

## 葉酸代謝と認知症予防 日本人の遺伝子多型を踏まえた新たな1次予防の展開

巖崎達矢<sup>1)</sup> 廣渡祐史<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東松山医師会病院 臨床検査科  
埼玉県立大学 保健医療福祉学研究科

<sup>2)</sup>埼玉県立大学 保健医療福祉学科 健康開発学科  
検査技術科学専攻

### 1. 葉酸代謝と血中ホモシステインの認知症発症リスクとの関連

葉酸はビタミンB群の一種であり、DNA合成やメチル化反応に不可欠な1つの炭素を有する官能基を転移させる酵素の補酵素として機能する栄養素である。近年、葉酸と認知症発症リスクとの関連が疫学的に報告されており、その媒介因子として血中ホモシステイン濃度が注目されている。高ホモシステイン血症は血管内皮障害、酸化ストレス亢進、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体介在性神経毒性を惹起し、血管性認知症のみならずアルツハイマー病 (AD) の病態進展にも関与する可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。

### 2. 認知機能に対するビタミンB群補充試験の国際的知見

英国のオックスフォード周辺地区で認知症とは診断されていないが、記憶や認知に不安を感じている70歳以上の高齢者を対象に、葉酸・ビタミンB12・ビタミンB6併用投与を2年間行ったVITACOG試験では、介入群において血中ホモシステイン低下とともに脳萎縮速度の有意な抑制が報告されている<sup>2)</sup>。オランダのヘルダーラント地方の50~70歳の住民を対象に、ベースラインでホモシステイン値が高い対象者に葉酸投与を3年間行ったFACIT試験では、介入群において記憶機能および情報処理速度の改善が示された<sup>3)</sup>。一方、ビタミンB群の補充はホモシステインを確実に下げるものの、認知機能改善効果は一貫しないとのメタ解析も報告されている<sup>4)</sup>。これら研究結果の不一致は、研究された国や地域が異なることから、対象者の遺伝子多型の状況

が違うこと、また、食生活が異なるので栄養状態に違いが生じていることによると考えられる。そのため、画一的補充ではなく層別化戦略の必要性を示唆している。

### 3. MTHFR 遺伝子多型と葉酸代謝能の個体差

葉酸が代謝される過程では、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) が中心的役割を担う。メチル化された葉酸は、テトラヒドロ葉酸、さらに5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸となり、ここにMTHFRが作用しメチルテトラヒドロ葉酸が生成し、ホモシステインにメチル基を与えて、メチオニンへの代謝を進める。MTHFRには3つの遺伝子多型があり、その1つであるC677T多型では酵素活性がホモ接合体遺伝子型 (TT型) では約70%の低下を、ヘテロ型接合体遺伝子型 (CT型) では約30%低下していることで、メチルテトラヒドロ葉酸が減少し、ホモシステインが上昇する<sup>5)</sup>。日本人では、TT型は15.4%、CT型は45.6%、野性型 (CC型) は39.0%と、T alleleの頻度が欧米より比較的高いことが報告されている<sup>6)</sup>。

### 4. 葉酸摂取基準の国際比較と日本の課題

日本人の食事摂取基準 (2025年度版) における成人の葉酸推奨量は巨赤芽球性貧血予防を根拠として設定された240 $\mu$ g/日で、神経変性疾患の予防や遺伝子多型は考慮されていない。一方、国際的にはWHOの葉酸摂取基準は400 $\mu$ g/日を推奨しており、日本の約1.7倍高い水準である。米国では1998年より穀類製品への葉酸強化を義務化し、国民の血中ホモシステイン濃度低下や妊娠初期の葉酸不足が強く関連する神経管閉鎖障害の発症リスクが低減することが報告されている<sup>7,8)</sup>。超高齢化社会かつMTHFR多型が高頻度という遺伝的背景を有する日本においては、現行の「欠乏予防」を超えた機能的最適化の視点が求められるのではないかと。

## 5. 地域介入研究にみる遺伝子多型を考慮した 1次予防戦略の可能性

国内における葉酸の予防栄養学的評価の先進例として、埼玉県坂戸市が2006年から女子栄養大学と連携して地域住民を対象に葉酸摂取を400 $\mu$ g/日摂取を目標とする介入プロジェクトを食品企業と協働し実施している。本プロジェクトは参加者のMTHFR多型を調べることで、TT型保有者に対しての個別化栄養介入研究としての側面も持っている。MTHFR genotypeに関わらず葉酸摂取量・血清葉酸濃度・血中ホモシステイン濃度が改善し、TT型であっても長期にわたる良好な葉酸状態の維持が可能であることが報告された<sup>9)</sup>。坂戸市における地域介入研究は、地域集団の遺伝子多型という視点を導入することの重要性を示している。今後、認知症にとどまらず種々の疾患の1次予防戦略を構築する際には、各地域の遺伝的背景に加え、食文化をはじめとする各地域の生活習慣も考慮する必要がある。こうした包括的視点に立って介入戦略を検討し実施することは、より実効性の高い予防医学の実現につながり、1次予防全体の新たな展開を切り開く可能性があると考えられる。

### ■文献

- 1) Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease, *N Engl J Med*, **346**: 476-483, 2002.
- 2) Kacerova T, Yates AG, Dai J, Shepherd D, Pires E, de Jel S, et al.: Role of B vitamins in modulating homocysteine and metabolic pathways linked to brain atrophy: Metabolomics insights from the VITACOG trial, *Alzheimers Dement*, **21**: e70521, 2025.
- 3) Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al.: Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomized, double blind, controlled trial, *Lancet*, **369**: 208-216, 2007.
- 4) Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ, et al.: Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals, *Am J Clin Nutr*, **100**: 657-666, 2014.
- 5) Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al.: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, *Nat Genet*, **10**: 111-113, 1995.
- 6) Wakai K, Hamajima N, Okada R, Naito M, Morita E, Hishida A, et al.: Profile of participants and genotype distributions of 108 polymorphisms in a cross-sectional study of associations of genotypes with lifestyle and clinical factors: a project in the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study, *J Epidemiol*, **21**: 223-235, 2011.
- 7) Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations, *N Engl J Med*, **340**: 1449-1454, 1999.
- 8) Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects, *JAMA*, **285**: 2981-2986, 2001.
- 9) Kagawa Y, Hiraoka M, Kageyama M, Kontai Y, Yurimoto M, Nishijima C, et al.: Medical cost savings in Sakado City and worldwide achieved by preventing disease by folic acid fortification, *Congenit Anom (Kyoto)*, **57**: 157-165, 2017.

### キーワード

葉酸, ホモシステイン, MTHFR 遺伝子多型, 認知機能, 地域介入研究