総 説

ビタミン B₁ に関する栄養学的, 生理生化学的研究†

糸 川 嘉 則

京都大学医学部衛生学教室

Nutritional, Physiological and Biochemical Studies on Thiamine

Yoshinori ITOKAWA

Department of Hygiene, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606

1. はじめに

ビタミン B₁ (B₁) の作用としては糖代謝系におけるケトール基転移反応, α -ケト酸類の酸化的脱炭酸反応を触媒する酵素群の補酵素となることが確立された事実として認識されている。一方, B₁ が欠乏すると脚気, ウエルニッケ脳症などの欠乏症を起こすことも古くから解明されている。しかし, この両者を関連づけるべき欠乏症の発生機構と B₁ の作用機序との関係は必ずしも明確になっていないのである。さらに, B₁ が欠乏すれば欠乏症という病気になり, これを予防するには B₁ を摂取すればよいことも広く知られているにもかかわらず, 飽食の時代にあるといわれるわが国においてすら, 脚気患者が散見されるという事実がある。

このように B₁ に関する研究は古い問題でありながら, いまだに新しい研究テーマを含んでいるのである。筆者の教室は大正時代から現在に至るまで, 種々な面から B₁ の研究に取り組んできたのであるが, 本稿では最近の約 20 年の研究について記載することにする。

2. 生理学的研究

冒頭で B₁ の作用として糖代謝系酵素の補酵素作用が確立されていると述べたが, B₁ の作用のすべてが, 補酵素作用から説明できるものではない。すなわち神経系においてはこの補酵素作用とは独立した作用があるという多くの証拠が挙げられている。これを要約すると以下のごとくなる。

1) 動物の末梢神経繊維を摘出して電気刺激をすると

神経繊維より B₁ が遊離されてくる^{1)~3)}。

2) B₁ 欠乏動物では末梢神経繊維の興奮伝導速度が低下する⁴⁾。

3) 摘出した末梢神経繊維に B₁ の拮抗物質を作用させておくと電気刺激しても action potential が発生しなくなる^{5)~9)}。

4) 摘出した末梢神経繊維を紫外線照射すると action potential が消失する。そして, B₁ を含有したリンゲル液に入れておくと action potential が回復してくるが, B₁ を含有しないリンゲルではこのような効果はない¹⁰⁾。

5) B₁ 欠乏によって発生する動物の神経異常症状と神経組織中の B₁ を補酵素とする酵素活性の変化の間に相関がない^{11)~14)}。

このような種々の現象は B₁ の補酵素作用から説明することはできず, まったく別の作用があると考えざるをえない。そこでこのような作用を確認するために以下の生理学的研究を実施した。

2.1 *in vitro* の実験^{15)~19)}

カエルあるいはラットにあらかじめ ³⁵S で標識した B₁ を脊髄腔内に投与しておき, 脊髄を摘出し, 図 1 に示すような実験装置を考案した。すなわち両端をチューブに連結した小型の還流室中に脊髄を固定し一方よりポンプによりリンゲル液に溶解したアセチルコリン, テトロドトキシンなど神経機能に関連を有する薬剤を流した。他端は scintillation counter 中に固定した flow cell に連結し, これらの薬剤の作用によって脊髄から遊離されてくる放射性 B₁ を直接記録紙に描けるようにした。このシステムにおいてアセチルコリンを流したときの結果を図 2 に示す。アセチルコリン濃度をあげてゆくににつれて

† 本総説は昭和 62 年度学会賞の対象となったものである。

〒606 京都市左京区吉田近衛町

表 1. 種々神経活性薬剤によるカエル脊髄より放射性ビタミン B₁ の遊離

有 効		無 効	
薬 品	濃度 (M)	薬 品	濃度 (M)
アセチルコリン	1×10^{-6}	コリン	1×10^{-4}
カルバコール	1×10^{-5}	ナトリウム	5×10^{-2}
ウァバイン	1×10^{-6}	ノルアドレナリン	1×10^{-4}
EDTA	1×10^{-3}	ATP	1×10^{-3}
セロトニン	5×10^{-6}		
リドカイン	1×10^{-2}		
カリウム	1×10^{-2}		
DFP	1×10^{-3}		
テトロドトキシン	3×10^{-3}		
LSD	1.5×10^{-7}		

300 cpm 以上の放射性ビタミン B₁ の遊離を有効とした。

図 1. 神経よりビタミン B₁ の遊離機構を検討するための実験装置

図 2. アセチルコリンによるカエル脊髄よりビタミン B₁ の遊離

脊髄からの B₁ が量反応関係をもって遊離されてくる。このシステムで B₁ を遊離させる作用を有した薬剤と作用のなかった薬剤を表 1 に示す。このなかでもっとも強力な B₁ 遊離作用があったのはテトロドトキシンであった。テトロドトキシンは神経の action potential の Na channel を選択的に阻害することが知られており B₁ が

表 2. 脊髄中および遊離ビタミン B₁ の形態
(%, 標準誤差)

	脊髄中ビタミン B ₁	遊離ビタミン B ₁
TTP	4.6 ± 1.3	0
TPP	76.7 ± 5.6	4.6 ± 3.7
TMP	4.1 ± 1.6	35.0 ± 0.4
T	14.6 ± 2.7	60.4 ± 3.7

神経上で作用する場合も、Na channel に近い部位であることがこの実験で示唆された。

また、脊髄に薬剤を作用させると遊離されてきた B₁ の形態が変化することも解明された。すなわち、表 2 に示すように脊髄中の B₁ は thiamine pyrophosphate (TPP) と thiamine triphosphate (TTP) の型が多いが、遊離されてきた B₁ は thiamine (T) や thiamine monophosphate (TMP) のようにリン酸基の切れたものが大部分を占めていた。

この機構をさらに明確にするために神経組織から種々の微細構造を分離して、それらを用いて薬剤による遊離実験を行った。図 3 は放射性 B₁ を注射したラットの脳、脊髄、坐骨神経を sucrose gradient density により膜・ミエリン、シナプトゾーム、ミトコンドリアの各分画に分けて、アセチルコリン、テトロドトキシンを反応させ B₁ の遊離状況を検した結果を示す。すなわち、薬剤による B₁ の遊離は神経の膜分画において起こっているものと考えられる。

これら一連の研究から次のごとき機構が考えられる。すなわち、神経の興奮性膜には B₁ リン酸エステル

図 3. 神経組織細胞分画中よりアセチルコリン，テトロドトキシンによるビタミン B₁ の遊離

図 4. ビタミン B₁ 欠乏ハットの神経症状

(TPP あるいは TTP) に対するレセプターがあり，それが Na channel の開閉に関係している。Na channel が開き Na イオンの細胞内への流入が起こり action potential が発生するときに，B₁ リン酸エステルがレセプターより離れる。レセプターから離れた B₁ リン酸エステルはリン酸基を切断する種々の酵素の作用により B₁ になり排泄される。したがって B₁ は action potential の発現に関与し，神経興奮機能を円滑にする役割を有していると考えられる。

2.2 in vivo の実験²⁰⁾²¹⁾

鳥類は B₁ 欠乏に感受性の高い種族で，たとえばハト

図 5. 脑中ビタミン B₁ 関連酵素活性

図 6. ハット神経組織中ビタミン B₁ 濃度 (5 例平均値)

を白米だけで飼育すると図 4 に示すような痙攣症状を呈する。このとき脳の B₁ を補酵素とする酵素 pyruvate dehydrogenase, α-ketoglutarate dehydrogenase, transketolase の活性を測定したが，図 5 に示すようにいずれの酵素においても正常のハトと有意の差は認められなかった。このようにハットの神経症状と脳の B₁ 酵素の間には関係が認められない。

一方，痙攣を起こしたハットの神経組織中の B₁ 濃度は図 6 に示すようにいずれも低下しているが，とくに終脳など中枢神経での低下が著明である。さらに終脳の細胞分画中ではとくに膜，シナプトソームでの低下が著しかった。さらに，痙攣を起こしたハットに放射性 B₁ を投与すると 20 分程度で回復するが，このとき終脳細胞分画中への放射性 B₁ の取込みは同様に膜とシナプトソームが最大であった。

これらの結果は，B₁ 欠乏によって発生する動物の神

表 3. Protein bound TPP : ATP phosphoryltransferase の精製

操 作	タンパク質量 (mg)	比活性 (nmol, TPP/mg. Pr./hr)	純化度 (fold)	収量 (%)
Aceton powder	72,504	0.04	1.0	100.0
Supernatant	14,384	0.22	5.8	109.1
DE52	789.8	0.89	23.5	62.3
Sephacryl S-200	36.6	5.00	132.0	29.2
Hydroxylapatite	12.8	3.11	82.0	5.1
Chromatofocusing	1.0	29.11	768.0	3.2
Sephadex G-100	0.76	14.24	375.6	0.6

経疾患は中枢神経系の疾患であり, *in vitro* の実験によって示されたような, 脳の膜機能の低下によるものであることを示唆している。

3. 生化学的研究

3.1 神経機能に関する研究

生体内の B_1 は図7に示すように4型よりなり, 種々な酵素により相互変換している。このなかで B_1 3リン酸エステルの意義は不明であった。

そして, たまたま, 筆者が米国エール大学に留学中に数例の Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease) 患者が来院してきて, これらの患者につき検査を行う機会を得た。この疾患は幼児に発生する疾患で嚥下障害, 運動失調, 痙攣, 多発神経炎などを主要な症状とし, 通常数年で死亡する。大量の B_1 誘導体投与で症状の回復がみられ, 投与中止により再発をしている。死亡した患者の脳内の B_1 の形態をしらべたところ, B_1 3リン酸エステル (TTP) 量が極度に低下していた。そこで, TTP を合成する酵素の活性を測定する方法を開発しその酵素に対する影響をしらべた結果, 患者の体液がこの酵素を阻害するという結果を得た^{22)~29)}。しかし, その後, この酵素を精製する研究に入ったが, なかなかうまくいかず 10 年以上何の進展もみられなかった。教室の西野はこの研究を引き継ぎ, この酵素が遊離の TPP を基質とするのではなく, タンパク質と結合した TPP のみを基質とすることを解明し, 急速に研究が進展してきた。この酵素はウシの脳のミエリン分画より acetone powder より抽出し, 表3に示すとき方法で SDS-polyacrylamide gel electrophoresis で単一バンドを示すまでに精製することができた。分子量は 103,000 と推定され, 本酵素を protein-bound thiamine diphosphate : ATP phosphoryltransferase と命名した。次いで, この酵素の基質となる TPP 結合タンパク質の精製にかかり, ラットの脳より DEAE-Sephadex, Chromatofocusing, Affinity chromatography などを経

図 7. ビタミン B_1 の4型の生体内における相互変換

て, これも SDS gel electrophoresis で単一バンドを示すまでに精製された。本ホロタンパク質の分子量は 68,000 と推定された³⁰⁾。

これらの研究から TTP が中枢神経において合成され, 神経機能に重要な役割を有している可能性が示唆された。また, TTP を合成する酵素の基質となる TPP 結合タンパク質は Leigh's disease を初め, 種々の神経疾患の出現に密接な関係が存在するかもしれない。今後の重要な研究課題である。

3.2 補酵素作用に関する研究³¹⁾

ケトール基転移反応に関与するトランスフェラーゼは TPP を補酵素とするが, ウエルニッケ・コルサコフ症候群患者の繊維芽細胞中のアポトランスフェラーゼは健康者のそれと比較して TPP に対する親和性が 1/10 しかなく, このような先天的な因子に, 栄養障害やアルコール摂取などが加わってウエルニッケ・コルサコフ症が発生するであろうとする論文が出された³²⁾。しかし, 用いられた酵素は精製されたものではなく, 酵素の構造上の変化などについては明確にはされていない。

そこで, 教室の竹内を中心としてヒトのトランスフェラーゼを精製し, その性状を解明する研究を開始した。ヒト赤血球に蒸留水を加えて溶血させ, 透析した後, 遠沈し上清を DEAE-sephadex A-50, Sephadex, Pharmacia Mono P にかけて, Pharmalyte 8-10, 5 Poly buffer 96 で溶離させたところ, 16,000 倍に精製され, 活性を

図 8. ヒト赤血球より精製されたトランスケトラーゼ活性を有する三つのピーク

図 9. オクタロニー拡散法による血清の検定
a, b, c, I, II, III はおのおの精製法が異なるトランスケトラーゼ活性を有する三つのピーク

有する三つのピークが得られた (図 8)。しかし、酵素学的性質や再クロマトグラフィー、アミノ酸分析の結果等からおのおののピークに差は認められなかった³¹⁾。

次に、精製されたピークに Freund の完全アジュバンドを加え、ウサギに注射した後、採血した。オクタロニー法により血清を検定した結果、免疫ウサギの血清は前述の三つのピークおよび溶赤血球液との間に 1 本の沈降線を形成し、また沈降線は完全に融合した (図 9)。これに対して非免疫ウサギの血清は沈降線を形成しなかった。Protein A で精製した抗血清を溶赤血球と反応させ

た後、遠心沈殿し上清のトランスケトラーゼ活性を測定したところ、活性は完全に消失しており溶赤血球中のすべてのトランスケトラーゼはこの抗体と結合して沈殿すると考えられる。Protein A で精製した正常血清では遠心沈殿してもトランスケトラーゼ活性は阻害されない。免疫電気泳動では抗血清とトランスケトラーゼおよび抗血清と溶赤血球液の間に 1 本の沈降線のみが認められた。しかし、沈降線の移動部位に差があることから、精製過程でトランスケトラーゼが何らかの修飾を受けたものと考えられる。すなわち、トランスケトラーゼの多形性は精製過程の artifact によるものと考えられた³¹⁾。

この抗体はトランスケトラーゼに monospecific ではないため、溶血液を SDS-polyacrylamide gel electrophoresis にかけるトランスケトラーゼを分離した後、western blotting により電氣的にタンパク質を膜に移行させ、膜上でトランスケトラーゼと抗体を反応させた。次いで、¹²⁵I でラベルした抗ウサギ IgG 抗体と反応させ、この膜のオートラジオグラムをとった。フィルムの黒化度をデンストメーターで測定し、トランスケトラーゼの酵素タンパク質量を測定する方法を開発した。

そして、種々なヒトのトランスケトラーゼ活性とトランスケトラーゼ酵素タンパク質量を同時に測定したところ、両者の間に正の相関が認められた。さらにトランスケトラーゼ活性の低い大量飲酒者ではトランスケトラーゼの酵素タンパク質量は非常に少なかった。大量飲酒者でトランスケトラーゼ活性が低いのは、何らかの因子による酵素活性阻害のためではなく、トランスケトラーゼ合成の抑制、または分解の亢進による酵素タンパク質の減少によると考えられる。おそらくウエルニッケ脳症患者でも同様の機構によるであろう。

4. 栄養学的研究

4.1 B₁ 栄養状態の判定に関する研究

B₁ 栄養状態の判定には血液中 B₁ 量、赤血球トランスケトラーゼ活性および TPP 効果 (赤血球に TPP を添加してトランスケトラーゼ活性の上昇をみる) の 3 種の検査が最も有効であるとされている。

そこで、まず血液中 B₁ を測定する簡便で高感度な方法として、高速液体クロマトグラフィーを用いる定量法を木村を中心にして開発した。血液 0.05~0.1 ml を取り、除タンパクした後、pH を調整しタカジアスターゼを加えて反応させエステル型 B₁ をすべて B₁ に変換させる。この溶液 0.05~0.1 ml を液体クロマトグラフにかける。カラムは種々検討した結果、Shodex OH-Pak M414 が最適で移動相は 0.2 M リン酸 1 ナトリウム溶液が適当であることが判明した。

カラムから溶出されてきた B₁ は混合コイルで、他方

表 4. トランスケトラーゼ反応のストイキオメトリー

反応時間 (min)	Ribose-5-P 残存量	Sedoheptulose-7-P 生成量 (mmol/l of hemolysate)	Sum*
加温処理サンプル			
0	24.00	0	24.0
10	7.50	0.93	23.2
30	6.55	2.55	23.8
60	5.35	4.50	24.2
90	4.30	6.10	24.5
非加温処理サンプル			
10	7.25	0.93	22.5
30	5.95	2.10	21.2
60	4.35	2.93	18.3
90	3.00	3.00	14.6

* Sum = 2.88[ribose-5-P] + [sedoheptulose-7-P].

図 10. 高速液体クロマトグラフィーによるビタミン B₁ 定量の模式図

より反応試薬送液ポンプによって送られてきた反応試薬(赤血塩・NaOH)と混合する。その結果産生された蛍光物質チオクロムを蛍光光度計で自動的に測定する(図10)。

図 11 に血液、B₁ 標準液、血液に B₁ を添加した試料および蛍光反応をしなかった場合の血液のクロマトグラムを示す。血液中の B₁ は明瞭な単一なピークとして検出され B₁ 標準品と完全に一致する。血液に含まれる盲蛍光物質は B₁ のピークとは一致しない。この方法は、従来のチオクロム法で測定した結果とよい相関を示し、また、検体量が少なくすみ、操作が簡単であるので実用に適するものである³³⁾。われわれは高速液体クロマトグラフィーを用いて B₁ リン酸エステル類を分離定量する方法も開発している^{34)~36)}。

一方、赤血球トランスケトラーゼ活性を測定する方法として数種類の方法が報告されているが、いずれの方法を用いてもトランスケトラーゼが触媒する反応のストイキオメトリーが成立しない。これはトランスケトラーゼの次の反応を触媒するトランスアルドラーゼが溶赤血球中に存在し、これが本反応に影響を及ぼしているものと

図 11. 血液中ビタミン B₁ 定量のクロマトグラム

考え新しいトランスケトラーゼ活性測定法の開発を試みた。

そこで、トランスアルドラーゼが 50°C 以上で不安定になるという事実にもとづき、あらかじめ赤血球を 55°C、5 分間加温し、トランスアルドラーゼを不活化した後、基質としてリボース 5 リン酸を添加し、一定時間反応し生成するセドヘプツロース 7 リン酸を測定する方法を考案した。加温することによりトランスアルドラーゼは完全に失活したがトランスケトラーゼ活性には、ほとんど影響がなかった。そして、表 4 に示すようにリボース 5 リン酸減少量とセドヘプツロース 7 リン酸生成量との間に良好なストイキオメトリーが成立した。加温処理をしなかった反応系ではストイキオメトリーは成立しなかった。TPP 効果も加温処理した反応系では反応時間

表 5. 加温処理の有無と TPP 効果

反応時間 (min)	TPP 効果 (%)	
	加温処理なし	加温処理あり
15	30	44
30	25	40
60	13	40

による変動がみられなかったが、加温処理しない反応系では反応時間により効果が変動した（表 5）。

この結果から新しい活性測定法では副反応が阻害され正確なトランスケトラーゼ活性と TPP 効果が測定できるものと考えられる⁸⁷⁾。

4.2 B₁ 栄養状態の実態調査

近年の国民栄養調査によるとわが国の B₁ 摂取量は常に所要量を上回り、これでは B₁ 欠乏症などはみられないように考えられる。しかし、昭和 47 年ごろ、すでにわが国ではなくなったと考えられていた脚気が青少年層に多発し話題となり⁸⁸⁾、その後も脚気患者が散発している実状である。これらの脚気患者は偏食があり B₁ 摂取量が低かったためであると説明されているが、B₁ 欠乏はこのような特殊な食生活をする者だけに限られているのか、実態調査をする必要性を認めた。

そこでわれわれは全国各地の一般健康人を対象に血中 B₁ を測定するという実態調査を実施している⁸⁹⁾⁻⁴¹⁾。ここではその一部のデータを紹介するに留める。図 12 は島根県のある村における調査成績を示している。血液中 B₁ 量 40 ng/ml 以下、およびトランスケトラーゼ活性 500 μ g/ml/hr 以下を B₁ 欠乏と考えると、約 60% が生化学的には B₁ 欠乏状態であるということになる。

しかし、これらのヒトに対して一般的な検診も行ったが臨床的に脚気症状を呈している者はみられなかった。このようなヒトは潜在性 B₁ 欠乏症と呼ばれ、B₁ を消費するような条件が加われば顕在性 B₁ 欠乏症である脚気に移行する可能性が多い。

図 13 は九州の女子大の学生を 2 群に分け、1 群には B₁ を強化した米 (120 μ g/100 g) を 6 カ月間食べさせ、通常の食事をさせた他群との血中 B₁ 量を比較した成績を示す。図中の脚気患者群は脚気と診断された患者の血中 B₁ 量で年齢、性はまちまちで他の 2 群とは異なるが、参考のために併記したものである。

血中 B₁ 量は強化米食群、正常食群、脚気患者の順に高く、各群間にあきらかに有意差が認められるが、オーバーラップする者がかなりある。脚気患者の上限である 40 ng/ml 以下の血中 B₁ 量を示す者は前述の潜在性 B₁ 欠乏症と考えてよく、とくに強化米を食べなかった学生では半数を越えている⁴²⁾。

図 12. 島根県F村におけるビタミン B₁ の栄養状態調査

図 13. 九州地方女子大生および脚気患者の血中ビタミン B₁ 濃度

このような潜在性 B₁ 欠乏者は全国で一般社会人や学生の間にもかなりの頻度で存在し、実状は国民栄養調査結果とは一致しないのである。われわれは国民栄養調査についても検討を加えており、以下のごときものを問題点と考えている。

1) 国民栄養調査では調理による損耗を考慮に入っていない。B₁ の調理損耗はきわめて大きなもので、熱量と B₁ 含有量の異なった 4 種類の献立で、国民栄養調査と同様な方法で B₁ 量を計算したものと、実際に調理した後、B₁ 量を測定したものを比較すると、いずれの献

立でも実測値は計算値の約 50% であった。すなわち食品中に含まれる半分の B_1 は調理によって損耗するのである⁴³⁾。

2) 国民栄養調査では世帯単位でこみにして調査を行うから、個人レベルでの評価ができない。われわれは幼稚園児、小学生、中学生、高校生、大学生を男女別にグループ化しそれぞれについて国民栄養調査と同様な方法で B_1 摂取量の調査を行ったが、調理による損耗を考慮に入れないでも、幼稚園女子、中学生女子では所要量を下回った。その他の群では所要量を上回っており、世帯単位でこみにして調査をしてしまうと、このようなリスクグループは隠されてしまう⁴⁴⁾。

3) 国民栄養調査では食品につき一つの代表値を示し、それに食品の摂取量を乗じて栄養摂取量を算出しているが、食品中の B_1 量は貯蔵期間⁴⁵⁾、産地の違い、成熟度などによって変化する。この変化はこの種の調査の誤差になる。

4) 国民栄養調査の調査日は秋に限られ、また3日間のみであるから、平均的な摂取状況とはいえない場合がある。とくに季節変動による栄養摂取量の違いは大きいものと考えられる。

国民栄養調査は国民の栄養状態を知る上できわめて有用な調査であるが、以上のような問題点があることを国民に知らせる必要がある。栄養摂取量が調査対象の所要量の何倍とれているという現在行われている記載は、安易な安心感を与えるからやめるほうがよいというのが筆者の考えである。また、現在のわが国においても B_1 の栄養状態は十分でないことを知っておく必要がある。なお、タイ国東北地区農村住民の血中 B_1 を測定した結果は、日本よりさらに低値であり、開発途上国の栄養状態のまずしさの一端を確認した。

4.3 B_1 栄養状態に影響を及ぼす因子の研究

B_1 の栄養状態に影響を及ぼす種々の因子があり、それについても研究を行っている。ここではその項目のみを挙げるに留める。

- ① アルコール摂取⁴⁶⁾~50)
- ② マグネシウム欠乏と過剰⁵¹⁾~59)
- ③ カルシウム欠乏⁶⁰⁾61)
- ④ ビタミン B_6 欠乏⁶³⁾
- ⑤ ビタミン B_{12} 欠乏⁶³⁾

5. おわりに

本総説は筆者が京都大学医学部衛生学教室に入局して以来、現在に至るまでビタミン B_1 という一つの物質について研究してきた成果をまとめたものである。分子量約 300 の比較的簡単な構造を有するこの物質が、ヒトの生命現象を複雑に変化させる機構は興味深いし、また、

古くから多くの研究がなされてきたにもかかわらず、いまだに未解決の問題を残しているのも不思議である。今後の研究によりビタミン B_1 の有する謎の部分が解明されることと、世界の人類のすべてがビタミン欠乏症で悩むことのない時代が到来することを望むものである。

稿を終えるに臨み、研究のテーマを与えてくださり、つねに多大なご指導とご鞭撻を賜った恩師、藤原元典京都大学名誉教授、アメリカにおいて研究のご指導をいただいた Yale 大学 Jack R. Cooper 教授ならびに過去より現在に至る京都大学医学部衛生学教室に在籍した多くの協同研究者の諸氏に深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) Minz, B. : *C.R. Soc. Biol.*, 127, 1251 (1938)
- 2) Gurtner, H.P. : *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta Suppl.*, XI (1961)
- 3) Cooper, J.R., Roth, R.H. and Kini, M.M. : *Nature*, 199, 609 (1963)
- 4) 加藤元一, 鎮目専之助 : 慶応医学, 1, 1 (1921)
- 5) Kunz, H.A. : *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 14, 411 (1956)
- 6) Petropoulos, S.F. : *J. Cell Comp. Physiol.*, 56, 7 (1960)
- 7) Armett, C.J. and Cooper, J.R. : *Experientia*, 21, 605 (1965)
- 8) Armett, C.J. and Cooper, J.R. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 148, 137 (1965)
- 9) Sasa, M., Takemoto, I., Nishino, K. and Itokawa, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 22 (Suppl.), 21 (1976)
- 10) Eichenbaum, J.W. and Cooper, J.R. : *Brain Res.* 32, 258 (1971)
- 11) Brin, M. : *J. Nutr.*, 78, 179 (1962)
- 12) Lofland, H.B., Goodman, H.D. Clarkson, T.B. and Pritchard, R.W. : *J. Nutr.*, 79, 188 (1963)
- 13) Koeppe, R.E., O'Neal, R.M. and Hahn, C.H. : *J. Neurochem.*, 11, 695 (1964)
- 14) Dreyfus, P.M. and Hauser, G. : *Biochim. Biophys. Acta*, 104, 78 (1965)
- 15) Itokawa, Y. and Cooper, J.R. : *Biochem. Pharmacol.*, 18, 545 (1969)
- 16) Itokawa, Y. and Cooper, J.R. : *Science*, 166, 759 (1969)
- 17) Itokawa, Y. and Cooper, J.R. : *Biochem. Pharmacol.*, 19, 985 (1970)
- 18) Itokawa, Y. and Cooper, J.R. : *Biochim. Biophys. Acta*, 196, 274 (1970)
- 19) Itokawa, Y., Schulz, R.A. and Cooper, J.R. : *Biochim. Biophys. Acta*, 266, 293 (1972)
- 20) Itokawa, Y. : *Brain Res.* 94, 475 (1975)
- 21) Itokawa, Y. and Fujiwara, M. : Thiamine (Gubler, C.J., Fujiwara, M. and Dreyfus, P.M., eds.), 245 (1976), John Wiley & Sons (New York, Sydney, Toronto)
- 22) Cooper, J.R., Itokawa, Y. and Pincus, J.H. : *Science*, 164, 74 (1969)
- 23) Pincus, J.H., Itokawa, Y. and Cooper, J.R. : *Neurology*, 19, 841 (1969)
- 24) Cooper, J.R., Pincus, J.H., Itokawa, Y. and

- Piros, K. : *N. Engl. J. Med.*, 283, 793 (1970)
- 25) Pincus, J.H., Solitare, G.B., Itokawa, Y., Hashitani, Y. and Cooper, J.R. : *Neurology*, 21, 444 (1971)
- 26) Pincus, J.H., Cooper, J.R., Itokawa, Y. and Gumbinas, M. : *Arch. Neurol.*, 24, 511 (1971)
- 27) Pincus, J.H. : *Dev. Med. Child Neurol.*, 14, 87 (1972)
- 28) Cooper, J.R. and Pincus, J.H. : *Agric. Food Chem.*, 20, 490 (1972)
- 29) Murphy, J.V. : *Pediatrics*, 51, 710 (1973)
- 30) Nishino, K., Itokawa, Y., Nishino, N., Piros, K. and Cooper, J.R. : *J. Biol. Chem.*, 258, 11871 (1983)
- 31) Takeuchi, T., Nishino, K. and Itokawa, Y. : *Biochim. Biophys. Acta*, 872, 24 (1986)
- 32) Blass, J.P. and Gibson, G.E. : *N. Engl. J. Med.*, 297, 1367 (1977)
- 33) Kimura, M., Fujita, T. and Itokawa, Y. : *Clin. Chem.*, 28, 29 (1982)
- 34) Kimura, K., Fujita, T., Nishida, S. and Itokawa, Y. : *J. Chromatogr.*, 188, 417 (1980)
- 35) Kimura, M., Panijpan, B. and Itokawa, Y. : *J. Chromatogr.*, 245, 141 (1982)
- 36) Kimura, M. and Itokawa, Y. : *Clin. Chem.*, 29, 2073 (1983)
- 37) Takeuchi, T., Nishino, K. and Itokawa, Y. : *Clin. Chem.*, 30, 658 (1984)
- 38) 阿部達夫, 橋詰直孝, 井形昭弘, 高橋和郎 : *栄養と食糧*, 30, 323 (1977)
- 39) 加茂保治, 村尾茂雄, 前田尚徳, 松田佳宣, 吉田秀雄, 中島敏夫, 糸川嘉則 : *最新医学*, 37, 861 (1982)
- 40) 木村美恵子, 狭山信矩, 高島真知子, 中林純子, 糸川嘉則, 恒松徳五郎 : *ビタミン*, 56, 479 (1982)
- 41) 糸川嘉則 : *日本老年医学会雑誌*, 20, 90 (1983)
- 42) 五十嵐脩, 大関静枝, 仁保喜之, 安藤 寛, 毛利佳世, 糸川嘉則 : *栄養誌*, 37, 145 (1984)
- 43) 木村美恵子, 斎藤 昇, 糸川嘉則 : *ビタミン*, 56, 415 (1982)
- 44) 糸川嘉則 : *ビタミン*, 60, 385 (1986)
- 45) 木村美恵子, 宗 円聡, 佐賀俊彦, 梅原良野, 糸川嘉則, 藤原元典 : *ビタミン*, 52, 25 (1978)
- 46) Abe, T. and Itokawa, Y. : *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 47, 307 (1977)
- 47) Abe, T., Okamoto, E. and Itokawa, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 25, 375 (1979)
- 48) Takabe, M. and Itokawa, Y. : *Experientia*, 36, 327 (1980)
- 49) Takabe, M. and Itokawa, Y. : *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 52, 260 (1982)
- 50) Takabe, M. and Itokawa, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 29, 509 (1983)
- 51) Itokawa, Y., Inoue, K., Natori, Y., Okazaki, K. and Fujiwara, M. : *J. Vitaminol.*, 18, 159 (1972)
- 52) 糸川嘉則, 井上喜久子, 名取恭子 : *ビタミン*, 45, 10 (1972)
- 53) 糸川嘉則, 井上喜久子 : *ビタミン*, 45, 317 (1972)
- 54) Itokawa, Y. and Fujiwara, M. : *J. Nutr.* 103, 438 (1973)
- 55) Itokawa, Y., Sasagawa, S. and Fujiwara, M. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 19, 15 (1973)
- 56) 糸川嘉則 : *ビタミン*, 48, 1 (1974)
- 57) Itokawa, Y., Tseng, L.F. and Fujiwara, M. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 20, 249 (1974)
- 58) 木村美恵子, 糸川嘉則 : *ビタミン*, 49, 265 (1975)
- 59) Itokawa, Y. and Kimura, M. : *Magnesium Bull.* 4, 5 (1982)
- 60) 木村美恵子, 糸川嘉則 : *ビタミン*, 49, 445 (1975)
- 61) Kimura, M. and Itokawa, Y. : *J. Neurochem.*, 28, 389 (1977)
- 62) 木村美恵子, 糸川嘉則, 藤原元典 : *ビタミン*, 52, 279 (1978)
- 63) Nishino, K. and Itokawa, Y. : *J. Nutr.*, 107, 775 (1977)

(1988年3月16日受理)