Py/4-Py および (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比も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ならないことは、Moyer ら¹⁴¹⁾, Miller ら¹⁴²⁾ も述べている。

17.2 mgNE のナイアシン当量を含む半精製食を 7 日間摂取した男子学生、および 12.8 mgNE を含む半精製食を 7 日間摂取した女子学生の尿中ニコチンアミド代謝産物量を調べた報告では、合計排泄量はそれぞれ $84 \pm 26 \mu\text{mol/日}$, $83 \pm 19 \mu\text{mol/日}$ であった¹⁴³⁾。男子学生では摂取ナイアシン当量の 40%が、女子学生では 53%が尿中に排泄されたことになる。女子学生にナイアシンを含まない精製食を 7 日間摂取させた実験では、トリプトファン摂取量 674 mg に対し、異化代謝産物の合計排泄量は $48.2 \pm 3.9 \mu\text{mol/日}$ であった¹³¹⁾。この結果から、トリプトファン→ナイアシン転嫁率は重量比 1/67 という値が求まった。女子学生が 27.6 mgNE/日の食事を摂取したときの異化代謝産物の合計排泄量は $84 \pm 15 \mu\text{mol/日}$ であり、この食事にニ

コチンアミドを 9 mg/日, 36 mg/日, 67 mg/日と付加していくと、尿中排泄量は摂取量依存的に増大し、67 mg/日を付加したときの尿中排泄量は $560 \pm 32 \mu\text{mol/日}$ となった¹⁴⁴⁾。男子学生が 28.8 mgNE/日の食事を摂取したときの異化代謝産物の合計排泄量は $114 \pm 21 \mu\text{mol/日}$ であり、この食事にニコチンアミドを 15 mg/日, 45 mg/日, 90 mg/日と付加していくと、尿中排泄量は摂取量依存的に増大し、90 mg/日を付加したときの尿中排泄量は $588 \pm 55 \mu\text{mol/日}$ となった⁹⁴⁾。

ラットでは、(2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比はナイアシンの摂取量に応じて変動しない¹²³⁾。ラットにおいては、一般的に飼料組成が好ましくない組成になると (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比は低下したが、最も鋭敏に低下したのは飼料のアミノ酸栄養価であった⁵²⁾。すなわち、(2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比はタンパク質栄養の指標として栄養できる。例えば、20%カゼイン食では、この排泄量比は 10 程度の値を示すが、10%カゼイン食では 1 程度にまで低下する。この原因は、タンパク質栄養が悪くなると肝臓の MNA オキシダーゼ活性が著しく低下するため、MNA \rightarrow 2-Py および MNA \rightarrow 4-Py 反応が阻害され、MNA の段階で反応が止まるためである⁵²⁾。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⁶⁹⁾。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ことから⁵²⁾、ヒトでもラットと同様な機構で (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比が低下するもの

と予想される。

表 IV-5 および図 IV-3, 4, 5 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¹²⁵⁾。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。

3. 糞中の排泄量 (1 日当たりの排泄量)¹⁴⁵⁾

女子学生に規定食を与え、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。4 日間のナイアシン当量摂取量は、各回ともに 123 mgNE である。糞中のナイアシン量は、1 回目は 7.4 mg/4 日間、2 回目は 9.6 mg/4 日間であった。従って、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の既成のナイアシンのみに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考えられる。

V. 適正量を摂取するには

1. 多く含む食品

魚類、肉類はニコチンアミドとともに前駆体となるトリプトファンを多く含むので、これらの食品を毎食どれかを摂っていれば、まずナイアシン欠乏に陥る危険性はない。

2. 生物利用率の高い食品

確固としたデータはないが、魚類や肉類のニコチンアミドは生物有効性が高いものと思われる。

3. 利用を阻害する化合物を含む食品

トウモロコシの消費とナイアシン欠乏のペラグラの発生は高い相関関係があり、トウモロコシにナイアシンの拮抗物質、6-アミノニコチンアミドの存在が示唆されたが¹⁴⁶⁾、現在では、糖質と結合したナイアシンと呼ばれる結合型ナイアシンの存在によるものと考えられている¹⁴⁷⁾。

文献

1. von Haller A, The Vitamin Hunters (Translated from the German by Hella Freud Bernays. Chilton Company, Philadelphia and New York), pp. 58-77 (1962).
2. Sybenstricker V., The History of pellagra. Its recognition as a disorder of nutrition and its conquest. *Am. J. Clin. Nutr.*, 6, 409-414 (1958).
3. Sebrel WH, Jr, History of pellagra. *Fed. Proceed.*, 40, 1520-1522 (1980).
4. Goldberger J, Pellagra: Causation and a method of prevention. *J. Am. Med. Assoc.*, 66, 471-476 (1916).
5. Goldberger J, The relation of diet to pellagra. *J. Am. Med. Assoc.*, 78, 1676-1680 (1922).
6. Funk C, Studies on pellagra: The influence of the milling of maize on the chemical composition and nutritive value of the meal. *J. Physiol.*, 47, 389-392 (1913).
7. Goldberger J, Tanner, WF, A study of the pellagra-preventive action of dried beans, casein, fried milk, and brewere's yeast, with a consideration of the essential preventive factors involved. *Pub. Health Rep.*, 40, 54-80 (1925).
8. Goldberger J, Wheeler GA, Lillie RD, Rogers LM, A further study of butter, fresh beef, and yeast as pellagra preventives, with consideration of the relation of factor P-P of pellagra (and black tongue of dogs) to vitamin B. *Pub. Health Rep.*, 41, 297-318 (1926).
9. Goldberger J, Lillie RD, A note on an experimental pellagralike condition in the albino rat. *Pub. Health Rep.*, 41, 1025-1029 (1926).
10. Hofer, *Repertotium de Thierheikundde*, 13, 201-211 (1852).
11. Spencer TN, Is black tongue in dogs pellagra? *Am. J. Vet.Med.*, 11, 325 (1916).
12. Chittenden RH, Uderhill FP, The production in dogs of a pathological condition which closely resembles human pellagra. *Am. J. Physiol.*, 44, 13-66 (1917).
13. Wheeler GA, Goldberger J, Blackstock MR, On the probable identity of the Chittenden-Underhill pellagra-like syndorome in dogs and "black tongue." *Pub. Health Rep.*, 37, 1063-1069 (1922).
14. Koehn CJ, Elvehjem CA, Further studies on the concentration of the anti-pellagra factor. *J. Biol. Chem.*, 118, 693-699 (1937).
15. Elvehjem CA, Madden RJ, Strong FM, Woolley DW, The isolation and identification of the anti-black tongue factor. *J. Biol. Chem.*, 123, 137-149 (1938).
16. Miller DF, Pellagra deaths in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31, 558-559 (1978).
17. Krehl, WA, Teply, LJ, Sarma, PS, Elvehjem CA, Growth-retading effect of

- corn in nicotinic acid-low rations and its counteraction by tryptophane. *Science*, 101, 489-490 (1945).
18. Goldsmith GA, Niacin-tryptophan relationships in man and niacin requirement. *Am. J. Clin. Nutr.*, 6, 479-486 (1958).
 19. Horwitt, MK, Harvey, CC, 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.*, 60 (Suppl. 1), 1-43 (1956).
 20. Shibata K, Hayakawa T, Taguchi H, Iwai K, Regulation of pyridine nucleotide coenzyme metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 294, 207-218 (1991).
 21. Gopalan C, Srikanta SG, Leucine and pellagra. *Lancet*, I, 954-957 (1960).
 22. 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.*, 58, 970-971 (1994).
 23. Rose DP, Excretion of xanthurenic acid in urine of women taking progesterone-oestrogen preparations. *Nature*, 210, 196-197 (1966).
 24. Shibata K, Kondo T, Effects of progesterone and estrone on the conversion of tryptophan in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 57, 1890-1893 (1993).
 25. 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.*, 59, 2060-2063 (1995).
 26. Shibata K, Toda S, Effects of sex hormones on the metabolism of tryptophan to niacin in male rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 61, 1200-1202 (1997).
 27. Henderson LM, Weinstock IM, Ramasarma GB, Effect of deficiency of B vitamins on the metabolism of tryptophan by the rats. *J. Biol. Chem.*, 189, 19-29 (1951).
 28. 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*, 64, 589-595 (1990).
 29. 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.*, 51, 523-537 (1953).
 30. 柴田克己, 橋本智恵, 小野寺学子, ナイアシン欠一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*, 17, 1-11 (1991).
 31. Shibata K, Onodera M, changes in the conversion rate of tryptophan-nicotinamide according to dietary fat and protein levels. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 56, 1104-1108 (1992).
 32. 柴田克己, トリプトファン-ナイアシン

- 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, 70, 369-382 (1996).
33. Shibata K, Ishikawa A, Kondo T, Effects of dietary pyrazinamide on the metabolism of tryptophan to niacin in streptozotocin-diabetic rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 61, 1679-1683 (1997).
 34. 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, 61, 549-562 (1987).
 35. Shibata K, Toda S, Effect of thyroxine on the conversion ratio of tryptophan to nicotinamide in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 58, 1757-1762 (1994).
 36. Shibata K, Effect of adrenalin on the conversion ratio of tryptophan to niacin in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 59, 2127-2129 (1995).
 37. Shibata K, Effects of pyrazinamide on tryptophan-niacin conversion in rats. *Agric. Biol. Chem.*, 54, 2463-2464 (1990).
 38. 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.*, 66, 1435-1441 (2002).
 39. 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.*, 60, 1455-1459 (1996).
 40. Shibata K, Fukuwatari T, Sugimoto E, Increased conversion ratio of tryptophan to niacin by dietary Di-n-butylphthalate. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 47, 262-266 (2001).
 41. 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.*, 66, 705-710 (2002).
 42. 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.*, 66, 2687-2691 (2002).
 43. Ohta M, Kitamura J, Fukuwatari T, Sasaki R, Shibata K, Effects of dietary di(2-ethylhexyl) phthalate on the metabolism of tryptophan to niacin in mice. *Experimental Animals*, 53, 57-60 (2004).
 44. Fukuwatari T, Ohta M, Sugimoto E, Sasaki R, Shibata K, Effects of dietary di(2-ethylhexyl) phthalate, a putative endocrine disrupter, on enzyme activities

- involved in the metabolism of tryptophan to niacin in rats. *Biochim. Biophys. Acta.* 1672, 67-75 (2004).
45. Fukuwatari T, Ohsaki T, Fukuoka S, Sasaki R, Shibata K, Phthalate esters enhance quinolinate production by inhibiting α -amino- α -carboxy-muconate- α -semialdehyde decarboxylase (ACMSD), a key enzyme of the tryptophan pathway. *Toxicol. Sci.*, 81, 302-308 (2004).
 46. Shibata K, Fukuwatari T, Iguchi Y, Kurata Y, Sudo M, Sasaki R, Comparison of the effects of di(2-ethylhexyl)phthalate, a peroxisome proliferators on the vitamin metabolism involved in the energy formation in rats fed with the casein and gluten diets. *Biotechnol. Biochem.*, 70, 1331-1337 (2006).
 47. 福渡努, 鳥落舞, 太田万理, 佐々木隆造, 柴田克己, 内分泌攪乱物質候補ビスフェノール A, スチレンモノマーによるトリプトファン-ニコチンアミド転換経路攪乱作用. *食品衛生学会誌* 45, 1-7 (2004).
 48. 福渡努, 鈴浦千絵, 佐々木隆造, 柴田克己, 代謝攪乱物質ビスフェノール A のトリプトファン-ニコチンアミド転換経路の攪乱作用部位. *食品衛生学会誌* 45, 231-238 (2004).
 49. 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.*, 50, 392-398 (2004).
 50. 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.*, 53, 2283-2284 (1989).
 51. Hoshino J, Kühne U, Kröger H, Methylation of nicotinamide in rat liver cytosol and its correlation with hepatocellular proliferation. *Biochim. Biophys. Acta*, 719, 518-526 (1982).
 52. 柴田克己, ニコチンアミドの異化代謝産物, N¹-メチルニコチンアミドとそのピリドン体の排泄量比とアミノ酸栄養との関係, *ビタミン*, 64, 1-18 (1990).
 53. Shibata K, Murata K, Blood NAD as an index of niacin nutrition. *Nutr. Int.*, 2, 177-181 (1986).
 54. Glock GE, McLean O, Levels of oxidized and reduced diphosphopyridine nucleotide and triphosphopyridine nucleotide in animal tissues. *Biochem. J.*, 61, 388-380 (1955).
 55. 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.*, 51, 3429-3430 (1987).
 56. Shibata K, Tanaka K, Simple measurement of blood NADP and blood levels of NAD and NADP in humans. *Agric. Biol. Chem.*,

- 50, 2941-2942 (1986).
57. 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*, 64, 193-196 (1990).
 58. 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*, 66, 309-314 (1992).
 59. Shibata K, Hayakawa T, Iwai K, Tissue distribution of the enzymes concerned with the biosynthesis of NAD in rats. *Agric. Biol. Chem.*, 50, 3037-3041 (1986).
 60. 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*, 63, 369-372 (1989).
 61. Shiabta K, Kakehi H, Matsuo H, Niacin catabolism in rodents. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 36, 87-98 (1990).
 62. 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.*, 77, 61-68 (1962).
 63. 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.*, 56, 783-787, 1992.
 64. 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.*, 56, 1670 (1992) .
 65. Shibata K, Matsuo H, Effect of supplementing low protein diets with the limiting amino acids on the excretion of N¹-methylnicotinamide and its pyridones in rats. *J. Nutr.*, 119, 896-901, 1989.
 66. 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.*, 120, 1191-1197, 1990.
 67. Shibata K, Ebina Y, Effect of adding methionine and threonine to a protein-free diet on the metabolism of nicotinamide. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 57, 1541-1544 (1993).
 68. 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.*, 60, 1660-1666 (1996).
 69. 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.*, 21, 98-106 (1968).
 70. 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.*, 254, 843-851 (1979).
71. 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.*, 695, 434-438 (1997).
 72. 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.*, 65, 1415-1418 (2001).
 73. ADP-ribosylation reactions. *Biology and Medicines* edited by Hayaishi O, Ueda K, Academic Press, New York (1982).
 74. Lee HC, Mechanism of calcium signaling by cyclic ADP-ribose and NAADP. *Physiology Reviews*, 77, 1133-1164 (1997).
 75. Fouts PJ, Helmer OM, Lepkovsky S, Jukes TH, Treatment of human pellagra with nicotinic acid. *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, 37, 405-407 (1937).
 76. 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.*, 255, 1252-1258 (1980).
 77. Schwarcz R, Whetsell WO Jr, Mangano RM, Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science*, 219, 316-318 (1983).
 78. 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*, 84, 34191-3495 (1987).
 79. Shibata K, Matsuo H, Comparison between the metabolic fate of physiological amount of dietary nicotinic acid and nicotinamide in rats. *Agric. Biol. Chem.*, 54, 223-224 (1990).
 80. The Coronary Drug Project Research Group, Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *J. Am. Med. Assoc.*, 231, 360-381 (1975).
 81. Benyo A, Gille A, Kero J, Csiky M, Suchankova MC, Nusing RM, Moers A, Preffer K, Offermanns S, GPR109A (PUMA-G /HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J. Clin. Invest.*, 115, 3634-3640 (2005).
 82. Dulin WE, Wyse BW, Kalamazoo MS, Studies on the ability of compounds to block the diabetogenic activity of streptozotocin. *Diabetes*, 18, 459-466 (1969).
 83. Shibata K, Tryptophan-NAD metabolism in streptozotocin diabetic rats. *Agric. Biol.*

- Chem., 52, 1993-1998 (1988).
84. Chang AY, On the mechanism for the depression of liver NAD by streptozotocin. *Biochim. Biophys. Acta*, 261, 77-84 (1972).
 85. Hoffer A, Osmond H, Nicotinamide adenine dinucleotide in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Br. J. Psychiatry*, 114, 915-917 (1968).
 86. Hoffer A, LSD-induced psychosis and vitamin B₃. *Am. J. Psychiatry*, 128, 1155 (1972).
 87. Hoffer A, Use of nicotinic acid and/or nicotinamide in high doses to treat schizophrenia. *Can. J. Psychiatr. Nutr.*, 7, 5-6 (1966).
 88. 柴田克己, 田中和美, ニコチン酸, ニコチンアミド, キノリン酸, トリゴネリンもしくはN¹-メチルニコチンアミドの大量経口投与がラットのナイアシン代謝に及ぼす影響. *帝国学園紀要*, 12, 1-9 (1986).
 89. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2005年版), 日本人の栄養所要量—食事摂取基準—策定検討会報告書. 東京, 2004.
 90. 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*, 10, 11-20 (1996).
 91. 渡邊敏明, 谷口歩美, 福井徹, 太田万理, 福渡努, 米久保明得, 西牟田守, 柴田克己, 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 (2004).
 92. 渡邊敏明, 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*, 79, 573-581 (2005).
 93. 柴田克己, 平成17年度厚生労働科学研究費補助金, 循環器疾患等総合研究事業, 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, 平成17年度総括・分担研究報告書. 2006.
 94. 柴田克己, 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, 平成18年度総括・分担研究報告書. 2007.
 95. 健康・栄養情報研究会編. 厚生労働省平成15年度国民健康・栄養調査報告. 東京, 2005.
 96. 福渡努, 柴田克己, 早川史子, 杉本悦郎, ある地域の女子学生のナイアシン摂取量と血中ナイアシン補酵素レベル. *ビタミン*, 74, 137-141 (2000).
 97. Kimura N, Fukuwatari T, Sasaki R, Hayakawa F, Shibata K, Vitamin intakes in Japanese college women students. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 49, 149-155 (2003).
 98. 平岡真美, 柴田圭子, 安田和人, 女子学生のビタミンB₆, ニコチン酸栄養状

- 態について—血清総ビタミンB₆および全血総ニコチン酸濃度の分布範囲の検討—。ビタミン, 73, 89-94 (1999).
99. 浦部貴美子, 安喜秀己, 早川史子, 女子学生におけるナイアシン, キノリン酸摂取量, 尿中および血中のナイアシン, キノリン酸量および血中 NAD 値. 滋賀県立短期大学学術雑誌, 28, 35-40 (1985).
100. 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, 68, 365-372 (1994).
101. Shibata K, Matsuo H, Inhibition of N¹-methylnicotinamide oxidase activity by a large nicotinamide injection into rats. Agric. Biol. Chem., 53, 2031-2036 (1989).
102. Shibata K, Matsuo H, Inhibition of N¹-methylnicotinamide oxidase activity by a large amount of N¹-methylnicotinamide injected into rats. Agric. Biol. Chem., 53, 2393-5397 (1989).
103. Shibata K, Matsuo H, Effect of the addition of free tryptophan to a 20% casein diet on the ratio of N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide plus N¹-methyl-4-pyridone-3-carboxamide to N¹-methylnicotinamide excretion. Agric. Biol. Chem., 53, 2399-2402 (1989).
104. Shibata K, Effect of pyridoxal on the urinary excretion of nicotinamide metabolites in rats. Agric. Biol. Chem., 54, 577-580 (1990).
105. Shibata K, Effects of ethanol feeding and growth on the tryptophan-niacin metabolism in rats. Agric. Biol. Chem., 54, 2953-2959 (1990).
106. Shibata K, Shiotani M, Onodera M, Suzuki T, Effects of protein-free diet feeding or starving on the excretion ratio of (N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide + N¹-methyl-4-pyridone-3-carboxamide)/N¹-methylnicotinamide. Agric. Biol. Chem., 55, 1483-1490 (1991).
107. Shibata K, Onodera M, Ashida H, Kanazawa K, Effect of lipid peroxidation products on the catabolic fate of nicotinamide in rats. Agric. Biol. Chem., 55, 3113-3114 (1991).
108. Shibata K, Onodera M, Taniguchi M, Taniguchi N, Metabolic fate of nicotinamide in LEC rats. Biochem. Int., 26, 389-395 (1992).
109. 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, 80, 125-127 (2006).
110. Wertz A W, Lojkin ME, Bouchard BS, Derby MB, Tryptophan-niacin relationships in pregnancy. J. Nutr., 64, 339-353 (1958).
111. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic acid, Biotin, and Choline, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D. C., 1998.