

分担課題：妊婦に対する葉酸とビタミンA適量摂取の教育方策

分担研究者：横浜市立大学 住吉好雄

研究協力者：お茶の水女子大学 五十嵐脩

要約：神経管欠損症の原因には、食事性因子と遺伝的な因子が関与しているとされている。また、欧米では以前より葉酸の摂取の少ないことが指摘され、葉酸の欠乏がその1因とされ、多くの先進国では現在妊娠の可能性のある全ての女性に対し、葉酸を強化した食品(0.4mg/日)の摂取を勧告している。更に、1度神経管欠損児を出生したことがある女性に対しては、4mg/日の摂取を勧告している。最近日本でも、新規食品については葉酸の食品成分表が公表された。その表を用いて葉酸の摂取量を推定しても1mg/日をとることは、まず不可能と考えられる。また、ビタミンAは日本の成人女子の栄養所要量が1,800IU(レチノールとして540 $\mu$ g)であり、妊娠後期にのみ、2,000IU(レチノールとして600 $\mu$ g)に増量されている。レチノールの催奇形性を考慮すれば、レチノールの妊娠初期(12週まで)における過剰摂取は、先天性異常を引き起こす可能性があるため、同時期におけるビタミンAの摂取はレチノールで1/2、 $\beta$ -カロテンで1/2とし、最高でも3,000IU程度までに留めたい。

見出し語：先天異常の予防、葉酸、ビタミンA、プロビタミンA、 $\beta$ -カロテン

緒言：これまでの研究でビタミンの内、ビタミンAと葉酸の摂取状況が先天異常児の誕生に関係していることが指摘されている。そこで、私は住吉班の1員として、葉酸については、食品中の葉酸の含有量、その調理による安定性、葉酸の栄養条件に影響する因子などを調査研究することとし、ビタミンAについてはこれまでに蓄積されている膨大な研究成果を調査研究すると共に、妊娠時のビタミンA摂取の在り方について、関係者と討論を行ない、1つの結論を得たので、報告する。

研究方法：ビタミンに関して最近までに出版された多数の学術書、当研究室でのデータ、関連するビタミンAについての研究者との討論などを踏まえて、検討した。葉酸は微生物法で測定した。

結果：1)葉酸との関係

葉酸は体内で炭素1原子からなる官能基の転移に関係する酵素の補酵素として作用している。神経系においては5-メチル-テトラヒドロ葉酸(THF)がプテロイルグルタミン酸よりも血中から脈絡膜叢を通過して効率よく脳に取り込まれるため脳内の葉酸量は比較的高い。しかし、その量は脳脊髄液中の葉酸濃度に依存しているために、食品からの摂取により変動する。また、胎児においても、母親の葉酸の栄養状態が直ちに反映される。脳脊髄液中の葉酸の飽和点は5ng/mlである。

葉酸と新生児の先天的な神経管欠損症の関係については、葉酸を含むビタミンなどの栄養補給を妊娠前に行なった場合に出生児における神経管の欠損症(二分脊椎と無脳症)の発生が著しく有意に減少したという無作為的な介入試験の成績で初めて説得力のある研究結果が示されたことによる<sup>1)</sup>。更に、もう1つの成果は妊娠前に大量の葉酸(4mg/日、アメリカの栄養所要量の10倍)を投与することで、過去において神経管欠損症の児を出生したことのある女性からの同様な障害をもった児の出生を防ぐことができたという臨床試験による<sup>2)</sup>。

なお、葉酸の拮抗剤としては次に挙げる薬剤が良く知られており、これらの薬剤の妊娠可能な時期の女性への投与は慎重にするべきであると共に、十分な葉酸の補給を同時に考慮すべきである。1).スルファサラジン(潰瘍性大腸炎の治療剤)、2).トリメトプリム(抗菌剤)、3).経口避妊薬、

4).ピリメタシン、5).トリアムテレン(アルコール肝硬変患者の利尿剤)、5).メトトレキセート(抗ガン剤及び乾癬処置剤)、6).神経精神効果剤のドーパ、7).その他抗癌剤など。なお、ドーパは葉酸の要求量を増大させるので、時として、葉酸欠乏を起こすことがある。

葉酸の脳内での代謝経路は図1に示す通りで、この代謝が阻害されると、葉酸の欠乏による障害が起きることになるし、欠乏すればこれらの代謝は進行しなくなる。

葉酸の栄養所要量は日本では策定されていない。これは今までの日本型の食生活では欠乏が起こりにくかったためである。1975年に公表されたカナダの国民栄養調査では、単に摂取量のみならず、血液の生化学的な検討も行なわれ、各種ビタミンの中で、葉酸の欠乏及び潜在的な欠乏が幅広く存在することが指摘されている<sup>3)</sup>。図2はこの時の調査結果で、若年層の女性で葉酸欠乏が高いことが分る。このような結果などに基づいて、葉酸の栄養所要量はアメリカを始めとして諸外国では成人女性について200~400 $\mu$ gの範囲に設定されている(FAOは200、表1)<sup>4)</sup>。また、葉酸についての最低の正常な血液濃度は13.5nmol/L(=6.0ng/ml)とされ<sup>5)</sup>、先に述べたカナダの調査では、5.0nmol/ml以上を正常範囲としている。また、重水素化した葉酸の誘導体をヒトに投与した研究では血清中の葉酸は約18日で最高値に達し、その半減期は19日であったという<sup>6)</sup>。このことは、葉酸の体内貯留性が低いことを意味し、毎日の摂取が欠かせないことを示している。従って、妊娠初期には特に葉酸の補給に注意を払う必要が高く、総合ビタミン剤などを利用することや特に高用量の補給が必要な時には4mg程度の補給を薬剤で行なうことが必要であろう。

さて、食品中の葉酸の含量は表2に示したが、これには最近発表された日本食品標準成分表の新規食品篇(五訂用)<sup>7)</sup>からの抜粋も含まれている。現在、五訂版の改訂作業が進められており、一般的な食品についての最新のデータを収載できなかった。従って、過去に発表されているデータもこの表には含まれている。このデータによれば、どのような食品でも100gについて500 $\mu$ g以上含む食品は存在しない。一般に、緑色の濃い緑葉野菜やオレンジジュース、卵などの含量が高いといえよう。これらの食品を十分に摂取すれば、1日の所要量を補給するのは困難ではないように思われる。しかし、葉酸の調理安定性を調べた結

1) 横浜市立大学産婦人科(Dept. of Obst.Gynec., Yokohama City Univ. School of Medicine)

2) お茶の水女子大学生活環境研究センター (Ochanomizu Univ. Inst. of Env. Science for Human Life.)

果、表3に示すように、全体的に調理に際して、50%近くが分解されるか、溶出して失われてしまう。このことは所要量を満たすためには、300 $\mu$ gとしても、生の食品の含量に直すと、600 $\mu$ gの摂取が必要ということになる。

## 2). ビタミンAとの関係

ビタミンAは食品からはレチノール(performed vitamin A)とプロビタミンAである $\beta$ -カロテンに代表されるカロテノイドの2つの形で摂取されている。ビタミンAは吸収に際して脂肪酸エステルの形で循環系に入り、肝臓にあるサテライト細胞に蓄えられ、必要に応じ、レチノール結合タンパク質とプレアルブミンと一緒に複合体を作り、標的臓器に輸送され、眼では視覚に、他の臓器では、生殖、全身作用などを現す。視覚と生殖作用を除くと、レチノールの作用はレチノイン酸(A酸)で代替される。このA酸は極めて毒性が高いビタミンAの活性本体であり、そのため、ヒトはレチノールの形で体内に保持し、必要に応じて輸送し、標的細胞内において、必要なA酸を作っているものと考えられている。また、ビタミンAの過剰摂取による害はレチノールにのみ認められ、プロビタミンAであるカロテノイドには認められていない。

ところで、日本人の成人女性の栄養所要量は、1,800 IU(レチノールとして540 $\mu$ g、これをレチノール等量という)で、妊娠後期にのみ2,000 IU(600 $\mu$ gレチノール等量)に増量されている。世界各国の成人女性の栄養所要量は表1に示す通りで、日本以外では2,500~2,640 IU(750~800 $\mu$ gレチノール等量)の国が大部分である。アメリカでは成人男子のビタミンA所要量は1,000 $\mu$ gレチノール等量とされ、5,000 IUと標記されている。これは $\beta$ -カロテンの利用効率1/3を考慮せず、食品からのレチノールと $\beta$ -カロテンの総摂取量を国際単位に換算したもので、レチノールで2,500 IU(750 $\mu$ gレチノール等量)、 $\beta$ -カロテンで2,500 IU(消化吸収率を1/3とすると、レチノール等量として250 $\mu$ g)であり、合算して5,000 IUとされている。従って、アメリカのビタミンA所要量はレチノール等量に基づいて、日本と比較されるべきである<sup>9)</sup>。

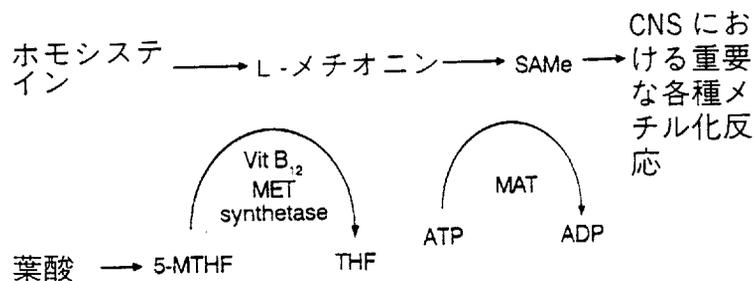
ところで、ビタミンA摂取の安全範囲は栄養所要量の最大5倍程度とされている<sup>9)</sup>。この数値は健康な普通の成人についてである。レチノールは妊娠初期においては催奇形性をもつことは、各種の動物実験やヒトでの研究結果<sup>10-12)</sup>で認められている。このような危険性を考慮すると、妊娠可能な時期の女性或いは妊娠を希望している女性に対しては、ビタミンAの摂取については慎重に対処することが必要となってくる。健康な成人における過剰症はレチノールの脂肪酸エステルによることが明らかであるが、胎児での作用は多分その代謝産物であり、細胞内作用の活性本体であるA酸(視覚と生殖を除く)に過剰な産生によるものであろう。A酸は遺伝子の発現を制御している化合物の1

つであり、発生中の胎児において過剰生産されると、催奇形性をしめすものと理解される。

このようなビタミンAの毒性を防ぐには、妊娠可能な女性については、ビタミンAの摂取量を3,000 IU以下とし、少なくとも毒性を全く示さない $\beta$ -カロテンからの摂取を1/2以上に高めることが望ましいといえよう。

## 文献

- 1). Czeizel, A. E.: Folic acid in the prevention of neural tube defects. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 2:4-16, 1995
- 2). Med. Res. Council Vit. Study Res. Group: Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 338:131-137, 1991
- 3). The Bureau of Nutritional Sciences, Department of National Health and Welfare: Nutrition Canada, Ontario Study, pp. 119-123, Tables 13.1-13.4, 1975
- 4). 厚生省保健医療局: 第5次改訂日本人の栄養所要量, 付表から抜粋したもの, 第一出版 (株), 1994
- 5). Selhub, J. & Rosenberg, I. H.: Folic acid, in "Present knowledge in nutrition" (Ed. by Ziegler, E. E. & Filer, L. J.), pp. 206-219, ILSI Press, 1996
- 6). 小橋昌裕: 葉酸, ビタミンの事典 (日本ビタミン学会編), pp. 283-298, 1996
- 7). 科学技術庁資源調査会: 5訂日本食品標準成分表-新規食品編-, 1997
- 8). 五十嵐脩: ビタミン所要量の歴史と現状, 栄養所要量・基準量と食生活ガイドライン (小林修平編) pp. 213-234, 建帛社, 1997
- 9). Gaby, S. K. & Bendich: Vitamin A, In "Vitamin intake and health" (Ed. by Gaby, S. K., Bendich, A., Singh, V. & Machlin, L.), pp. 17-27, 1991
- 10). Gudas, L. J.: Retinoids and vertebrate development, *J. Biol. Chem.*, 269, 15399-15402, 1994
- 11). Lamme, E. J et al.: Retinoic acid embryopathy. *New England J. Med.*, 313, 837-841, 1985
- 12). Oakley G. P. & Erickson, J. D.: Vitamin A and birth defects. *New England J. Med.*, 333, 1414-1415, 1995
- 13). DeLuca, L. M. & Rose, S. A.: Retinoic acid response elements as positive and negative regulators of the expression of the homeobox b-1 gene. *Nutr. Rev.* 54, 61-63, 1996



ADP: アデノシン二リン酸, ATP: アデノシン三リン酸, CNS: 中枢神経系, 5-MTHF: 5-メチルテトラヒドロ葉酸, MAT: メチオニンアデノシントランスフェラーゼ, SAMe: S-アデノシルメチオニン, THF: テトラヒドロ葉酸, Vit B<sub>12</sub> MET synthetase: ビタミン B<sub>12</sub> 依存性メチオニンシンセターゼ

図 1. 中枢神経系の代謝経路における葉酸の役割

表 1 日本及び諸外国における成人女性の葉酸、ビタミン A の栄養所要量

	葉酸 (μg)	I U	ビタミン A レチノール等量 (μg)
	日本	---	1,800
アメリカ	400	2,640	800
イギリス	300	2,500	750
ドイツ	400	3,000	1,000
カナダ	200	2,640	800
F A O	200	2,500	750
フランス	400	2,500	750

図2 カナダでのNutrition Surveyによる血清葉酸値の年齢変動  
(Nutrition Canadaによる)

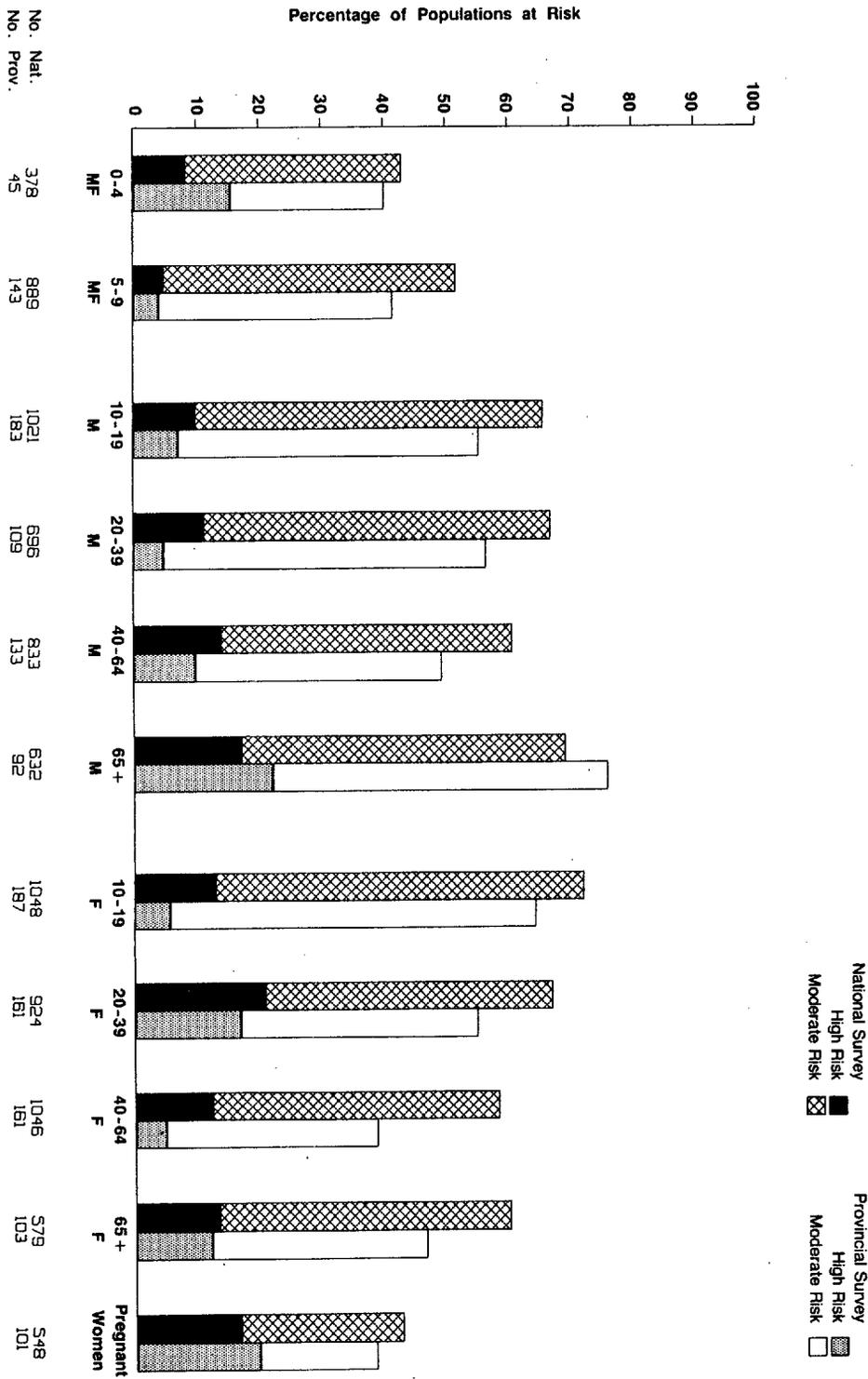


表2 食品中の葉酸の含量

1. 日本食品成分表の新規食品篇に記載されているもの（多い食品のみを示す）  
（可食部100g当り $\mu\text{g}$ ）

ひまわり（炒り）	280	納豆	110
ひよこまめ	100	べにばないんげん	140
イクラ	100	スモークレバー	310
卵（烏骨鶏）	100	とうみょう	150
ごごみ	150	かいわれ大根	95
大根の葉	130	なばな（西洋種）	240
茎にんにく	120	こねぎ	120
ふじまめ	120	モロヘイア	250
サニーレタス	120	レタス	110
なつめ	140	うすひらたけ	100

2. 諸外国のデータ（A.E.Czeizelに記載されていない食品について示す）<sup>13)</sup>

煮た牛肉	30	ローストチキン	70
揚げた鱈	160	茹で卵	300
茹でキャベツ	100	トマト	180
トマトジュース	100		

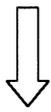
表3 葉酸の調理安定性

食品	調理法	安定性（残存率,%）	
		遊離型	結合型
キャベツ	煮る、5分間	32	54
ジャガイモ	煮る、5分間	50	92
米	煮る、15分間	--	10
肉類	煮る、15分間	<50	<50
その他の食品	調理する	27	55



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:神経管欠損症の原因には、食事性因子と遺伝的な因子が関与しているとされている。また、欧米では以前より葉酸の摂取の少ないことが指摘され、葉酸の欠乏がその1因とされ、多くの先進国では現在妊娠の可能性のある全ての女性に対し、葉酸を強化した食品(0.41mg/日)の摂取を勧告している。更に、1度神経管欠損児を出生したことがある女性に対しては、4mg/日の摂取を勧告している。最近日本でも、新規食品については葉酸の食品成分表が公表された。その表を用いて葉酸の摂取量を推定しても1mg/日をとることは、まず不可能と考えられる。また、ビタミンAは日本の成人女子の栄養所要量が1,800IU(レチノールとして540 $\mu$ g)であり、妊娠後期にのみ、2,000IU(レチノールとして600 $\mu$ g)に増量されている。レチノールの催奇形性を考慮すれば、レチノールの妊娠初期(12週まで)における過剰摂取は、先天性異常を引き起こす可能性があるため、同時期におけるビタミンAの摂取はレチノールで1/2、 $\beta$ -カロテンで1/2とし、最高でも3,000IU程度までに留めたい。