

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。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。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。

ペラグラ患者にニコチン酸、ニコチンアミドを投与すると治癒することが発見されてから、約 60 年が過ぎた。現在までに、ニコチン酸、ニコチンアミドの補酵素作用については、ほぼ解明されたといっても過言ではないと思われるが、抗ペラグラ活性についての解明は、緒についたばかりの感があ

る。すなわち、皮膚炎については、トリプトファン代謝産物である N-ホルミルキヌレニン、キヌレニン、3-ヒドロキシキヌレニンが光増感作用をもっていることから、これらの化合物の蓄積との関連が考えられている。下痢症状は一般的には小腸粘膜細胞の細胞内 cAMP 濃度が上昇して、イオンの能動輸送に影響をおよぼし、Na⁺と水を腸に大量流出させることによって生ずる。この cAMP の生成を調節しているタンパク質がモノ ADP-リボシル化されると、cAMP の生成の抑制がきかなくなり上昇する。精神神経症状に関しては、トリプトファン代謝産物であるキノリン酸の作用ではないかとされる説がある。キノリン酸は興奮性神経伝達物質のグルタミン酸受容体のアゴニストとして作用している。一報で、トリプトファンから生成するキヌレン酸はグルタミン酸に対する受容体のアンタゴニストとして作用する。キノリン酸/キヌレン酸比が増大に傾くことが神経細胞の障害に繋がることも考えられている。

欠乏を予防するに足る最小摂取量

Goldsmith ら⁸⁾によるペラグラ誘発実験から、尿中に排泄されるニコチンアミドの異化代謝産物の一つである N¹-メチルニコチンアミドの排泄量を 1 mg/日に維持できれば、ペラグラが発生しなかったという報告がある。したがって、尿中に排泄される N¹-メチルニコチンアミドを 1 mg/日に維持できる最小摂取量を必要量とする考え方が妥当である。この考え方に基づき行われた 4 つの報告^{8,44-46)}のまとめを表 9 に示した。必要量は、4.8 mgNE/1,000 kcal となる。NE はナイアシン当量 (niacin equivalent) の略で、以下の式で求められる。

NEmg = ニコチン酸 (mg) + ニコチンアミド (mg) + 1/60 トリプトファン (mg) .

6. パントテン酸

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⁴⁷⁾。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^{48,49)}。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⁵⁰⁾。また、がん組織では、その値は著しく低い⁵¹⁾。

欠乏を予防するに足る最小摂取量

不明である。

7. 葉酸

欠乏症はどのようにして起こるのか

葉酸欠乏は、妊娠性貧血、胎児の神経管閉鎖障害⁵²⁾や無脳症⁵²⁾を引き起こすばかりでなく、動脈硬化症の引き金となるホモシステイン⁵³⁾の血清中の値を高くする。葉酸欠乏の古典的見識は、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸のポリグルタミン酸型 (5,10-CH₂-THF-Gn) 依存性のチミジレートシンターゼ (dUMP→dTMP) が不十分であることに起因する DNA 生合成能力の低下による細胞分裂の阻止に基因する貧血であった。しかし、従来の判定では血漿中の葉酸濃度が正常域範囲内であると判断されている軽度な葉酸欠乏状態でも、二分脊椎のような神経管障害や虚血性心疾患や卒中の危険性を高めることが明らかとなった。古典的見解では、葉酸バランスが負になると、まず血漿中の葉酸レベルが低下する、次に組織中の葉酸レベル (これは容易に赤血球中の葉酸レベルでみられるが) 下がる。生化学的な欠乏の証拠ははじめにわずかではあるが、確実に血漿中のホモシステイン濃度が高まる。次に、DNA サイクルが障害を受けてくると、はじめに骨髄の形態学的変化がみられる。そして非常にわずかであるが、末梢血にも同じような変化がみられてくる。これらの変化が最も顕著であるのが骨髄中の赤血球の前駆体 (異常に大きな核を有する異常に大きい赤血球の前駆細胞、いわゆる巨大赤芽球) である。普通の赤血球よりも大きな赤血球が末梢血に現れた時、鉄欠乏が伴わない限り、平均赤血球容積 (MCV) が高くなる。葉酸摂取の負のバランスが続くと、結局、葉酸とビタミン B₁₂ 欠乏である古典的な大赤血球性貧血となる。

欠乏を予防するに足る最小摂取量

図 11 に、経口摂取された食事性葉酸（5-メチルテトラヒドロ葉酸=5-CH₃-THF-Gn）あるいはプテロイルモノグルタミン酸（Folic acid=葉酸のモノグルタミン酸型という意味で F-G と略した）の体内運命を示した。食品中の葉酸の大半は補酵素型の一炭素単位置換のポリグルタミン酸型（多くは、5-メチルテトラヒドロ葉酸=5-CH₃-THF-Gn）として存在し、酵素たんぱく質と結合した状態で存在している。吸収される前に、5-CH₃-THF-Gn→5-CH₃-THF-G 反応、すなわち、ポリグルタミン酸型をモノグルタミン酸型に変換する消化が必要である。この消化反応は、空腸の冊子縁膜に存在するコンジュガーゼ（亜鉛を含む酵素）という酵素によって触媒される。この酵素活性を阻害する化合物を含む食品として、オレンジジュースとバナナが有名である⁵⁴⁾。消化過程は食品ごとに異なり、一緒に食べる他の食品によっても影響を受ける。食品中の葉酸の相対生体利用率はプテロイルモノグルタミン酸と比べ 25%~81%と報告によってばらつきが大きい⁵⁵⁻⁵⁷⁾。日本人を対象とした場合の相対生体利用率¹⁵⁾は食事性葉酸の相対生体利用率を 50%と報告している。

吸収され、血漿中に輸送された 5-メチルテトラヒドロ葉酸のモノグルタミン酸型は促通拡散あるいは受動拡散によって肝臓などの細胞内に入るが、ポリグルタミン酸型となるまでは、細胞に保持されない。このポリグルタミン酸型にする反応を触媒する合成酵素はモノ及びポリグルタミン酸型の 5-メチルテトラヒドロ葉酸を良好な基質とはしない。したがって、この 5-メチルテトラヒドロ葉酸のモノグルタミン酸型を細胞内に保持するためには、すなわちポリグル

タミン酸型にするためには、はじめに 5-メチルテトラヒドロ葉酸のモノグルタミン酸型をテトラヒドロ葉酸のモノグルタミン酸型に変換しなければならない。この変換反応は、ビタミン B₁₂ 依存型メチオニンシンターゼによって触媒される（図 11）。

サプリメントとして使用されているプテロイルモノグルタミン酸の栄養学上の欠点は、一定濃度を超えると、そのままの形で肝臓などの組織に取り込まれ、モノグルタミン酸型のジヒドロ葉酸、モノグルタミン酸型のテトラヒドロ葉酸となる。そしてポリグルタミン酸型にされ、さらに 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸のポリグルタミン酸型に変換され、dUMP→dTMP 反応に利用されてしまうことである。つまり、メチオニンシンターゼ非依存的に DNA 合成に必要な dTMP を産生してしまうことである（図 11）。この現象は、ビタミン B₁₂ 欠乏患者の骨髄中でみられる赤血球の産生低下をマスクしてしまう。このような場合、より軽い症状である大赤血球性貧血が顕在化せず、より深刻な神経疾患症状が進行し、ビタミン B₁₂ 欠乏の発見を遅らせることとなる。

上記のように、食事性葉酸の遊離型葉酸であるプテロイルモノグルタミン酸に対する相対生体利用率は、一緒に食べる食べ物によって著しく異なる。日本型の食事の方が、相対生体利用率が欧米人よりも高いかもしれない。ところが、葉酸の必要量に関する実験は、欧米人を対象とした報告しかない。赤血球中の葉酸濃度が 300 nmol/L 未満になると過分葉好中球や大赤血球がみられるようになるため⁵⁸⁾、300 nmol/L 以上を維持できる最小食事性葉酸量を必要量と考えるのが妥当である。この量は 200 μg/日

である⁵⁷⁾。

ビタミン B₆、ビタミン B₁₂ および葉酸摂取量と血漿ホモシステイン濃度（心血管疾患・脳血管障害と関連があるとされる非タンパク質性アミノ酸）との関連が報告されているが、介入試験とそれ以外の研究結果が一致していない。

シスタチオニンβ-シテターゼ（ビタミン B₆ 酵素）などの酵素欠損によって起こるホモシチン尿症では、血清ホモシステイン濃度が著しい高値を示し、若年期から血栓症・動脈硬化・脳梗塞などを起こす。また、酵素欠損ほど重症の高ホモシステイン血症でなくても、これらの疾患のリスクとなるかどうか、横断調査・コホート研究より検討され、心血管疾患・脳血管障害と血清ホモシステインの関連を支持する結果が得られた⁵⁹⁾。さらに、一炭素代謝の重要な酵素であるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素には遺伝子多型があり、677 番目の C が T に変わることにより、アミノ酸が、アラニンからバリンに変わり (A222V)、酵素活性が 30%ほど低下する。脳血管障害のリスクに関するメタ分析論文⁵⁹⁾を引用すると、血清ホモシステイン濃度が 2.9 μmol/L 低下ごとに、観察研究・コホート研究（報告数 11）では、相対リスク（カッコ内 95%信頼区間）は 0.79 (0.71-0.86)、遺伝子多型研究（報告数 30）では 0.67 (0.56-0.82) と、いずれも血漿ホモシステイン濃度低下の意義を支持するものであった。

しかし、近年行われた大規模介入試験では、否定的な結果であった。介入試験で使用されたビタミン B₆ はピリドキシン塩酸塩、ビタミン B₁₂ はシアノコバラミン、葉酸はプテロイルモノグルタミン酸である。VISP

研究では、脳血管障害患者 3680 例を高用量（ビタミン B₆ 25 mg, ビタミン B₁₂ 400 μg, 葉酸 2.5 mg）、低用量（ビタミン B₆ 200 μg, ビタミン B₁₂ 6 μg, 葉酸 20 μg）の 2 群にランダムに分けて介入したところ、高用量群では有意に血漿ホモシステイン濃度が低下したが、脳血管障害の再発・心血管疾患発症には差がなかった⁶⁰⁾。NORVIT 研究では、急性心筋梗塞を発症後 7 日以内の 3749 例を、①葉酸 0.8 mg, ビタミン B₁₂ 0.4 mg, ビタミン B₆ 40 mg, ②葉酸 0.8 mg, ビタミン B₁₂ 0.4 mg, ③ビタミン B₆ 40 mg, ④プラセボの 4 群にランダムに分け、約 40 ヶ月の追跡調査の結果、心筋梗塞の再発、脳血管障害、虚血性心疾患に関連した死亡の発生率を検討した。①群と②群では、血漿ホモシステイン濃度の有意な低下を認めたが、これら疾患の発生率は低下させなかった。さらに HOPE2 研究では、血管疾患または糖尿病を持つ 5522 例を、①葉酸 2.5 mg, ビタミン B₆ 50mg, ビタミン B₁₂ 1 mg, ②プラセボ投与の 2 群にランダムに分け、心血管疾患・脳血管障害による死亡におよぼす影響を検討したが、やはり血漿ホモシステイン濃度は低下したが、これら臨床結果には差を認めなかった⁶¹⁾。

このように介入試験と、それ以外の研究結果が不一致の場合、どのような判断を下すのか難しいところである。介入試験のビタミンの投与量が非栄養量の投与であること、観察疫学的手法による結果は、これら三つのビタミン以外の B 群ビタミン、例えば、ビタミン B₂、ナイアシンなどの効果および野菜類に含まれる多種多様なポリフェノールによる効果による可能性を見逃している可能性がある。

8. ビオチン

欠乏症はどのようにして起こるのか

食事の約3割におよぶ乾燥卵白200gを毎日与え続けると、3~4週間後に乾いた鱗状の皮膚炎、続いて萎縮性舌炎が生じ、食欲不振、むかつき、吐き気、憂鬱を感じ、顔面蒼白、性感異常、前胸部の痛みを起こした、という報告がある⁶²⁾。このような欠乏症の発症を補酵素作用から説明することは難しいが、ビオチンの間接作用と呼ばれるヒストンのビオチニル化の減少によって説明が可能となるかもしれない。

欠乏を予防するに足る最小摂取量

不明である。

9. ビタミンC

欠乏症はどのようにして起こるのか

動物の体タンパク質の約30%を占めるコラーゲンの生合成に参与している。具体的には、プロリンとリシンの水酸化反応に補因子として機能している。ヒドロキシプロリンはコラーゲンの基本構造である三重らせん構造を安定化させる。また、ヒドロキシリシンは、コラーゲン生合成の最終段階である繊維の熟成、架橋の形成に十四運あ役割を果たす。このため、ビタミンCの欠乏はコラーゲンが多量に存在する血管壁などの結合組織の脆弱化を引き起こす。

欠乏を予防するに足る最小摂取量

日本において、はじめてビタミンCの必要量が策定されたのは1954年である。この時は、日本人1人1日当たりの栄養基準量として、60mgと策定された。年齢別では、16~20歳の男性が最も高く、90mgと策定されていた(1954年度~1960年度使用)⁶³⁾。

1960年に改定された「新しく使用された日本人の栄養所要量(1961年度~1969年度使用)」では、「ビタミンCの所要量は血液中にビタミンCが飽和し得るような状態になるために必要な摂取量をもって定めてある。血液100cc中1mg(注:追加56.8 μ mol/L)になるとビタミンCは飽和されたものと考えてよく、そのための摂取量は成人男子では1日65mg、女子は60mgが必要である。」と記載されている。年齢別では15~19歳が最も高く、90mgと策定された。1970年度~1974年度に使用された「日本人の栄養所要量」では、「ビタミンCの所要量は従来血漿内ビタミンC含有量を飽和させるに足る量に基づいて定められていたが、近年の研究で必ずしも飽和量を必要としないことになったので、今回の改定に当たってはその見解に基づき、検討することにした。」と記載されている。その結果、1日10mg未満の摂取では欠乏症に陥るが⁶⁴⁾、1日に20mgのビタミンCを摂取させれば、血漿内ビタミンC濃度が8.5 μ mol/Lとなり、はっきりとしたビタミンC欠乏症状は現れなかったと報告されている⁶⁵⁾。しかしながら、1970年度~1974年度に使用された「日本人の栄養所要量」では、成人男子(17歳以上)のビタミンC所要量を飽和量の60mg/日と策定されていた。つまり、ビタミンCの所要量として、欠乏症である壊血病を予防するに足る摂取量である20mg/日を所要量として策定しなかった。これ以降も、1970年度~1974年度の策定を踏襲し、1975年度から1979年度の「昭和50年改定 日本人の栄養所要量と解説」、1980年度~1985年度の「昭和54年改定 日本人の栄養所要量」、1985年度~1989年度の「第三次改定 日本

人の栄養所要量」, 1990 年度～1994 年度の「第四次改定 日本人の栄養所要量」, 1995 年度～1999 年度の「第五次改定 日本人の栄養所要量」も, 20～29 歳の男子のビタミン C 所要量を 50 mg/日と策定されていた。

2000 年度～2004 年度に使用された「第六次改定 日本人の栄養所要量—食事摂取基準—」では, ビタミン C の必要量に関して再検討がなされ, ビタミン C の抗酸化作用を期待できる摂取量である 100 mg/日を 18 歳以上の所要量とされていた。2005 年度～2009 年度に使用された「日本人の食事摂取基準—2005 年版—」では, 成人の推定平均必要量は, 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 $\mu\text{mol/L}$ を 50%のヒトが維持できる摂取量である 80 mg/日と策定されていた。ビタミン C はその摂取量の増加に伴い未変化体として尿中に排泄され, その排泄は摂取量が約 80 mg/日で認められることから策定された²⁰¹⁻²⁰³⁾。推奨量は推定平均必要量 $\times 1.2$ から, 100 mg/日とされた。2010 年度～2014 年度に使用された「日本人の食事摂取基準—2010 年版—」においても, この考え方が踏襲されていた。

ビタミン C の欠乏によって影響を受けるのは主として間葉系組織である。代表的な疾患は壊血病である。成人では体内のビタミン C 含量が 300 mg ぐらいを下回ると, 臨床症状が顕在化してくる⁶⁶⁾。主要な症状は, 全身の点状・斑状出血, 歯肉の腫脹・出血などである。なお, 飽和量を摂取しているヒトの体内ビタミン C 量は 1500 mg 程度で, 血漿濃度は 45～80 $\mu\text{mol/L}$ である⁶⁷⁾。

Lowry らは⁶⁸⁾, 飽和量を摂取していた被験者にビタミン C 含量が 8 mg あるいは 23

mg/日の食事を 8 ヶ月間食べ続けさせたところ, 血漿中のビタミン C 濃度は各々 10.2 $\mu\text{mol/L}$ および 11.4 $\mu\text{mol/L}$ にまで低下し, 歯肉炎が認められたことを報告している。

Davey らは⁶⁹⁾, 飽和量を摂取していた被験者にビタミン C 含量が 25 mg/日の食事を 52 日間食べ続けさせたところ, 実験終了時の血漿ビタミン C 濃度は 7～9 $\mu\text{mol/L}$ にまで低下していたが, 欠乏症状が認められた被験者はいなかったと報告している。

Hodges らは¹³⁾, 飽和量を摂取している被験者にビタミン C 含量が 10 mg/日未満の食事を食べ続けさせると, 血漿中と尿中のビタミン C 量は最初の 1 週間で急激に減少していき, 40 日で欠乏状態のレベルに達し, 55 日では壊血病の症状, すなわち毛根底部の細胞膜の破壊, 毛包周囲の溶血, 歯肉部の出血が臨床的症状として表れてくる, そして, 症状を改善するために必要とされた量は 10 mg/日であったと報告している。

Ⅲ. 過剰摂取による健康障害

1. ビタミン B₁

過剰摂取による健康障害が報告された論文は検索されなかった。

2. ビタミン B₂

過剰摂取による健康障害が報告された論文は検索されなかった。

3. ビタミン B₆

注意欠陥障害児 (女子 6 名, 男子 35 名) に表 10 に示したステップにしたがってビタミンを投与。5 名が, 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⁷⁰⁾。ピリドキシン大量摂取時 (数 g/日を数ヶ月程度) には, 感覚性ニューロパシーという明確な悪影響が観察される⁷¹⁾。手根管症

候群の患者 24 名にピリドキシン 100~300 mg/日を 4 ヶ月投与したが、感覚神経障害は認められなかった⁷²⁾。

2 年間の間、なんら副作用のなく 200mg/日のピリドキシンを摂取していた 34 歳の女性が、さらに 300mg を週に一度追加する形で摂取した場合、神経障害となった⁷³⁾。

4. ビタミン B₁₂

過剰摂取による健康障害が報告された論文は検索されなかった。

5. ナイアシン

ニコチンアミド

ニコチンアミド過剰摂取による健康障害が報告された論文を表 11 にまとめた⁷⁴⁻⁷⁷⁾。

ニコチン酸

ニコチン酸による過剰摂取による健康障害が報告された論文を表 12 にまとめた⁷⁸⁻⁸¹⁾。

6. パントテン酸

ビタミン B₆ の過剰摂取による健康障害の項を参照。

7. 葉酸

米国において、プテロイルモノグルタミン酸強化食品を摂取している人の血清葉酸値が高いことに起因する悪影響（神経異常）が報告されている⁸²⁾。過剰に摂取されたプテロイルモノグルタミン酸によって生じる副作用として、悪性貧血のマスクング⁸⁵⁻⁸⁸⁾が耐容上限量算定の最も重要な論点である。ビタミン B₁₂ が不足している人に大量のプテロイルモノグルタミン酸を摂取させると、大赤血球性貧血の発生をマスクし、より一層重篤な疾病である後外側脊髄変性を進行

させるというものである⁸³⁻⁸⁶⁾。このマスクングの機序として、プテロイルモノグルタミン酸から生成するジヒドロプテロイルモノグルタミン酸によるチミジレートシンターゼ活性の阻害⁸⁷⁾（この酵素活性の阻害は dTMP の生成量の低下を引き起こし、結果として DNA 合成を阻害する）、ホスホリボシルアミノイミダゾールカルボキサミドトランスホルミラーゼ活性の阻害⁸⁸⁾プリン塩基の de novo 生合成経路の酵素の一つであるため、この酵素活性の低下はプリン塩基量の低下をもたらす、結果的に DNA 合成を阻害する）である。5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素活性の阻害⁸⁹⁾（ビタミン B₁₂ 酵素のメチオニンシンターゼの基質の一つとなる 5-メチルテトラヒドロ葉酸を生成する酵素の一つ）が考えられる。すなわち、プテロイルモノグルタミン酸は葉酸が関わる一炭素転移反応において、両刃の剣となる。つまり、ある量を超えると、プテロイルモノグルタミン酸は葉酸の拮抗剤となることを意味する。

神経管閉鎖障害の予防のために妊娠前及び妊娠初期の葉酸補給が薦められ、プテロイルモノグルタミン酸が摂取されている。神経管閉鎖障害の予防に繋がったことは明らかであるが、一方で、悪影響も報告されて始めた。

プテロイルモノグルタミン酸の健康障害を引き起こす最小量を推定できる用量依存実験の報告はみあたらない。しかしながら、妊娠可能な女性において、神経管閉鎖障害の発症および再発を予防するために、受胎前後の 3 ヶ月以上の間、0.36~5mg/日のプテロイルモノグルタミン酸が投与されているが、副作用の報告はない⁹⁰⁾ことを考える

と 5 mg/日までは健康障害が発現しないと考えることもできるが、非妊婦においてもこの数値を適用できるか否か不明である。

8. ビオチン

Koutsikos ら⁹¹⁾は血液透析患者に対する 50mg のビオチン静注で副作用がなかったと報告している。Roth ら⁹²⁾は妊娠の 9 ヶ月間 10mg/day を投与し、母親と乳児に影響がなかったと報告している。Ramaekers ら⁹³⁾は先天性代謝異常の MCD の 15 歳の少年に 10 mg/day を投与し、副作用は認められなかったと報告している。Colamaria ら⁹⁴⁾は同様に無気力・薄毛・自閉症様挙動・間代性筋痙攣・薬物抵抗性発作を伴う症候群の乳児に 10mg/day 投与で影響なしとの報告をしている。

9. ビタミン C

健常人がビタミン C を過剰摂取しても消化管からの吸収率が低下し、尿中排泄量が増加することから⁹⁵⁻⁹⁷⁾、ビタミン C は広い摂取範囲で安全と考えられている⁹⁸⁾。

ただし、腎機能障害を有する者が数 g のビタミン C を摂取した条件では腎シュウ酸結石のリスクが高まることが示されている^{99,100)}。

ビタミン C の過剰摂取による影響として最も一般的なものは、吐き気、下痢、腹痛といった胃腸への影響である。1 日に 3~4 g のアスコルビン酸を与えて下痢を認めた報告¹⁰¹⁾がある。

IV. 水溶性ビタミンによる重症化予防

1. ビタミン B₁

関連する論文は検索されなかった。

2. ビタミン B₂

関連する論文は検索されなかった。

3. ビタミン B₆

関連する論文は検索されなかった。

4. ビタミン B₁₂

関連する論文は検索されなかった。

5. ナイアシン

ニコチン酸のグラム単位の投与が脂質異常症や冠動脈疾患に有効であるという報告はある¹⁰²⁾。しかしながら、これらの治療に使用される量は、健常人にとっては明らかにフラッシングを伴う量であり、非栄養使用の領域である。

6. パントテン酸

関連する論文は検索されなかった。

7. 葉酸

関連する論文は検索されなかった。

8. ビオチン

関連する論文は検索されなかった。

9. ビタミン C

関連する論文は検索されなかった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 発表論文

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用案登録

なし

3. その他

なし

H. 引用文献

1. 西尾雅七, 藤原元典, 喜多村正次ら : 実験的 B₁ 欠乏時の諸症状と B₁ 必需量. ビタミン 1949; 1; 256-7.
2. Shibata K, Fukuwatari T. Values for evaluating the nutritional status of water-soluble vitamins in humans. J Integrated OMICS. 2013; 3:60-9.
3. 中川一郎, ビタミン B₂ 欠乏人体実験に関する研究. ビタミン 1952; 5:1-5.
4. Tillotson JA, Baker EM. An enzymatic measurement of the riboflavin status in man. Am J Clin Nutr 1972; 25; 425-31.
5. Hodges RE, Bean WB, Ohlson MA, et al.: Factors affecting human antibody response. IV. Pyridoxine deficiency. Am J Clin Nutr, 1962; 11; 180-6.
6. 百瀬隆二. 胃全摘術後長期経過例における骨代謝障害, 消化吸収障害ならびに貧血に関する検討. 日消外会誌 1991; 24; 779-87.
7. 脇坂行一, 右京成夫. 亜急性脊髄変性症におけるビタミン B₁₂ 代謝. ビタミン 1975; 49: 154-5.
8. Goldsmith GA, Sarett HP, Register UD, et al. Studies of niacin requirement in man. I. Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan. J Clin Invest 1952; 31; 533-42.
9. Fry PC, Fox HM, Tao HG. Metabolic response to a pantothenic acid deficient diet in humans. J Nutr Sci Vitaminol 1976; 22; 339-46.
10. Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB. Pantothenic acid deficiency in man. J Clin Invest 1958; 37; 1642-57.
11. 井上硬, 竹内哲夫, 江口良太. 人体におけるアミノプテリン投与による実験的葉酸欠乏状態に関する研究 (I). ビタミン 1953; 7; 845-50.
12. Sydenstricker VP, Singal SA, Briggs AP, et al. Preliminary observations on "egg white injury" in man and its cure with a biotin concentrate. Science 1942; 95: 176-7.
13. Hodges RE, Hood J, Canham JE. et al. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. Am J Clin Nutr 1971; 24; 432-43.
14. 福渡努, 柴田克己. 遊離型ビタミンに対する食事の B 群ビタミンの相対利用率. 日本家政学雑誌 2008; 59: 403-10.
15. 福渡努, 柴田克己. パンを主食とした食事に含まれる水溶性ビタミンの遊離型ビタミンに対する相対利用率. 日本家政学雑誌 2009; 60: 57-63.
16. World Health Organization Technical Report Series No. 362. FAO Nutrition Meeting Report Series No. 41. Requirements of Vitamin A, Thiamine, Riboflavin and Niacin. Reports of a Joint FAO/WHO Expert Group. Rome, Italy, 6-17 September 1965. pp. 30-38, Published by FAO and WHO, World Health Organization, Geneva, 1967.
17. Reuter H, Gassmann B, Erhardt V. Contribution to the question of the human thiamine requirement. Int Z Vitaminforsch 1967; 37: 315-28.

18. Dick EC, Chen SD, Bert M, et al. Thiamine requirement of eight adolescent boys, as estimated from urinary thiamine excretion. *J Nutr* 1958; 66: 173-88.
19. Horwitt MK, Harvey CC, Hills OW, et al. Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariflavinosis. *J Nutr* 1950; 41: 247-64.
20. Lui A, Lumeng L, Aronoff G R, et al. Relationship between body store of vitamin B₆ and plasma pyridoxal-P clearance: Metabolic balance studies in humans. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 491-7.
21. Kretsch MJ, Sauberlich HE, Newbrun E. Electroencephalographic changes and periodontal status during short-term vitamin B₆ depletion of young, non-pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1266-74.
22. Kirksey A, Roepke JL. (1981) Vitamin B₆ nutriture of mothers of three breast-fed neonates with central nervous system disorders. *Fed Proc* 1981; 40: 864.
23. Leklem JE. Vitamin B₆: A status report *J Nutr*; 1990; 120: 1503-7.
24. Institute of Medicine. Dietary reference intake: 7. Vitamin B₆. (1998) Washington DC: National Academy Press, p150-195.
25. Slattery ML, Potter JD, Coates A, et al., Plant foods and colon cancer: an assessment of specific foods and their related nutrients (United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 575-90.
26. Ishihara J, Otani T, Inoue M, et al., Low intake of vitamin B-6 is associated with increased risk of colorectal cancer in Japanese men. *J Nutr* 2007; 137: 1808-14.
27. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B₆ and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 2010; 303: 1077-83.
28. Moelby L, Rasmussen K, Jensen MK, Pedersen KO. The relationship between clinically confirmed cobalamin deficiency and serum methylmalonic acid. *J Inter Med* 1990; 228: 373-8.
29. Toyoshima S, Watanabe F, Saïdo H, et al. Methylmalonic acid inhibits respiration in rat liver mitochondria. *J Nutr* 1995; 125: 2846-50.
30. Stabler S, Allen RH, Dolce ET, et al. Elevated serum S-adenosylhomocysteine in cobalamin-deficient elderly and response to treatment. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1422-9.
31. Reynolds E. Vitamin B₁₂, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5: 949-60.
32. Kishimoto Y, Hugo MW, Moser W, et al. Branched-chain and odd-numbered fatty acids and aldehydes in the nervous system of a patient with deranged vitamin B₁₂ metabolism. *J Lipid Res* 1973 ; 14: 69-77.
33. Frenkel EP. Abnormal fatty acid metabolism in peripheral nerves of patients with pernicious anemia. *J Clin Invest* 1973; 52, 1237-45.
34. Maamar M, Mezalek T, Harmouche H, et al. Contribution of spinal MRI for unsuspected cobalamin deficiency in

- isolated sub-acute combined degeneration. *Eur J Inter Med* 2008; 19:143-145.
35. Das KC, Herbert V. “dU suppression test” and “thymidine suppression test” evidence for reciprocal relationship between the “de novo” and “salvage” pathway of DNA synthesis. In: Vitamin B₁₂ (Eds., Zagalak, B., Friedrich, W.), Walter de Gruyter, Berlin, 1979, pp 881-7.
 36. Darby WJ, Bridgforth EB, Le Brocquy J, et al. (1958) Vitamin B₁₂ requirement of adult man. *Am. J. Med.*, 25, 726-732.
 37. Institute of Medicine. Dietary reference intake:9. Vitamin B₁₂. (1998) Washington DC: National Academy Press, p.306-356.
 38. Scott, J. M. (1997) Bioavailability of vitamin B₁₂. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 51 Suppl 1:S49-S53.
 39. Bor MV, Olsen EL, Moller J, Nexø E. A daily intake of approximately 6 µg vitamin B-12 appears to saturate all the vitamin B-12-related variables in Danish postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 83;52-58: 2006.
 40. Howard JM, Azen C, Jacobsen DW, Green R, Carmel R. Dietary intake of cobalamin in elderly people who have abnormal serum cobalamin, methylmalonic acid and homocysteine levels. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:582-7.
 41. Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, et al. Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:514-22.
 42. van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr* 1998;68:328-34.
 43. Fenech, M., Dreosti, I. E., Rinaldi, J. R. (1997) Folate, vitamin B₁₂, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men. *Carcinogenesis*, 18, 1329-1336.
 44. Goldsmith GA, Rosenthal HL, Bibbens J, Unglaub WG: Studies on niacin requirement in man. 2. Requirement on wheat and corn diets low in tryptophan. *J. Nutr.*, 56, 371-386, 1955
 45. Horwitt MK, Harvey CG, Rothwell WS, Cutler JL, Haffron D: Tryptophan-niacin relationships in man: Studies with diets deficient in riboflavin and niacin, together with observations on the excretion of nitrogen and niacin metabolites. *J. Nutr.*, 60, 1-43, 1956
 46. Jacob RA, Swendseid ME, McKee PW, Fu C, Clemens RC: Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: Urinary and blood levels of niacin metabolites. *J. Nutr.*, 119, 591-598, 1989
 47. 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.
 48. Campbell J, Green GR, Socol H, Effects of exposure to cold on acetylation in the rat. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1960; 38:

- 171-4.
49. Tsujikawa M, Kimura. Effect of exposure to cold on pantothenic acid metabolism in rat liver. *Tohoku J Exp Med* 1981; 133: 457-60.
 50. Mascitelli-Coriandoli E, Citterio O. Pantothen Säure und Hoden-coenzym A bei alternden Tieren. *Naturwissenschaften* 1960; 47: 183-4.
 51. 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.
 52. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 38: 131-7
 53. Ward M, McNulty H, McPartlin J, et al. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid. *Q J Med* 1997; 90: 519-24.
 54. Bhabdari SD, Gregory JR 3rd. Inhibition by selected food components of human and porcine intestinal conjugase activity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 87-94.
 55. Tamura T, Stokstad EL. The availability of food folate in man. *Br J Haematol* 1973; 25: 513-32.
 56. Konings EJ, Troost FJ, Castenmiller JJ et al. Intestinal absorption of different types of folate in healthy subjects with an ileostomy. *Br J Nutr* 2002; 88:235-42.
 57. Sauberlich HE, Kretsch MJ, Skala JH et al. Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:1016-28.
 58. Eichner ER, Hillman RS. The evolution of anemia in alcoholic patients. *Am J Med* 1971; 50: 218-232.
 59. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE. et.al. Lowering Homocysteine in Patients With Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial *JAMA*. 2004; 291: 565-75.
 60. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
 61. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, et al. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular diseases judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ*. 2006 333:1114-7.
 62. Bauch CM, Malone JH, Butterworth CE. Human biotin deficiency. A case history of biotin deficiency induced by raw egg consumption in a cirrhotic patient. *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 173-82.
 63. 総理府資源調査会. 日本人の栄養基準量. *栄養と食糧* (日本栄養・食糧学会誌) 1954; 6: 243-57.
 64. Pearson WN. Blood and urinary vitamin levels as potential indices of body stores. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 514-27.
 65. Grandon JH, Lund CC, Dill DB. Experimental human scurvy. *New Engl J Med* 1940; 223: 353-69.
 66. Baker EM, Hodges RE, Hood J, et al.

- Metabolism of ^{14}C - and ^3H -labeled L-ascorbic acid in human scurvy. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 444-54.
67. Kallner A, Hartmann D, Hornig D. Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 530-9.
 68. Lowry HL, Bessey OA, Brock MJ, et al. The interrelationship of dietary, serum, white blood cell, and total body ascorbic acid. *J Biol Chem* 1946; 166: 111-9.
 69. Davey BL, Wu ML, Storvick CA. Daily determination of plasma, serum and white cell-platelet ascorbic acid in relationship to the excretion of ascorbic and homogentisic acids by adults maintained on a controlled diet. *J Nutr.* 1952; 47 : 341-51.
 70. Haslam RHA , Dalby JT, Rademaker AW. Effects of megavitamin therapy on children with attention deficit disorders. *Periatrics*, 1984; 74: 103-111.
 71. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 1983; 309: 445-8.
 72. Del Tredici AM, Bernstein AL, Chinn K. Carpal tunnel syndrome and vitamin B₆ therapy. In: Reynolds RD, Leklem JE, eds. *Vitamin B₆: Its Role in Health and Disease. Current Topics in Nutrition and Disease.* New York: Alan R. Liss. (1985) pp459-462.
 73. Berger A, Schaumburg HH, More on neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med*, 1984; 311: 986-987.
 74. Vague P, Vialettes B, Lassmann-Vague V, Vallo JJ. Nicotinamide may extend remission phase in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1987; 1: 619-20.
 75. Mendola G, Casamitjana R, Gomis R. Effect of nicotinamide therapy upon B-cell function in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1989; 32: 160-2.
 76. Chase HP, Butler-Simon N, Garg S, McDuffie M, Hoops SL, O'Brien D. A trial of nicotinamide in newly diagnosed patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 444-6.
 77. Pozzilli P, Visalli N, Signore A, et al.. Double blind trial of nicotinamide in recent-onset IDDM (the IMDIAB III study). *Diabetologia* 1995; 38: 848-52.
 78. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* (1975) **231**, 360-381.
 79. Knopp RH, Ginsberg J, Albers JJ, et al.. Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism* 1985; 34: 642-50.
 80. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR. Adverse ocular effects associated with niacin therapy. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 54-6.
 81. McKenney JM, Proctor JD, Harris S, et al. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA* 1994; 271: 672-7..

82. Smith AD. Folic acid fortification: the good, the bad, and puzzle of vitamin B-12. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 3-5.
83. Butterworth CE, Tamura T. Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 353-8.
84. Dickinson CJ. Does folic acid harm people with vitamin B₁₂ deficiency? *Q J Med* 1995; 88: 357-64.
85. Campbell NRC. How safe are folic acid supplements? *Arch Intern Med* 1996; 156: 1638-44.
86. Smith AD, Kim Y-I, Refsum H. In folic acid good for health? *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 517-33.
87. Dolnick BJ, Cheng Y-C. Human thymidylate synthetase. II. Derivatives of pteroylmono- and -polyglutamates as substrates and inhibitors. *J Biol Chem* 1978; 253: 3563-7.
88. Allrgra CJ, Drake JC, Jolivet J et al. Inhibition of phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide transformylase by methotrexate and dihydrofolic acid polyglutamates. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 4881-5.
89. Matthews RG, Baugh CM. Interaction of pig liver methylenetetrahydrofolate reductase with methylenetetrahydropteroylpolyglutamate substrates and with dehydropteroylpolyglutamate inhibitors. *Biochemistry*. 1980; 19: 2040-5.
90. Institute of Medicine. Dietary reference intake: 8. Folate Washington DC: National Academy Press, 1998, pp196-305.
91. Koutsikos D, Fourtounas C, Kapetanaki A, Agroyannis B, Tzanatos H, Rammos G, Kopelias I, Bosiolis B, Bovoleti O, Darema M, Sallum G. Oral glucose tolerance test after high-dose i.v. biotin administration in normoglycemic hemodialysis patients. *Ren Fail* 1996 ;18:131-7.
92. Roth KS, Yang W, Allan L, et al. Prenatal administration of biotin in biotin responsive multiple carboxylase deficiency. *Periatr Res* 1982;16:1216-9.
93. Ramaekers VT, Brab M, Rau G, Heimann G. Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant. *Neuropediatrics*. 1993; 24:98-102.
94. Colamaria V, Burlina AB, Gaburro D, Pajno-Ferrara F, Saudubray JM, Merino RG, Dalla Bernardina B. Biotin-responsive infantile encephalopathy: EEG-polygraphic study of a case. *Epilepsia* 1989; 30: 573-8.
95. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 3704-9.
96. Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, et al. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 9842-6.
97. Blanchard J, Tozer TN, Rowland M. Pharmacokinetic perspectives on megadoses of ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1165-71.

98. Preston AM, Rodriguez C, Rivera CE, et al. Influence of environmental tobacco smoke on vitamin C status in children. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 167-72.
99. Traxer O, Huet B, Poindexter J, et al. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003; 170: 397-401.
100. Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr* 2005; 135: 1673-7.
101. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974; 9: 285-315.
102. Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27; 465-479.

表 1. ビタミンB₁年表（脚気克服年表）

江戸時代から明治時代はじめ	江戸時代，参勤交代で江戸にやってきた武士や奉公人が，生活水準の向上に伴い普及しはじめた白米食におぼれて脚気に悩まされていた．明治時代になると，この江戸わずらいは全国規模に拡大し，国民病となった．
1875～1880年	高木兼寛（海軍軍医．1849～1920年）がイギリスに留学
1878年	明治天皇（1852～1912年）が脚気で悩んでいたこと及び兵役適齢期の男性に脚気が多く発生してきたことから，東京に脚気専門の病院が作られた．
1883～1888年	森林太郎（陸軍軍医．1862～1922年）が兵食研究のためにドイツに留学
1885年ごろ	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 石黒忠恵（陸軍軍医．1845～1941年）が汚い空気を吸うことが脚気の原因であると説明． ◆ 青山胤道（東大医学部．1859～1917年）は，脚気は「しょうき性伝染病」であると主張． ◆ 緒方正規（東大医学部．1853～1919年）は脚気菌を発見したと発表． ◆ 高木兼寛は大日本衛生会で「脚気病予防」を発表
1886年	◆ 高木兼寛はイヌを用いて「タンパク質が少なく炭水化物が多いとなぜ脚気になり，タンパク質を多くし炭水化物を少なくすればなぜ脚気が予防されるのか？」に挑戦したが，再現性のある結果が得られなかった．
1887年	海軍では兵食改善によりすっかり脚気患者が激減．
1888年	森林太郎が帰国．陸軍の脚気患者は目に見えて減少．これは，森が留学にでた年，大阪の陸軍軍医部長であった堀内利国が，「監獄での脚気が麦飯採用行以降ほとんど全滅した」という報告を確認して，大阪の部隊の兵食を麦飯に切り替えたためである．
1889年	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 森林太郎は，パン食，麦食による海軍脚気の減少は，同時期の米食対照群の調査がない限り意味がないとして反証． ◆ 高木兼寛は，同時期に米食を摂っていた東京府民では脚気患者は増えていたことを示して反論．
1891年	現場部隊の軍医部長たちは大阪の実験成果を次々に模倣したために，陸軍の脚気患者はほとんどいなくなった． 同じ陸軍でも上層部の陸軍省医務局長の石黒は，「麦飯で脚気が予防できるなんて，そんな馬鹿なことがあってたまるか」と相手にしなかった．また，森も「脚気が減ったのはたまたま伝染病の流行期がすんだからであって，麦飯採用とは関係ない」という意見を出した．しかし，平時には現場の意見が通るので，陸軍の脚気は，ほとんど絶滅状態になった．陸軍兵食（米食）のカロリー測定値は麦食のカロリーより大きいので米食の方が麦食より優れている．だから米食が脚気をおこすはずがないと主張．
1894～1895年	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 戦地での兵食は大本営によって統制．この統制の責任者が石黒．そして，森は石黒の直属の部下．したがって，兵食は米食が中心となった．その結果，「陸軍脚気大量発生事件」が発生． ◆ 日清戦争では40,1000人余の脚気患者と4,000人余の脚気病死者．
1897年	エイクマン（Christiaan Eijkman, 1858～1930年）は「鶏を精白米で飼うと，脚気

	になって 3~4 週間で死ぬが、玄米で飼うと、いつまでも元気である。」ことを発見。
1901 年	エイクマンの後継者のフレインス (Gerrit Grijns, 1865~1944) は、「米糠には健康を維持するために必要な成分が含まれている」と主張し、「脚気は中枢神経組織の代謝機能にとって重要な役割を果たす物質が、精白米に欠如しているために起こるのである。」と結論づけた。
1904 ~ 1905 年	日露戦争では 250,000 人余の脚気患者と 28,000 人余の脚気病死者
1906 年	<ul style="list-style-type: none"> ◆ エイクマンは後継者のフレインスの考え方に同意して、「炭水化物・たんぱく質・無機質とは違った性質をもつもので、健康上欠くことのできない物質の欠如が脚気を引き起こすのである」と結論づけた。 ◆ ホプキンス (Frederick Gowland Hopkins, 1861~1947 年) は、幼若ラットの成長上、タンパク質、脂質、糖質、ミネラルのみでは不十分で、副栄養素説を発表して、ビタミン発見の端緒をひらいた。 ◆ 高木兼寛は母校セント・トーマス病院医学校で「日本海軍の脚気問題に関する特別講演」この講演の全文が Lancet などの一流学術誌に掲載されたため、欧米の医学者、栄養学者はこの高木の先駆的業績に大きい衝撃を受けた。そして、その発想の独自性に極めて高い評価を与えた。その評価の一例として、南極大陸の地名に「高木岬」というのがある。1962 年 (昭和 37 年)、英国の南極地名委員会が高木兼寛の名前をとって命名したのである。「高木岬」一帯の地名には「エイクマン岬」「ホプキンス氷河」「フンク氷河」など著名なビタミン学者数名の名前がつけられている。
1908 年	臨時脚気病調査会が発足 (初代委員長は森林太郎)。現在のビタミン B 研究委員会が伝統を引き継ぐ。
1910 年	鈴木梅太郎 (東大農学部。1874~1943 年) が抗脚気因子を米糠より単離、「オリザニン」と命名
1912 年	フンク (Casimir Funk, 1884~1967 年) が抗脚気因子を米ヌ糠より単離、「ビタミン」と命名
1920 年	栄養欠陥説の提唱者である高木兼寛が死亡
1922 年	最も激しく「栄養欠陥説」を攻撃した森林太郎死亡
1924 年	臨時脚気病調査会は、脚気はビタミン B の欠乏によって起こる、という結論をだした
1927 年	ビタミン B は複合物 であることがわかった
1926 年	ヤンセン (Barend Coenraad Petrus Jansen, 1884~1962 年) らにより抗脚気因子の純結晶が単離
1926 年	島菌順次郎 (東大医学部。1887~1937) が「ビタミン B 欠乏症についての実験的研究」という名目で帝国学士院賞
1929 年	エイクマンとホプキンスがビタミンの発見によりノーベル賞
1934 年	島菌順次郎、香川昇三 (東大医学部。1895~1945 年) は、脚気がビタミン B ₁ 欠乏症であることを証明
1936 年	ウィリアムス (Robert Runnels Williams, 1886~1965 年) らによってビタミン B ₁ の化合構造の決定、化学合成

表 2. ビタミン B₂ 欠乏食の一例⁴⁾

	調理名	材料	数量 (g)
朝食	めし	白米	150
	汁	干たら タマネギ	10 50
	炒め物	ジャガイモ タマネギ 油	100 30 3
昼食	うどん	片栗粉 カゼイン タマネギ 干たら	100 10 30 10
	漬け物	キュウリ	50
間食	くずねり	片栗粉 砂糖	30 40
夕食	めし	白米	150
	コロッケ	ジャガイモ タマネギ カゼイン 油	100 40 10 20

表 3. ナイアシン欠乏食の一例⁸⁾

朝食	昼食	間食	夕食
オレンジジュース, 200 g	牛肉, 20 g	レモンジュース, 30 g	コラーゲン, 100 g
コーングリッツ, 50 g	米, 33 g	フルーツジュース, 100 g	インゲン豆, 100 g
食パン, 30 g	ビート, 100 g	クッキー, 40 g	トウモロコシ, 25 g
マーガリン, 20 g	トウモロコシ, 75 g	砂糖, 10 g	マーガリン, 10 g
砂糖, 20 g	マーガリン, 20 g		フルーツカクテル, 150 g
	フルーツカクテル, 150 g		リンゴジュース, 200 g
	リンゴジュース, 200 g		

表 4. ナイアシン欠乏食あるいは通常食投与後の尿中 N1-メチルニコチンアミド排泄量の変動⁸⁾

食事例	Days 5-21	Days 22-41	Days 42-61		
ナイアシン欠乏食	1.2 mg	0.8 mg	0.7 mg Days 50-60 でナイアシン欠乏の臨床症状 (皮膚炎, 下痢, 舌炎)		
食事例	Day 2-13	Day 14-25	Day26-41	Day42-61	Day62-95
通常食	1.9 mg	1.5 mg	1.4 mg	1.3 mg	1.1 mg

表 5. パントテン酸欠乏食⁹⁾

	量 (g)	エネルギー (kcal)
ビタミンフリーカゼイン	102.5	352
ショ糖	214.7	836
小麦デンプン	140.0	508
脂肪：Cooking fats	105.0	928
Table fats	21.3	188
ミネラル類	適正量を投与	
ビタミン類 (パントテン酸なし)	適正量を投与	
総量	583.5	2,812

表 6. パントテン酸欠食投与後の尿中パントテン酸排泄量の変動¹⁰⁾

	1 週間後 (mg/d)	4 週間後 (mg/d)	7 週間後 (mg/d)	10 週間後 (mg/d)
パントテン酸非 添加食群 (n = 6)	3.05±1.20	1.86±0.39	1.07±0.45	0.79±0.17
パントテン酸添 加食群 (n = 4)	3.95±0.23	4.42±1.07	5.47±0.64	5.84±1.33