

42. 柴田克己, 福渡努. 妊婦における葉酸摂取量と血中濃度. 厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 日本人の食事摂取基準の改定と活用に資する総合的研究 平成 24 年度報告書. (2013).
43. Herbert V. Making sense of laboratory tests of folate status: Folate requirements to sustain normality. *Am J Hem* (1987) **26**, 199-207.
44. Takimoto H, Hayashi F, Kusama K, Kato N, Yoshiike N, Toba M, Ishibashi T, Miyasaka N, Kubota T. Elevated maternal serum folate in the third trimester and reduced fetal growth: A longitudinal study. *J Nutr Sci Vitaminol* (2011) **57**, 130-137.
45. Caudill MA, Gregory JF III, Hutson AD, Bailey LB. Folate catabolism in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *J Nutr* (1998) **128**, 204-208.
46. O'Keefer CA, Bailey LB, Thomas EA, Hofler SA, Davis BA, Cerda JJ, Gregpry JF 3rd. Controlled dietary folate affects folate status in nonpregnant women. *J Nutr* (1995) **125**, 2717-2725.
47. Gregory JF 3rd, Caudill MA, Opalko FJ, Bailey LB. Kinetics of folate turnover in pregnant women (second trimester) and nonpregnant controls during folic acid supplementation: stable-isotopic labeling of plasma folate, urinary folate and folate catabolites shows subtle effects of pregnancy on turnover of folate pools. *J Nutr* (2001) **131**, 1928-1937.
48. Shibata K, Fukuwatari T, sasaki S, sano M, Suzuki K, Hiratsuka C, Aoki A, NAgai C. Urinary excretion levels of water-soluble vitamins in pregnant and lactating women in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol* (2013) **57**, in press.
49. 日本食品成分表. 文部科学省 科学技術・学術審議会 資源調査分科会 報告. 平成 22 年. (2010).
50. Konings EJK, Roomans HHS, Dorant E, Goldbohm RA, Saris WHM, van den Brandt PA. Folate intake of the Dutch population according to newly established chromatography data for food. *Am J Clin Nutr* (2001) **73**, 765-776.
51. Tamura T. Bioavailability of folic acid in fortified food. *Am J Clin Nutr* (1997) **66**, 1299-1300.
52. Tamura T. Determination of food folate. *Nutr Biochem* (1998) **9**, 285-293.

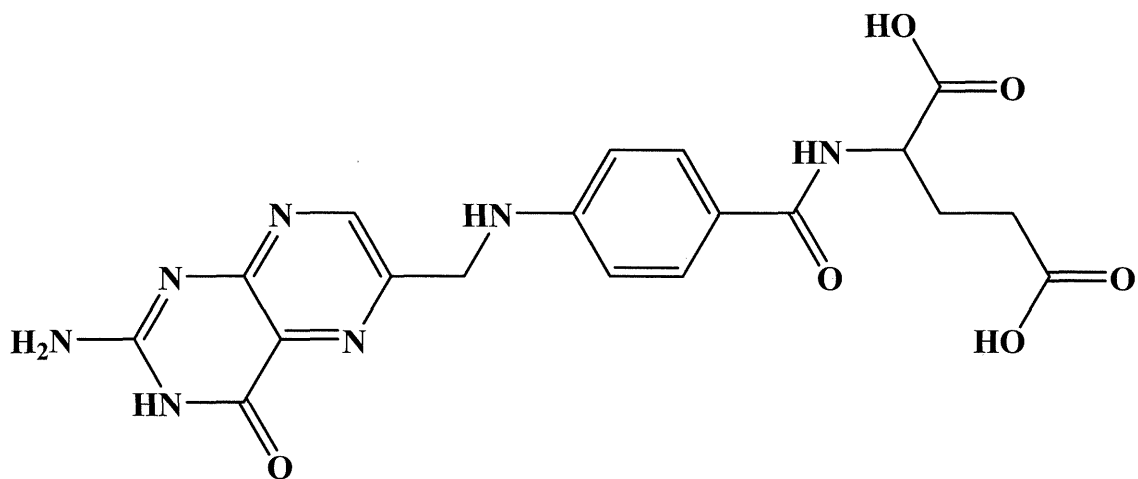


図1. 葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）の構造式

$C_{19}H_{19}N_7O_6 = 441.4$

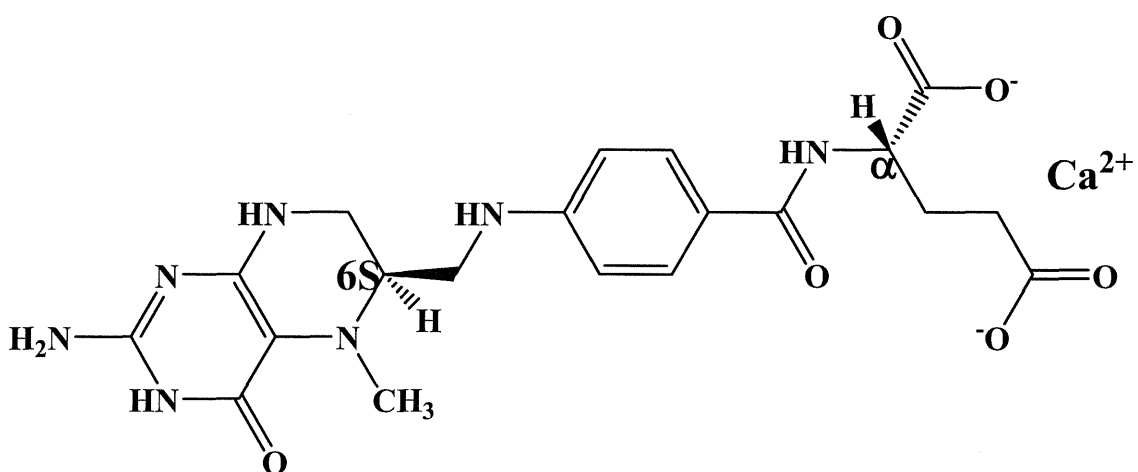


図2. L-5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム塩（L-5-CH₃-THF-G カルシウム塩）の構造式

$C_{20}H_{23}CaN_7O_6 = 497.5$, CAS No. 151533-22-1

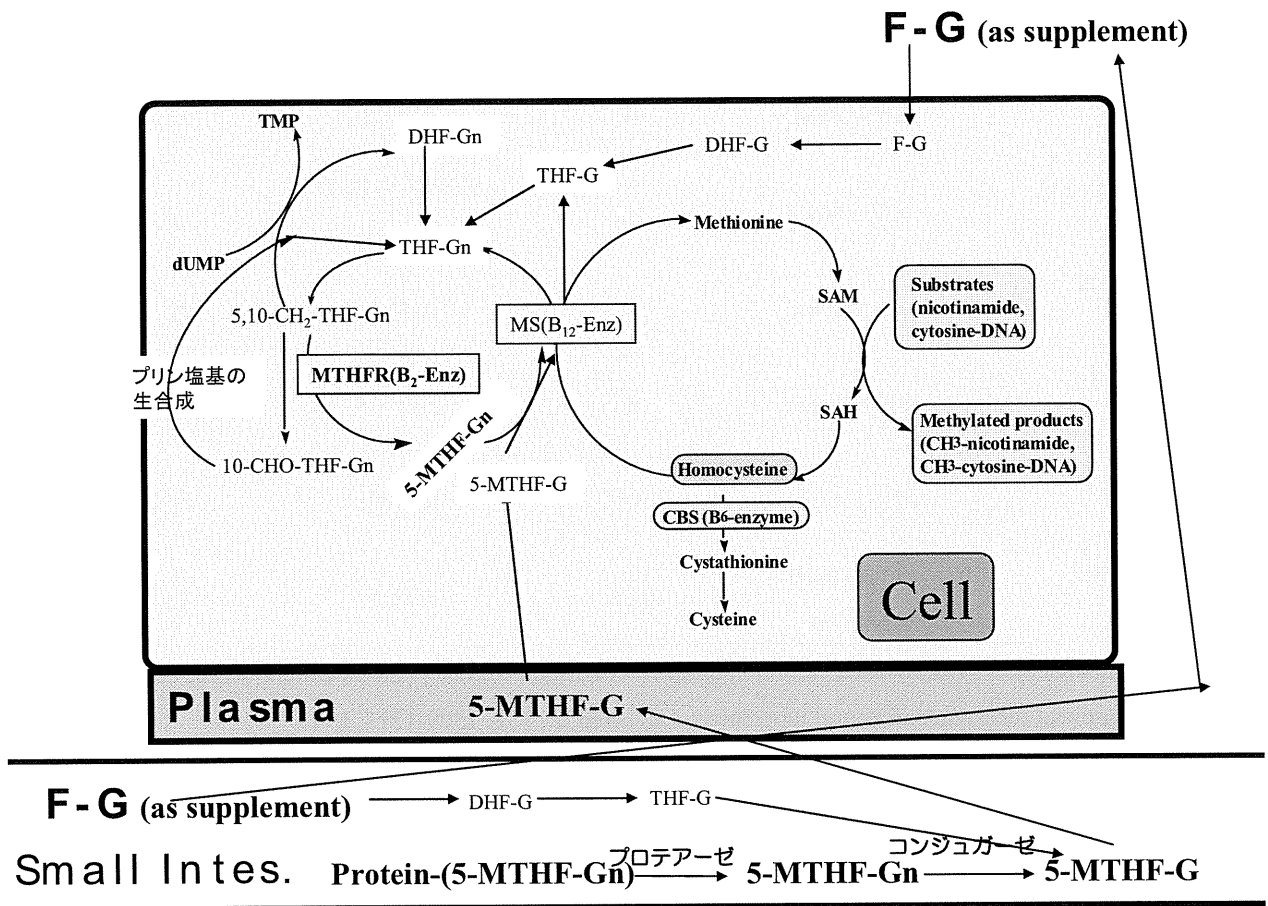


図3. 経口摂取された食事性葉酸あるいはプテロリルモノグラウタミン酸 (F-G) の体内運命

表 1. 受胎前後におけるプテロイルモノグルタミン酸投与の影響

文献	被験者	投与量 (mg/d)	投与期間	影響
Laurence et al (1981)	95 women	4	9 週間以上	なし
Smithells et al (1981)	550 women	1	平均投与期間 110 日	なし
Vergel et al (1990)	81 women	5	3 か月以上	なし
Wald et al (1991)	910 women	4	2,3 か月	なし
Czeizel et al. (1992)	4753 women	0.8	3 か月	なし
Kirke et al (1992)	354 pregnant women	0.36	5 か月	なし

- ✓ Laurence KM, et al., Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. Br. Med. J., 282, 1509-1511, 1981.
- ✓ Smithells RW et al., Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. Arch. Dis. Child., 56, 911-918, 1981.
- ✓ Vergel RG et al., Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementations; Cuban experience. Prenat. Diagn., 10, 149-152, 1990.
- ✓ Wald N et al., Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council vitamin Study. Lancet, 338, 131-137, 1991.
- ✓ Czeizel AF et al., Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N. Engl. J. Med., 327, 1832-1835, 1992.
- ✓ Kirke PN et al., A randomized trial of low-dose folic acid to prevent neural tube defects. Arch. Dis. Child., 67, 1442-1446, 1992.

表 2. 空腸のコンジュガーゼ活性におよぼす食品成分の影響

食品名	豚コンジュガーゼ (阻害%)	ヒトコンジュガーゼ (阻害%)
オレンジジュース	80.0	73.4
バナナ	45.9	46.0
カリフラワー	25.2	15.3
コーンミール	35.3	28.3
リマ豆	35.6	35.2
まだら豆	35.1	33.2
ほうれん草	21.1	13.9
トマト	8.1	14.2

Am. J. Clin. Nutr., 51, 87-94 (1990)

表 3. 種々のマウスにおけるプテロイルモノグルタミン酸の LD₅₀ (腹腔内投与)

系統	雌雄	LD ₅₀ (mg/kg) ± SE
C57BL/Cri	M	100 ± 12.86
C57BL/Cri	F	85 ± 10.00
AKR/RdBCri	M	260 ± 18.21
AKR/RdBCri	F	180 ± 14.54
S/RVCri	M	330 ± 20.11
S/RVCri	F	225 ± 0.50
DBA/2fNCri	M	175 ± 32.80
BDF ₁	M	180 ± 14.63
ICRC/HiCri	F	225 ± 11.74
S/RVCri-ba	F	225 ± 10.94

表 4. 妊娠マウスの高温負荷におけるプテロイルモノグルタミン酸の保護効果

群	妊娠 0 日から 9.5 日まで 1 日 1 回プテロイルモノグルタミン酸 (3 mg/kg) 腹腔内投与 38°Cで 15 分間温浴	42°Cで 15 分間温浴のみ	妊娠 0 日から 9.5 日まで 1 日 1 回プテロイルモノグルタミン酸 (3 mg/kg) 腹腔内投与 42°Cで 15 分間温浴
産仔数/匹	12	14	14
総胎仔数	163	166	159
早期吸収胚	17 (10.4)	30 (23.5)	31 (19.5)
早期死亡数	15 (9.2)	39 (23.5)	24 (15.1)
生存胎仔数	146	127	128
奇形仔	0 (0.0)	49 (38.6)	34 (26.6)
神経管奇形仔	0 (0.0)	49 (38.6)	34 (26.6)

参考資料 1

葉酸のEAR算定の根拠

EARとは、当該集団の50%のヒトが必要量を満たすと推定される摂取量

引用文献

Folate requirement and metabolism in nonpregnant women¹⁻³

Howerde E Sauberlich, PhD; Mary J Kretsch, PhD; James H Skala, PhD; Herman L Johnson, PhD; and Peter C Taylor, BS

ABSTRACT Folate metabolism and requirements were studied in 10 adult nonpregnant women maintained for 92 d in a metabolic unit. After a folate depletion period of 28 d, the subjects received increasing supplements of folate from food items or as pteroylmonoglutamic acid (PGA). Plasma folate levels fell 60% during the depletion period and continued to fall until 200 µg/d of naturally occurring food folates were provided. Supplements of 300 µg/d of naturally occurring folates produced a small rise in plasma folate levels although erythrocyte folate levels continued to fall. Lymphocyte deoxyuridine suppression, neutrophil hypersegmentation, and other measurements related to folate metabolism were performed. When compared with PGA, dietary folates appeared to be no more than 50% available. A daily intake of 200–250 µg of dietary folates appears to meet the folate requirements of nonpregnant adult women whereas an intake of 300 µg/d provides an allowance for storage. *Am J Clin Nutr* 1987;46:1016–28.

TABLE 1
Subject information

Subject #	Age	Height	Weight	Race
	y	cm	kg	
Group A				
1	22	178.0	82.5	Caucasian
2	33	170.0	60.35	Caucasian
3	33	151.5	60.9	Caucasian
4	23	168.0	60.7	Caucasian
Group B				
5	40	157.0	45.0	Caucasian
7	25	163.0	61.4	Hispanic*
8	21	169.0	85.2	Polynesian
Group C				
9	33	155.0	50.4	Caucasian
10	23	166.5	54.1	Caucasian
11	28	168.0	67.1	Caucasian

* Subject # 7 chose to leave the study on day 84 for personal reasons.

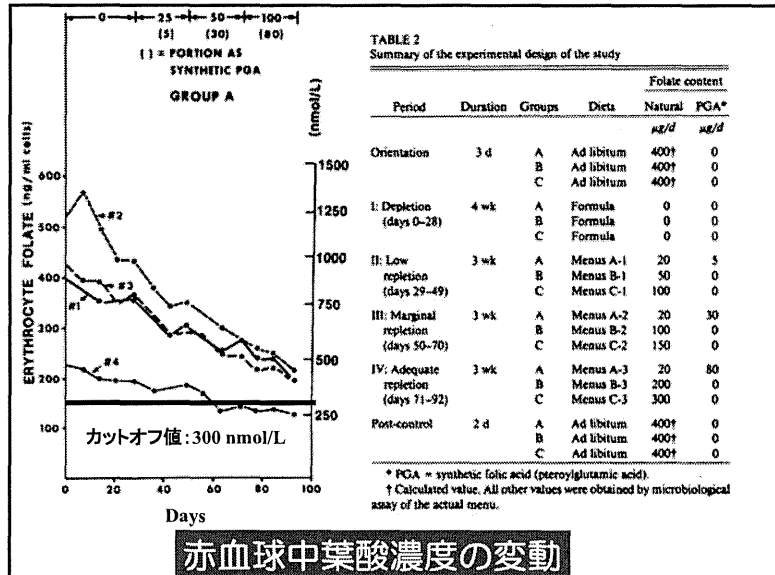
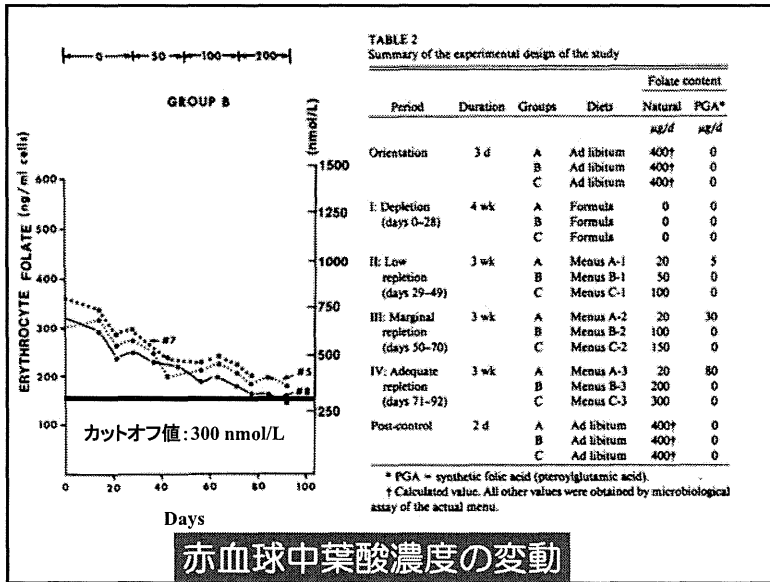


TABLE 2
Summary of the experimental design of the study

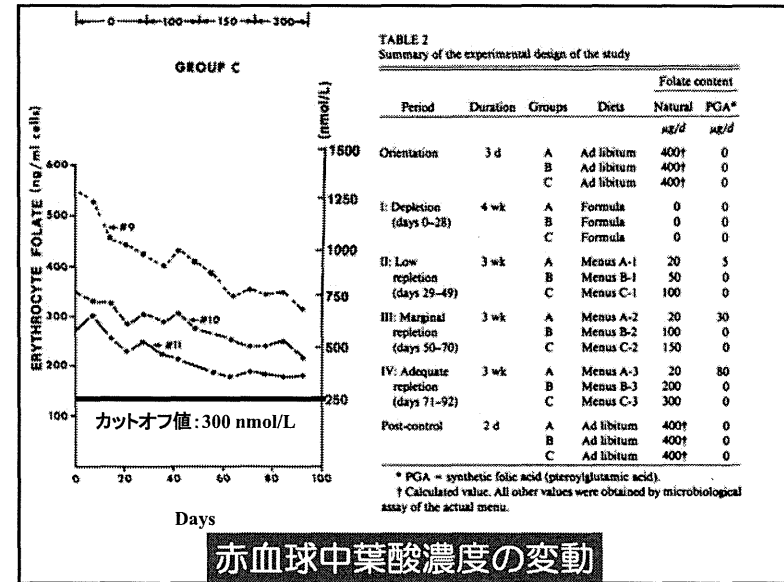
Period	Duration	Groups	Diets	Folate content	
				Natural µg/d	PGA* µg/d
Orientation	3 d	A	Ad libitum	400†	0
		B	Ad libitum	400†	0
		C	Ad libitum	400†	0
I: Depletion (days 0-28)	4 wk	A	Formula	0	0
		B	Formula	0	0
		C	Formula	0	0
II: Low repletion (days 29-49)	3 wk	A	Menu A-1	20	5
		B	Menu B-1	50	0
		C	Menu C-1	100	0
III: Marginal repletion (days 50-70)	3 wk	A	Menu A-2	20	30
		B	Menu B-2	100	0
		C	Menu C-2	150	0
IV: Adequate repletion (days 71-92)	3 wk	A	Menu A-3	20	80
		B	Menu B-3	200	0
		C	Menu C-3	300	0
Post-control	2 d	A	Ad libitum	400†	0
		B	Ad libitum	400†	0
		C	Ad libitum	400†	0

* PGA = synthetic folic acid (pteroylglutamic acid).
† Calculated value. All other values were obtained by microbiological assay of the actual menu.

赤血球中葉酸濃度の変動



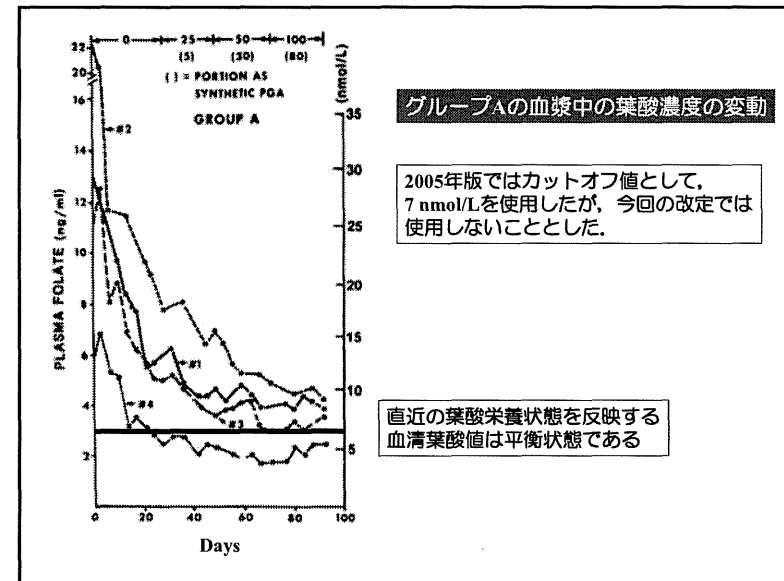
赤血球中葉酸濃度の変動



赤血球中葉酸濃度の変動

引用文献5のまとめ

- グループAの最終実験期間の3週間のDFE摂取量は180 μg /日である。実験最終日の赤血球葉酸濃度の平均値は380 nmol/Lであった。
- グループAの4名の内1名はカットオフ値 (300 nmol/L)以下の250 nmol/Lであったが、値の変化はほぼ平衡に達していた。
- グループAの4名の内3名はカットオフ値以上であったが、実験最終日でも低下傾向を示していた。さらに実験を継続すると、カットオフ値以下になる危険性もあるが、直近の葉酸栄養状態を反映する血清葉酸値は平衡状態であることから、この3名の赤血球葉酸濃度も平衡状態に近いと推測される。



グループAの血漿中の葉酸濃度の変動

引用文献5から得られる結論

- DFEとして、180 μ g/日がEARに近い値であると判断した。

DFEの摂取量：150~250 μ g/日。平均200 \pm 68 μ g/日の集団
被験者j：男子40名，19~54歳

TABLE 2
Changes in folate status with time on unit in all volunteers consuming diets containing 200 \pm 68 μ g of folate per day

Time on unit	n	Serum folate ng/ml	RBC folate ng/ml
Admit	40	8.3 \pm 2.7*	347 \pm 134
1 mo	40	7.4 \pm 2.3	328 \pm 141
2 mo	37	7.1 \pm 2.6	328 \pm 137
3 mo	27	6.9 \pm 2.3	308 \pm 89
4 mo	23	6.5 \pm 2.2	272 \pm 114
6 mo	19	5.8 \pm 1.4†	229 \pm 44‡

* Mean \pm SD.

† Significant difference from admit ($p < 0.03$) Scheffé contrasts.

‡ Significant difference from admit ($p < 0.05$) Scheffé contrasts.

血清葉酸値のカットオフ値は
7 nmol/L (=3.1 ng/ml)

赤血球葉酸値のカットオフ値は
300 nmol/L (=132 ng/ml)

引用文献7

Folate status of adult males living in a metabolic unit: possible relationships with iron nutriture^{1,2}

David B Milne, PhD, LuAnn K Johnson, MS, Janet R Mahalko, MS, and Harold H Sandstead, MD

with the technical assistance of Sandra K Gallagher, CLT

ABSTRACT Folate and iron status was monitored at monthly intervals in 40 adult males who were living in a metabolic unit for 2 to 8 months and consuming diets containing 150 to 250 μ g of folate per day. There were significant ($p < 0.02$) declines in hematocrit, serum folate, and serum ferritin. Men who participated in studies for 6 months or more or those with initial serum folate levels more than 10.5 ng/ml and erythrocyte folate levels more than 481 ng/ml also exhibited a highly significant ($p < 0.001$) decline in red blood cell folate. Men with erythrocyte folate below 480 ng/ml or serum folate below 10 ng/ml and who participated in the studies for less than 5 months showed little or no change in folate status. The findings may reflect adjustments in body folate to reflect dietary intakes. Also a folate intake of 200 \pm 68 μ g/day appeared to be adequate for maintenance of folate stores in adult males. A correlation between iron stores and folate status was also observed. However, this relationship may be coincidental. *Am J Clin Nutr* 1983;37:768-773.

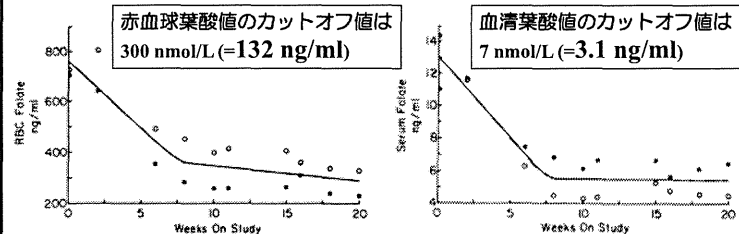


FIG 1. Changes with time of serum folate and erythrocyte folate in two volunteers consuming a diet containing 150 μ g of folate per day. Estimated dietary intakes prior to start of study were 778 and 904 μ g of folate as determined by a dietary interview.

赤血球葉酸値は実験最終日でも低下傾向を示していた。さらに実験を継続すると、カットオフ値以下になる危険性もあるが、直近の葉酸栄養状態を反映する血清葉酸値は平衡状態であることから、この2名の赤血球葉酸濃度も平衡状態に近づいていると推測される。

引用文献7から得られる結論

- DFEとして、200 μ g/日の摂取があれば、男性成人は十分に葉酸栄養状態を維持することができる。
- EARはDFEとして200 μ g/日以下である。

引用文献8

Controlled Dietary Folate Affects Folate Status in Nonpregnant Women^{1,2,3,4,5}

CAROLYN A. O'KEEFE, LYNN B. BAILEY,⁶ ELIZABETH A. THOMAS, SARAH A. HOFER, BARBARA A. DAVIS, JAMES J. CERDA* AND JESSE F. GREGORY III

Food Science and Human Nutrition Department, University of Florida, Gainesville, FL 32611, and *Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Medicine, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32610

ABSTRACT In a study designed to estimate the requirement for dietary folate in nonpregnant women, 17 women (21–27 y) consumed 200, 300, or 400 μ g/d of total folate for 70 d which was provided by low folate conventional foods (30 μ g) plus supplemental folic acid. Group means for initial serum and erythrocyte folate and plasma homocysteine concentrations were not significantly different. Serum and erythrocyte folate decreased relative to the initial value in the 200 μ g/d group (43.4 \pm 12.1%, 13.6 \pm 16.6%, respectively; mean \pm SD), in contrast to an increase in the 400 μ g/d group (16.8 \pm 52.0%, 10.2 \pm 18.5%, respectively). The final serum folate in the 200 and 300 μ g/d groups (6.4 \pm 0.8 nmol/L, 7.3 \pm 1.1 nmol/L, respectively) was significantly lower than that of the 400 μ g/d group (14.3 \pm 2.0 nmol/L), with evidence in the 200 μ g/d and 300 μ g/d groups of low (<6.8 nmol/L) serum folate concentrations. Differences in final erythrocyte folate did not reach statistical significance, although low values (<362 nmol/L) were frequent in subjects with 200 μ g/d intake. In the 200 μ g/d group, plasma homocysteine was negatively correlated with serum and erythrocyte folate, and final mean plasma homocysteine (12.6 \pm 1.7 μ mol/L) was significantly higher than that of the 300 or 400 μ g/d groups. Elevated plasma homocysteine levels (>16 μ mol/L) were observed in the 200 μ g/d group only. Data from this study indicate that 200 μ g/d of folate was not sufficient to maintain folate status of these women and suggest that the current RDA of 180 μ g/d may not be adequate to meet the dietary folate intake needs of nonpregnant women. *J. Nutr.* 125: 2717–2723, 1995.

PGAを70日間付加：200, 300, あるいは400 μ g/日。
被験者：非妊娠女性（21～27歳, 47～67kg）

TABLE 2
Nutrient composition of 3-d cycle menus¹

	Day 1	Day 2	Day 3
Energy, kJ	1838	1841	1853
Protein, g	80.7	74.1	79.1
Fat, g	57.2	83.8	74.1
Folate, μ g	29.5	29.6	27.5

¹ Supplementation was provided by the following: Fos Free[®]—1500 USPU retinyl acetate, 150 USPU vitamin D₃, 50 mg ascorbic acid, 5 mg thiamin mononitrate, 2 mg riboflavin, 10 mg niacinamide, 1 mg D-calcium pantothenate, 3 mg pyridoxine HCl, 2 μ g cyanocobalamin, 175.5 mg Ca, 14.5, mg Fe.

Solgar[®] Chelated Solamins Multimineral—333 mg Ca, 133 mg P, 100 μ g I, 7 mg Fe, 166 mg Mg, 166 μ g Cu, 7 mg Zn, 66 mg K, 13 μ g Cr, 33 μ g Se, 40 μ g Mo.

Albertsons[®]—600 mg Ca.

実験最終日の血清葉酸値

今回の策定では血清葉酸値は指標とはしない。その理由は、直近の栄養状態しか反映しないから。

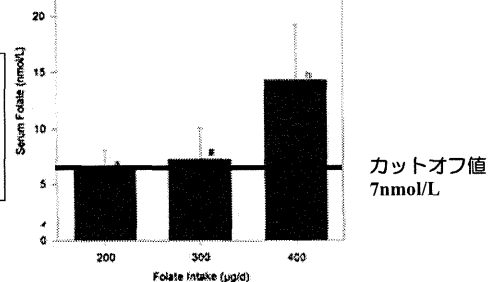


FIGURE 1 Serum folate concentration (mean \pm SD) ($n = 5$ for the 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ group and $n = 6$ for the 300 and 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ groups) at the end of the 70-d experimental period. Bars designated by the same letter were not significantly different ($P < 0.05$).

実験最終日の赤血球葉酸値

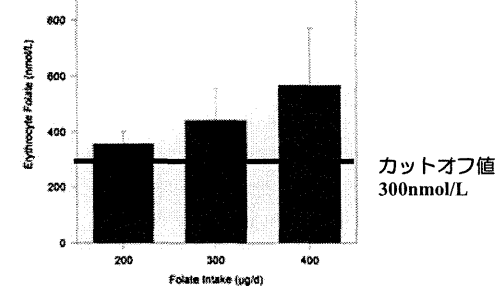


FIGURE 3 Erythrocyte folate concentration (mean \pm SD) ($n = 5$ for the 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ group and $n = 6$ for the 300 and 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ groups) at the end of the 70-d experimental period. Values were not significantly different ($P > 0.05$).

実験最終日の血清ホモシステイン値

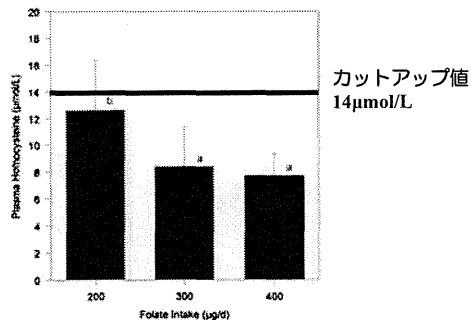


FIGURE 4 Plasma homocysteine concentration (mean \pm SD) ($n = 5$ for the 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ group and $n = 6$ for the 300 and 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ groups) at the end of the 70-d experimental period. Bars designated by the same letter were not significantly different ($P < 0.05$).

引用文献8から得られる結論

- PGAとして200 $\mu\text{g}/\text{日}$ (DFEとしては300 $\mu\text{g}/\text{日}$) の摂取があれば、女性成人は十分に葉酸栄養状態を維持することができる。
- EARはDFEとしては300 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下である。

引用文献9

Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects

Geraldine J Cuskelly, Helene McNulty, John M Scott

Interpretation We have shown that compared with supplements and fortified food, consumption of extra folate as natural food folate is relatively ineffective at increasing folate status. We believe that advice to women to consume folate-rich foods as a means to optimise folate status is misleading.

Lancet 1996; **347**: 657–59

引用文献9

Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects

Geraldine J Cuskelly, Helene McNulty, John M Scott

Summary

Background Recommendations by the UK Department of Health suggest that protection from neural tube defects (NTD) can be achieved through intakes of an extra 400 µg daily of folate/folic acid as natural food, foods fortified with folic acid, or supplements. The assumption is that all three routes of intervention would have equal effects on folate status.

引用文献9

Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects

Geraldine J Cuskelly, Helene McNulty, John M Scott

Methods We assessed the effectiveness of these suggested routes of intervention in optimising folate status. 62 women were recruited from the University staff and students to take part in a 3-month intervention study. Participants were randomly assigned to one of the following five groups: folic acid supplement (400 µg/day; I); folic-acid-fortified foods (an additional 400 µg/day; II); dietary folate (an additional 400 µg/day; III); dietary advice (IV), and control (V). Responses to intervention were assessed as changes in red-cell folate between preintervention and postintervention values.

引用文献9

Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects

Geraldine J Cuskelly, Helene McNulty, John M Scott

Findings 41 women completed the intervention study. Red-cell folate concentrations increased significantly over the 3 months in the groups taking folic acid supplements (group I) or food fortified with folic acid (group II) only ($p < 0.01$ for both groups). By contrast, although aggressive intervention with dietary folate (group III) or dietary advice (group IV) significantly increased intake of food folate ($p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively), there was no significant change in folate status.

被験者：非妊娠女性（17～40歳），3か月間

	Supplement (group I, n=8)	Ferrous folic (group II, n=8)	Dietary folate (group III, n=10)	Dietary advice (group IV, n=7)	Control (group V, n=9)
Folate/folic acid intake (µg/20h)					
Preintervention	208 (37)	150 (29)	209 (73)	325 (65)	271 (58)
Postintervention	204 (43)*	407 (76)†	410 (124)‡	328 (67)*	218 (68)
of which folic acid	490 (59)	259 (50)	0	51 (83)	0
Post minus preintervention	382 (35)	257 (38)	201 (147)	102 (72)	23 (57)
Mean % change (SD)	196 (150, 233)	171 (72, 370)	111 (59, 343)	30 (-2.3, 198)	7 (-50, 38)
Red cell folate (µg/L)					
Preintervention	351 (109)	325 (48)	306 (97)	349 (41)	329 (77)
Postintervention	492 (116)†	408 (123)†	394 (102)	399 (74)	329 (60)
Post minus preintervention	141 (58)	173 (102)	88 (49)	50 (25)	0 (44)
Mean % change (SD)	40 (21, 59)	52 (31, 73)	28 (14, 28)	14 (-1, 33)	0 (-8, 16)

Values are mean (SD). Differences between pre and postintervention: *p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001 (paired t-test)

拡大化

	Dietary advice (group IV, n=7)	Control (group V, n=9)
DFE摂取量	268 (67)*	210 (68)
µg/日	51 (53)	0
	92 (73)	23 (57)
	59 (-13, 198)	21 (-50, 95)
µg/L		
実験前のRCF値	345 (41)	326 (72)
終了時のRCF値	399 (74)	335 (60)
	53 (75)	9 (44)
	16 (-1, 33)	5 (-5, 16)

赤血球葉酸値のカットオフ値は
300 nmol/L (=132 µg/L)

引用文献9から得られる結論

- DFEとしては210µg/日の摂取があれば，女性成人は十分に葉酸栄養状態を維持することができる。
- EARはDFEとしては200µg/日以下である。

引用文献10

Dietary Folate from Vegetables and Citrus Fruit Decreases Plasma Homocysteine Concentrations in Humans in a Dietary Controlled Trial^{1,2}

Ingeborg A. Brouwer,^{1,3} Marijke van Dusseldorp,⁴ Clive E. West,⁵ Saskia Meyboom,⁶ Chris M. G. Thomas,^{1,7} Marinus Duran,⁸ Karin H. van het Hof,⁹ Tom K.A.B. Eskes,¹ Joseph G.A.J. Hautvast¹ and Régine P. M. Steegers-Theunissen^{1,10}

¹Division of Human Nutrition and Epidemiology, Wageningen Agricultural University, 6700 EV Wageningen; ²Department of Obstetrics and Gynaecology, ³Department of Epidemiology, and ⁴Department of Chemical Endocrinology, University Hospital St. Radboud, 6500 HB Nijmegen; ⁵Laboratory of Metabolic Diseases, Wilhelmina Children's Hospital, 3501 CA Utrecht and ⁶Unilever Research Vlaardingen, 3130 AC Vlaardingen, the Netherlands.

ABSTRACT Elevated total plasma homocysteine (tHcy) concentrations are considered a risk factor for neural tube defects (NTD) and cardiovascular disease. Supplementation with folic acid decreases the risk of women having children with NTD. In both sexes, it decreases tHcy levels. We investigated the efficacy of natural dietary folate in improving folate and homocysteine status. We performed a 4-wk dietary controlled, parallel design intervention trial with 66 healthy subjects (18–45 y) divided into 3 treatment groups: the dietary folate group, the folic acid group and the placebo group. Each day each group was fed a different diet. The dietary folate group received a diet high in vegetables and citrus fruit (total folate content ~560 µg plus a placebo tablet). The folic acid group received a diet naturally low in folate (~210 µg) plus 500 µg folic acid and placebo tablet on alternate days, i.e., 250 µg folic acid/d. And the placebo group received the same low-folate diet as the folic acid group plus a placebo tablet. After 4 wk of intervention, folate status improved, and tHcy concentrations decreased in both the dietary folate and the folic acid groups. From the amount of additional folate (250 µg/d) and folic acid (250 µg/d) consumed, the relative bioavailability of dietary folate compared to folic acid was calculated to be 60–68%, depending on the endpoint used. In conclusion, increasing the consumption of vegetables and citrus fruit, both good sources of folate, will improve folate status and decrease tHcy concentrations. This may contribute to the prevention of cardiovascular disease and NTD in the general population. *J. Nutr.* 129: 1155–1159, 1999.

被験者：18歳～45歳，女性66名，男性28名
4週間

Daily intake of nutrients and energy during dietary intervention period¹

Energy/Nutrient	Intervention		
	Dietary folate group	Folic acid group ²	Placebo group
Folate, $\mu\text{g}/\text{d}^3$			
Calculated	294 \pm 27	226 \pm 9	226 \pm 9
Analyzed	260 \pm 184	210 \pm 49	210 \pm 49
Folic acid, $\mu\text{g}/\text{d}$		250 ²	0
Protein, energy%	14.1	14.7	13.6
Fat, energy%	31.7	30.7	30.6
Carbohydrates, energy%	53.0	55.0	55.9
Alcohol, energy%	1.3	1.6	0.6
Dietary fiber, g/MJ	4.8	4.2	4.1
Energy, MJ/d	9.80 \pm 2.53	9.61 \pm 2.67	9.85 \pm 2.47
Energy, kcal/d	2364 \pm 605	2292 \pm 634	2354 \pm 590

¹ Values are based on the analysis of six complete duplicate diets (one for each day of the 6-week cycle) plus its calculated contribution from the free-choice items (see Methods section).

² The folic acid group received one 500 μg folic acid tablet and one placebo tablet on alternate days.

³ The folate content represents the daily amount for a subject receiving 11 MJ/d. Differences in folate content were similar for all energy levels.

Energy/Nutrient

Placebo group

Folate, $\mu\text{g}/\text{d}^3$	
Calculated	226 \pm 9
Analyzed	210 \pm 49
Folic acid, $\mu\text{g}/\text{d}$	0
Protein, energy%	13.6
Fat, energy%	30.5
Carbohydrates, energy%	55.9
Alcohol, energy%	0.5
Dietary fiber, g/MJ	4.1
Energy, MJ/d	9.85 \pm 2.47
Energy, kcal/d	2354 \pm 590

Effect of dietary folate and folic acid on plasma folate, red blood cell folate, and total plasma homocysteine concentrations in humans fed natural-food folate, supplemental folic acid, or placebo¹

	Dietary folate group additional folate: 250 $\mu\text{g}/\text{d}$ (n = 53) ²	Folic acid group additional folic acid: 500 $\mu\text{g}/2\text{d}$ (n = 22)	Placebo group (no additional folate or folic acid) (n = 22)
Plasma folate, nmol/L			
Week 0	13.8 \pm 3.0	14.6 \pm 4.7	13.2 \pm 3.4
Week 2	20.1 \pm 4.0	19.0 \pm 4.5	12.0 \pm 3.6
Week 4	20.4 \pm 3.3	20.4 \pm 4.1	12.7 \pm 2.9
Change from baseline	6.3 \pm 3.0**	3.8 \pm 3.1**	-0.6 \pm 1.7
Red blood cell folate, nmol/L			
Week 0	338 \pm 81	339 \pm 78	347 \pm 79
Week 4	400.1 \pm 114	382 \pm 70	345 \pm 69
Change from baseline	62.3 \pm 65.0*	42.9 \pm 50.6*	-1.2 \pm 38.6
Plasma homocysteine, $\mu\text{mol/L}$			
Week 0	11.0 \pm 4.6	10.8 \pm 3.6	10.0 \pm 2.5
Week 2	10.1 \pm 4.1	9.0 \pm 2.5	9.6 \pm 2.9
Week 4	8.6 \pm 3.3	8.0 \pm 2.6	10.7 \pm 2.8
Change from baseline	-1.5 \pm 1.7**	-1.8 \pm 1.8**	0.6 \pm 1.5

¹ Values are means \pm se. The absolute values were not normally distributed, but the changes from baseline were. Significant difference in change from baseline in intervention group versus placebo group, Student's t-test *P < 0.05, **P < 0.001.

² One of the subjects withdrew from the study after 2 d of intervention.

Placebo group
(no additional folate or
folic acid)
(n = 22)

Plasma folate, nmol/L	
Week 0	13.2 \pm 3.4
Week 2	12.9 \pm 3.6
Week 4	12.7 \pm 2.9
Change from baseline	-0.6 \pm 1.7
Red blood cell folate, nmol/L	
Week 0	347 \pm 79
Week 4	345 \pm 69
Change from baseline	-1.2 \pm 38.6
Plasma homocysteine, $\mu\text{mol/L}$	
Week 0	10.2 \pm 2.5
Week 2	9.8 \pm 2.3
Week 4	10.7 \pm 2.8
Change from baseline	0.6 \pm 1.5

引用文献10から得られる結論

- DFEとしては226 μ g/日の摂取があれば、成人は十分に葉酸栄養状態を維持することができる。
- EARはDFEとしては226 μ g/日以下である。

引用文献11

Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study¹⁻³

Bernard J Venn, Timothy J Green, Rudolf Moseer, and Jim I Mann

Am J Clin Nutr, 2003;77:658-662.

ABSTRACT

Background: Food fortification with folic acid has been introduced in several countries for the prevention of neural tube defects. Fortification has lowered total homocysteine (tHcy) concentrations in the US population, a consequence that may have health benefits. However, folic acid fortification could mask vitamin B-12 deficiency. Synthetic L-5-methyltetrahydrofolate (L-MTHF) may be more appropriate than folic acid as a fortificant because it is unlikely to mask the hematologic indicators of vitamin B-12 deficiency.

Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study¹⁻³

Bernard J Venn, Timothy J Green, Rudolf Moseer, and Jim I Mann

ABSTRACT

Background: Food fortification with folic acid has been introduced in several countries for the prevention of neural tube defects. Fortification has lowered total homocysteine (tHcy) concentrations in the US population, a consequence that may have health benefits. However, folic acid fortification could mask vitamin B-12 deficiency. Synthetic L-5-methyltetrahydrofolate (L-MTHF) may be more appropriate than folic acid as a fortificant because it is unlikely to mask the hematologic indicators of vitamin B-12 deficiency.

Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study¹⁻³

Bernard J Venn, Timothy J Green, Rudolf Moseer, and Jim I Mann

Objective: The objective of the study was to compare the effectiveness of 100 μ g folic acid/d with that of equimolar L-MTHF in lowering tHcy in healthy volunteers.

Design: The study was designed as a 24-wk, randomized, placebo-controlled intervention. Free-living healthy volunteers ($n = 167$) were randomly assigned to receive a daily supplement containing folic acid (100 μ g), L-MTHF (113 μ g), or placebo. Blood collected at baseline and at 8, 16, and 24 wk was analyzed for tHcy, plasma folate, and red blood cell folate (RCF) concentrations.

Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study¹⁻³

Bernard J Venn, Timothy J Green, Rudolf Moser, and Jim I Mann

Results: At 24 wk, after adjustment for baseline values, mean (95% CI) tHcy was 14.6% (9.3, 19.5%) and 9.3% (3.7, 14.6%) lower, mean plasma folate was 34% (14, 56%) and 52% (30, 78%) higher, and mean RCF was 23% (12, 35%) and 31% (19, 44%) higher in the L-MTHF and folic acid groups, respectively, than in the placebo group. L-MTHF was more effective than was folic acid in lowering tHcy ($P < 0.05$). At 24 wk, the increases in plasma folate and RCF concentrations did not differ significantly between the 2 supplemented groups.

Conclusion: Low-dose L-MTHF is at least as effective as is folic acid in reducing tHcy concentrations in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2003;77:658-62.

Characteristics of study participants in each treatment group at baseline⁴

Characteristic	Placebo group (n = 50)	L-MTHF group (n = 53)	Folic acid group (n = 52)
Age (yr) ^a	47 ± 13.5	41 ± 13.5	46 ± 16.7
Women [n (%)]	36 (72)	43 (81)	36 (73)
Plasma vitamin B-12 (pmol/L)	279 (249, 312) ^b	256 (228, 287)	270 (238, 304)
Plasma total cholesteronol (mmol/L)	5.8 (5.3, 6.1)	5.3 (5.1, 5.6)	5.5 (5.2, 5.8)
Plasma creatinine (μmol/L)	96 (92, 103)	95 (90, 103)	98 (94, 103)
Plasma folate (nmol/L)	241 (235, 236)	244 (237, 239)	211 (182, 244)
MTHFR 677C→T (n)			
CC	24	26	27
CT	22	18	23
TT	4	5	5

付加はなし
241μgのDFE

256μgのDFE
+ 113μg
(227 nmol)
のL-MTHF-Ca

270μgのDFE
+ 100μg
(227 nmol)
のPGA

Plasma total homocysteine (tHcy), plasma folate, and red blood cell folate (RCF) concentrations in the intervention groups at each time point²

Treatment	Baseline ^a	Week 8	Week 16	Week 24	Percentage difference from baseline at week 24 ^b
Plasma tHcy (μmol/L)					
Placebo (n = 50)	8.5 (8.0, 9.1)	8.8 (8.2, 9.4)	8.8 (8.2, 9.4)	8.5 (7.9, 9.1)	
L-MTHF (n = 53)	8.8 (8.0, 9.6)	8.3 (7.7, 9.1)	8.1 (7.4, 8.8)	7.4 (6.9, 8.0)	-14.6 (-9.3, -19.5) ^c
Folic acid (n = 52)	8.4 (7.7, 9.1)	8.1 (7.5, 8.7)	7.8 (7.2, 8.4)	7.6 (7.3, 8.2)	-9.3 (-3.7, -14.6) ^c
Plasma folate (nmol/L)					
Placebo (n = 50)	19.7 (17.4, 22.3)	19.0 (16.4, 22.0)	18.5 (15.9, 21.5)	20.5 (17.6, 24.0)	
L-MTHF (n = 53)	17.5 (15.4, 20.0)	22.3 (19.7, 25.2)	23.0 (19.8, 26.7)	25.6 (22.6, 28.9)	34 (14, 50) ^d
Folic acid (n = 52)	23.3 (20.5, 26.5)	28.9 (25.8, 32.4)	28.5 (24.6, 33.1)	34.5 (30.5, 39.0)	52 (30, 78) ^d
RCF (nmol/L)					
Placebo (n = 50)	884 (804, 972)	866 (781, 959)	884 (789, 991)	848 (752, 950)	
L-MTHF (n = 53)	814 (739, 897)	899 (822, 983)	1003 (926, 1087)	984 (910, 1064)	23 (12, 35) ^d
Folic acid (n = 52)	915 (838, 999)	999 (924, 1079)	1087 (959, 1164)	1137 (1053, 1227)	31 (19, 44) ^d

Placebo = 付加はなし, 241μgのDFE

L-MTHF = 256μgのDFE + 113μg(227 nmol)のL-MTHF-Ca

Folic acid = 270μgのDFE + 100μg(227 nmol)のPGA

Treatment Baseline² Week 24

Plasma tHcy (μmol/L)		
Placebo (n = 50)	8.5 (8.0, 9.1)	8.5 (7.9, 9.1)
L-MTHF (n = 53)	8.8 (8.0, 9.6)	7.4 (6.9, 8.0)
Folic acid (n = 52)	8.4 (7.7, 9.1)	7.6 (7.1, 8.2)
Plasma folate (nmol/L)		
Placebo (n = 50)	19.7 (17.4, 22.3)	20.5 (17.6, 24.0)
L-MTHF (n = 53)	17.5 (15.4, 20.0)	25.6 (22.6, 28.9)
Folic acid (n = 52)	23.3 (20.5, 26.5)	34.5 (30.5, 39.0)
RCF (nmol/L)		
Placebo (n = 50)	884 (804, 972)	848 (752, 950)
L-MTHF (n = 53)	814 (739, 897)	984 (910, 1064)
Folic acid (n = 52)	915 (838, 999)	1137 (1053, 1227)

引用文献11から得られる結論

- DFEとしては241 μg /日の摂取があれば、成人は十分に葉酸栄養状態を維持することができる。
- EARはDFEとしては241 μg /日以下である。

結論

- 男女成人の葉酸のEARは食事性葉酸として、200 μg /日とした。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
（総合）研究報告書

日本人の食事摂取基準の改定と活用に資する総合的研究

主任研究者 徳留 信寛 国立健康・栄養研究所 理事長

II. 研究分担者の報告書

6. 出産後女性における骨密度と栄養摂取に関する研究

研究分担者	森田 明美	甲子園大学・栄養学部
研究協力者	今井 絵理	国立健康・栄養研究所
研究協力者	上西 一弘	女子栄養大学
研究協力者	五関 正江	日本女子大学
研究協力者	田辺 里枝子	日本女子大学

研究要旨

日本人の食事摂取基準（2010年版）において、カルシウムは妊娠・授乳期の付加量の必要がないとされている。妊娠・授乳期に女性の骨代謝動態は大きく変化するが、基本的にはカルシウムを付加しなくとも、妊娠前の状態に復帰すると言われているためである。しかしながら、もともとカルシウムやビタミンDなどの摂取量が低い日本女性において、このような回復傾向が見られるかは確認されていない。本研究では、池袋保健所における、乳児健診・3歳児健診受診者の母親に対する、超音波骨密度測定と栄養摂取および妊娠・出産状況調査を実施し、出産後の骨量と栄養摂取状況や妊娠・出産などとの関連を調査分析し、現在の妊婦・授乳婦に対する食事摂取基準が適切かどうかを検証することを目的とした。2011年7月より、池袋保健所管内の、妊婦・授乳婦で保健所での健診等受診者に参加を呼びかけ、2012年6月末までに504名の参加者を得た。分析の結果、踵骨骨量やカルシウム・鉄の摂取量がやや低いこと、また、BMI、運動習慣、カルシウム摂取量と、スティフネス値に関連があることが示された。出産後の骨量回復や、将来の骨粗鬆症予防のために重要な、生活習慣や栄養摂取について、より一層の普及啓発が必要であると考えられた。

A. 目的

日本人の食事摂取基準（2010年版）では、新たにライフステージの章が設けられ、乳幼児、妊婦・授乳婦、および高齢者についての基準設定にあたっての根拠や、活用にあたっての注意点などがまとめられた。

妊婦・授乳婦については、特に妊娠期の葉酸、鉄、カルシウムの付加量が適切かどうか、

また実際の日本人妊婦・授乳婦の栄養状態はどうか、といった部分に検討が必要であると考えられた。

妊娠・授乳期に女性の骨代謝動態は大きく変化するが、基本的には栄養必要量などを十分に摂取しておれば妊娠前の状態に復帰する、と言われている。しかしながら、もともとカルシウムやビタミンDなどの摂取量が低い日

本女性において、このような回復傾向が見られるかは確認されていない。したがって、現在の妊娠・授乳期の各栄養素摂取量が適当かどうかについても、明らかな日本人でのエビデンスは存在しない。

以上のような事を踏まえ、本研究では、池袋保健所における、乳児健診・3歳児健診受診者の母親に対する、超音波骨密度測定と栄養摂取および妊娠・出産状況調査を実施した。

本研究では、これらの調査により、将来の骨粗鬆症予防も含めた女性の骨の健康を保つために、妊産婦に対する現在の食事摂取基準が適切であるかどうかを検討することを目的とした。

B. 方法

出産後3か月（授乳期）、出産後3年の女性の、骨密度（超音波・DXA）と、栄養摂取状況を、池袋保健所における、乳児健診・3歳児健診を利用して、横断的・縦断的に調査する。

対象者の募集：池袋保健所で実施されている、若年女性骨密度健診、母子手帳交付、妊婦教室、妊婦健診、乳児健診、3歳児健診の時点で、本研究に関するパンフレットを配布し、参加者を募集した。

1. 骨密度測定

超音波法（A-1000InSight）による踵の骨量（スティフネス値）

2. 栄養調査

上西らの開発したカルシウム・ビタミンDなど骨代謝関連栄養素の摂取量を推定するための食事摂取頻度調査

3. 問診

アンケートによる産科婦人科既往歴、月経状況、授乳状況、サプリメントや薬剤の服用、基本的な生活習慣（食事、運動、飲酒、喫煙）

などの把握

なお、本研究は日本女子大学食物学科栄養学研究室五関正江教授および研究室メンバーとの共同研究である。

C. 結果

調査は、2011年7月から開始した。2012年6月末現在で、504名の参加を得た。参加者の詳細を表1に示す。

調査については、現在も継続中であるが、2012年6月末までの調査結果を以下に述べる。

1. 参加者の基本的特性

年齢は乳児健診・3歳児健診受診者とも、平均で30歳を越えていたが、乳児健診受診者の方が若年であった。身長・体重・BMI等には差がなかった（表1）。

2. 超音波骨密度調査

踵のスティフネス値は、乳児健診より3歳時健診受診者が平均ではわずかに高値であったが、有意な差はなかった（表1）。また若年成人女性の平均と比べると、およそ93~94%程度でありやや低い値であった。

3. 妊娠・出産状況等調査

月経については、乳児健診受診者はまだ出産直後であり、授乳中のものも多く8割以上が、出産後再開していなかった。乳児の栄養法については、乳児健診受診者で主に母乳という回答が多かったが、これはまだ出産後間もないため、今後栄養法が変化していく可能性も考えねばならない。骨折歴には、乳児健診・3歳時健診受診者で差がなかった（表2）。

4. 生活習慣等調査

飲酒（アルコール摂取が0ではなかった者）は、乳児健診受診者では5%程度であったが、3歳児健診受診者では35%で見られ有意な差があった。喫煙習慣のある者は両群とも1%程度であった。また、運動習慣のある者も少

なく、両群とも 15%未満であった (表 2)。

5. 栄養摂取状況調査

食事摂取頻度調査より推定した、エネルギー、栄養素の摂取量を表 3 に示す。両群で有意な差は見られなかった。カルシウムの摂取量は平均で 500mg 未満、鉄も 8mg 未満とやや低い値が示された。EAR 未満の割合を見ると、乳児健診受診者でカルシウム 78.4%、鉄 48.4%、3 歳児健診受診者ではカルシウム 70.8%、鉄 78.3%と不足者が多い可能性が示された。

6. 生活習慣・体格・栄養摂取等の超音波骨密度に対する影響

スティフネス値の若年成人女性平均値に対する割合を、栄養調査や問診での項目で分類して比較解析したところ、乳児健診受診者では、BMI および乳児の栄養法でスティフネスに有意な差が見られた。BMI 値が大きいほどスティフネスが高く、乳児栄養は母乳が主の者が最もスティフネスが高かった。BMI については、有意差はなかったが、3 歳児健診受診者でも同様の傾向が見られた。3 歳児健診受診者では、運動習慣とカルシウム摂取量で、スティフネスに有意な差が見られた。運動習慣がある方が、またカルシウム摂取量が多い方が、スティフネスが高かった。乳児健診受診者でも、運動習慣とカルシウム摂取量については同様の傾向が見られた。(図 1)

D. 考察

現在、調査継続中であり、乳児健診受診者が 3 歳児健診受診時にどのような状況になっているか、縦断的な調査・分析も計画しているが、今回の分析では横断的な傾向を見た。

まず、踵骨のスティフネス値がやや低いことから、特に乳児健診受診者については、踵骨骨量が果たして回復するのか、継続的に追跡する必要があると考えられた。

体格に関しても、BMI 平均が 20 程度であることや、BMI がスティフネスに影響を与え

ていることが、本調査でも示唆されたところより、妊産婦のやせの防止が重要であることは、明らかである。

問診による生活習慣調査では、骨折経験者が 1/4 程度いることや、運動習慣がある者の少なさが目立ち、これまでの知見や本調査での分析から、将来の骨粗鬆症リスクの高い者が多いことが示された。乳児を主に母乳栄養で育てている母親の方が、スティフネスが高かったが、出産 3 か月での調査であり、ほとんどの者が母乳栄養中心であったことも考え合わせると、母乳栄養中心でない者に何らかの特徴 (リスク) が合併している可能性も考えられた。

栄養摂取については、これまでの知見と同様に、鉄とカルシウムの摂取不足者が多い可能性が示された。また、カルシウム摂取量がスティフネスに強い関連を示すことも確認された。若年成人平均に対する割合が、100%になるのは RDA 以上を摂取している群であり、EAR 未満摂取群の割合が高い現状は、授乳終了後の骨密度回復や、将来の骨粗鬆症に対して、非常にリスクが高い状態であり、早期の対策が重要であると考えられた。

今後の調査の継続・分析が必要不可欠であるが、本調査の結果は、これまでも実施されている若年女性や妊産婦に対する骨粗鬆症予防対策があまり浸透していない現れとも解釈できる。従って、現在の予防対策について理解を広げ実践に結びつくような、より強力な施策や推進運動が求められる。

E. 結論

池袋保健所における、乳児健診・3 歳児健診受診者の母親に対する、超音波骨密度測定と栄養摂取および妊娠・出産状況調査を実施したところ、踵骨骨量やカルシウム・鉄の摂取量がやや低いことが明らかとなった。また、BMI、運動習慣、カルシウム摂取量と、ステ