

シンポジウム 1 妊娠と栄養・代謝—妊娠中の適切な栄養管理をめざして—

(2) 妊娠女性・若年女性における葉酸栄養状況とその効果に関する研究

横浜市立大学附属市民総合医療センター母子医療センター準教授

石 川 浩 史

Folate Intake, Serum Folate, Serum Total Homocysteine Levels and
Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism in
Young Women and Pregnant Women of Japan

Hiroshi ISHIKAWA

Maternity and Neonate Center, Yokohama City University Medical Center, Yokohama

Key words : Folate · Homocysteine · Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) · Pregnancy

緒 言

葉酸はビタミンB群の一種であり、生体内ではDNA合成、細胞分裂に深く関与している。1991年にイギリスの研究グループが妊娠前からの葉酸の投与による神経管閉鎖障害(Neural tube defects, 以下NTDs)妊娠頻度の抑制に成功し¹⁾、これを受けて、1990年代にアメリカ・イギリスをはじめ欧米を中心とした各国で、若年女性に対する葉酸摂取勧告が各国政府によって通達されている。本邦においても、厚生省(当時)が2000年12月に「妊娠を計画している女性に関しては、神経管閉鎖障害の発症リスクを低減させるために、妊娠の1か月以上前から妊娠3か月までの間、葉酸をはじめその他のビタミンなどを多く含む栄養のバランスのとれた食事が必要であること。(中略)現状では食事由来の葉酸の利用効率が確定していないことや各個人の食生活によっては0.4mgの葉酸摂取が困難な場合もあること、最近の米国等の報告では神経管閉鎖障害の発症リスク低減に関しては、食事からの摂取に加え0.4mgの栄養補助食品からの葉酸摂取が勧告されていること等の理由から、当面、食品からの葉酸摂取に加えて、いわゆる栄養補助食品から1日0.4mgの葉酸を摂取すれば、神経管閉鎖障害の発症リスクが集団としてみた場合に低減することが期待できる旨情報提供を行うこと。」との見解を発表した²⁾。

この厚生省勧告の背景には、前述の国際的な流れの

他に、本邦においては二分脊椎が増加傾向をたどっていることがある。日本産婦人科医会が集計し国際先天異常監視機構(International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research=ICBDSR)に報告しているデータによれば、NTDsのうち無脳症の出生頻度(出生1万あたり)は1974~81年9.27から1997~2001年1.63と減少し、2002年の速報値は1.34であった。一方、二分脊椎の出生頻度(同)は1974~81年1.96から1997~2001年4.17と増加し、2002年の速報値は5.49であった³⁾。ほとんどの先進諸国では、無脳症・二分脊椎ともに1970年代から一貫して減少傾向にある。この減少傾向は出生前診断の普及だけでは説明できないし、葉酸摂取勧告の影響(そのほとんどは90年代に入ってからである)だけでも説明できない。一方、本邦における二分脊椎の増加傾向も、原因不明と言わざるを得ない。

そこで本研究では、NTDsの発生と血清葉酸濃度が相関するとの報告に基づき⁴⁾、妊娠予備軍としての非妊娠若年女性と、現に妊娠している妊娠中期の女性を対象に、血清葉酸濃度・血清総ホモシステイン(tHcy)濃度を測定し、同時に食事調査を行って食事からの葉酸摂取量を調査し、その相関について検討した。また、血清葉酸濃度に影響を与えるとされる⁵⁾遺伝的要素として、葉酸の代謝関連酵素であるmethylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)の遺伝子多型に着目し、代表的な一塩基多型である677番のC→T変異

(C677T)による格差の有無について検討した。さらに、葉酸含有サプリメントを一定期間内服し、その効果について検討した。また、妊娠女性を対象としたアンケート調査を行い、上記の旧厚生省勧告について知っているか、また実際に妊娠前から妊娠初期にかけて葉酸摂取状況について調べるとともに、その背景因子との関連についても検討した。

方 法

I) 非妊娠若年女性における血清葉酸・総ホモシステイン濃度と、食事からの葉酸摂取量・MTHFR C677T・サプリメント内服との関連に関する検討

18~29歳(21±1.6歳)の健康な女子大生ボランティア100名について、2週間の平常食の後、葉酸200μg含有の総合ビタミン剤を4週間連続で内服してもらい、4週間のwashout期間をおいた後、葉酸400μg含有の総合ビタミン剤を4週間内服してもらった。内服直前と内服終了前の3日間、それぞれ秤量記録法による食事調査を計4回行い、五訂日本標準食品成分表⁶⁾をもとに食事からの一日あたりの葉酸摂取量を推定した。平常食開始時と葉酸サプリメント内服前後に空腹時採血を行い、血清葉酸濃度をケミルミ ACS-葉酸II (バイエルメディカル)によるChemiluminescence immunoassay 法にて、血清 tHcy 濃度を HPLC 法にて⁷⁾、また全血から DNA を抽出し、MTHFR C677T を PCR-RFLP 法にて調べた。

実施にあたっては、当該施設における研究倫理委員会の審査・承認を得、また協力者にはあらかじめ研究の趣旨を口頭および文書にて説明し、書面による同意を得たうえで行った。

血清葉酸濃度・血清 tHcy 濃度は対数変換により正規分布となったため、統計学的検定は対数変換後の値にて t 検定を行い、有意水準 5% にて有意差ありと判定した。

II) 妊娠中期女性における血清葉酸・総ホモシステイン濃度と、食事からの葉酸摂取量・MTHFR C677T・サプリメント内服との関連に関する検討

妊娠中期女性ボランティア 53 名を対象とした。内訳は初産婦 33 名、経産婦 20 名である。年齢は 24~43 歳(32歳±4.1歳)であった。妊娠初期検査にて貧血を認める妊婦、明らかな合併症を伴う妊婦、妊娠初期から葉酸含有サプリメント類を使用している妊婦は除外した。妊娠 16 週前後から、葉酸 400μg 含有の総合ビタミン剤を 4 週間内服してもらった。内服開始時と終

了時にそれぞれ自記式食事歴法質問票 = DHQ⁷⁾(国立健康・栄養研究所・佐々木敏監修)を用いて過去 4 週間の食事内容を調査し、五訂日本標準食品成分表⁶⁾をもとに食事からの一日あたりの葉酸摂取量を推定した。平常食開始時と葉酸サプリメント内服前後に空腹時採血を行い、血清葉酸濃度を Chemiluminescence immunoassay 法にて、血清 tHcy 濃度を HPLC 法にて、また全血から DNA を抽出し、MTHFR C677T を PCR-RFLP 法にて調べた。

実施にあたっては、当該施設における研究倫理委員会の審査・承認を得、また協力者にはあらかじめ研究の趣旨を口頭および文書にて説明し、書面による同意を得たうえで行った。

血清葉酸濃度・血清 tHcy 濃度は正規分布ではなかったため、統計学的解析は Mann-Whitney の U 検定を行い、有意水準 5% にて有意差ありと判定した。

III) 妊娠女性に対する葉酸摂取勧告の認知度に関するアンケート調査

妊婦健診のため来院した妊娠 24~26 週の女性に自記式アンケート調査用紙を配布し回収した。回収率は 74.7% (198 名中 148 名)であった。質問項目は以下の通りである。

(ア) (当該医療施設名)におかかりになる前までに、「葉酸」という栄養素を知っていましたか。

(イ) 旧厚生省は 2000 年にこのようなコメントを発表しています。「妊娠を計画している女性は、妊娠の 1 カ月以上前から妊娠初期までの間、葉酸をはじめその他のビタミンなどを多く含む栄養のバランスのとれた食事が必要です。とくに葉酸については、通常の食事に加えて、いわゆる栄養補助食品(サプリメント)から 1 日 0.4mg の葉酸を摂取することが勧められます。」(当該医療施設名)におかかりになる前までに、このコメントについて知っていましたか。

(ウ) 妊娠前 1 カ月から妊娠に気づくまでの食生活についておうかがいします。(以下選択肢)通常の食事以外に葉酸はとらなかった、葉酸を意識してとっていた。(以下副選択肢)葉酸の錠剤、総合ビタミン剤・食品など、野菜で余分にとるようにした。

などであり、また年齢・職業・学歴・既往出産回数を尋ねた。また、「妊娠前からサプリメントを利用したこ

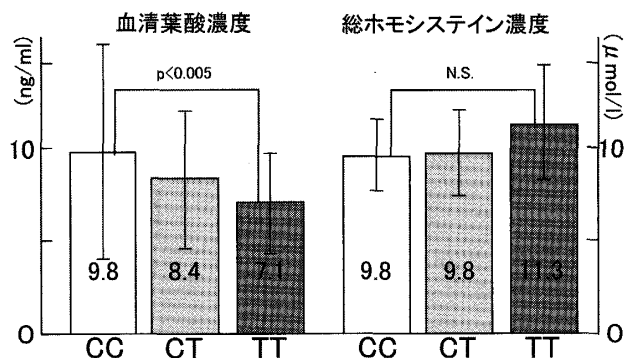


図1 血清葉酸・総ホモシステイン濃度と MTHFR C677T 多型 (非妊娠女性・葉酸サプリメント内服前)

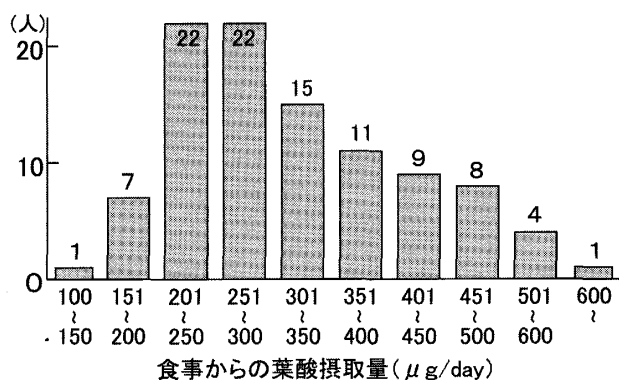


図2 食事からの葉酸摂取量の分布 (非妊娠女性・葉酸サプリメント内服前)

とがある(葉酸以外のものも含まれます)「不妊症・習慣流産の治療歴がある」「自然流産の経験がある」などの項目をあげ、該当するものがあればチェックをするように求めた。

統計学的解析はカイ二乗検定を用い、また多変量解析はロジスティック回帰分析を行った。有意水準 5% にて有意差ありと判定した。

結 果

I) 非妊娠若年女性における血清葉酸・総ホモシステイン濃度と、食事からの葉酸摂取量・MTHFR C677T・サプリメント内服との関連に関する検討

対象者のうち、MTHFR C677T の遺伝子多型は、CC homozygous は 36% (36 名), CT heterozygous は 47 名 (47%), TT homozygous は 17 名 (17%) という割合であった。

血清葉酸濃度は TT homozygous の女性において有意に低値であり、また tHcy 濃度は有意ではないが高い傾向を認めた(図1)。すなわち、MTHFR C677T

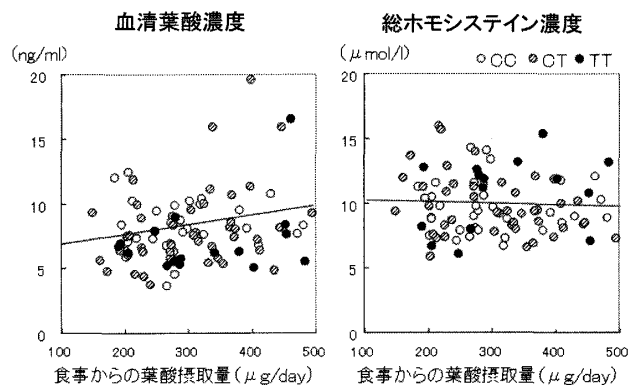


図3 食事からの葉酸摂取量と血清葉酸・総ホモシステイン濃度との相関 (非妊娠女性・葉酸サプリメント内服前)

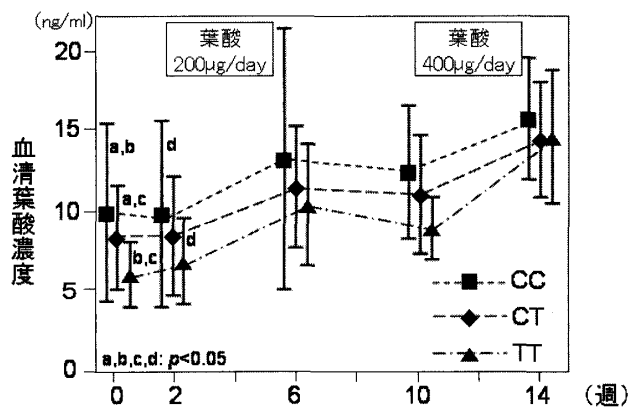


図4 葉酸サプリメントの内服による血清葉酸濃度の変化 (非妊娠女性)

の遺伝子多型による血清葉酸濃度の格差が明らかになった。

食事からの葉酸の平均摂取量は 316 μg であった。厚生労働省策定「日本人の食事摂取基準 2005 年版」⁹⁾ による非妊娠成人女性の葉酸の推定平均必要量=1 日 200 μg, 推奨量=1 日 240 μg を満たしている女性がほとんどであった(図2)。

食事からの葉酸の摂取量と、血清葉酸・tHcy 濃度との関係を調べた。どちらも相関は弱く、食事からの葉酸摂取量を増量させても血清葉酸濃度への影響はほとんどないことが示された(図3)。

葉酸含有サプリメントの内服により、血清葉酸濃度は有意に上昇した。MTHFR C677T の遺伝子多型別にみると、TT homozygous 女性においては内服前の血清葉酸濃度は有意に低値であったが、内服後には有意差が解消していた(図4)。すなわち、サプリメントによ

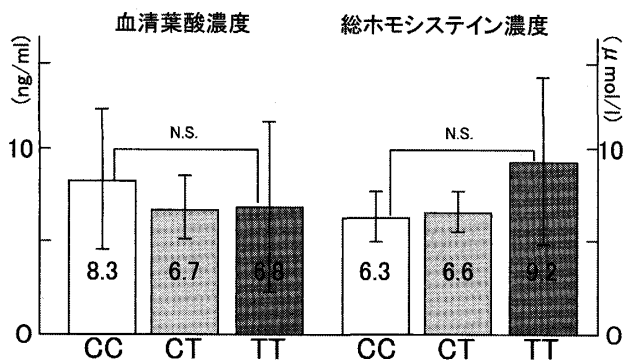


図5 血清葉酸・総ホモシステイン濃度と MTHFR C677T 多型 (妊娠中期女性・葉酸サプリメント内服前)

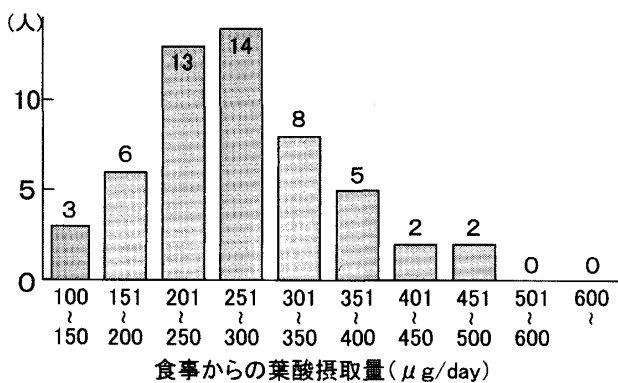


図6 食事からの葉酸摂取量の分布 (妊娠中期女性・葉酸サプリメント内服前)

り、遺伝子多型による血清葉酸濃度の格差解消効果が認められた。

Ⅱ) 妊娠中期女性における血清葉酸・総ホモシステイン濃度と、食事からの葉酸摂取量・MTHFR C677T・サプリメント内服との関連に関する検討

対象者のうち、MTHFR C677T の遺伝子多型は、CC homozygous は 17 名 (32%), CT heterozygous は 23 名 (43%), TT homozygous は 13 名 (25%) という割合であった。

血清葉酸濃度は CT heterozygous および TT homozygous の女性においてやや低い傾向を認めたが有意ではなかった。一方、tHcy 濃度は TT homozygous の女性において有意ではないが高い傾向を認めた (図 5)。

食事からの葉酸の平均摂取量は $275\mu\text{g}$ であった。「日本人の食事摂取基準 2005 年版」⁸⁾ による妊娠女性の葉酸の推定平均必要量 = 1 日 $370\mu\text{g}$ 、推奨量 = 1 日

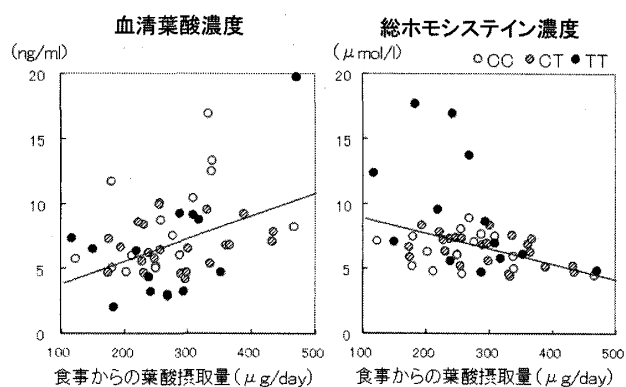


図7 食事からの葉酸摂取量と血清葉酸・総ホモシステイン濃度との相関 (妊娠中期女性・葉酸サプリメント内服前)

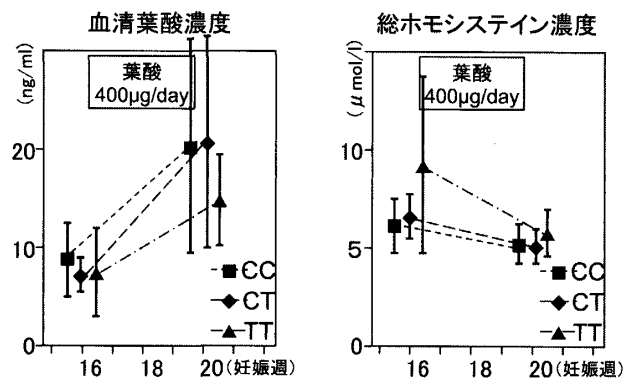


図8 葉酸サプリメントの内服による血清葉酸濃度の変化 (非妊娠女性)

$440\mu\text{g}$ を満たしていない妊娠女性が約 9 割を占めた (図 6)。

食事からの葉酸の摂取量と、血清葉酸・tHcy 濃度との関係を調べた。食事からの葉酸摂取量と血清葉酸濃度との間には、非妊娠女性よりも良好な相関を認めた (図 7)。すなわち、妊娠中期女性においては、食事からの葉酸摂取量を増量させることにより、血清葉酸濃度や tHcy 濃度の改善傾向が得られることが示された。

葉酸含有サプリメントの内服により、血清葉酸濃度は有意に上昇し、また tHcy 濃度は有意に減少した。MTHFR C677T の遺伝子多型別による有意差は認められなかった (図 8)。

Ⅲ) 妊娠女性に対する葉酸摂取勧告の認知度に関するアンケート調査

「(当該医療施設名)におかかりになる前までに、「葉酸」という栄養素を知っていましたか」という問いに

表1 妊娠前からの葉酸サプリメント使用と背景因子

	妊娠前から葉酸 サプリメントを使用	サプリメント 非使用	
全体	13.5%	86.5%	
年齢：27歳以下	2.9%	97.1%	p < 0.05
学歴：中学・高校まで終了	10.0%	90.0%	n.s.
自然流産経験：なし	12.4%	87.6%	n.s.
不妊不育治療歴：なし	12.5%	87.5%	n.s.
サプリメント使用歴：なし	1.4%	98.6%	p < 0.001 *

*：多変量解析にて独立因子

対しては、「よく知っていた」「少しは知っていた」が合わせて73.0%を占め、「まったく知らなかった」は27.0%であった。

しかし「旧厚生省は2000年にこのようなコメントを発表しています。『(旧厚生省コメント要旨)』(当該医療施設名)におかかりになる前までに、このコメントについて知っていましたか」という問いに対して、「よく知っていた」「少しは知っていた」は合わせて48.0%と過半数に達せず、「まったく知らなかった」が52.0%を占めていた。

さらに「妊娠前1カ月から妊娠に気づくまでの食生活についておうかがいします」の選択肢から、「葉酸の錠剤」または「総合ビタミン剤・食品など」を選んだ者は13.5%であり、「通常の食事以外に葉酸はとらなかった」を選んだ者が83.1%を占めた。

「葉酸の錠剤」または「総合ビタミン剤・食品など」の選択肢を選んだ者(13.5% = 以下, 使用群)と、それ以外の者(86.5% = 以下, 非使用群)の2群に分類し、この2群に影響を与えた背景因子を検討した(表1)。年齢27歳以下の若年者においては使用群が2.9%と有意に低率であり、また「妊娠前からサプリメントを利用したことがある(葉酸以外のものも含みます)」にチェックをつけなかった者、すなわち妊娠前にサプリメント類を使用する習慣がなかった者において、使用群が1.4%と有意に低率であった。学歴・自然流産歴・不妊不育治療歴などは有意差を認めなかった。多変量解析では、妊娠前にサプリメント類を使用する習慣がなかった者のみが独立因子として抽出された。

考 察

葉酸がNTDs抑制に効果があることはすでに明白なエビデンスであるが、その効果は妊娠する前からの内服によってのみ得られる。すなわち若年女性が日常

から十分な葉酸を摂取していなければNTDs抑制にはならないのは自明の理である。本研究では、非妊娠若年女性の葉酸摂取状況と血清葉酸濃度について調査することによって、増加しつつある本邦のNTDs抑制の可能性を探ることとした。

その結果、MTHFR C677Tの遺伝子多型によって血清葉酸濃度に格差が生じていることが明らかになった。MTHFRには他にも数種類の遺伝子多型が知られているが、C677TのTT homozygous 女性は二分脊椎妊娠のハイリスクであるとの指摘がある¹⁰⁾。そもそも葉酸の不足がNTDsを引き起こすメカニズムについてはいまだ十分には解明されていないが、近年の動物実験の結果では、従来言われていたような高ホモシステイン血症の影響ではないとされており¹¹⁾、葉酸の欠乏が直接の影響を与えているとも考えられる。今回の結果から、とくにTT homozygous 女性の葉酸栄養状況の改善が必要であることが判明した。

食事調査の解析結果では、今回の非妊娠女性研究協力者の葉酸摂取量はおおむね満足すべき状況であった。しかし、食事調査から推定された葉酸摂取量と血清葉酸・tHcy濃度との間の相関は弱く、食事内容改善の努力は血清葉酸濃度の改善には結びつかないことが明らかになった。その一方で、葉酸含有サプリメントによる血清葉酸濃度の改善効果は確実であり、とくに基礎値の低いTT homozygous 女性に対する改善効果が高いことが注目される。

もともと葉酸には食品などに含まれるポリグルタミン酸型または蛋白結合型と、サプリメント類に使用されるモノグルタミン酸型とがあり、前者の吸収率は不良であることが知られている。一般食品による葉酸摂取努力が血中葉酸濃度の上昇にはつながらないことは他の研究でも明らかにされており¹²⁾、NTDs抑制

のためにはサプリメント類での摂取が不可欠であると考えられる。

しかしながら、今回のアンケート調査の結果では、妊娠前からの葉酸摂取を勧める旧厚生省のコメントを知識として知っていた者は「よく知っていた」「少しは知っていた」は合わせて48.0%にすぎず、また実際に「葉酸の錠剤」または「総合ビタミン剤・食品など」で積極的に葉酸を摂取していた者は13.5%にすぎないことが明らかになった。われわれは2002～2004年の厚生労働科学研究にてほぼ同様の調査を行っている¹³⁾。質問文が若干異なるので単純な比較はできないが、旧厚生省コメントに対して「よく知っていた」「少しは知っていた」は合わせて40.5%、実際に栄養補助食品などで葉酸を摂取していたのは4.3%であったことと比較すると、その普及は遅々として進んでいないことがわかる。

今回の調査で行った各種背景因子の検討では、妊娠前から葉酸をサプリメント類で摂取する頻度が有意に低かったのは、それ以前からサプリメント類(葉酸以外も含む)を使用する習慣のない女性であった。サプリメントブームといわれる時代にあっても、約半数の女性はサプリメント類に背を向け、そしてそのほとんどは、妊娠前から葉酸含有サプリメントを飲むことはしない、という実態が明らかになった。ここから推測されるのは、サプリメント類は「飲まない女性は飲まない」という現象である。今後、妊娠前葉酸サプリメントキャンペーンの規模を拡大したりやり方を変えたりしても、これら「飲まない女性」に対しては浸透しないのではないだろうか。

一方、器官形成期を過ぎての葉酸摂取には、当然のことながらNTDs抑制の効果はない。しかし、妊娠中期ないし末期の妊娠合併症に対する効果を期待して内服する妊娠女性は多く、またそれを勧める医師も少なくない。そこで、妊娠中期女性に対する検討を行ったところ、いくつかの点で非妊娠女性とは異なる点が認められた。

妊娠女性では血清葉酸・tHcy濃度とも、MTHFR C677Tの遺伝子多型による格差を認めなかった。一般に妊娠すると血液希釈の影響で血清葉酸¹⁴⁾・tHcy濃度¹⁵⁾とも低下するが、今回の結果が血液希釈の影響による格差の希釈なのか、サンプル数の問題なのか、あるいは妊娠によって格差が縮小する理由があるのかどうかについては不明である。

また、食事調査から推定された葉酸摂取量と血清葉酸・血清葉酸・tHcy濃度との間に、非妊娠女性よりも強い相関が得られた。妊娠中期以降の女性においてはポリグルタミン酸型または蛋白結合型の葉酸の吸収効率が非妊娠女性よりも良くなるような何らかのメカニズムが存在するのかもしれないが、今後の研究課題である。

今回の妊娠中期女性研究協力者の葉酸摂取量はほとんどが厚生労働省策定「日本人の食事摂取基準2005年版」¹⁹⁾による妊娠女性の推定平均必要量(370 μ g)や推奨量(440 μ g)に達していなかった。しかし血清葉酸・tHcy濃度でみる限り、食事からの葉酸摂取量が300 μ g以上であれば、極端な低葉酸・高tHcy濃度の者はいなかった。妊娠女性の葉酸必要量についても今後見直しが必要と考えられるが、少なくとも食事からの300 μ g以上の摂取が当面の目標であろうと考えられた。

もちろん葉酸含有サプリメントによる血清葉酸濃度の上昇・tHcy濃度の抑制は非妊娠女性同様に認められた。しかし、妊娠女性に関しては、妊婦健診などで食生活指導をする機会も多いことから、まず食生活指導による十分な葉酸の摂取を心がけることを優先的に考えてもよいと考えられる。ただし、つわりの時期などで明らかな葉酸欠乏が疑われる場合には、サプリメント類の活用も視野に入れるべきであろう。

もとより血清葉酸濃度の上昇・tHcy濃度の抑制が、妊娠中期以降の女性にとって何らかのメリットがあるのか否かは定かではない。妊娠高血圧症候群(PIH)・習慣流産・子宮内胎児発育遅延(IUGR)・早産・常位胎盤早期剥離などの産科疾患の患者の血中葉酸濃度が低値であったとの報告は数多くあるが、サプリメント類による介入研究でこれら産科疾患の発生頻度が低下したとのエビデンスはない¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし血管内皮細胞の酸化ストレスのマーカーと考えられるtHcy濃度の低下を認めたことなど、今後に向けて有用性を検討する価値はあると思われる。

総 括

本邦にて増加傾向にあるNTDsの抑制のためには、妊娠前の女性の、血中葉酸濃度の増加を図る必要がある。しかし、妊娠前の女性の食事内容を改善しても、血中葉酸濃度の増加にはつながらないことが明らかになった。すなわち、食事の改善によるNTDsの抑制は困難であると考えられた。

明らかに血中葉酸濃度を増加させるのは1日400 μg の葉酸含有サプリメントである。しかし、サプリメント類による葉酸摂取キャンペーンは、残念ながら本邦では成果をあげておらず、今後も浸透する可能性が低いのではないかと考えられる。

今後、政策としてNTDの抑制を図るのであれば、浸透の可能性の低いサプリメント類摂取キャンペーンに頼るよりも、アメリカやカナダで90年代から行われている食品への葉酸添加を検討すべきであろう。もちろん広範囲・強制的な食品への添加には、そのメリット・デメリットに関する国民的な理解と合意が不可欠であるが、いかなる結論になるにせよまず議論を開始すべき時期であると考ええる。同時に、消費者が葉酸強化食品を容易に入手できる環境作りが望まれる。

謝 辞

今回、発表の機会を与えていただきました第58回日本産科婦人科学会学術講演会会長・田中憲一先生、座長の労をおとりいただいた佐川典正先生・金山尚裕先生に厚く御礼申し上げます。また共同研究者として企画段階から解析・検討までご一緒した女子栄養大学の平岡真美先生、安田和人先生に深く感謝します。他にお世話になった研究指導者・共同研究者の方々は以下の通りです。

研究指導者

平原史樹(横浜市立大学医学部・産婦人科学教室教授)

住吉好雄(同客員教授)

高橋恒男(横浜市立大学附属市民総合医療センター・母子医療センター部長)

山中美智子(神奈川県立こども医療センター産婦人科部長)

共同研究者

奥田美加・春木 篤・武井美城・三原卓志・横田奈朋・梅津信子・八巻絢子・片山佳代・元木葉子・葉山智工・吉崎敦雄(横浜市立大学附属市民総合医療センター・母子医療センター医師)、中埜恵子(同外来助産師)、小川幸(大学院生)、大河内千鶴子(実験助手)、松山和子(医局秘書)

文 献

1. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131—137
2. 厚生省児童家庭局母子保健課長, 厚生省保健医療

局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室長通知「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について」児母第72号・健医地生発第78号・平成12年12月28日

3. The Annual Report of the ICBDSR 2004 (<http://www.icbd.org/>)
4. Daly LE, Kirke PN, Mollloy AM, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. *JAMA* 1995; 274: 1698—1702
5. Bailey LB, Gregory JF 3rd. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 1999; 129: 919—922
6. 科学技術庁(当時)資源調査会編. 五訂日本標準食品成分表. 東京: 大蔵省印刷局, 2000
7. 佐々木敏, 柳掘朗子. 自記式食事歴法の妥当性の検討. 第55回日本公衆衛生学会総会日本公衛誌 1996; 43: 809
8. Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW. Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. *Clin Chem* 1999; 45: 290—292
9. 厚生労働省策定. 日本人の食事摂取基準(2005年版). 東京: 第一出版
10. van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346: 1070—1071
11. Bennett GD, Vanwaes J, Moser K, Chaudoin T, Starr L, Rosenquist TH. Failure of homocysteine to induce neural tube defects in a mouse model. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006; 77: 89—94
12. Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996; 347: 657—659
13. 平原史樹, 他. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究・平成16年度研究報告書. 2005
14. Ek J, Magnus EM. Plasma and red blood cell folate during normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60: 247—251
15. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 660—664

16. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid : influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 71 : 1295S—1303S
17. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003 Jul ; 102 : 181—192

Abstract

Background

Folic acid is known to prevent neural-tube defects (NTDs), but the relation between serum folic acid levels and food intake is unclear. The object of this study is to quantify the relation between serum folic acid levels and food intakes before and after folic acid supplements, since such supplementation is not common among Japanese women.

Methods

We measured the serum folic acid and total homocysteine (tHcy) in non-pregnant young women ($n = 100$) and pregnant women ($n = 53$), before and after four weeks of supplementation with $400\mu\text{g}$ of folic acid. The dietary records were completed before and after the supplementation period. C677T mutations of the MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) gene were also analyzed.

Result

Among non-pregnant young women, folic acid levels were significantly lower ($p < 0.005$) in the TT homozygous group of C677T mutations, whereas no significant difference was seen among pregnant women. Pregnant women showed a positive correlation between folic acid intake and serum folic acid level. After supplementation with folic acid, the serum folic acid levels increased significantly, and tHcy levels decreased significantly in both groups.

Conclusion

Our study proved that supplementation with $400\mu\text{g}$ of folic acid is suitable to raise the serum level of folic acid in young women. The recommendation of the Ministry of Health, Labour and Welfare about the supplementation of folic acid needs to be spread among young Japanese women to the women who are planning to become pregnant in order to reduce the risk of NTDs. Further investigation and discussion is necessary on ways to ensure sufficient folic acid intake.
