

I . レクチャーシリーズ どうあるべきか21世紀の女性医療

3 . 葉酸代謝と先天異常

横浜市立大学医学部
産婦人科教授
平原 史樹

座長：名古屋市立大学教授
鈴木 薫

はじめに

葉酸はビタミン B 群の水溶性ビタミンのひとつであり、外来由来の栄養素として緑黄色野菜などから摂取することになる。古くより、葉酸は巨赤芽球形貧血の発症と深くかかわることが指摘され、生体内では赤血球の形成過程に必須な補酵素である。また、葉酸の欠乏は腸管障害、薬剤の服用時、また、妊娠、悪性腫瘍などの葉酸の需要増大時に生ずるとされている(表1)。近年になり、葉酸と先天異常とくに神経管閉鎖障害の発症との関連が指摘されている。本稿では、葉酸の代謝・役割と、その予防効果について記載する。

(表1) 葉酸欠乏

血清葉酸正常値 3 ~ 10ng/ml ・ 摂食障害 腸管吸収障害 ・ 薬剤 抗てんかん薬(カルバマゼピン(テグレトール)), パルプロ酸(デバケン) 避妊ピル・メトトレキサート ・ アルコール摂取 ・ 需要増大 妊娠, 貧血, がん

葉酸とその代謝

葉酸は自然の状態ではプテロイルポリグルタミン酸 (polypteroylpolyglutamic acid) として、3~7個のグルタミン酸が結合した形で食品中に存在し、経口摂取されると、小腸において、いくつかの加水分解酵素により、モノグルタミン酸型に分解され、さらにテトラヒドロ葉酸となり、その後、メチル化され、メチルテトラヒドロ葉酸となる。血漿中では主に、メチルテトラヒドロ葉酸として存在している。肝臓をはじめ、種々の臓器では、脱メチル化、グルタミン酸の結合などさまざまな存在形態をとり、ポリグルタミン酸型として存在することとなる。また、葉酸は主に胆汁、膵液中に排出され、腸肝循環し、一部は尿から排泄される。

葉酸はいずれにせよ、さまざまな段階をへて、プテロイルモノグルタミン酸 (pteroylmonoglutamic acid【PGA】)に変換され、このPGAが生物活性を示すことになる。こ

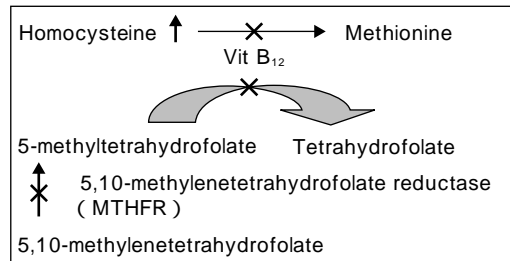
Folates and Birth Defects

Fumiki HIRAHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama

Key words : Folic acid · Birth defect prevention · Periconceptional supplementation

のPGAは体内でさらに代謝され、5-10メチレンテトラヒドロ葉酸となり、5-10メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)により還元され、5-メチルテトラヒドロ葉酸となり、ビタミンB12の補酵素的作用を借りてさらにテトラヒドロ葉酸になる(図1)。この過程でホモシスチンはメチオニンに変換されることとなる。このプロセスの律速段階を司る5-10メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(5-10 methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)はその異常が高ホモシスチン血症を来す原因になりうることから、臨床的に重要な酵素といえる(図1)。



(図1) MTHFR mutation Hyperhomocysteinemia

葉酸摂取量と血中濃度

第6次改訂栄養所要量によれば、成人の葉酸の1日所要量は200μgとされており、通常の食生活ではクリアされるものとされているが、妊娠時にはさらに200μgを上乗せし、1日400μgの摂取が推奨されている。

おもな食品中の葉酸含有量は第5訂日本食品標準成分表に詳しく掲載されているが、その主なものの含有量を表2に示す。また、葉酸は熱に弱く、加熱処理にて摂取するときには、特に注意が必要である(加熱により50%も減るとされている)。

一般の日本人における摂取状況の調査については、安田、平岡らの女子大生を対象にした食品摂取秤量調査があるが、平均値で1日184μgの葉酸がとられていると報告され、不足がちであることが指摘されている¹⁾。

生体内の葉酸レベルの測定評価については、葉酸摂取状況の反映としての、血中濃度と、それまでの摂取状況の蓄積の結果としての赤血球内葉酸濃度の二つの測定評価法が一般に用いられている。また、食品中の葉酸含有量の測定については、従来より微生物バイオアッセイ法が用いられてきたが、現在は、Chemiluminescence immunoassayをはじめとした、化学発光を応用した競合結合法による測定法が多く用いられている。また、葉酸の各誘導体等を正確に把握するためには、高速液体クロマトグラフィーが用いられ、分析に供されている。

葉酸欠乏とその病態

葉酸は外来性に摂取する以外、本来、体内に存在することはなく、また、体内での貯留も不安定のため、毎日補充しないと不足することが知られている。

葉酸の欠乏の原因としては、摂食障害 腸管障害(上部十二指腸, active transport mechanism)、一部の薬剤 抗てんかん薬、例 カルバマゼピン(テグレートール)、バルプロ酸(デパケン)、経口避妊ピルなどでも生じる。一方、妊娠、悪性腫瘍などの需要増大

(表2) 葉酸をとるには

	葉酸含有量(100gあたり)
緑黄野菜	200 ~ 300μg
野菜	70 ~ 100
豆類(大豆)	150
穀類(米)	150
きのこ	150

時などにおいても、相対的に葉酸欠乏が発生する。葉酸欠乏状態においては、前述したように、巨赤芽球性貧血が起こるが、そもそも葉酸はDNA合成、細胞分裂に深く関与しており、さらには葉酸の代謝酵素の変異により生じた葉酸代謝過程の異常は結果として、ホモシスチンの蓄積を来し、生体に病的異常を惹起しうることなどが推定されている。いずれにせよ、葉酸欠乏と関連性が報告されている異常・疾患としては、表3にまとめたが、神経管閉鎖障害等の先天異常をはじめとして、流産、妊娠中毒症などの生殖・妊娠異常、血栓症をはじめとする心血管異常、さらには悪性腫瘍とさまざまな病態との関連性がすでに指摘されている。とくに、先天異常発生との関与については、抗てんかん薬による葉酸欠乏と神経管閉鎖障害(無脳症、二分脊椎など)の発生が有意に多かったことから、従来よりその関連性が報告されていたが、今日にいたるまでその詳細な機序は不明である。葉酸の直接作用、葉酸受容体レベルでの異常、また、次項に述べる葉酸代謝関連酵素の異常などが推定されているが、諸外国では、すでにこれらの機序もふくめた基礎的な解析研究が進行しており、本邦では葉酸の摂取状況等の疫学的解析もふくめ、ようやく研究が着手された状況ではあるが、今後のさらなる研究の発展が注目されている。

(表3) 葉酸欠乏と関連性が報告されている異常・疾患

- ・先天異常 神経管閉鎖障害
(無脳症、二分脊椎、脳瘤)、
口唇口蓋裂、四肢形成障害、ダウン症
- ・流産、死産、妊娠中毒症、胎盤早期剥離、
胎児発育不全
- ・動脈硬化、心筋梗塞、血栓症、脳梗塞
- ・大腸がん、乳がん、白血病、子宮頸がん、卵巣がん

(表4)

MTHFR(メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素)
遺伝子変異
C677T, A1298C
A1762T, C1134G, G1768A, G358A
葉酸代謝異常、高ホモシスチン
DNA合成、メチル化、細胞増殖の異常

(表5) 葉酸による先天異常発生低減化の国際的動向

1981 ~
介入研究調査
観察研究調査
NTD 30 ~ 70%の減少率
有効の報告
1992 米国 CDCの葉酸推奨勧告
1998 米国穀類への葉酸添加指示

5-10メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子変異と高ホモシスチン血症

近年、5-10メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)の遺伝子変異による酵素活性障害が、さまざまな病態にかかわることが報告されてきた。すなわち、脳虚血性疾患、冠動脈への虚血性疾患等をはじめ、先天異常の発生過程においてもこの遺伝子変異の関与が示唆されている。MTHFR遺伝子変異に起因する酵素活性障害によって生じた高ホモシスチン血症がこの病態には関与していることが種々の報告で示唆されている²⁾。過剰なホモシスチンは活性酸素を生じせしめ、血管内皮細胞等に障害が生じると考えられている。また、これらの症例では、葉酸の投与により、血中ホモシスチンのレベルが低下することも証明されており、葉酸還元酵素障害、高ホモシスチン血症の一連の異常はこれらの病態にかかわるものと推測されている(表4)。

葉酸摂取による先天異常発生低減化の試み

1980年代初頭の報告を皮切りに、予防的な葉酸摂取により神経管閉鎖障害（無脳症、二分脊椎など）の発生を30～70%低減化する効果が示され、予防的葉酸の投与の試みが国際的にも大規模調査研究によりなされ、1981年より多数有効との報告がみられている³⁾(表5)。その結果、1992年には米国、英国で、ひきつづき、オランダ、ニュージーランド、中国、ノルウェー、南ア、カナダ、オーストラリアでも相次いで国の健康政策として葉酸摂取推進の方針がとられるに到った。さらに、米国では、一般の穀類に葉酸を添加することが1998年から義務付けられることになった。本邦では、厚生省が2000年12月に『妊娠を計画している女性に妊娠1カ月以上前から、妊娠3カ月まで、通常の食事摂取（おおむね200 μ gとられている）に加え葉酸400 μ gを栄養補助食品等から毎日摂取することで神経管閉鎖障害の発症リスクを集団として低減化することが期待できる』旨の情報提供するよう見解を発表した。

(表6) 葉酸による先天異常発生低減化

- ・妊娠計画女性を対象
- ・妊娠1カ月以上前～妊娠3カ月
食事のほかに毎日400 μ g
- ・神経管閉鎖障害発生の低減期待
- ・1,000 μ gをこえない
- ・他のビタミン、バランス、禁煙・禁酒
- ・神経管閉鎖障害児出産既往妊娠は医師の指導を

葉酸摂取推奨(表6)

前述したように、厚生(労働)省は、2000年12月28日に妊娠を計画している女性に妊娠1カ月以上前から、妊娠3カ月まで、通常の食事摂取に加え葉酸400 μ gを栄養補助食品等から毎日摂取することで神経管閉鎖障害の発症リスクを集団として低減化することが期待できる旨の情報提供するよう見解を発表した。このなかでの注意点として、1日1,000 μ gをこえないこと。他のビタミンも摂取し、バランスよい食事が必要であり、さらには禁煙、禁酒が不可欠であることも申し添えられている。さらには、神経管閉鎖障害児出産既往妊娠女性は医師の管理下での葉酸摂取を(1日4mgの服用推奨が背景にあるため)指摘している。現在市販されている葉酸は一般の薬局で手に入るが、葉酸含有のマルチビタミンでもその目的は達せられる。ちなみにおもな食品中の葉酸含有量は表2に示したとおりである。

《参考文献》

1. Hiraoka M. Nutritional status of vitamin A E C B1, B2, B6, nicotinic acid, B12, folate and beta-carotene in young women. J Nutrit Science Vitaminol 2001; 47: 20-27
2. Motulsky AG. Nutritional ecogenetics: Homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. Am J Hum Genet 1996; 58: 17-20
3. Berry RJ, Liz Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong LY, Gindler J, Hong SX, Correa A. Prevention of neural-tube defects with folic acid in china. N Eng J Med 1999; 341: 1485-1490