

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：22501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K11672

研究課題名（和文）葉酸関連遺伝子多型別栄養介入による健康づくり支援の有効性：開始15年目の追跡調査

研究課題名（英文）Effectiveness of nutritional interventions based on folate-related genetic polymorphisms to support health promotion;15-year follow-up study

研究代表者

福島 真実（FUKUSHIMA, Mami）

千葉県立保健医療大学・健康科学部・教授

研究者番号：30286885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：「さかど葉酸プロジェクト」参加者（2006～2018年度）756名を対象としたフォローアップ調査において、アンケート調査（n=468、回収率61.9%）より、遺伝子多型を覚えている者（43.4%）は、覚えていない者と比べて食生活改善の継続や葉酸摂取への意識が高いことがわかった。血液検査（n=110）より、血清葉酸濃度は初回から有意に上昇、一方ホモシステイン濃度の上昇も認められた。血中ヘモグロビンA1c、中性脂肪は有意差なく、糖尿病や脂質異常症のリスク低減につながっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

葉酸は穀類への強化が世界80か国以上で実施されており、胎児の神経管閉鎖障害（NTDs）や脳卒中の発症リスク低下や、認知症予防に対して効果をあげている。遺伝子多型による個人差も解消できる。しかし我が国では葉酸強化は実施されておらず、葉酸推奨量は240μg/日と欧米諸国の400μgより低い。本研究では、葉酸代謝の個人差、すなわち遺伝子多型に応じた栄養介入後、自身の遺伝子型を覚えている場合、食生活改善の継続や葉酸摂取に対する意識が高いことを示した。今後の個別化栄養の発展に寄与するものと思われる。

研究成果の概要（英文）：In a follow-up study of 756 participants in the Sakado Folate Project (2006-2018), a questionnaire survey (n=468, response rate 61.9%) showed that those who remembered their genetic polymorphism (43.4%) were more aware of continuing to improve their diet and taking folate than those who did not remember. Blood tests (n=110) showed that serum folate levels increased significantly from the first time, while homocysteine levels also increased. Blood HbA1c and triglycerides were not significantly different, suggesting that the trial may have led to a reduction in the risk of diabetes and dyslipidemia.

研究分野：応用栄養学

キーワード：葉酸 テーラーメイド栄養 個別化栄養 ホモシステイン 遺伝子多型 健康づくり

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病は、生活習慣病になりやすい体質(遺伝因子)の人が、生活習慣病になりやすい生活習慣(環境因子)に曝されることにより発症する「多因子疾患」である。これらの遺伝因子として多数の遺伝子多型の関与が明らかされてきた。遺伝子多型は環境因子の「栄養因子」、例えばビタミンやミネラルなどの栄養素の個人の必要量に影響を与える場合がある。しかし食事摂取基準の策定において、遺伝子多型による個人差は考慮されていない。そこで遺伝子の知見をもって個人差に応じた栄養を実践することで健康維持や疾病予防を行うこと、すなわちテーラーメイド栄養の実践が注目されるようになってきた。

栄養素の中でも葉酸は、遺伝子多型との関連が明確に説明できる典型的な栄養素である。葉酸欠乏症として古典的なものは巨赤芽球性貧血である。一方、軽度の葉酸摂取不足が続くと血中ホモシステイン(Hcy)の上昇を招く。高Hcy血は動脈硬化の独立した危険因子であり、冠動脈疾患、脳梗塞や認知症のリスクの上昇に繋がる。また、神経管閉鎖障害は妊娠初期の葉酸不足が発症リスクである。こうした疾病と葉酸代謝に関連した酵素や輸送体の遺伝子多型との関連について多くの研究があるが、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)C677T遺伝子多型は、葉酸栄養状態を左右する重要な多型である。MTHFR酵素活性がCC型に比べてCT型では約35%、TT型では70%低下するため、5-メチルテトラヒドロ葉酸の生成量が減少し、Hcyからメチオニンへの経路が阻害されて血中Hcy濃度が上昇する。TT型における虚血性心疾患や脳梗塞のリスクはCC型やCT型より高い。この多型頻度は人種や地域によって異なるが、日本人のTT型頻度は約15%である。

我々は、健常者、認知症高齢者、妊婦などを対象に葉酸摂取状況と血中濃度および代謝関連遺伝子多型を解析し、TT型では葉酸を推奨量(240 μ g)以上摂取していても、血中葉酸値は低く、血中tHcy値は高いことを明らかにし¹⁾、遺伝子間の格差は100名をこえる被験者を対象にビタミン負荷試験を実施した結果、葉酸400 μ g補給で解消できることを示した²⁾。葉酸摂取の増加により血中Hcy濃度の上昇を抑えて、動脈硬化を起因とした疾患の発症予防に対する効果の科学的根拠が蓄積されてきたことから、地域住民の健康づくり支援に、葉酸代謝遺伝子多型に基づくテーラーメイド栄養指導を取り入れた「さかど葉酸プロジェクト」(女子栄養大学・埼玉県坂戸市協働事業、主任研究者；香川靖雄教授(女子栄養大学))を遂行し、血清Hcy値の抑制に効果をあげてきた。ここでは、生活習慣病や認知症予防を目的として、野菜の摂取促進や食生活の改善を図ることによる葉酸摂取量の増加を基本方針とし、遺伝子型告知とともに栄養指導を行った。その結果、半年後にはいずれの遺伝子型においても同様に血清葉酸濃度は有意に増加し、Hcy濃度は有意に減少したが、特にTT型での変化量が大きく、医療費の抑制効果もみられた³⁾。さらに受講後の追跡調査によってTT型では介入効果の5年程度の中長期維持の可能性が示された。

欧米諸外国における葉酸推奨量は400 μ g設定が多く、また国際的に広く穀類への葉酸強化が行われており、結果、葉酸摂取量が増加して葉酸栄養状態に対する遺伝子多型の影響の有意性はほとんど見出せなくなっている。しかし日本ではいずれも実施されていない。したがって野菜の摂取や食生活改善による葉酸摂取を推進することで動脈硬化の危険因子であるホモシステインの血中濃度を低下させ、認知症や脳血管疾患等のリスク低減を図り、生活習慣病予防につながる活動は、非常に意義深い。しかし生活習慣の改善が一時的なもので継続性がなければ、疾病の予防効果は期待できない。血中Hcy値が15 μ mol/L以上であると、5年後の認知症発症頻度が25%高くなる。すなわち葉酸摂取によるHcy濃度の上昇抑制と生活習慣病の予防効果の検証には、5年以上の長期間の追跡調査が必要である。

2. 研究の目的

葉酸をキーワードとした食生活の改善による生活習慣病予防と健康づくりを目的とした、遺伝子多型別テーラーメイド栄養指導において、リスク遺伝子型のTT型対象者には、葉酸を推奨量の240 μ gを超える400 μ g摂取するよう勧めた結果、栄養指標の顕著な改善がみられ、遺伝子告知が行動変容の動機付けとして有効であることが示された。さらに生活習慣病予防への介入の有効性を検証するためには長期的な追跡調査が必要である。そこで、本研究では、テーラーメイド栄養指導を受けた「さかど葉酸プロジェクト」参加者(2006~2018年度)のべ1500人を対象として、生活習慣病予防における葉酸摂取とテーラーメイド栄養指導の有効性の検証を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

テーラーメイド栄養指導を受けた「さかど葉酸プロジェクト」参加者(2006~2015年度)を対象として、フォローアップ調査を行った。

(1) アンケート(郵送法)による調査

さかど葉酸プロジェクトフォローアップ調査の一環として、2006~2018年実施の「さかど葉酸プロジェクト」参加者で、栄養指導前後のデータが揃っている756名を対象に、2021年8月

に郵送による質問紙法で食と健康に関するアンケート調査を実施した。質問内容は、健康状態、食べ方や食事の様子、食習慣や食生活、活動等の様子、葉酸に関する遺伝子型、葉酸プロジェクトについて、全 26 問とした。

(2) フォローアップ講習会

アンケート調査で有効回答が得られた 468 人を対象として、講話、採血・採尿および食事調査、結果返却と食事・栄養アドバイスをプログラムとした大規模フォローアップ講習会（2022 年 8 月～10 月実施）への参加を募った。118 名から参加申し込みがあり最終的な受講者は 110 名（男性 19 名、女性 91 名）、年齢は 71.9±8.0 歳であった。

採血は午前中空腹時とし、同日に食事調査（自記式食事歴法質問票；DHQL）を実施した。血清葉酸、総ホモシステイン（Hcy）、ビタミン B12、その他一般生化学・血液学検査 28 項目について測定を SRL に依頼した。葉酸強化食品の摂取状況や服薬について、食習慣アンケートと聞き取りによる確認をして把握した。

(3) 統計解析

アンケート結果、血液検査、遺伝子多型、食事調査結果は以前受講した際のデータとつぎ合わせて解析をおこなった。アンケートによるカテゴリーの比較は χ^2 検定、血液検査値、栄養摂取量の連続変数は、正規分布に従わない場合が多いためノンパラメトリック法により解析した。多型間の比較は Kruskal-Wallis 検定を用いた。栄養指導前後の比較は Wilcoxon 検定を用い、いずれも有意水準は $p < 0.05$ とした。これらの統計処理は JMP 17.2 で行った。

4. 研究成果

食と健康に関するアンケート対象者 756 名のうち 468 人から有効回答が得られた（有効回収率 61.9%）。「この講座を受講したこと」をよかった、おおむねよかったとした者は 93.6%であった。葉酸に関する自分の遺伝子型を覚えている者は 43.4%（ $n=193$ ）で、覚えていない者と遺伝子型頻度に有意差はみられなかった（図 1）。遺伝子型を覚えている者（ $n=193$ ）では、日ごろから遺伝子型を意識している者（意識している、どちらかという意識している）は 52.8%であり、意識していない者との割合は、遺伝子多型による有意差はないものの、TT 型では意識している割合が CC 型や CT 型よりも高い傾向がみられた（図 2）。遺伝子型を知ってよかったと思う者は 96.9%、遺伝子型を知ることが食生活改善のきっかけとなった者が 81.9%であった。

食習慣や食生活に関する質問では（解析対象者 $n=406$ ）セミナー受講後食生活を改善し現在も続けている者は 44.3%、野菜を食べる量が増えた者は 50.5%、みどり色野菜を食べることを意識している者は 93.1%、葉酸摂取を意識している者は 82.5%であり、葉酸に対する意識が浸透していることがうかがわれた。また遺伝子型を覚えている場合、覚えていない者と比べて、食生活を改善している、野菜を食べる量が増えた、葉酸摂取を意識していると回答した割合がいずれも有意に高かった。以上の結果から、自身の遺伝子型を覚えている者は、TT 型に限らず食生活改善を継続している割合が高く、意識づけとしての遺伝子告知は有効であることが示唆された。

健康状態に関する質問では、「毎日の生活に満足している」者は、コロナ禍以前では 93%であったが、コロナ禍以降～現在（調査時）では、50%と大きく減少した。地域活動への参加や、週 1 回以上の外出、家族や友人とのつきあいにおいても、コロナ禍以降していない者の割合が増えており、社会的フレイルの増加が示唆された。したがって食生活においてもコロナ禍の影響がでている可能性を考慮する必要がある。

フォローアップ講習会参加者 110 名（男性 19 名、女性 91 名）の平均年齢は 71.9±8.0 歳、葉酸プロジェクト初回参加時は 63.5±8.0 歳であった。MTHFR C677T 多型の頻度は、CC 型 31.8%、CT 型 53.6%、TT 型 14.6%で偏りはみられなかった。血清葉酸濃度（中央値）は、初回 11.7 ng/mL からフォロー 14.7 ng/mL（ $p < 0.001$ ）と高値を示し有意差がみられた。食事からの葉酸摂取量は、初回 331 μ g/日、フォロー 341 μ g/日で有意差は認められなかったが、葉酸強化食品等の摂取は増加しており、葉酸強化米の使用者は 49 名であった。緑黄色野菜摂取量、野菜摂取量も初回とフォローで有意差はなかった。血清 Hcy 濃度は、初回 7.7 μ mol/L からフォロー 9.8 μ mol/L（ $p < 0.001$ ）と高くなった。遺伝子多型による有意差はなく、年齢および性差が大きく影響して

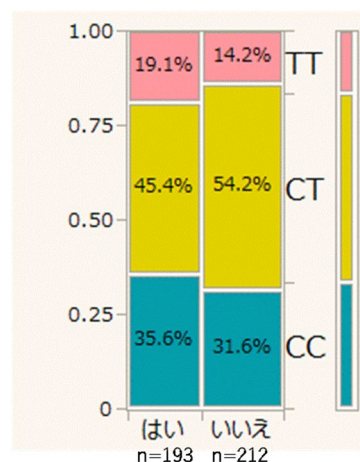


図 1 「自身の遺伝子多型を覚えているか」回答 (MTHFR多型別頻度)

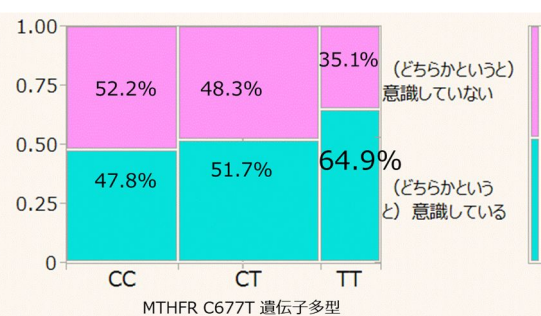


図 2 MTHFR C677T 遺伝子多型別 遺伝子型に対する日ごろの意識 (自身の遺伝子多型を覚えている者 $n=193$)

いることが示唆された。ヘモグロビン A1c、中性脂肪において初回とフォローで有意差はなく、HDL-コレステロール値は女性で増加がみられた ($p < 0.001$)。食塩摂取量は初回 11.1g/日からフォロー 10.2g/日 ($p < 0.001$) と減少した。

今回の結果から、遺伝子多型別テラーメイド栄養指導では、遺伝子型を覚えていることが食生活改善や継続への動機付けになる可能性が示された。食事からの葉酸摂取量の増加はみられなかったが、葉酸強化食品の利用により葉酸摂取を意識していることが血清葉酸濃度の上昇に繋がったといえる。一方、Hcy 濃度は初回より高い値となった。年齢が要因の一つであるため、同年代の介入なしの値と比較して評価する必要がある。生活習慣病予防の観点からは、疾患の罹患状況調査に至らなかった点が限界ではあるが、血中 HbA1c、中性脂肪が初回と有意差がないことから糖尿病、脂質異常症のリスク低減につながっている可能性が示唆された。継続して葉酸摂取推進の健康づくりにおける影響を検討する余地がある。

<引用文献>

- 1) Hiraoka M, Folate intake, serum folate, serum total homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in young Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 50: 238-245 (2004)
- 2) Hiraoka M, Kato K, Saito Y, Yasuda K, Kagawa Y. Gene-nutrient and gene-gene interactions of controlled folate intake by Japanese women. *Biochem Biophys Res Commun* 316: 1210-1216 (2004)
- 3) Kagawa Y, Hiraoka M, Kageyama M, Kontai Y, Yurimoto M, Nishijima C, Sakamoto K. Medical cost savings in Sakado City and worldwide achieved by preventing disease by folic acid fortification. *Congenit Anom (Kyoto)*. 57(5):157-165 (2017) doi: 10.1111/cga.12215

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 平岡真実、坂本香織、百合本真弓、香川靖雄	4. 巻 13
2. 論文標題 勤労男性における遺伝子多型別テーラーメイド栄養指導による血清葉酸、ホモシステイン濃度に対する影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 淑徳大学看護栄養学部紀要	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 平岡真実、坂本香織、百合本真弓、香川靖雄
2. 発表標題 葉酸栄養状態とメタボリックシンドローム関連指標
3. 学会等名 日本ビタミン学会第74回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平岡真実、坂本香織、金胎芳子、影山光代、百合本真弓、香川靖雄
2. 発表標題 中高齢者のホモシステイン、葉酸とビタミンD：認知症予防を目的とした栄養介入
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会，WEB大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平岡真実
2. 発表標題 葉酸不足は母子健康だけの問題ではない
3. 学会等名 第66回 日本栄養改善学会学術総会 共催シンポジウム4「ビタミン不足・欠乏の再考」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mami Hiraoka, Chiharu Nishijima, Kaori Sakamoto, Mitsuyo Kageyama, Yoshiko Kontai, Mayumi Yurimoto, and Yasuo Kagawa3)
2. 発表標題 Dietary folate intake in young women: Comparison between university students in the Department of Nutrition and other departments.
3. 学会等名 第59回日本先天異常学会学術集会, 13th World Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation CLEFT2019【合同開催】(国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	香川 靖雄 (KAGAWA Yasuo)		
研究協力者	坂本 香織 (SAKAMOTO Kaori)		
研究協力者	庄司 久美子 (SHOJI Kumiko)		
研究協力者	西島 千陽 (NISHIJIMA Chiharu)		
研究協力者	百合本 真弓 (YURIMOTO Mayumi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	金胎 芳子 (KONTAI Yoshiko)		
研究協力者	影山 光代 (KAGEYAMA Mitsuyo)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関