

---

**トピックス**

---

**葉酸摂取とメタボリックシンドローム****Folate intake and metabolic syndrome**

葉酸摂取量と神経管閉鎖障害 (NTDs) 発症リスクとの関係が明らかにされて以降、1998 年のアメリカ、カナダを皮切りに、世界各国で穀類への葉酸強化が義務付けられ、NTDs 発症率低下に効果をあげている。2021 年では 81 か国で葉酸強化政策がとられており、アメリカ大陸ではほとんどの国で実施されている一方、ヨーロッパ各国では自主的な葉酸強化はみられるが、強化の義務はすすんでいない。そうした中、2021 年 9 月、イギリスは小麦粉への葉酸強化義務づけの導入に踏み切った<sup>1)</sup>。イギリスに先駆けて葉酸強化政策を実施したニュージーランドでは、葉酸の安全性が 100% であることの証明は困難であるが、葉酸強化による有益性は有害なリスクより上回るとの見解をだしており<sup>2)</sup>、イギリスでも自主的な葉酸強化に対する規制や健康状態のモニタリングの実施などによって、こうした懸念に対処する考えを示した。Haggarty<sup>3)</sup> は、イギリスの葉酸強化決定を歓迎したコメントの中で、NTDs 発症リスクが高い可能性のある集団では、経済的な理由から食料入手や食事の質に不安を抱くものが多く、さらに COVID-19 感染症の蔓延によって状態が悪化する可能性に言及している。葉酸強化政策は公共の福祉の面からの有益性は高いといえよう。NTDs 以外の疾病や健康への影響については、ある種のがんとの関連など多くの研究がある。がんの発生率や死亡率に対して、葉酸強化に暴露される期間が 10 年程度の比較的短期での影響は明確な結論はでていないが、長期的には遺伝的要因を考慮すると、大腸がんの発生率増加、あるいは乳がんの発生率低下と弱いながらも関連する可能性が示されている。また心血管疾患リスク低下との関連も示唆されてきた。そのほか神経障害や認知症、糖尿病、妊娠中の母体や子どものアトピー、喘息、自閉症スペクトラムなども注目されているが、いずれも有益あるいは有害事象と葉酸の関連について結論がでていない。葉酸は妊娠期前後に注目されがちであるが、ここでは幅広い世代において重要である生活習慣病予防の観点から、葉酸摂取とメタボリックシ

ンドロームに関連した最近の報告について紹介する。

メタボリックシンドロームは内臓脂肪型肥満に加えて高血圧、脂質異常、高血糖などが重なった状態であり、動脈硬化性疾患の発症リスクが高い。葉酸サプリメント摂取とメタボリックシンドローム関連因子への影響について、Asbaghi ら<sup>4)</sup> は、血糖コントロールに注目したランダム化比較試験のシステマティックレビューとメタアナリシスをおこなった。最終的に 24 の研究から、空腹時血糖 (FBG)、空腹時血中インスリン値 (IRI)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR を評価項目として検討した結果、葉酸サプリメント摂取によって FBG、IRI および HOMA-IR が有意に低下することが示された。葉酸サプリメントの使用量を 5 mg/日以上と 5 mg/日未満で群分けした解析では、インスリン抵抗性の改善は葉酸サプリメントを 5 mg/日以上使用した群で効果が高かった。一方、HbA1c の有意な変化は認められなかったが、葉酸投与期間が HbA1c を評価するには短いことが考えられ、長期間投与した場合の検討が必要であるとした。さらに日常の食事からの葉酸摂取量がサプリメントの効果に関連している可能性にも言及している。解析対象とした 23 の研究のうち、ベースラインの血清葉酸濃度が、WHO のガイドラインにある基準値 13.5-43.5 nmol/L (6-20 ng/mL) の下限を下回っている、すなわち葉酸欠乏の可能性のある集団を対象とした研究は 9 つあった。血中葉酸濃度が提示されていない研究は 4 つあるが、いずれも葉酸摂取量の平均が 280 µg/日未満で米国の推奨量 400 µg/日を大きく下回っていた。このように解析対象とした研究の多くで被験者の葉酸栄養状態が低かったため、葉酸サプリメントの効果がみられたのかもしれない。血糖コントロール指標への影響は、葉酸補充による血中ホモステイン値の低下がメディエーターである可能性が推測された。しかし葉酸サプリメントの血糖コントロールに対する効果は極僅かにすぎないため、臨床への応用は限られる点を留意すべき、と述べている。

葉酸摂取量とメタボリックシンドロームの関係について、Wuら<sup>5)</sup>は米国民健康栄養調査(National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES)の結果を用いて検討した。2007-2014年の調査から20歳以上(n=8077)を対象として、メタボリックシンドローム群と対照群の摂取量の四分位とメタボリックシンドロームの指標の関連を調べたところ、葉酸摂取量が最も多い群(葉酸摂取量1057 µg/日以上)は最も低い群(葉酸摂取量377 µg/日未満)と比べてメタボリックシンドロームのオッズ比は、0.77(95%CI, 0.62-0.96)、HDL-コレステロール(HDL-C)低値のオッズ比は0.66(95%CI, 0.52-0.84)、腹部肥満のオッズ比は0.67(95%CI, 0.53-0.84)となりいずれも有意であった。さらに用量反応分析では、葉酸摂取量が100 µg増加するごとにメタボリックシンドロームのリスクが2%減少した(オッズ比: 0.98; 95%CI, 0.96-0.99)ことにより、葉酸摂取量が多いとメタボリックシンドロームのリスクが低下することが示唆された。この研究では葉酸以外のビタミンB群の摂取量との関連も検討しており、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ナイアシン、ビタミンB<sub>6</sub>摂取量が多いほどオッズ比は低くなった。これまでにB群ビタミンとメタボリックシンドロームの関連を検討した報告はほとんどみあたらない。これらのビタミンは代謝において相互的に関与していることから、網羅的に検討することは重要である。

葉酸の効果では、サプリメントに使用されている合成葉酸、すなわちプテロイルモノグルタミン酸と、天然型の食事性葉酸(プテロイルポリグルタミン酸)による違いはまだ検討の余地がある。Navarrete-Muñozら<sup>6)</sup>は、PREDIMED-Plus studyにおいて、葉酸摂取量とメタボリックシンドロームの関連を検討した。PREDIMED-Plus studyは心血管疾患の一次予防における地中海食の効果を検討する研究で、葉酸強化政策をとっていないスペインで実施されている。この研究の参加者からメタボリックシンドロームの高齢者を無作為抽出し、6633名を解析に用いた。BMI、ウエストヒップ比(W/H比)、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、血清HDL-C、血清TGからメタボリックシンドロームスコアを求めて標準化し、葉酸摂取量との関連性を評価した。その結果、葉酸摂取量が多いほどメタボリックシンドロームスコアが低く、空腹時血糖の低下とHDL-Cの増加と関連していることが示された。ただし葉酸摂取量の増加100 µg/日に対する血糖低下、あるいはHDL-C増加への効果はごくわずかであった。対象者の葉酸摂取量は、スペインの葉酸推奨量250 µg/日をこえている者が86%みられたが、葉酸摂取量五分位の最

上位は416 µg以上であり、Wuら<sup>5)</sup>NHANESの結果と比べて摂取量の範囲が狭いことを考慮する必要がある。葉酸強化を実施しているアメリカのNHANESでは葉酸摂取量のベースラインが高く、19歳以上の葉酸摂取量は763±7 µgDFEs(dietary folate equivalents, 食事性葉酸当量)である(NHANES 2011-2012)<sup>7)</sup>。

横断研究における葉酸とインスリン抵抗性の関連については、同じくNHANESの結果を検討した報告がある。Liら<sup>8)</sup>は2011-2012年のNHANESから、糖尿病に罹患していない成人1530人を対象として、血清葉酸値とインスリン抵抗性の関連を検討し、負の相関があることを明らかにした。血清葉酸値が25%増加すると、HOMA-IR、血中インスリン、G/I比(空腹時血糖/血中インスリン)の変化率はそれぞれ-3.06%(95%CI, -4.72, -1.37)、-2.77%(95%CI, -4.36, -1.77)、2.55%(95%CI, 0.93, 4.21)となり、HOMA-IR、血中インスリンの低下とG/I比の増加が示された。この研究は対象者が肥満者やメタボリックシンドロームではない点の特徴である。横断研究のため血清葉酸とインスリン抵抗性の因果関係を明らかにすることはできないが、この点が解明されれば、葉酸はNTDsの予防だけでなく、インスリン抵抗性の改善、ひいてはインスリン抵抗性を危険因子とする2型糖尿病や動脈硬化性疾患の予防に役立つ可能性がある。

葉酸がメタボリックシンドロームスコアと関連している生体機構はまだ明らかになっていないことが多いが、葉酸がNO生成を調節し血管内皮細胞の機能障害を改善することも分ってきた<sup>9)</sup>。今後、葉酸の機能とメタボリックシンドロームとの因果関係についてさらなる研究が進み、その結果として葉酸摂取の推奨が疾病の一次予防や健康増進につながることを期待する。

**Key words** :folate, folic acid, metabolic syndrome, diabetes

Department of Nutrition, Faculty of Health Care Sciences,  
Chiba Prefectural University of Health Sciences,  
2-10-2 Wakaba, Mihama-ku, Chiba 261-0014, Japan  
Mami Hiraoka  
千葉県立保健医療大学 健康科学部栄養学科  
平岡 真実

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2022.6.16 受付)

## 文 献

- 1) Department of Health and Social Care, UK Government (Sept 20, 2021) Folic acid added to flour to prevent spinal conditions in babies. <https://www.gov.uk/government/news/folic-acid-added-to-flour-to-prevent-spinal-conditions-in-babies> (2022-05-25)
- 2) Haggarty P (2021) UK introduces folic acid fortification of flour to prevent neural tube defects. *Lancet* **398**, 1199-1201
- 3) Office of the Prime Minister's Chief Science Advisor and the Royal Society Te Apārangi. (2018) The health benefits and risks of folic acid fortification of food. <https://dpmc.govt.nz/sites/default/files/2021-10/pmcsa-The-health-benefits-and-risks-of-folic-acid-fortification-of-food.pdf> (2022-05-24)
- 4) Asbaghi O, Ashtary-Larky D, Bagheri R, Moosavian SP, Olyaei HP, Nazarian B, Rezaei Kelishadi M, Wong A, Candow DG, Dutheil F, Suzuki K, Alavi Naeini A (2021) Folic acid supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* **13**, 2355. doi: 10.3390/nu13072355.
- 5) Wu Y, Li S, Wang W, Zhang D (2020) Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, niacin, vitamin B6, vitamin B12 and folate equivalent intakes with metabolic syndrome. *Int J Food Sci Nutr* **71**, 738-749. doi: 10.1080/09637486.2020.1719390
- 6) Navarrete-Muñoz EM, Vioque J, Toledo E, Oncina-Canovas A, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Fitó M, Romaguera D, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Martínez JA, Serra-Majem L, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Pintó X, Tur JA, López-Miranda J, Bueno-Cavanillas A, Matía-Martin P, Daimiel L, Sánchez VM, Vidal J, de Cos Blanco AI, Ros E, Díez-Espino J, Babio N, Fernandez-Carrion R, Castañer O, Colom A, Compañ-Gabucio L, Lete IS, Crespo-Oliva E, Abete I, Tomaino L, Casas R, Fernandez-Garcia JC, Santos-Lozano JM, Sarasa I, Gámez JM, Garcia-Rios JMA, Martín-Pelaez S, Ruiz-Canela M, Díaz-López A, Martínez-Lacruz R, Zomeño MD, Rayó E, Sellés CG, Canudas S, Goday A, García-de-la-Hera M (2021) Dietary folate intake and metabolic syndrome in participants of PREDIMED-Plus study: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* **60**, 1125-1136. doi: 10.1007/s00394-020-02364-4
- 7) Bailey RL, Fulgoni VL, Taylor CL, Pfeiffer CM, Thuppal SV, McCabe GP, Yetley EA (2017) Correspondence of folate dietary intake and biomarker data. *Am J Clin Nutr* **105**, 1336-1343. doi: 10.3945/ajcn.116.148775
- 8) Li J, Goh CE, Demmer RT, Whitcomb BW, Du P, Liu Z (2017) Association between serum folate and insulin resistance among U.S. nondiabetic adults. *Sci Rep* **7**, 9187. doi: 10.1038/s41598-017-09522-5
- 9) Taira J, Ogi T (2020) Nitric oxide modulation by folic acid fortification. *Antioxidants* **9**, 393-404. doi:10.3390/antiox905039