

ビタミンB12と葉酸と生活習慣病の関係について

研究協力者 竹中重雄¹

研究分担者 福渡努²

研究代表者 佐々木敏³

¹大阪公立大学大学院生活科学研究科

²滋賀県立大学人間文化学研究院

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

ビタミンB12(以下, B12)と葉酸が生活習慣病(心血管疾患, 糖尿病, 脂質異常症, 慢性腎疾患)の予防とそれらの重症化予防に寄与することを示す十分なエビデンスはない。一方で, それらは心血管疾患の発症リスク因子であるホモシステイン代謝に関与することから, その摂取が不十分であると血中ホモシステインレベルの増加に伴い心血管疾患の発症リスクが増加すると考えられる。従って, ホモシステインが関与する病態においては, それらの予防と重症化予防のため, それぞれのビタミンを十分量摂取することが望ましい。また, 糖尿病においては, それぞれの予防効果が十分に解明されておらず, 特に妊娠糖尿病における, それぞれの機能が十分に解明されていない。どちらの場合においても, B12と葉酸は協働的に機能していることから, それぞれの機能を評価するのではなく, 協働的機能性に立脚した相互的な評価が求められる。

A. 背景と目的

ビタミンB12(コバラミン, 以下, B12)は生体内においてメチルコバラミン(以下, メチルB12)とアデノシルコバラミン(以下, アデノシルB12)に変換され, それぞれメチオニン合成酵素, メチルマロニルCoAムターゼの補酵素として機能する。そのため, B12摂取の減少に伴い, それぞれの酵素活性が失われることから, 欠乏症としてホモシステイン症とメチルマロン酸症を発症する。その症状として, 末しょう神経障害や席図及び脳の白質障害, 巨赤芽球性貧血を呈する。そのため, 日本人の摂取基準(2020年版)において, 成人の推定平均必要量が $2.0\mu\text{g}/\text{日}$, 推奨量が1.2倍を乗じた $2.4\mu\text{g}/\text{日}$ とされた。

葉酸はプテロイルモノグルタミン酸であるが, この形状では自然界にはほとんど存

在せず, 人為的に合成されたものである。食品中では N^5 -メチルテトラヒドロ葉酸を主体とした種々の葉酸誘導体が複数存在し, それぞれがポリグルタミン酸型として存在する。そのため, 前者を「狭義の葉酸」, 後者を「食事性葉酸」と呼ぶ。生体内において葉酸はメチル基($C1$ 単位)を転移する酵素の補酵素として機能し, また, 核酸の合成にも関与する。葉酸の欠乏により, 巨赤芽球性貧血を呈するが, 症状からはB12の欠乏と区別ができない。また, 葉酸の不足によるホモシステイン症が認められる。また, 妊娠並びにその維持に葉酸が重要な役割を果たすことも示されている。日本人の摂取基準(2020年版)において, 推定平均必要量を $200\mu\text{g}/\text{日}$, 推奨量が1.2倍を乗じた $240\mu\text{g}/\text{日}$ とされた。また, 妊婦と授乳婦の付加量がそれぞれ $200\mu\text{g}/\text{日}$, 80μ

g/日、推奨量の付加量が 240 μ g/日と 100 μ g/日とされた。

葉酸と B12 共に C1 代謝に関与し、それぞれの欠乏によってアミノ酸代謝の異常から血液におけるホモシステインの蓄積が生じる。ホモシステインは酸化ストレスを与えることから、動脈硬化の要因となることが示唆されている。そのため、生活習慣病の予防という観点からは葉酸と B12 を同時に検討することが一般的になりつつある。

一方で、日本人の摂取基準（2020 年版）において、生活習慣病の発症予防という観点からそれぞれのビタミンの効果について検討されているが、共に特定の生活習慣病の予防に対して効果的であるとするに足る十分な科学的知見が得られていないとされている。ただ、葉酸の胎児神経管閉塞障害発症の予防に対する葉酸の効果は明確である。

本稿では日本人の摂取基準（2020 年版）の策定以降に発表された葉酸と B12 と生活習慣病に関する研究論文のレビューを実施し、その検証を行った。ただし、介入試験で用いられる葉酸と B12 用量が食事摂取基準の耐容上限に近いもしくはそれ以上となる薬理学的な使用である検討は除外した。また、一部の疾患においてはシステマティックレビューも考慮した。

B. 方法

データベースには PubMed を使用し、2018 年以降の論文を対象に 2024 年 3 月 28 日に文献検索を行った。生活習慣病として高血圧・心血管疾患 “hypertension or cardiovascular diseases”、糖尿病

“diabetes mellitus”、および脂質異常症 “dyslipidemias”、慢性腎疾患 “chronic renal disfunction” の 4 つを対象にした。検索語は基本文として、((folate or cobalamin)) AND (当該生活習慣病)とし、

フィルターに SPECIES を Humans、ARTICLE LANGUAGE を English に、2018 年以降に発表された論文を対象にした。抽出された文献のタイトルおよび要旨の内容を確認し、葉酸または B12 と生活習慣病の関係を解析した観察研究もしくは葉酸または B12 の介入である事を包含基準とし、in vitro 試験、マルチビタミンサプリメントを使用した研究、高用量ビタミン投与の介入試験もしくは症例報告を除外した。

C. 結果

C-1. 高血圧・心血管疾患

B12 と NHANES-linked National Death Index public access files に関する調査研究から、血中 B12 濃度と死亡に関する Cox PH モデルによるすべての死因と心血管疾患による死因では有意な差が認められない¹。女性のみを対象とした研究から高齢の女性において B12 とホモシステインが心血管疾患による死亡リスクの上昇に関与することが報告されている²。

葉酸は通常の摂取ではなくサプリメントとして介入することによって心血管疾患のリスクを低下させるとするメタアナリシスがある³。

さらには二つのビタミンが心疾患リスクを上昇させるホモシステイン代謝において共同的に作用することから両ビタミンの充足度と遺伝的背景を検証した報告からはホモシステインレベルを低減させるためには栄養的なサポートに加えて遺伝的な体質を考慮することの重要性を示唆する報告がある⁴。

C-2. 糖尿病

B12 と糖尿病に関する NHANES-linked National Death Index を用いた調査研究から、血中 B12 並びに食事性 B12 摂取と糖尿病による死因に有意な差がないことが示さ

れた⁵。

葉酸と糖尿病の関係では、2型糖尿病患者において葉酸のサプリメント摂取がインスリン感受性を改善とするメタアナリシスがある⁶。一方で、妊娠時において葉酸の摂取が推奨されており、多くの妊婦において高い葉酸レベルであるが、B12レベルが低いことが妊娠糖尿病の要因であることを示唆する報告がある⁷。また、葉酸とB12を2型糖尿病患者に投与したランダム化比較試験からはB12の摂取がインスリン抵抗性の改善に効果的であるとする報告がある⁸。

C-3. 脂質異常症

B12と葉酸を用いた脂質異常症の改善に関する適切な報告は認められなかった。

近年注目されているビーガンと称される完全菜食主義者のうち、健常なものに対するB12の投与はB12を補給することが示されたが、脂質成分への影響が認められなかった⁹。

C-4. 慢性腎炎

B12と葉酸共に慢性腎炎の改善に関する適切な報告は認められなかった。

D. 考察

B12と葉酸は生体においてC1代謝で共同的に作用することから、欠乏症も同様であるが、それぞれに異なる作用を有する部分もある。従って、それぞれに特徴的な機能と独立した機能が存在する。そのため、それぞれのビタミンの単独の摂取によって生活習慣病の予防や重症化予防ができる訳ではないことが自明である。従って、個々のビタミンの生活習慣病への効果を単独で評価した場合、その効果が低く、寧ろ、共同的に作用することを前提に検討することが必要である。特に心疾患リスク因子の一

つであるホモシステインとの関係性から生活習慣病への関与を検討することが求められる。そのため、心疾患リスクの低減のためにはそれぞれのビタミンが十分に摂取されることが重要であるとした報告が多数である。

一方で、糖尿病に対する効果については検討の余地がある。個々のビタミンを摂取させた場合の結果が必ずしも一致しない。特に妊娠糖尿病の予防においては、妊婦においては葉酸摂取が推奨されている状況から、体内が高葉酸、低B12となることが予見されることから、妊婦におけるB12栄養状態の評価、さらには葉酸とB12の相互作用の評価が求められる。

また、ホモシステインが上記の生活習慣病の発症と増悪化に関与することが予想されるが、B12と葉酸に加えて、ビタミンB6の栄養状態も同時に検討することが必要であろう。

加えて、妊婦における摂取を本項においては生活習慣病として取り扱ってはいないが、胎児神経管閉塞障害発症の予防における葉酸の機能性には十分な科学的エビデンスがある¹⁰。一方で、食品への狭義の葉酸添加が実施されている米国においては血液中に狭義の葉酸が検出されており、その生化学的影響、即ち、生活習慣病への影響が明らかではないことから、今後の研究の進展が期待される。

E. 結論

B12と葉酸は本稿において検討した個々の生活習慣病に対して予防または重症化予防効果を確認する科学的エビデンスは充分ではない。

B12と葉酸の協同的栄養機能に立脚した評価が求められる。

F. 健康危険情報

- なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし
- H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
- I. 参考文献
- 1) Wolffenbuttel et al. Relationship between serum B12 concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC Med.* 2020; 18: 307.
 - 2) Mendonça, et al. Elevated Total Homocysteine in All Participants and Plasma Vitamin B12 Concentrations in Women Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Very Old: The Newcastle 85+ Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; 73: 1258.
 - 3) Zamani, et al. The effects of folic acid supplementation on endothelial function in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 2023; 22: 12.
 - 4) Levy et al. Cardiovascular manifestations of intermediate and major hyperhomocysteinemia due to vitamin B12 and folate deficiency and/or inherited disorders of one-carbon metabolism: a 3.5-year retrospective cross-sectional study of consecutive patients. *Am J Clin Nutr.* 2021; 113: 1157.
 - 5) Wang et al. Cobalamin Intake and Related Biomarkers: Examining Associations with Mortality Risk Among Adults With Type 2 Diabetes in NHANES. *Diabetes Care.* 2022; 45: 276.
 - 6) Lind et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109: 29.
 - 7) Saravanan et al. Association of maternal vitamin B12 and folate levels in early pregnancy with gestational diabetes: a prospective UK cohort study (PRiDE study). *Diabetologia.* 2021; 64: 2170.
 - 8) Satapathy et al. Folic acid and vitamin B12 supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus: A multi-arm randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2020; 53: 102526.
 - 9) Lederer et al. Vitamin B12 Status Upon Short-Term Intervention with a Vegan Diet-A Randomized Controlled Trial in Healthy Participants. *Nutrients.* 2019; 11: 2815.
 - 10) Viswanathan et al. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2023; 330: 460.

表 1. The summary of reviewed articles on the relationship between vitamin B12 and/or folate and life-style related diseases in epidemiologic studies, Jan. 2018 to Dec. 2023.

Author, publish year	Study type	Study area	Participants, n	Age, year	Sex, % men	Evaluation	Outcome	Results	Ref.
Cerebral vascular disorders									
Wolffenbuttel, 2020	LS	USA	24,262	48	50.1	Serum B12	Mortality	Cox proportional Harzards Not significant Q1, < 140 pmol/l Q2, 140 – 300 pmol/l Q3, 300 – 700 pmol/l Q4, > 700 pmol/l	1
Mendonça, 2018	LS	Northeast England	752-766	85	32	tHcy Serum B12	Mortality	HR <148 pml/L 0.83 (0.65–1.08) 148-500 1.00 (ref) >500 1.41(1.02-1.95)	2
Wang, 2022	LS	USA	3,277	59.3	51.7	Serum B12 B12 supplements B12 intake from foods MMA	Mortality	HR, doubling of MMA, p = 0.025 B12 <400 pg/mL 1.25 (1.11-1.39) B12>400 pg/mL 1.72 (1.27-2.33) HR MMA B12 Low Low 1.00 (ref) Low High 0.95(0.75-1.28) 0.874 High Low 1.49(1.16-1.92) 0.003 High High 1.96(1.38-2.78) <0.001	5
Diabetes									
Satapathy, 2020	RCT	India	75	55	-	Biochemical parameters	Plasma insulin	HR plasma insulin changes A Folic acid -0.8 (-1.5-.0.1) 0.404 B: B12 -4.1(-6.9—1.2) <0.001 C: Folic acid+B12 -4.4(-6.7—2.8) <0.001 D: Standard treatment -0.1(-0.1—0.2) <0.001	8

LS, longitudinal study; RCT, Randomized control study;

