総 説

ナイアシン欠乏と皮膚免疫

杉田 篤子, 杉田 和成

Niacin deficiency and cutaneous immunity

Atsuko IKENOUCI-SUGITA and Kazunari SUGITA

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, Davos, Switzerland

(Accepted November 12, 2014)

summary

Niacin, also known as vitamin B3, is required for the synthesis of coenzymes, nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP). Niacin binds with G protein-coupled receptor (GPR) 109A on cutaneous Langerhans cells and causes vasodilation with flushing in head and neck area. Niacin deficiency due to excessive alcohol consumption, certain drugs or inadequate uptake in diet causes pellagra, a photosensitivity dermatitis. Recently several studies have revealed the mechanism of photosensitivity in niacin deficiency, which may pave a way for new therapeutic approaches. The expression level of prostaglandin E synthase (PTGES) is up-regulated in the skin of both pellagra patients and niacin deficient pellagra mouse models. In addition, pellagra is mediated through prostaglandin E₂-EP4 (PGE₂-EP4) signaling via reactive oxygen species (ROS) production in keratinocytes. In this article, we have reviewed the role of niacin in immunity and the mechanism of niacin deficiency-induced photosensitivity.

Key words——niacin; G protein-coupled receptor (GPR) 109A; pellagra; prostaglandin (PG)

抄 録

ビタミン B3 として知られているナイアシンは、生体内で補酵素として働く、nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) と nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) の合成に必須である。ナイアシンは皮膚ランゲルハンス細胞の G protein-coupled receptor (GPR) 109A と結合し、ナイアシン摂取過多時は、頭頸部に血管拡張によるフラッシングを誘発する。他方、ナイアシンの欠乏は、アルコール依存症、薬剤、栄養不良などに起因し、ペラグラに代表される光線過敏症を起こす。したがって、ナイアシンの作用を明らかにすることは、光線過敏症のメカニズムの解明や新規治療ターゲットの探索の上で非常に重要である。最近、ペラグラ患者およびナイアシン欠乏ペラグラマウスモデルでプロスタグランジン E 合成酵素 (prostaglandin E synthase: PTGES) の発現が亢進していることが明らかになった。さらに、ペラグラによる光線過敏症は、prostaglandin E₂-EP4 (PGE₂-EP4) 受容体シグナルが関与し、ケラチノサイトからの reactive oxygen species (ROS) を介して発症することが示唆された。本稿では、ナイアシンの免疫における役割および、ナイアシン欠乏による光線過敏症のメカニズムについて述べる。

はじめに

ナイアシンは、ニコチン酸とニコチン酸アミドの総称であり、ビタミン B3 とも呼ばれ、糖質、脂質、タンパク質の代謝に不可欠である。近年、こうした本来のビタミンとしての作用以外に骨髄細胞分化に必須であることが明らかになり、免疫学的にも注目されている¹⁾。

臨床的にナイアシンは、その過多あるいは欠乏により皮膚症状を呈する^{2,3)}。過剰摂取によるフラッ

シングは皮膚ランゲルハンス細胞の prostaglandin (PG) D₂ が関与する³⁾。他方、欠乏した場合には、皮膚症状、消化器症状、精神症状を三徴とするいわゆるペラグラを発症する²⁾。皮膚症状は光線過敏性の皮疹を生じるのが特徴で診断上重要な所見であるが、その発症機序はこれまで不明であった。したがって、ナイアシン欠乏症における典型的な皮膚症状である光線過敏症のメカニズムを明らかにすることは意義深い。ここでは、ナイアシンというビタミンファミリーに着目し、生体内での意義と役割について述べ、ナイアシン欠乏症とそのメカニズムについて紹介する。

ナイアシンとは

ナイアシンは、1867年 Huber がニコチン酸と名付け、1937年 Elvehjem がアミド化された化合物をニコチン酸アミドと命名したことにはじまる。Elvehjem は犬の黒舌病（現在でいうナイアシン欠乏症類似の疾患と思われる）をニコチン酸で治療し、はじめてナイアシンのビタミン活性を示した。

ナイアシンは生体内において、エネルギー代謝とくに ATP 産生に重要な役割を担っている。これを直接担うのは、活性型のナイアシンでもある nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) と nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) という2つの補酵素である⁴⁾。これらの活性型ナイアシンは、その前駆体である、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、トリプトファンから合成される。トリプトファン由来のナイアシン合成には、ビタミン B6、亜鉛、銅なども関与し、60 mg のトリプトファンから 1 mg のナイアシンが合成される。FAO/WHO によれば、成人男女でそれぞれ 20 mg/day, 15 mg/day のナイアシンを摂取するよう推奨している。

ナイアシンの免疫学

ナイアシンの受容体である GPR109A が発見されて以降、acipimox, acifran, MK-0345 など多くのアゴニストが合成され、ナイアシンの免疫系への作用が明らかになってきた^{5,6)}。GPR109A を介したナイアシンの作用には、脂質代謝と抗炎症作用の2つがあ

る（図1）⁷⁾。GPR109A は脂肪細胞で高発現しているが、好中球、マクロファージ、ケラチノサイト、皮膚ランゲルハンス細胞にも発現している⁸⁻¹¹⁾。脂肪細胞における、GPR109A の活性化はアデニル酸シクラーゼの抑制、cAMP/GRK 経路の抑制を誘導する⁷⁾。その結果、血中遊離脂肪酸低下、LDL 低下、HDL 増加、中性脂肪低下をもたらす^{12,13)}。GPR109A ノックアウトマウスにナイアシンを投与しても、ナイアシンによる血中遊離脂肪酸低下作用はみられないが、LDL などの脂質への影響は保たれる¹⁴⁾。こうした事実は、ナイアシンが、GPR109A とは独立した別の経路も介して作用していることを示唆している。

また、ナイアシンは抗炎症作用も有する⁷⁾。特に、単球、マクロファージ、脂肪細胞、血管内皮細胞についてよく調べられている。ナイアシンの抗動脈硬化作用は、単球からの TNF- α 、IL-6、chemokine ligand 2 (CCL2) 産生抑制が関与していると考えられている^{15,16)}。動脈硬化は単球やマクロファージなどによる炎症性疾患ともいえ、とりわけ、単球と血管内皮細胞との相互作用はその進展に重要と考えられる。したがって、ナイアシンによる抗動脈硬化作用は血管炎症の比較的早期に作用するのかもしれない。

近年、腸管免疫の領域では、腸内細菌叢-ナイアシン-GPR109A の相互作用が明らかにされている¹⁷⁾。ナイアシンは腸管上皮細胞や樹状細胞、マクロファージに発現する GPR109A に作用し、IL-18 や

図1 GPR109A を介した脂質代謝と抗炎症作用

GPR: G-protein-coupled receptor, β -Arr: β -arrestin. 文献7より改変。

IL-10 産生を介して腸炎の制御に寄与していると考えられている。Singh らは、GPR109A ノックアウトマウスでは、IL-10 産生が低下し、粘膜固有層における制御性 T 細胞 (Treg) の数や割合も低下していることを示した¹⁷⁾。このことは GPR109A によるシグナル伝達機構によって、IL-10 産生 T 細胞や Treg が制御されている可能性を示唆している。興味深いことに、ナイアシンは、アンギオテンシン変換酵素 (ACE2) 欠損マウスで誘導される腸炎を起こりにくくする¹⁸⁾。さらに同マウスでは、ACE2 がレニン-アンギオテンシン系とは独立して、腸管における、アミノ酸代謝の維持、腸内細菌叢の調整機能をもつことが明らかになっている。このマウスでは、小腸上皮における mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナルが低下し、抗菌ペプチドなどの発現も減弱していることが明らかになっている¹⁸⁾。つまり、ACE2 は、栄養状態の悪化による腸炎発症の重要な分子機構を示していると考えられる。さらに、神経免疫の分野においても、ナイアシンは、重要な働きをもつ。とりわけ、脳梗塞のような慢性脳虚血の病態では、ナイアシンは、マクロファージから PGD₂ 産生を促し、神経保護的に作用することが明らかになっている¹⁹⁾。

ナイアシン欠乏症

ナイアシン欠乏症の背景となる疾患や病因は様々である (図 2)。ナイアシンの摂取低下は、主にトウモロコシを主食とする地域でみられるが、先進国ではアルコール依存症によるナイアシン欠乏が最も多い²⁰⁾。ナイアシンの消化吸収が低下する、クローン病、消化管切除、潰瘍性大腸炎でもナイアシン、

トリプトファンの欠乏が起こりやすい²¹⁾。

薬剤にはナイアシン欠乏を誘発するものもあり、トリプトファン-キヌレニン-ナイアシン経路のいずれかを阻害する。特に、イソニアジドはビタミン B6 と構造が似ているため、ビタミン B6 に拮抗した副作用も生じやすい²²⁾。フルオロウラシル、ピラジナミド、フェノバルビタール、アザチオプリン、クロラムフェニコールもトリプトファンからナイアシンへの変換を阻害することでペラグラを発症することがある²²⁾。ペラグラは HIV 感染症でも報告があり²³⁾、その機序として、HIV 感染細胞でナイアシンが低下することに起因すると考えられている。しかし、小児 HIV 感染症では、ナイアシン代謝に異常はないとする報告もあり詳細は明らかではない²⁴⁾。ペラグラ様皮疹を呈する疾患には、遺伝性疾患もあり、その場合、Hartnup 病を念頭におく。Hartnup 病は、小腸でトリプトファンなどアミノ酸の吸収障害がみられるため、尿中の中性アミノ酸値が高値となる。小児期から日光露光部を中心に皮膚症状が出現し、小脳失調、複視、知能低下などの精神神経障害も順次出現する。2004 年、Hartnup 病の原因遺伝子が特定され、アミノ酸トランスポーター B0AT1 (SLC6A19) の先天異常によって起こることが明らかになった²⁵⁾。

ナイアシン欠乏による臨床症状

ペラグラ (pellagra) は、イタリア語で皮膚 (pella) と荒い (agra) を意味する。ペラグラの臨床的特徴は 3D's (dermatitis, diarrhea, dementia) といわれるように、皮膚炎、下痢、認知症がみられる。これらに death を加え 4D's と呼ぶこともある。ペラグラは、依然、発展途上国において重大な健康問題であり、先進国においても、薬物依存症やアルコール依存症患者を中心にみられる。

ナイアシン欠乏による皮膚症状

ペラグラの最も重要な皮膚症状は光線過敏性皮疹である²⁾。光線過敏症は日光露光部、顔面、前頸部、前腕から手背にかけて左右対称に皮疹がみられる (図 3)。加えて、瘙痒、灼熱感を伴い、皮疹は紫紅色調を呈し、びらん、潰瘍に至り、一部は水疱を形成する。特に前頸部に首飾り様にみえる、色素沈着は Casal's necklace と呼ばれ診断上、重要な所見である²¹⁾。下腿部でも光線による暴露があれば皮疹を認める。ペラグラはその初期に紅斑や浮腫を特徴と

ナイアシン欠乏症の病態

ナイアシン欠乏の原因

1. ナシアシンあるいは前駆物質の摂取低下
2. 消化吸収低下クローン病、消化管切除
3. アルコール依存症
4. トリプトファン・ニコチン酸代謝障害 (Hartnup 病、肝硬変、HIV 感染、カルチノイド症候群)
5. 消耗性疾患一重症潰瘍性大腸炎、慢性下痢
6. 薬剤性一INH、6-MP、5-FU

何故、光線過敏症を引き起こすのか?

- ・ウロカニン酸の欠乏
- ・NAD や NADP の不足
- ・キヌレニン/キヌレン酸の蓄積

図 2 ナシアシン欠乏症の病態

図3 ペラグラの臨床像と組織像

する、いわゆる日焼けに近い臨床像を呈し、病理組織学的に、液状変性や血管周囲のリンパ球浸潤など非特異的な炎症反応を認める（図3）。

慢性に経過するにつれ、皮疹は乾燥し後に色素沈着や色素脱失が顕著となる、いわゆる多形皮膚萎縮をきたす。皮膚症状は、非露光部にもみられ、粘膜、外陰部に皮疹を認める。外陰部は、紅斑、びらんがみられ、ときに二次感染を伴う。なお、Hartnup病や薬剤性のペラグラでは、こうした粘膜、外陰部の皮疹は報告されていない。他にも、ペラグラでは、肘、膝、足関節部など骨隆起部に皮膚症状を認めることがある。角化性病変と色素沈着を特徴とするが、光線過敏性の皮疹と比べ、その変化に乏しい。ペラグラを疑う場合には、口腔内の所見もとる。口内炎や舌では偽粘膜性の襲やびらん、潰瘍を生じる。特に、舌炎は90%以上の患者でみられるという報告もある²⁶⁾。さらに、爪の変形、脱毛を伴うこともある。皮膚症状以外には、腹痛、下痢がみられ、しびれや知覚過敏など末梢神経障害を伴い、後に妄想、認知症が出現する²⁷⁾。

ペラグラの診断には、病歴、皮膚症状、病理所見

に基づき、他に鑑別すべき光線過敏症を除外し、診断する。血中、尿中のニコチン酸値が低値を示した場合にも本症を疑う。光線過敏症の確定診断には光線テストが有用である²⁸⁾。反応を起こす光の波長を作用波長と呼ぶが、光アレルギーの場合、多くはUVAであり、例外的にUVBのこともある。ペラグラの光線過敏性皮疹の場合、光線テストの結果は、正常域あるいは、作用波長がUVA, UVB, 可視光線という報告もあり、コンセンサスは得られていない²⁹⁾。治療はニコチン酸、ニコチン酸アミドの投与を行い、原因の除去が重要である。

ナイアシン欠乏による光線過敏症発症メカニズム

光線過敏症は通常、健常人の皮膚に異常を呈さない程度の光線照射で照射部位に異常な反応を呈する疾患である。したがって、通常より少ない線量で生じた場合、光線過敏症と捉える。ナイアシン欠乏による光線過敏症が生じるメカニズムとして、これまで主に、3つの説（ウロカニン酸の欠乏、NAD, NADPの不足、キヌレン酸の蓄積）が提唱されてきた。

ウロカニン酸はヒスチダーゼにより合成され、大部分は皮膚の角層内に存在し、紫外線によるDNA損傷を防ぐ役割を担う³⁰⁾。ナイアシン欠乏症の皮膚はウロカニン酸やヒスチダーゼ活性が低いことがわかっており、紫外線防御能の低下により光線過敏症を発症すると考えられてきた³¹⁾。ヒスチジン血症はヒスチダーゼが先天的に欠損するが、ヒスチジン血症をきたすマウスの場合、角層中のウロカニン酸の低下がみられ、UVBによる紫外性皮膚障害を誘発する³²⁾。さらに、ウロカニン酸を皮膚に塗布すると、UVBによるDNA損傷を低下させる。しかしながら、ヒスチジン血症では、角層中のウロカニン酸が欠乏するにもかかわらず、紫外線感受性は高まらないため、更なる検討が必要といえるだろう³³⁾。他方、ナイアシンの前駆体である、NAD, NADPは、紫外線の吸収に関与する。そのため、これらの欠乏が光線による皮膚障害を誘発するという説もある³⁴⁾。もう一つは、トリプトファン→ナイアシン経路における、キヌレン酸の蓄積である。キヌレン酸は光感作物質と考えられており、ナイアシン欠乏によるキヌレン酸の蓄積が光線過敏症を誘導するという考え方である³⁵⁾。

このように、ナイアシン欠乏症による皮膚炎形成メカニズムはいくつかの有力な説があるものの、ナ

ニアシン欠乏による光線過敏症のメカニズムは明らかになっていなかった。換言すれば、光線過敏症は種々のサイトカインや一酸化窒素などを介して紅斑が形成されるものの、ナイアシン欠乏症における皮膚炎形成の責任分子は不明であった^{29,36)}。

そこで我々は、ナイアシン欠乏症における光線過敏症のメカニズムを解明するため、ナイアシン欠乏マウスを用いて検討した。ナイアシン欠乏食を与えた C57BL/6 マウスに UVB 5 kJ/m² を照射し、照射後のマウス耳介厚を測定し、組織学的に検討した。UVB 照射後、通常食では照射後 5 日をピークに皮膚炎は減弱するが、ナイアシン欠乏マウスでは、紫外線皮膚炎が遷延することが明らかになった (図 4)。病理組織学的にも表皮の肥厚や炎症細胞浸潤が顕著であった。これらの所見はナイアシンアンタゴニストを用いた実験でも同様の結果であった。

図 4 紫外線照射後の耳介厚と組織像
*, $P < 0.05$. Scale bar 100μm. 文献 29 より改変.

興味深いことに、紫外線照射後のナイアシン欠乏状態の皮膚でプロスタグランジン E 合成酵素の mRNA (*Ptges*) 発現が亢進し、シクロオキシゲナーゼ-2 (cyclooxygenase-2: COX-2) 阻害薬により紫外線皮膚炎が減弱した。これらのことから、ナイアシン欠乏による光線過敏症はプロスタノイド合成系やその受容体が関与することが示唆された。プロスタノイドは PG とトロンボキサン (thromboxane: TX) よりなる。プロスタノイドは、アラキドン酸が細胞膜リン脂質より放出されることで合成され、COX により PGH₂ となる。次いで、各合成酵素により PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂, TXA₂ が合成される³⁷⁾。プロスタノイドは合成されるとすぐに細胞外に放出されるが、生理的に不安定なため、局所でのみ作用する。これらのうち、ペラグラの光線過敏症では、*Ptges* 発現が亢進する²⁹⁾。さらに、ペラグラ患者皮膚では健常人の皮膚と比べ、プロスタグランジン E 合成酵素 (prostaglandin E synthase: PTGES) が顕著に発現していた (図 5)。これらのことから、ペラグラの病態への PGE₂ の関与が明らかになった。実際、*Ptges* 欠損マウスでは紫外線皮膚炎が減弱し皮膚血流量も減少した。一般に、プロスタノイドは標的細胞に存在する G 蛋白結合型受容体を介して作用を発揮するが、PGE 受容体は EP と名付けられ、EP1, EP2, EP3, EP4 の 4 種類のサブタイプの受容体が知られている³⁸⁾。そこで、ペラグラの光線過敏症の責任受容体を同定するため、これらの欠損マウ

図 5 ヒトペラグラの PTGES 発現
Scale bar 100μm. PTGES: prostaglandin E synthase. 文献 29 より改変.

スや拮抗薬を用いた。その結果、EP4 受容体拮抗薬を投与したマウスでは、紫外線皮膚炎が減弱することが明らかになった (図 6)。

以上の結果から、ナイアシン欠乏下での光線過敏症の発症に PGE₂-EP4 シグナルが関与することが示唆された。ナイアシン欠乏状態では、ケラチノサイトからの ROS の産生が亢進し、N-アセチル-L-システイン (NAC) により阻害される。他方、ナイアシン欠乏マウスに、インドメタシンを投与すると、ROS の産生が減少することから、光線過敏症の機序には PGE₂-EP4 シグナルと ROS の産生亢進も関与することが明らかになった (図 7)。ペラグラは皮膚炎だけでなく、腸炎もみられる。我々のモデルマウスでは、腸管の *Ptgs2* (COX-2) および *Ptges* の発現が上昇していたものの、インドメタシン投与で下痢は改善しなかった。このことは、腸炎は、PGE₂ 以外の経路が関与している可能性が示唆された。

図 6 EP2 ノックアウトマウス、EP4 拮抗薬投与下での紫外線照射後耳介厚

*, $P < 0.05$. B6: C57BL/6, EP4ant: EP4 antagonist. 文献 29 より改変。

図 7 ナイアシン欠乏による光線過敏症発症メカニズム

最後に、PGE₂ の関与する光線過敏症として色素性乾皮症も明記しておきたい。色素性乾皮症は常染色体劣性の遺伝性疾患で DNA 修復機能が低下することで光線過敏症や皮膚がんを発生する³⁹⁾。色素性乾皮症の原因遺伝子である、xeroderma pigmentosum group A (XPA) 欠損マウスの研究から、PGE₂ が光線過敏症の発症に関与することが明らかになった。このマウスは紫外線照射後、皮膚の *Ptgs2* 発現が亢進する⁴⁰⁾。他方、ナイアシンは NAD や NADP の前駆物質であるため、紫外線による DNA 損傷の修復にも寄与と思われる。したがって、ナイアシン欠乏による NAD や NADP の低下が DNA を損傷し、*Ptgs2* を誘導した可能性も考えられた。

おわりに

ビタミンファミリーであるナイアシンは、実に様々な免疫応答に関与する。ここでは主に、ナイアシン欠乏症の病態、臨床症状について述べ、その代表的な疾患であるペラグラのメカニズムについて解説した。ペラグラは世界的に未解決の代謝性疾患であり、重篤な光線過敏症を起こす。ペラグラの皮膚炎が日光露光部や間擦部を中心にみられることから、UVB をはじめとした外的刺激が、ナイアシン欠乏状態で PGE₂ や ROS 産生を誘導しているのかもしれない。皮膚炎、腸炎、脳炎に共通のメカニズムが背景にある可能性もあり、今後、さらなる研究が期待できる。

謝 辞

研究の機会を与えて下さった、浜松医科大学戸倉新樹教授、産業医科大学中村元信教授、京都大学大学院医学研究科梶島健治先生に感謝致します。

文 献

- 1) Skokowa, J., et al.: NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD(+)-sirtuin-1-dependent pathway. *Nat Med.* **15**: 151-158, 2009.
- 2) Mercieri, M., Mercieri, A.: Images in clinical medicine: A photosensitive dermatitis in the intensive care unit. *N Engl J Med.* **364**: 361, 2011.
- 3) Dunbar, R.L., Gelfand, J.M.: Seeing red: flushing out instigators of niacin-associated skin toxicity. *J Clin Invest.* **120**: 2651-2655, 2010.
- 4) Benavente, C.A., et al.: NAD in skin: therapeutic approaches for niacin. *Curr Pharm Des.* **15**: 29-

- 38, 2009.
- 5) Offermanns, S., et al.: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXII: Nomenclature and Classification of Hydroxy-carboxylic Acid Receptors (GPR81, GPR109A, and GPR109B). *Pharmacol Rev.* **63**: 269–290, 2011.
- 6) Soga, T., et al.: Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* **303**: 364–369, 2003.
- 7) Chai, J.T., et al.: GPR109A and vascular inflammation. *Curr Atheroscler Rep.* **15**: 325, 2013.
- 8) Yousefi, S., et al.: cDNA representational difference analysis of human neutrophils stimulated by GM-CSF. *Biochem Biophys Res Commun.* **277**: 401–409, 2000.
- 9) Schaub, A., et al.: PUMA-G, an IFN-gamma-inducible gene in macrophages is a novel member of the seven transmembrane spanning receptor superfamily. *Eur J Immunol.* **31**: 3714–3725, 2001.
- 10) Hanson, J., et al.: Nicotinic acid- and monomethyl fumarate-induced flushing involves GPR109A expressed by keratinocytes and COX-2-dependent prostanoïd formation in mice. *J Clin Invest.* **120**: 2910–2919, 2010.
- 11) Chai, J.T., et al.: Nicotinic acid receptor GPR109A is down-regulated in human macrophage-derived foam cells. *PLoS One.* **8**: e62934, 2013.
- 12) Ding, Y., et al.: Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2014.
- 13) Altschul, R., et al.: Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem Biophys.* **54**: 558–559, 1955.
- 14) Luring, B., et al.: Niacin lipid efficacy is independent of both the niacin receptor GPR109A and free fatty acid suppression. *Sci Transl Med.* **4**: 148ra115, 2012.
- 15) Lukasova, M., et al.: Nicotinic acid (niacin): new lipid-independent mechanisms of action and therapeutic potentials. *Trends Pharmacol Sci.* **32**: 700–707, 2011.
- 16) Digby, J.E., et al.: Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in adipocytes demonstrated by suppression of fractalkine, RANTES, and MCP-1 and upregulation of adiponectin. *Atherosclerosis.* **209**: 89–95, 2010.
- 17) Singh, N., et al.: Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* **40**: 128–139, 2014.
- 18) Hashimoto, T., et al.: ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* **487**: 477–481, 2012.
- 19) Rahman, M., et al.: The beta-hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun.* **5**: 3944, 2014.
- 20) Ishii, N., Nishihara, Y.: Pellagra among chronic alcoholics: clinical and pathological study of 20 necropsy cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **44**: 209–215, 1981.
- 21) Hegyi, J., et al.: Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea. *Int J Dermatol.* **43**: 1–5, 2004.
- 22) Wan, P., et al.: Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity. *Br J Dermatol.* **164**: 1188–1200, 2011.
- 23) Murray, M.F., et al.: HIV infection decreases intracellular nicotinamide adenine dinucleotide [NAD]. *Biochem Biophys Res Commun.* **212**: 126–131, 1995.
- 24) Tremeschin, M.H., et al.: Niacin nutritional status in HIV type 1-positive children: preliminary data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **44**: 629–633, 2007.
- 25) Seow, H.F., et al.: Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. *Nat Genet.* **36**: 1003–1007, 2004.
- 26) Kiss, F., Anstey, A.V.: A review of UVB-mediated photosensitivity disorders. *Photochem Photobiol Sci.* **12**: 37–46, 2013.
- 27) Karthikeyan, K., Thappa, D.M.: Pellagra and skin. *Int J Dermatol.* **41**: 476–481, 2002.
- 28) Sugita, K., et al.: Chronic actinic dermatitis associated with adult T-cell leukemia. *J Am Acad Dermatol.* **52**: 38–40, 2005.
- 29) Sugita, K., et al.: Prostaglandin E(2) is critical for the development of niacin-deficiency-induced photosensitivity via ROS production. *Sci Rep.* **3**: 2973, 2013.
- 30) Yamaguchi, T., et al.: Galectin-7, induced by cis-urocanic acid and ultraviolet B irradiation, downmodulates cytokine production by T lymphocytes. *Exp Dermatol.* **22**: 840–842, 2013.
- 31) Vasantha, L.: Histidine urocanic acid and histidine alpha-deaminase in the stratum corneum in pellagrins. *Indian J Med Res.* **58**: 1079–1084, 1970.
- 32) Barresi, C., et al.: Increased sensitivity of histidinemic mice to UVB radiation suggests a crucial role of endogenous urocanic acid in photoprotection. *J Invest Dermatol.* **131**: 188–194, 2011.
- 33) Baden, H.P., et al.: Epidermis in histidinemia. *Arch Dermatol.* **100**: 432–435, 1969.

- 34) Rapaport, M.J.: Pellagra in a patient with anorexia nervosa. *Arch Dermatol.* **121**: 255–257, 1985.
- 35) Wennersten, G., Brunk, U.: Cellular aspects of phototoxic reactions induced by kynurenic acid. I. Establishment of an experimental model utilizing in vitro cultivated cells. *Acta Derm Venereol.* **57**: 201–209, 1977.
- 36) Kabashima, K., et al.: Prostaglandin E2 is required for ultraviolet B-induced skin inflammation via EP2 and EP4 receptors. *Lab Invest.* **87**: 49–55, 2007.
- 37) Kabashima, K., Miyachi, Y.: Prostanoids in the cutaneous immune response. *J Dermatol Sci.* **34**: 177–184, 2004.
- 38) Honda, T., et al.: Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology. *Curr Drug Targets.* **11**: 1605–1613, 2010.
- 39) Nakane, H., et al.: High incidence of ultraviolet-B-or chemical-carcinogen-induced skin tumours in mice lacking the xeroderma pigmentosum group A gene. *Nature.* **377**: 165–168, 1995.
- 40) Kuwamoto, K., et al.: Possible involvement of enhanced prostaglandin E2 production in the photosensitivity in xeroderma pigmentosum group A model mice. *J Invest Dermatol.* **114**: 241–246, 2000.