

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

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

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

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

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

各排泄量の値は μmol/1 日尿で示した。

\* MNA+2-Pyr+4-Pyr

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

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

表 23. 総合ビタミン剤の組成 (1錠当たり)<sup>10)</sup>

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

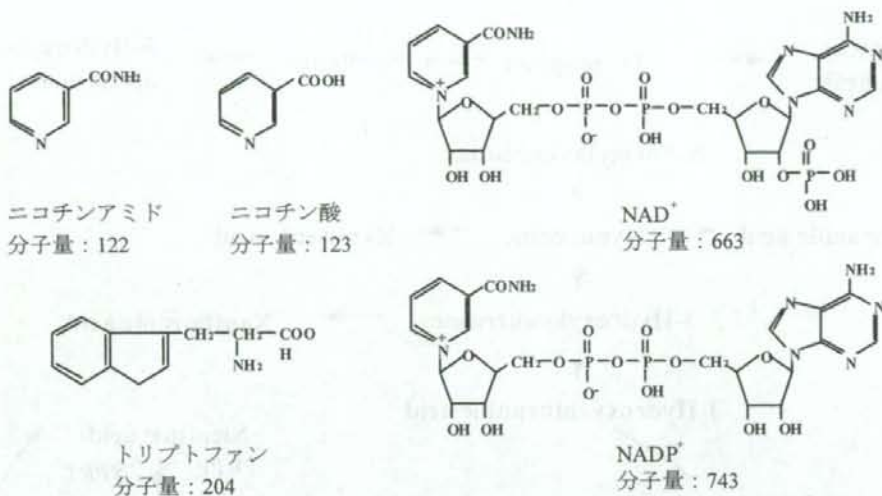


図1. ニコチンアミド，ニコチン酸，トリプトファン，NAD<sup>+</sup>，NADP<sup>+</sup>の構造および分子量

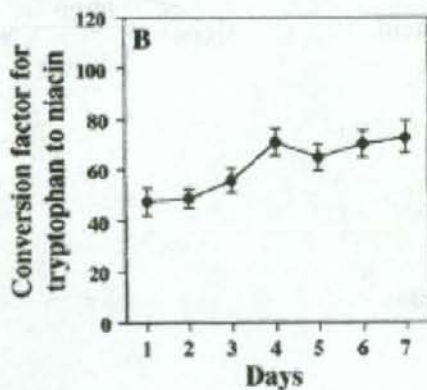


図2. 日本人女子学生を被験者とした時のトリプトファン→ニコチンアミド転換率<sup>4)</sup>

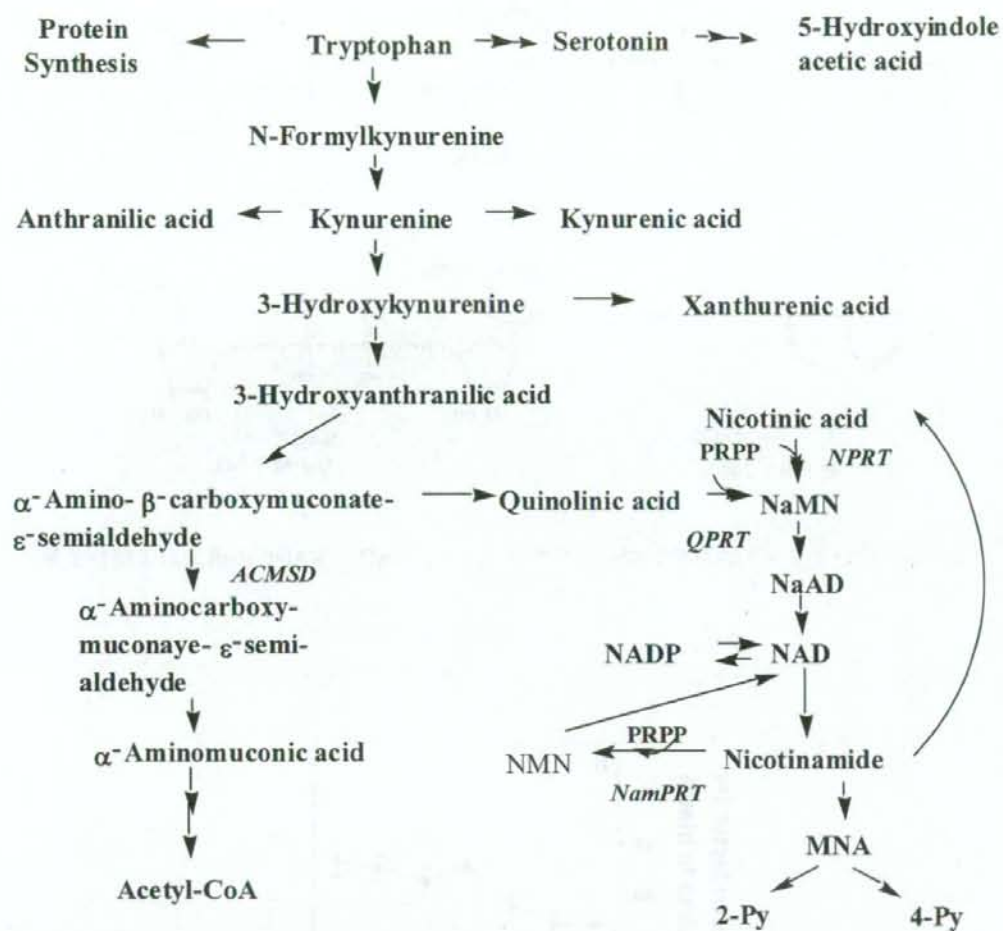
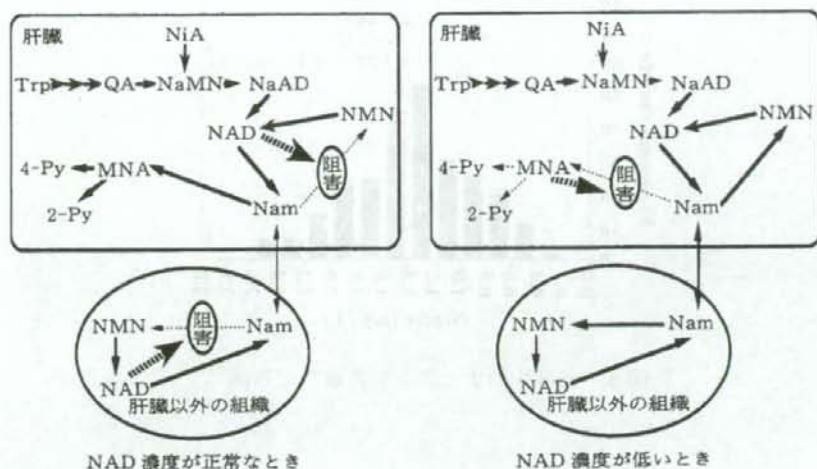


図 3. NAD 生合成経路の概略



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

図4. NAD<sup>+</sup>濃度を一定に維持する機構

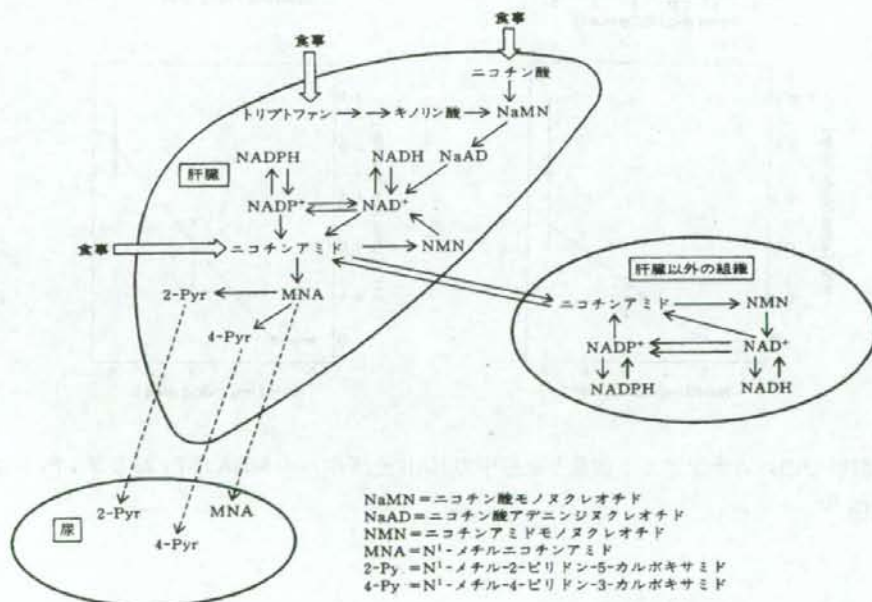


図5. ナイアシン代謝

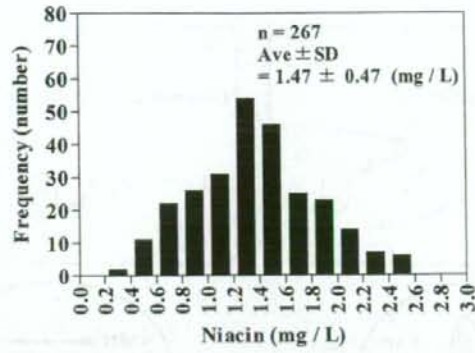


図6. 母乳中のナイアシン含量の分布図<sup>68)</sup>

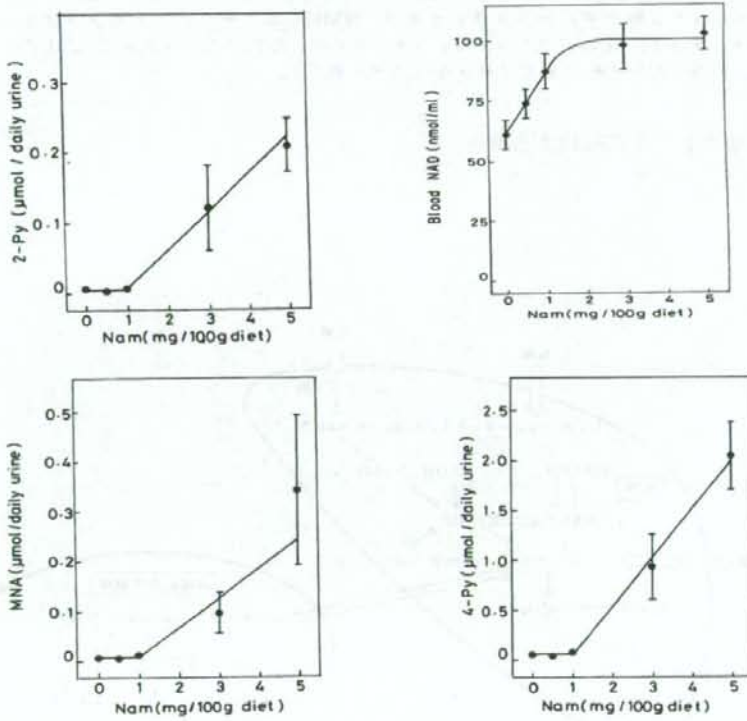


図7. 飼料中のニコチンアミド含量と血液中のNADと尿中へのMNA, 2-Pyおよび4-Py排泄量との関係<sup>71)</sup>



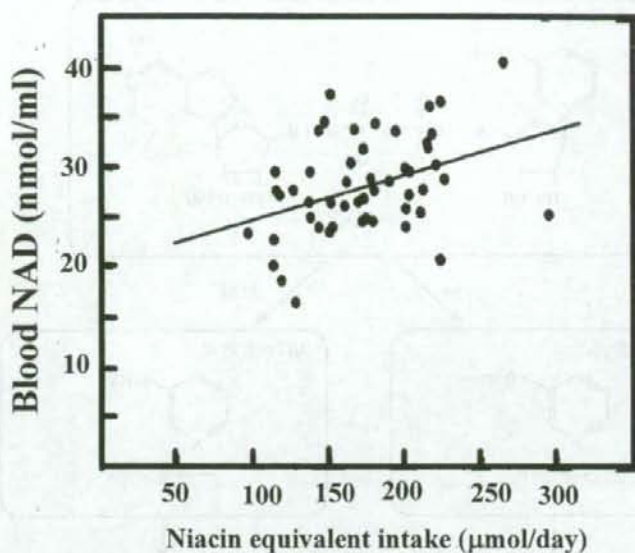


図8. ナイアシン当量摂取量と血液中のNAD含量との関係<sup>72)</sup>

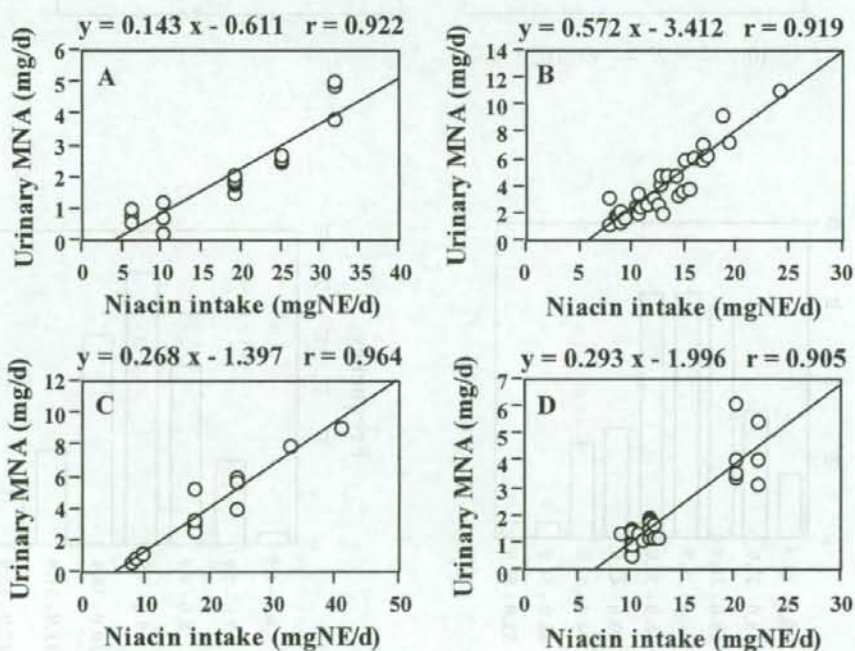


図9. ナイアシン摂取量と尿中MNA排泄量との関係

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

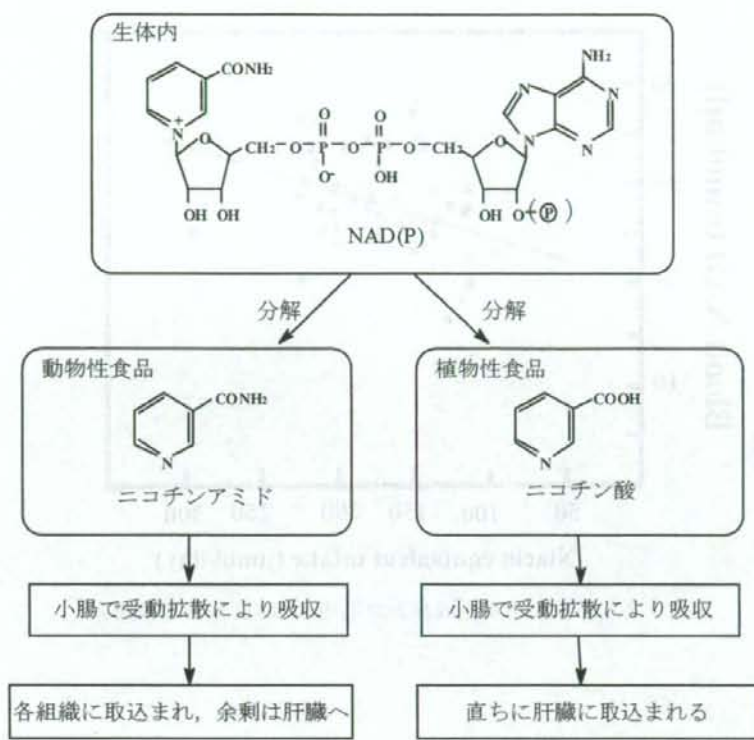


図 10. ナイアシンの消化・吸収

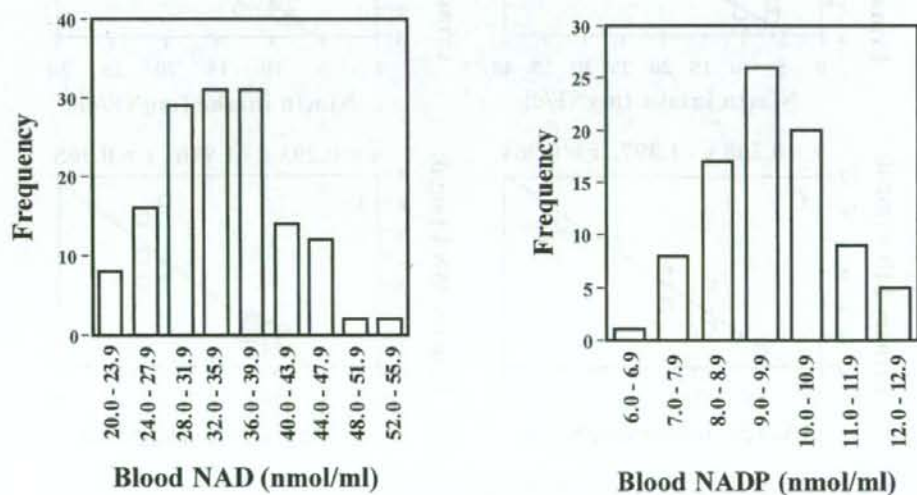


図 11. NAD (NAD<sup>+</sup> + NADH) 含量および NADP (NADP<sup>+</sup> + NADPH) 含量の度数分布図<sup>72)</sup>



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

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

—微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明—

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

## II. 主任研究者の報告書

### 9. パントテン酸の食事摂取基準を策定するための資料

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

#### 研究要旨

日本人の食事摂取基準（2010年版）におけるパントテン酸食事摂取基準を策定するために、栄養学的観点からパントテン酸について性質、機能、代謝動態、栄養指標、各年齢階級における知見などをまとめた。

## A. 基礎

### 1. 単位

パントテン酸活性 (CoA の前駆体となりうる物質) を示す化合物で、食品に含まれる代表的な物質としてパントテン酸がある (図 1)。パントテン酸の食事摂取基準の数値をパントテン酸相当量 (mg) として表した。なお、パントテン酸はホスホパンテテインあるいは CoA に生合成されたのち、生理作用を示す。

### 2. パントテン酸の性質

パントテン酸は 2,4-デヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル酸 (パント酸という) と  $\beta$ -アラニンが酸アミド結合したものである。パントテン酸は黄色の油状物質であるが、カルシウム塩は無色であり、水とエタノールに溶けやすい。しかし、酸性やアルカリ性では熱に弱く、 $\beta$ -アラニンとパント酸に加水分解される。

パントテン酸を化学合成すると、D(+)-と L(-)-パントテン酸ができるが、天然のものは D(+)-パントテン酸である。L(-)-パントテン酸は生物活性をもたないばかりか、拮抗作用をもつ。

パントテン酸の生理作用は補酵素型の CoA および 4'-ホスホパンテテインとして発揮される。構造式を図 1 に示した。

### 3. 補酵素への生合成経路

すべての組織では、パントテン酸から CoA の生合成経路をもっていると考えられている。少なくとも、ラット肝臓は CoA 生合成に必要なすべての酵素活性が検出されている。その生合成経路を図 2 に示した。この生合成経路の律速反応は、パントテン酸キナーゼである<sup>1)</sup>。この反応は CoA、アセチル CoA、マロニル CoA、プロピオニル CoA で強く阻害され、長鎖のアシル CoA より弱い阻害を受ける<sup>2)</sup>。

なお、パン酵母では、パントテン酸と ATP から 5'-ADP-4'-PaA が生成し、それに Cys が結合し、続いて脱炭酸が起こり、デホスホ CoA が生成する。これらが多機能酵素複合体上で起こり、さらにそれに含まれるデホスホ CoA キナーゼによりリン酸化され、CoA となると同時に、合成された CoA が多機能酵素複合体から遊離する。つまり、パントテン酸から CoA 合成までが一つのタンパク質複合体上で起こる、という経路が報告されている<sup>3)</sup>。

### 4. 異化代謝作用

代謝面で活性のある CoA および ACP (アシルキャリアプロテイン) は、パントテン酸やその他の代謝物に分解される。原則的には生合成経路の逆経路をたどってパントテン酸となる経路が主である。尿中には遊離型のパントテン酸が排泄されている。ヒトやラットにはパントテン酸の異化代謝経路は知られていない。

### 5. 補酵素作用

パントテン酸の生理機能は、CoA や ACP の補欠分子族である 4'-ホスホパンテテインの構成成分として、脂質の代謝を中心に機能することであり、糖および脂質の代謝とのかわりが深い。生体内代謝での CoA や ACP の役割は、酸化還元反応、転移反応、加水分解反応、分解反応、異性化反応、合成反応など、ほとんどすべてのタイプの反応に関与し、140 種類以上の酵素の補酵素として機能している。最も重要なアシル誘導体は、アセチル-CoA で、糖、脂肪酸、アミノ酸の分解代謝で得られる C-2 ユニットは、アセチル-CoA の形でプールされ、糖代謝では解糖反応の最終産物であるピルビン酸をアセチル-CoA の形で TCA サイクルへ導入する反応に、また脂肪酸代謝では、 $\beta$ -酸化反応などがこれに相

当する。このようにしてプールされたアセチル-CoA は、再度代謝されて体内の構成成分へと変換され、エネルギー代謝に利用される。例えば、脂肪酸の合成反応、不飽和化反応、分岐鎖アミノ酸の代謝、TCA サイクルにおける  $\alpha$ -ケトグルタル酸の酸化反応などがこれに相当する。さらに、生理活性ペプチドの合成において 4'-ホスホパンテテインを補欠分子族とする酵素が数種類知られている。

## 6. 補酵素作用以外の作用

### 6-1. タンパク質のアシル化反応

アセチル-CoA は、タンパク質の N 末端や内部（とくにリジンの  $\epsilon$ -アミノ基）をアセチル化し、タンパク質の構造や機能を修飾している<sup>4)</sup>。このようにアセチル化されたタンパク質は、ヒストンや  $\alpha$ -チューブリンなどのタンパク質の構造、および安定性に影響を及ぼしている。

一方、アシル-CoA の形でもタンパク質を修飾する。ミスチン酸は N 末端にアミド結合する。パルミチン酸はセリンとエステル結合する。

エールリッヒ腹水がん細胞の 80% の可溶性タンパク質の N 末端は、アセチル化されている。この反応は翻訳過程と共役して起きているものと考えられている<sup>5)</sup>。アセチル化されたタンパク質は、ユビキチン依存性のタンパク質分解に対して、特異的な抵抗を示すことが知られている。

### 6-2. 低分子物質のアシル化反応

アセチル化が起こる場合、アセチル-CoA のカルボキシル基側に起こる場合（アセチルコリン、アルファニルアミドのアセチル化、アミノ酸のアセチル化）とメチル基側に起こる場合（オキザロ酢酸との縮合で、クエン酸が生成する反応）がある。

## 7. 欠乏症はどのようにして起こるのか

パントテン酸の生理作用は、そのほとんどがパントテン酸から生合成される CoA および 4'-ホスホパンテテインを補欠分子族として含む酵素類の作用に基づいている。特に、糖および脂肪酸の代謝とのかかわりが深く、そのため、パントテン酸の欠乏は細胞内の CoA 濃度の低下を介して、エネルギー代謝の異常・障害をきたし、広範で複雑な病態をもたらすものと推測される。

ヒトにおいてはパントテン酸の欠乏症はほとんど存在していないが、ラットなどで実験的に引き起こされたパントテン酸欠乏症では、成長停止、体重減少、突然死、皮膚・毛髪・羽毛の障害、副腎障害、末梢神経障害、抗体産生の障害、生殖機能障害などが見られる。パントテン酸欠乏ラットの臓器では遊離型および結合型のパントテン酸レベルはいずれも低下するが、結合型の方が影響が少なく、特に CoA レベルの減少は非常に少ない<sup>6)</sup>。ラットを寒冷下で飼育すると肝臓の CoA レベルが上昇する<sup>7,8)</sup>。これは、パントテン酸キナーゼ活性が上昇するからである。甲状腺機能亢進によっても CoA レベルが上昇する。

一般に老化した動物の組織、臓器、たとえば睾丸の CoA レベルの低下が報告されている<sup>9)</sup>。また、がん組織では、その値は著しく低い<sup>10)</sup>。

## 8. 薬理作用

被験者に 1 日 100 mg という大量のパントテン酸を 1 週間投与し、尿中への排泄量をみると、投与後排泄されたパントテン酸量は、欠乏食を与えられていた欠乏被験者では 1 日後では平均 36.5 mg、パントテン酸が投与されていた対照者の場合は、52.1 mg と欠乏者の方が排泄量が少ない。しかし、7 日後では



両群それぞれ、59.4 mg、62.2 mg と排泄量はほぼ同じとなった。血中パントテン酸濃度は欠乏時で 1.41 nmol/mL、大量投与の場合は 2.70 nmol/mL であった。つまり、血中パントテン酸濃度には飽和値が認められる<sup>11)</sup>。

## 9. 毒性

ヒトにおいて、経口投与時の悪影響は報告されていない。

## B. ライフステージごとのパントテン酸の食事摂取基準

乳児（0～5 か月）については、母乳を適量摂取している限り、健常に発育する。したがって、目安量を設定した。目安量は母乳中のビタミン含量と哺乳量から策定した。

乳児（6～11 か月）については、目安量を設定した。乳児（0～5 か月）の目安量に体表面積比、〔6～11 か月の男女の基準体重の平均値 / 0～5 か月の男女の基準体重の平均値〕<sup>0.75</sup> をかけた数値から計算した。

パントテン酸欠乏症を実験的に再現できないため、パントテン酸の推定平均必要量を設定できない。そこで、1歳以上については、食事調査の値を用いて目安量を算定した。小児および成人の摂取量は、平成 18 年国民健康・栄養調査結果<sup>12)</sup>の平均値によると 4～7 mg/日であり、日本人若年成人女性を対象とした食事調査の報告<sup>13)</sup>によると平均値は 4.6 mg/日である。この摂取量で欠乏が出たという報告はないので、性・年齢階級別の平成 18 年国民健康・栄養調査結果の平均値を目安量とした。

### 1. 0～5 か月

日本人の食摂取基準（2005 年版）では、日本人の成熟乳中の値として 5.0 mg/L が採用された<sup>14)</sup>。これは、Johnston<sup>15)</sup>らおよび渡邊

ら<sup>16)</sup>の報告に基づいている。パントテン酸の目安量は、母乳含量（5.0 mg/L）×1 日の哺乳量（0.78 L/日）から 3.9 mg/日とし、これを平滑化して 4 mg/日としている<sup>14)</sup>。

産後 21～179 日の日本人授乳婦から得た母乳 78 検体中の総パントテン酸濃度は 5.3 ± 1.4 mg/L であり、産後 21～89 日では 5.8 ± 1.4 mg/L、90～179 日では 4.7 ± 1.2 mg/L であった<sup>16)</sup>（表 1）。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パントテン酸濃度は 6.9 ± 2.8 mg/L<sup>17)</sup>、産後 0～5 か月の日本人授乳婦から得た母乳 259 検体の総パントテン酸濃度は 7.0 ± 2.5 mg/L であった<sup>18)</sup>（図 3）。これらより、母乳中のパントテン酸含量を 5.0 mg/L とした。

0～5 か月の乳児のパントテン酸摂取量は、パントテン酸含量を 5.0 mg/L、哺乳量を 0.78 L/日として、5.0 mg/L × 0.78 L = 3.9 mg/日となる。したがって、平滑化した 4 mg/日を 0～5 か月の乳児のパントテン酸の AI とした。男女によって哺乳量に差異があるというデータはないので、男女差は考慮しなかった。母乳中の総パントテン酸の約 25%は補酵素型パントテン酸であるが<sup>1)</sup>、母乳中のパントテン酸の生体利用率に関するデータはない。したがって、パントテン酸の生体利用率を考慮した補正は行わなかった。

なお、第六次改定日本人の栄養所要量—食事摂取基準—では、「母乳のパントテン酸量は、1.4～6.7 mg/L とばらついているが、英国の場合は 2.2～2.7 mg/L、日本での成乳のパントテン酸量は 2.1～3.5 mg/L である。そこで、母乳のパントテン酸量を 2.4 mg/L とした」という記載がある<sup>19)</sup>。日本人の食摂取基準（2005 年版）でパントテン酸量 5.0 mg/L という値を採用したのは、母乳中の結合型パン

トテン酸を遊離型にする操作方法の進歩に起因する<sup>10)</sup>。すなわち、母乳を小腸ホスファターゼとハト肝アミダーゼ処理をすると、母乳中のパントテン酸含量は他の方法で処理したものより高い値となる。これは、ホスファターゼとアミダーゼ処理により、結合型パントテン酸から遊離パントテン酸へ完全に消化できるようになったためである。

母乳中の総パントテン酸濃度はパントテン酸摂取量に応じて高くなるという報告がある(図4)<sup>15)</sup>。

## 2. 6~11か月

6~11か月の乳児を対象としたパントテン酸摂取量に関する報告はない。そこで、基本方針にしたがって算定した。

0~5か月の乳児のパントテン酸摂取量に基づいて、6~11か月の乳児のパントテン酸摂取量を算定すると、

$$\text{男 } 3.9 \times (8.8/6.6)^{0.75} = 4.84$$

$$\text{女 } 3.9 \times (8.2/6.1)^{0.75} = 4.87$$

となり、男女の平均値は4.9 mg/日である。平滑化した5 mg/日を6~11か月の乳児のパントテン酸のAIとした。

## 3. 幼児(1~2歳)

平成18年度国民健康・栄養調査報告によると、1~2歳の平均パントテン酸摂取量は、男では $3.7 \pm 1.5$  mg、女では $3.5 \pm 1.4$  mgである<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では4 mg/日を、女では4 mg/日を1~2歳の幼児のパントテン酸のAIとした。

## 4. 幼児(3~5歳)

平成18年度国民健康・栄養調査報告によると、3~5歳の平均パントテン酸摂取量は男では $4.4 \pm 1.6$  mg、女では $4.1 \pm 1.3$  mgである<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では4 mg/日を、女では4 mg/日を3~5歳の幼児のパントテン

酸のAIとした。

## 5. 小児(6~7歳)

平成18年度国民健康・栄養調査報告によると、6~7歳の平均パントテン酸摂取量は、男では $5.5 \pm 2.0$  mg、女では $4.9 \pm 1.4$  mgである<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では6 mg/日を、女では5 mg/日を6~7歳の小児のパントテン酸のAIとした。

## 6. 小児(8~9歳)

平成18年度国民健康・栄養調査報告によると、8~9歳の平均パントテン酸摂取量は、男では $6.1 \pm 1.4$  mg、女では $5.4 \pm 1.5$  mgである<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では6 mg/日を、女では5 mg/日を8~9歳の小児のパントテン酸のAIとした。

## 7. 小児(10~11歳)

平成18年度国民健康・栄養調査報告によると、10~11歳の平均パントテン酸摂取量は、男では $6.4 \pm 1.5$  mg、女では $6.1 \pm 1.6$  mgである<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では6 mg/日を、女では6 mg/日を10~11歳の小児のパントテン酸のAIとした。

## 8. 小児(12~14歳)

平成18年度国民健康・栄養調査報告によると、12~14歳の平均パントテン酸摂取量は、男では $7.2 \pm 2.0$  mg、女では $6.3 \pm 1.9$  mgである<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では7 mg/日を、女では6 mg/日を12~14歳の小児のパントテン酸のAIとした。

## 9. 青年(15~17歳)

平成18年度国民健康・栄養調査報告によると、15~17歳の平均パントテン酸摂取量は、男では $7.0 \pm 2.5$  mg、女では $5.7 \pm 1.8$  mgである<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では7 mg/日を、女では6 mg/日を15~17歳の小児のパントテン酸のAIとした。



## 10. 青年 (18~29 歳)

### 10-1. 青年のパントテン酸摂取量

平成 18 年度国民健康・栄養調査報告によると、18~19 歳の平均パントテン酸摂取量は、男では  $5.6 \pm 2.1$  mg、女では  $4.8 \pm 1.6$  mg である<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では 6 mg/日を、女では 5 mg/日を 18~29 歳の青年のパントテン酸の AI とした。

日本の女子学生 34 名のビタミン摂取量について調べた報告では、被検者の平均エネルギー摂取量は  $1,622 \pm 377$  kcal/日であり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  $57.3 \pm 16.4$  g/日ではほぼ推奨量に達していた<sup>13)</sup>。パントテン酸摂取量は  $4.63 \pm 1.36$  mg/日であった (図 5)。

### 10-2. 推定平均必要量を評価するための指標と推定平均必要量に関する基礎的実験

パントテン酸欠乏に対する推定平均必要量を求めるためには、パントテン酸欠乏症を実験的に再現することが必要となる。しかし、パントテン酸拮抗剤による欠乏症は再現できたものの、パントテン酸欠乏食による欠乏症は認められなかったという報告がある<sup>11,20)</sup>。他の実験方法としては、まず長期間に渡ってパントテン酸欠乏食を摂取させ、その後、順次パントテン酸摂取量を増やし、摂取量に応じた血中および尿中パントテン酸関連化合物の変動を調べることがある。しかし、ヒトを被験者としてこの種の実験を実施することは倫理面から困難である。従って、パントテン酸欠乏に対する推定平均必要量を定め、パントテン酸欠乏食によるパントテン酸欠乏症の発現を試みた実験について詳細に記載する。

#### i. Hodges らの実験 (1958)<sup>20)</sup>

被験者：6 人の米国人 (年齢 19, 21, 26, 29, 29,

35 歳の男性)

群：二人ずつ 3 群。I 群は対照群、II 群はパントテン酸拮抗剤 ( $\omega$ -メチルパントテン酸) 投与群、III 群がパントテン酸欠乏食群。

食事：3,200 kcal/日で、胃チューブを利用して投与 (表 2)。

結果：パントテン酸拮抗剤である  $\omega$ -メチルパントテン酸投与によって下記の臨床症状が認められた。

- ・人格の変化 (興奮しやすくなる。手足を動かすことが多くなり、静止することがまれとなる。けんか好きとなる。)
- ・疲れやすくなる (毎日の散歩の後で非常に疲れたと不平をいうようになる。)
- ・わずかな運動でもおびただしい汗をかくようになる。
- ・見識がなくなる。
- ・千鳥足となり卓球がへたになる。散歩をいやがりベッドで寝ていたいようになる。
- ・上腹部の焼灼感や胃チューブで入れた食事の少量の吐き戻しが認められる。
- ・お腹でゴロゴロという大きな音がしばしばする。腹部がケイレンすることもある。下痢も起こる。
- ・一人の被験者は感覚異常となり、足の底が焼け付くような感覚を持ったが、症状が数日後に自然に消えた。
- ・手が無感覚となる。この症状は朝起きる前が最もひどかった。

パントテン酸欠乏食投与群には下記の臨床症状が認められた

- ・わずかな運動でもおびただしい汗をかくようになる。
- ・見識がなくなる。
- ・千鳥足となり卓球がへたになる。散歩をい

やがりベッドで寝ていたいというようになる。

- ・上腹部の焼灼感や胃チューブで入れた食事の少量の吐き戻しが認められる。
- ・お腹でゴロゴロという大きな音がしばしばする。腹部がケイレンすることもある。下痢も起こる。

以上のパントテン酸欠乏症状をまとめるに、人格の変化、疲れやすくなる、不定愁訴、睡眠障害、無感覚・感覚異常・筋肉のケイレンのような神経障害、胃腸では吐き気、腹部ケイレン、膨満感、上腹部の灼熱感の特徴的である。パントテン酸の投与により、感覚異常と筋肉の脆弱化は改善されたが、疲れやすさと興奮性はなかなか改善されなかった。しかし、パントテン酸拮抗剤を投与した時に認められた時の症状は認められなかった。

尿中の総パントテン酸排泄量は、欠乏食を6週間与えると、微生物定量方法では検出限界以下となった。欠乏食を10週間投与後、2週間にわたり毎日4,000 mgのパントテン酸を投与すると、尿中に平均1,000 mg/日のパントテン酸が排泄された。対照群は20 mg/日の総パントテン酸を含む食事を与えたが、この間の平均尿中総パントテン酸排泄量は18 mg/日であった。

#### ii. Fryらの実験(1976)<sup>11)</sup>

被験者：体重54~84 kgの27~33歳の男性。  
研究実施期間：12週間。期間を1週間単位(期間I~期間XII)とし、パントテン酸を表3に示したように与えた。実験食の組成は表4に示した。

結果：尿中の総パントテン酸排泄量の変動を表5に、全血中の総パントテン酸濃度の変動を表6に示した。

パントテン酸を全く含まない食事を9週間

摂取させたが、明確な欠乏症状は認められなかった。しかしながら、期間Xでは、疲労感を訴えた。尿中に排泄される総パントテン酸量は欠乏食を投与することで、3 mg/日程度から0.8 mg/日まで低下したが、全血中の総パントテン酸含量は1.95 nmol/mLから1.54 nmol/mLの低下にとどまった。尿中の総パントテン酸排泄量は低下したが、全血中のパントテン酸濃度は低下しなかった。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考えられる。

Gopalan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B<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、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<sup>21)</sup>。Hodgesらの論文に、 $\omega$ -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<sup>20)</sup>。この足が焼け付くような感覚異常が、ヒト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。この症状を再現できる実験系を確立できれば、パントテン酸の推定平均必要量を設定できる可能性はあるが、パントテン酸欠乏食を9週間投与しても欠乏はでなかった<sup>11)</sup>。

#### 11. 成人(30~49歳)

平成18年度国民健康・栄養調査報告によると、30~49歳の平均パントテン酸摂取量は、男では $5.8 \pm 2.0$  mg、女では $5.0 \pm 1.8$  mgである<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では6 mg/日を、女では5 mg/日を30~49歳の成人のパントテン酸のAIとした。



## 12. 成人 (50~69 歳)

平成 18 年度国民健康・栄養調査報告によると、50~69 歳の平均パントテン酸摂取量は、男では  $6.1 \pm 2.0$  mg、女では  $5.5 \pm 1.9$  mg である<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では 6 mg/日を、女では 5 mg/日を 50~69 歳の成人のパントテン酸の AI とした。

## 13. 高齢者 (70 歳以上)

高齢者について特別の配慮が必要であるというデータはないため、70 歳以上においても平成 18 年国民健康・栄養調査結果<sup>12)</sup>の平均値を用いて目安量とした。

平成 18 年度国民健康・栄養調査報告によると、70 歳以上の平均パントテン酸摂取量は、男では  $5.7 \pm 2.0$  mg、女では  $5.0 \pm 1.8$  mg である<sup>12)</sup>。これらを平滑化し、男では 6 mg/日を、女では 5 mg/日を 70 歳以上の高齢者のパントテン酸の AI とした。

## 14. 妊婦の付加量

妊婦の付加量を要因加算法で算定するデータはない。また、パントテン酸がエネルギー要求量に応じて増大するという代謝特性をもっているが根拠を示すデータがない。したがって、平成 18 年度国民健康・栄養調査<sup>12)</sup>の非妊婦と妊婦のパントテン酸摂取量の比較から、妊婦の付加量を 1 mg/日とした。

米国の白人授乳婦 43 名のパントテン酸摂取量を調べた報告では、エネルギー摂取量は  $2,042 \pm 615$  kcal/日、脂肪摂取量は  $93 \pm 30$  g/日、パントテン酸摂取量は  $8.9 \pm 11.7$  mg/日であった<sup>22)</sup>。また、米国の白人の妊婦、授乳婦のパントテン酸摂取量を調べた報告では、妊婦 26 名では  $5.3 \pm 1.7$  mg/日、授乳婦 46 名では  $5.9 \pm 2.0$  mg/日、妊娠も授乳もしていない女性では  $4.8 \pm 1.6$  mg/日であった<sup>23)</sup>。

## 15. 授乳婦の付加量

授乳婦の付加量を (栄養素濃度 × 哺乳量) / 相対利用率と相対生体利用率の 70% から計算すべきとする考え方もあるが、パントテン酸は目安量であるため、すでに必要量以上摂取している。そこで、平成 18 年度国民健康・栄養調査<sup>12)</sup>の非授乳婦と授乳婦のパントテン酸摂取量の比較から授乳婦への付加量を 1 mg/日とした。

米国の白人の授乳婦のパントテン酸摂取量を調べた報告では、授乳婦 46 名では  $5.9 \pm 2.0$  mg/日、妊娠も授乳もしていない女性では  $4.8 \pm 1.6$  mg/日であった<sup>23)</sup>。

## C. UL の策定に関するデータ

パントテン酸の強化食品やサプリメントとしては、通常パントテン酸カルシウムが使用されている。表 7 に示した数値は、強化食品由来およびサプリメント由来のパントテン酸カルシウムの上限量である。

Hodges ら<sup>20)</sup>によれば、パントテン酸欠食を 10 週間投与した後に、2 週間 4,000 mg/日のパントテン酸カルシウム (遊離のパントテン酸として 3,664 mg、カルシウムとして 336 mg) を投与しても悪影響は認められなかった。注意欠陥障害児に、3 か月間にわたりパントテン酸カルシウムと同時に大量のニコチンアミド、アスコルビン酸、ピリドキシンを与えた実験では、一部のものが、吐き気、食欲不振、腹部の痛みを訴えて、実験を途中でやめたと記載されている<sup>11)</sup>。

実験動物へのパントテン酸カルシウム大量投与実験において、成長障害、下痢、脱毛などの過剰障害が認められたことから<sup>24)</sup>、ヒトにおいてもパントテン酸の過剰摂取による健康障害が現れる可能性がある。幼若ラッ

トの成長実験や生化学的栄養代替指標から、パントテン酸の NOAEL として 1,000 mg/kg/日という値が提案されている<sup>24)</sup>。種差を 10、個体差を 10 として 100 で割ると、ヒトの NOAEL は 10 mg/kg/日となる。UF を 5 とすると、UL は 2 mg/kg/日となる。

#### D. 生体利用率

天然にはパントテン酸は CoA や ACP 以外にもパントテン酸から CoA までの生合成中間体などの誘導体が見いだされている。ニンジンにはホスホパンテテイン-S-スルホン酸、デホスホ CoA-S-スルホン酸が見いだされている<sup>25)</sup>。トマトには 4'-O-(β-D-グルコピラノシル)D-パントテン酸が見いだされている。

自然界にある動物・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、血液中に表れる主な形はパントテン酸である<sup>26)</sup>。

<sup>14</sup>C-パントテン酸の赤血球への取り込みはグルコースのようなエネルギー源を必要とせず、高濃度のパントテン酸によっても飽和されず、パントテン酸構造類自体によっても著名な取り込み阻害を受けない<sup>27)</sup>。したがって、特別なキャリアープロテインを有しない単純な受動拡散によるものと思われる。赤血球中の放射能のほとんどはパントテン酸であった<sup>27)</sup>。このことは、成熟赤血球には CoA や ACP の形にして利用しなければならないような脂質代謝系が存在しないことと一致した。

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<sup>28)</sup>。

#### E. 調理・加工処理における損失

表 8 に水洗による白米中の総パントテン酸の損失量を示した。1 回の洗浄により、総パントテン酸含量は半分となり、7 回洗浄後には 35% になった<sup>29)</sup>。

#### F. 活用

##### 1. 血液

5.0 mg のパントテン酸を含む半精製食を 7 日間摂取した男子学生および女子学生において、血中総パントテン酸濃度はそれぞれ  $2.45 \pm 0.37$  nmol/mL,  $2.48 \pm 0.30$  nmol/mL であった<sup>30)</sup>。米国人を対象とした報告では、血中総パントテン酸濃度は  $2.32 \pm 1.31$  nmol/mL あるいは  $1.67 \pm 0.53$  nmol/mL であった<sup>31)</sup>。また、47 名の米国の白人女性の血中総パントテン酸濃度は  $2.40 \pm 0.05$  nmol/mL であった<sup>23)</sup>。米国の高校生 63 名の血中総パントテン酸濃度は  $1.71 \pm 0.52$  nmol/mL であった<sup>32)</sup>。血漿および血清中のパントテン酸濃度については表 9 に一覧を示した<sup>29, 33-36)</sup>。

米国の白人女性を対象として妊娠時および授乳時の血中および血漿中のパントテン酸濃度について調べた報告では、血中総パントテン酸は妊娠後期で  $1.85 \pm 0.07$  nmol/mL (n = 26)、出産 2 週間後で  $2.03 \pm 0.08$  nmol/mL (n = 23)、出産 3 カ月後で  $2.06 \pm 0.08$  nmol/mL (n = 23) と、非妊娠女性の  $2.40 \pm 0.05$  nmol/mL (n = 47) よりも低値を示した<sup>23)</sup>。血漿総パントテン酸濃度は妊娠後期で  $0.50 \pm 0.02$



nmol/mL ( $n = 26$ ), 出産 2 週間後で  $0.52 \pm 0.02$  nmol/mL ( $n = 23$ ), 出産 3 ヶ月後で  $0.47 \pm 0.02$  nmol/mL ( $n = 23$ ) と, 非妊娠女性の  $0.51 \pm 0.02$  nmol/mL ( $n = 47$ ) と同じ値を示した (表 10)<sup>23)</sup>. この報告では, パントテン酸摂取量と血中総パントテン酸濃度には  $r = 0.2$  で相関が認められたが, パントテン酸摂取量と血漿総パントテン酸濃度には相関は認められなかった (図 6, 7)<sup>23)</sup>.

乳児, 幼児, 小児の血中総パントテン酸および遊離パントテン酸濃度を調べた報告では, 総パントテン酸と遊離パントテン酸のどちらも新生児が最も高く, 年齢を重ねるに従って漸減していった (表 11)<sup>37)</sup>. 40 歳以上の農村婦人約 200 名の血中パントテン酸濃度を調べた報告では, 結合型パントテン酸濃度のみが加齢につれて減少する傾向を示した (表 12)<sup>38)</sup>. すなわち, 加齢によるパントテン酸  $\rightarrow$  CoA の生合成能力の低下が予想された.

## 2. 尿

尿中に排泄されるパントテン酸はすべて遊離型のパントテン酸である. 5.0 mg のパントテン酸を含む半精製食を 7 日間摂取した男子学生および女子学生において, 尿中パントテン酸排泄量はそれぞれ  $9.3 \pm 2.3$   $\mu$ mol/日,  $16.9 \pm 1.3$   $\mu$ mol/日であった<sup>30)</sup>. 女子学生が 9 mg/日の食事を摂取したときの尿中パントテン酸排泄量は  $21 \pm 5$   $\mu$ mol/日であり, この食事にパントテン酸を 5 mg/日, 15 mg/日, 31 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, 31 mg/日を付加したときの尿中排泄量は  $71 \pm 5$   $\mu$ mol/日となった (図 8)<sup>39)</sup>. 尿中パントテン酸排泄量がパントテン酸摂取量に比して増大することは, 米国の白人女性のパントテン酸摂取量と尿中排泄量を調べた報告にも示されている<sup>23)</sup>. 尿中パ

ントテン酸排泄量を調べた報告について, 表 13 に一覧を示した.

肝疾患患者においては, 健常人に比して, 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た<sup>47)</sup>.

## 3. 糞

35 歳男子 1 名を被験者とした実験報告がある<sup>48)</sup>. 糞中のパントテン酸量は, 普通食を摂取した場合 (実験時の 1 日のパントテン酸摂取量は約 4 mg), 1 日あたり 15 mg 程度である. つまり, 摂取量以上のパントテン酸が糞中に含まれているので, 腸内細菌がパントテン酸を合成しているものと考えられる. 食事を肉食 (パントテン酸摂取量は 5 mg 程度) にすると糞中のパントテン酸含量は低下し, 9 mg 程度となる. この肉食にセルロースを添加すると (パントテン酸摂取量は 5 mg 程度), 糞中のパントテン酸含量は増大し, 15 mg 程度となった. 菜食 (パントテン酸含量 2.4 mg 程度) の場合の糞中のパントテン酸含量は 15 mg 程度であり, 普通食 (4 mg 程度のパントテン酸摂取) に比して増大しなかったが, 菜食にセルロースを添加すると (パントテン酸摂取量は 2.4 mg), 糞中のパントテン酸含量は増大し, 20 mg 程度となった. つまり, 食物繊維の摂取量の増大は, 腸内細菌のパントテン酸合成を高めると考えられる.

腸内細菌にとってパントテン酸前駆体であるパントラクトンと  $\beta$ -アラニンをパントテン酸欠食に添加し, ラットに与えると, 糞中のパントテン酸含量は増大する<sup>49)</sup>. しかし, ラットのパントテン酸欠乏は全く改善されなかったことは, 腸内細菌が産生したパントテン酸をラットは利用できないことを示し



ている<sup>49)</sup>.

#### G. 健康危機情報

特記する情報なし

#### H. 研究発表

##### 1. 発表論文

なし

##### 2. 学会発表

なし

##### I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

###### 1. 特許予定

なし

###### 2. 実用新案登録

なし

###### 3. その他

なし

#### J. 引用文献

1. Abiko Y. Metabolism of sulfur compounds. Metabolic pathways. Greenberg DM ed., Vol. 7, pp.1, Academic Press, (1975).
2. Abiko Y, Ashida S, Shimizu M. Purification and properties of D-pantothenate kinase from rat liver. *Biochim. Biophys Acta* (1972) 268, 364.
3. Bucovaz ET, Tarnowski SJ, Morrison WC, Macleod RM, Morrison JC, Sobhy CM, Rhoades JL, Fryer JE, Wakim JM, Whybrew WD. Coenzyme A-synthesizing protein complex of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biochem* (1980) 30, 7-26.
4. Driessen HPC, de Jong WW, Tesser GI, Bloemendal H. The mechanism of N-terminal acetylation of proteins. *CRC Crit Rev Biochem* (1985) 18, 281-325.
5. Plesofsky-Vig N, Branbl R. Pantothenic acid and coenzyme A in cellular modification of proteins. *Ann Rev Nutr* (1988) 8, 461-82.
6. 中村恒夫, 楠智一, 曾山吉, 辻田賢三, 田中健治. シロネズミ肝パントテン酸, Coenzyme A およびその中間体の分布にかんする研究. (I) 肝パントテン酸, Coenzyme A およびその中間体測定法の検討とその正常分布像. *ビタミン* (1968) 38, 45-9.
7. Campbell J, Green GR, Socol H. Effects of exposure to cold on acetylation in the rat. *Can J Biochem Physiol* (1960) 38, 171-4.
8. Tsujikawa M, Kimura S. Effect of exposure to cold on pantothenic acid metabolism in rat liver. *Tohoku J Exp Med* (1981) 133, 457-60.
9. Mascitelli-Coriandoli E, Citterio O. Pantothensäure und Hoden-coenzym A bei alternden Tieren. *Naturwissenschaften* (1960) 47, 183-4.
10. 木村修一, 有山恒. 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* (1967) 36, 293-5.
11. Fry PC, Fox HM, Tao HG. Metabolic response to a pantothenic acid deficient diet in humans. *J Nutr Sci Vitaminol* (1976) 22, 339-46.
12. 健康・栄養情報研究会編. 厚生労働省平成18年度国民健康・栄養調査報告. 東京, 2008.
13. Kimura N, Fukuwatari T, Sasaki R, Shibata K. Vitamin intake in Japanese women college students. *J Nutr Sci Vitaminol* (2003) 49, 149-55.

14. 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.
15. Johnston L, Vaughan L, Fox HM, Pantothenic acid content of human milk. *Am J Clin Nutr* (1981) 34, 2205-2209.
16. 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* (2004) 78, 399-407.
17. 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* (2005) 79, 573-581.
18. 柴田克己, 遠藤美佳, 山内麻衣子, 廣瀬潤子, 福渡努. 母乳中の水溶性ビタミン含量の測定試料の調製方法と日本人の母乳中(0~5か月)の水溶性ビタミン含量の分布. *日本栄養・食糧学会誌* (2009) 62, 印刷中.
19. 厚生省. 第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-, 第六次改定日本人の栄養所要量策定検討会報告書. 東京, (1999).
20. Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB. Pantothenic acid deficiency in man. *J Clin Invest* (1958) 37, 1642-57.
21. Gopalan C. The 'burning-feet' syndrome. *Ind Med Gaz* (1946) 81, 22-6.
22. Song WO, Chan GM, Wyse BW, Hansen RG. Effect of pantothenic acid status on the content of the vitamin in human milk. *Am J Clin Nutr* (1984) 40, 317-24.
23. Song WO, Wyse BW, Hansen RG. Pantothenic acid status of pregnant and lactating women. *J Am Diet Assoc* (1985) 85, 192-8.
24. Shibata K, Takahashi C, Fukuwatari T, Sasaki R. Effects of excess pantothenic acid administration on the water-soluble vitamin metabolisms in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* (2005) 51, 385-91.
25. Yoshioka M, Tamura Z. Bifidus factors in carrot. II. The structure of factor in fraction IV. *Chem Pharm Bull* (1971) 19, 178-85.
26. Shibata K, Gross CJ, Henderson L. Hydrolysis and absorption of pantothenate and its coenzymes in the rat small intestine. *J Nutr* (1983) 113, 2207-15.
27. 大矢紀昭, 桑型真佐臣, 曾山浩吉, 楠智一, 中村恒夫. 赤血球およびリンパ球への<sup>14</sup>C-パントテン酸の取込み. *ビタミン* (1972) 46, 299-305.
28. Tarr JB, Tamura T, Stokstad EL. Availability of vitamin B6 and pantothenate in an average American diet in man. *Am J Clin Nutr* (1981) 34, 1328-37.
29. 齊藤憲, 晴山信一. 岩手県農村人の血清中パントテン酸含量について. *ビタミン* (1969) 40, 402-4.
30. 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 M, Shigeoka S, Takeda T, Murakami M, Ihara H, Hashizume N. 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