

令和6年度子ども家庭科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

分担研究報告書

遺伝子多型に対する葉酸必要量に関する研究

研究協力者 金高 有里（札幌保健医療大学保健医療学部）

研究協力者 和田 亘弘（札幌医科大学解剖学講座）

研究要旨

研究背景

妊娠前から妊娠期の母親に対する重要な栄養素として葉酸が挙げられる。妊娠初期に葉酸が不足すると、神経管閉鎖障害の発症リスクが高まることが報告されている。「日本人の食事摂取基準」においても、妊娠を計画している女性、妊娠の可能性のある女性および妊娠初期の妊婦は、通常の食品以外からの葉酸摂取について記載がある。

近年の研究から遺伝子多型によって葉酸の必要量が異なること、日本人の多くがもつ遺伝子多型では葉酸の利用効率が低い可能性があることが報告されており、日本人における葉酸の摂取量について見直しをかける必要性が論じられている。

これまでに、食品以外からの葉酸の過剰摂取による健康被害の報告がある。葉酸代謝にはビタミンB₁₂、コリン、ビタミンB₆などの栄養素も適切に摂取されることが必要であり、葉酸摂取量の推奨値を一律に挙げることについては慎重であるべきという議論も行われている。

そこで、本研究では、葉酸代謝の律速酵素であるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子多型によって葉酸の必要量が異なることに関する研究報告をまとめ、食品以外からの葉酸の過剰摂取による健康被害に関する研究報告をふくめ、上記を踏まえた近年の海外の葉酸摂取ガイドラインの現状にもとづき、遺伝子多型の存在も考慮した日本人における葉酸摂取を考察することを目的とする。

研究方法

遺伝子多型の存在も考慮した日本人における葉酸摂取の考察のための基礎資料としてのレビューを行う。主に、①遺伝子多型に対する葉酸必要量②妊娠期の至適葉酸摂取量（欠乏・過剰）を中心に、文献検索および結果のまとめに基づき、遺伝子多型における葉酸の摂取とその影響についての報告を整理し、「妊産婦のための葉酸摂取の必要性」を考察する。今後、普及啓発のための方法も検討する予定である。

研究の経過

MTHFR 遺伝子多型に対する葉酸摂取の効果を見た報告を国内外で調査し、まとめている。日本では MTHFR 遺伝子多型の割合が多い中、現在、国内における日本人を対象とした研究は少ない。葉酸の過不足による影響についても報告をまとめている。

考察

海外の報告を参照しつつ、人種として MTHFR 多型の多い日本人における摂取量とその過不足による影響を正しく評価をしていく必要がある。

A. 研究目的

妊娠前から妊娠期の母親に対しての栄養機能食品やサプリメントとして重要な位置付けとして認知されるものとして葉酸が挙げられる。葉酸は細胞増殖に必要な DNA 合成以外にも、ホモシステインからメチオニンへと代謝される過程に必要とされる。したがって胎児の細胞増殖が盛んな妊娠初期に葉酸が不足すると、神経管閉鎖障害の発症リスクが高まることが報告されている。我が国では、2000年に厚生労働省から神経管閉鎖障害のリスク低減のために、妊娠を計画している女性、妊娠の可能性のある女性は通常の食事からの摂取に加えて、1日 400 μg の葉酸を栄養補助食品から摂取することが望ましいと勧告された。厚生労働省による「日本人の食事摂取基準」においても、妊娠を計画している女性、妊娠の可能性のある女性及び妊娠初期の妊婦は、通常の食品以外からの葉酸（狭義の葉酸：プテロイルモノグルタミン酸）を 400 μg 摂取の推奨について記載がある¹⁾。

この背景の中、日本人における葉酸の摂取量について見直しをかける必要性が論じられている。その背景には、近年の研究から遺伝子多型によって葉酸の必要量が異なること²⁾、日本人の多くがもつ遺伝子多型では葉酸の利用効率が低い可能性がある³⁾ ことなどが報告されており、日本人の一部では神経管閉鎖障害のリスク低減のために妊娠初期に求められる葉酸の必要量が現行の葉酸摂取ガイドラインの元となった RCT 参加者と異なる可能性がある。また、食品から摂取できる葉酸と、サプリメント等の食品以外から摂取できる葉酸は代謝経路や利用効率が異なる¹⁾ため、通常の食事から摂取される葉酸の神経管閉鎖障害のリスク低減効果が明らかではないことが挙げられる。一方で、食品以外からの葉酸の過剰摂取による

健康被害に関する報告があること、DNA メチル化を行うために重要な One Carbon Metabolism において、葉酸回路を正しく動かすためには、葉酸のみならず、補酵素として使われるビタミン B₁₂を始めとして、コリンやビタミン B₆を始めとした栄養素も適切に摂取されることが必要である⁴⁾ため、葉酸摂取量の推奨値を一律に上げることについては慎重であるべきという議論も行われている。そこで、本研究では、遺伝子多型によって葉酸の必要量が異なることに関する研究報告をまとめる。さらに、食品以外からの葉酸の過剰摂取による健康被害に関する研究報告をふくめ、上記を踏まえた近年の海外の葉酸摂取ガイドラインの現状にもとづいて、遺伝子多型の存在も考慮した日本人における葉酸摂取について考察することを目的とする。

B. 研究方法

遺伝子多型の存在も考慮した日本人における葉酸摂取の考察のための基礎資料とすることを目的として、「MTHFR 変異体に対する葉酸補給ガイドラインの必要性」について科学的エビデンスを集め、レビューを行っている。レビューを実施している内容は以下の通りである。

- ・ 遺伝子多型に対する葉酸必要量
- ・ 妊娠期の至適葉酸摂取量（欠乏・過剰）

文献検索および結果のまとめに基づき、遺伝子多型における葉酸の摂取とその影響についての報告を整理し、「妊産婦のための葉酸摂取の必要性」を考察する。今後、普及啓発のための方法も検討する予定である。

（倫理面への配慮）

本研究は公開されている文献情報のみを用いた。

C. 研究結果

国内外の葉酸摂取についてガイドラインを調査し、MTHFR 遺伝子多型に対する葉酸摂取の影響について報告された文献を収集してリスト作成中である。MTHFR 遺伝子多型に対する葉酸摂取の効果を見た報告を国内外で調査し、まとめている。日本ではMTHFR 遺伝子多型の割合が多いという報告がある中で、国内における日本人を対象とした研究は少ない。

現在、国内外における葉酸の過不足による影響についても報告をまとめており、投稿予定である。

D. 考察

海外では食品への狭義の葉酸添加が義務化され、80 カ国以上が実施している。この背景の中、日本では義務化が行われていない。妊娠前から妊娠初期においては、付加的な狭義の葉酸摂取が推奨されている中、正しい摂取方法が浸透していない。このため、葉酸摂取について不足と過剰のリスクが混在している。

日本人における MTHFR 遺伝子多型に関する報告が少ない。そこで、現状としては海外の報告や国内外のガイドラインを参照しつつ、人種として MTHFR 多型の多い特徴を持つ日本人における摂取量とその過不足による影響を正しく評価をしていく必要性が考えられた。また同時に、実際の日本人の妊娠前から授乳婦における摂取量を調査し、具体的にどのような摂取を促すとよいかを整理し、葉酸摂取に関する指針・ガイドラインの再検討の必要性を考える必要がある。

E. 結論

人種として MTHFR 多型の多い特徴を持つ日本人における摂取量とその過不足による影響を正しく評価する必要性がある。

同時に、実際の日本人の妊娠前から授乳婦における摂取量を調査し、具体的にどのような摂取を促すとよいかの整理が今後必要である。

【参考文献】

- 1) 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 2020
- 2) 平岡 真実, 影山 光代, 百合本真弓ら, 葉酸代謝関連遺伝子多型に基づくデューラーメイド栄養学—さかど葉酸プロジェクト—ビタミン 83, 264-273
- 3) 香川靖雄, 遺伝子多型によるビタミンの不足と対策, Journal of Japanese Biochemical Society, 93(1):109-116, 2021
- 4) 金高有里, 中西美紗緒, 福岡秀興, One carbon metabolism と プリンピリミジン代謝からみた 妊娠中の葉酸サプリメント摂取の意義 ～過剰摂取の影響～, 日本女性栄養・代謝学会誌, 25(1), 34-35

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし