

葉酸と学業成績, 障害児, 鬱病, 認知症

女子栄養大学 副学長 香川 靖雄

はじめに

教育の根底には健全な脳機能があり、葉酸が重要な役割を担っている。しかし、教育界には生徒の葉酸不足が学業成績を下げ、妊婦の葉酸欠乏が先天異常や自閉症の原因、中年の鬱病、高齢者の認知症の誘因であることは知られていない。葉酸は神経系の伝達物質と形態形成に特に必要なので、妊婦の葉酸推奨量は一般人の2倍の480 μg となっているが、国民健康栄養調査では僅か232 μg であり、WHOが定め、米国、中国はじめ多くの国が採用している国際妊婦推奨量の600 μg に比して極度に摂取量が低いため、海外では激減した二分脊椎症や無頭児が増加している。

不登校児14万人、引きこもり61万人をはじめ、厚生労働省患者調査によると、最近15年間に鬱病は2.5倍、認知症に至っては高齢化の影響もあって実に4.5倍に増加した。認知症の推定患者数は現在500

万人であるが、2025年675万人まで年々増加すると厚生労働省の研究班が報告している。これに対して米国では、全年齢で認知症患者は減少している^[1]。その一因は米国が1998年に葉酸を穀類に添加したためとされる^[1]。

1. 葉酸摂取量の減少と精神神経疾患の増加

国民健康・栄養調査によると、日本の各年齢で葉酸摂取量が年々減少し世界保健機構(WHO)が定めた国際葉酸推奨量400 μg を大きく下回り、日本の推奨量240 μg も若年層では下回っている(図1)^[1]。この国際基準を満たすために世界81ヶ国は、穀類に葉酸を添加することを義務づけて、先天障害児を激減させただけでなく^[2]、脳卒中^[3]、認知症^[4,5]も減少させた^[1]。葉酸の欠乏は脳を傷害する血清ホモシステインの濃度を上げ、軽度認知症からアルツハイマー認知症の頻度を増加させる(図2)^[5]。とくに今年、日本人の疫学で最も信頼の

図1 日本人の葉酸摂取量の年次推移(国民健康・栄養調査)

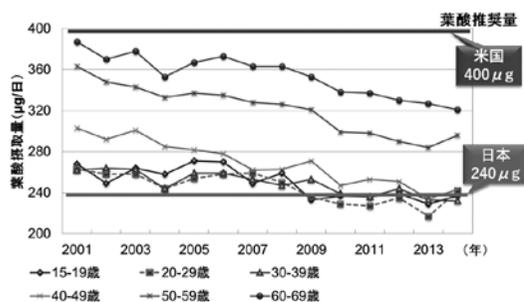
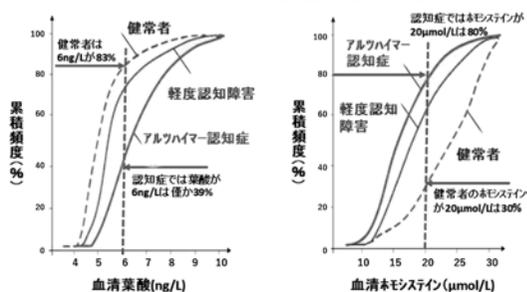
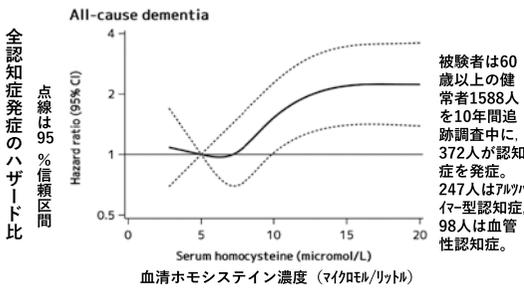


図2 認知症, 軽度認知症, 健常者の血清葉酸とホモシステインの累積濃度曲線(文献5)



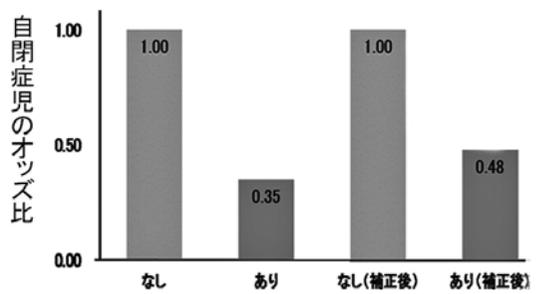
- [1] Kagawa Y, et al.: Medical cost savings in Sakado City and worldwide achieved by preventing disease by folic acid fortification. *Congenit Anom.* 57 (5) : 157-165. 2017.
- [2] Grosse SD, et al.: Retrospective assessment of cost savings from prevention : folic acid fortification and spina bifida in the U. S. *Am J Prev Med.* 50 (5 Suppl 1) : S74-80. 2016.
- [3] Yang Q, et al.: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation.* 113 : 1335-1343. 2006.
- [4] Agnew-Blais et al.: Folate, Vitamin B6 and Vitamin B12 Intake and Mild Cognitive Impairment and Probable Dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet.* 115 (2) : 231-41. 2015.
- [5] Ma F et al.: Plasma homocysteine and serum folate and vitamin B 12 levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : A case-control Study. *Nutrients.* 9 (7) : 725. 2017.

図3 日本人の血清ホモシステイン濃度増加による認知症発症のハザード比の増加 (文献6)



きる久山研究でも、認知症の発症のハザード比2.28の危険因子として血清ホモシステインが10年1,588人の追跡研究から立証された(図3)^[6]。無論、認知症は多くの要因で発症するために、心身の活動や他の栄養素も予防に必要である。認知症予防における葉酸摂取の有効性に否定的な研究の追跡期間は、平均1年未満と比較的短く、発症に数十年を要する認知症の予防効果を判定できない^[7]。しかし、結論として、多人数、長期追跡では有効性が確立されている^[1,4,7]。次に認知症の誘因となり教職員の最大の疾患である鬱病についても、詳しい総説で葉酸の欠乏、その結果のホモシステイン増加が原因の一つとされ、鬱病に対する葉酸800 μ g 毎日摂取が推奨されている^[8]。また、教育界の大きな負担となっているのが発達障害、自閉症である。葉酸不足で脳のシナプス形成が不十分となり、自閉症が葉酸を充足した対照の2倍も発症する(図4)^[9]。

図4 自閉症の妊娠時葉酸摂取による予防。図中「あり」は葉酸補充(文献9)

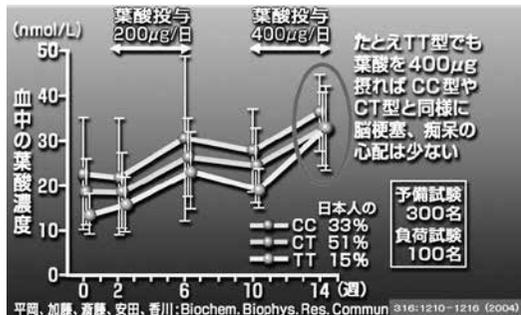


2. 発達障害や認知症を発症しやすい遺伝子多型と葉酸

同じような生活習慣、食事でも人体の設計図である遺伝子の僅かな違い(遺伝子多型)によって認知症のリスクが高まる。最も明確なのがアポリポタンパク質Eの $\epsilon 4$ 多型である^[8]。その遺伝子APOE(アポイー)には、 ϵ (イプシロン)2, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ の3種の多型があり、ヒトは父母から遺伝子を受け継ぐので、個人の持つ遺伝子型は $\epsilon 3/\epsilon 4$ のように2つ一組で構成される。最も認知症のリスクの高い $\epsilon 4/\epsilon 4$ は、最も普通な $\epsilon 3/\epsilon 3$ に較べて11.6倍も発症しやすく、安全な $\epsilon 2$ があれば0.6倍である。 $\epsilon 4$ を持っていてもDHA(ドコサヘキサエン酸)を含む魚介類を摂れば大幅に予防できる^[10]。その上、DHAを植物の α リノレン酸から合成する $\Delta 5$ 脂肪酸不飽和酵素の遺伝子(FADS1)のCC多型が日本人の15%を占め、これも認知症のリスクである^[11]。次に、認知症リスクとなる遺伝子多型が、葉酸の欠

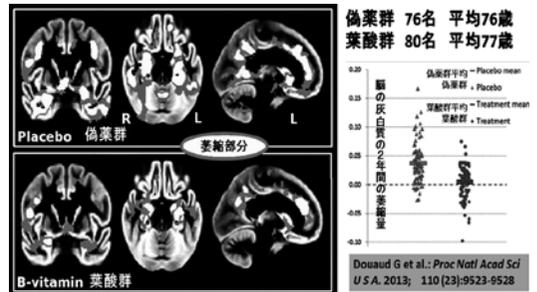
- [6] Chen S et al.: Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry 91 : 540-546, 2020.
- [7] Vlachos GS et al.: Dietary Interventions in Mild Cognitive Impairment and Dementia. Dialogues Clin Neurosci. 21 (1), 69-82. 2019.
- [8] Coppen A and Bolander-Gouaille C.: Treatment of Depression : Time to Consider Folic Acid and Vitamin B12. J Psychopharmacol 19 (1) : 59-65, 2005.
- [9] Suren P et al.: Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders of children. JAMA 309 : 575-577, 2017.
- [10] Patric RP et al.: Role of phosphatidylcholine-DHA in preventing APOE4-associated Alzheimer's disease. FASEB J. 33 (2), 1554-1564. 2019.
- [11] Horiguchi S, et al.: Associations Between a Fatty Acid Desaturase Gene Polymorphism and Blood Arachidonic Acid Compositions in Japanese Elderly. Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids 105, 9-14. 2016.
- [12] Hiraoka M, et al.: Gene-nutrient and gene-gene interactions of controlled folate intake by Japanese women. Biochem. Biophys. Res. Commun. 316 : 1210-1216. 2004.

図5 メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素多型と血清葉酸濃度に及ぼす葉酸摂取の効果 (文献12)



乏しやすいメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素の遺伝子 (*MTHFR*) の TT 多型で日本人の 17% を占める [12]。日本の推奨量 240 µg/日では血清葉酸が低く、有害な血清ホモシステインが高く、認知症に罹りやすい [12]。現在の推奨量は平均した推定必要量に 2 倍の標準偏差を加えて一律に決められているが、3 種の遺伝子型毎に真の必要量は異なるのである。これを具体例で見ると *MTHFR* の CC 型 (野生型ホモ)、CT 型 (ヘテロ)、TT 型 (変異型ホモ) の順序に血中葉酸濃度が高い (図 5) [12]。その結果、血管性認知症の原因である脳梗塞の頻度は、*MTHFR* の TT 型では CC 型の 3.5 倍も多いのである [13]。TT 多型に国際推奨量 400 µg を毎日与えると、CC 型と同様な血清葉酸濃度に上げ予防ができる (図 5) [12]。平成 30 (2018) 年の国民健康・栄養調査では、緑黄野菜 82.9 g、魚介類は 65.1 g と年々減少している。緑黄野菜の推奨摂取量は 120 g、魚介類は 100 g である。そのため葉酸と DHA の両者を摂取した時に認知機能の低下が予防できる [14]。

図6 脳の磁気共鳴画像による脳萎縮の葉酸投与群、対照群の差 (文献15)



3. 葉酸欠乏と脳障害の確証：脳画像とメンデルランダム解析

従来の因果関係を知る方法は無作為化対照試験である。無作為に被験者を 2 群に分け、実験群には葉酸食、その対照群には葉酸欠乏食を数十年摂取させれば判る。しかし、対照群に認知症を発症させることは倫理的に許されず、試験食の数十年継続も無理である。この問題を解決する方法は、

イ) 短時間でも厳密に葉酸欠乏による認知症発症を判定できる鋭敏な脳画像変化

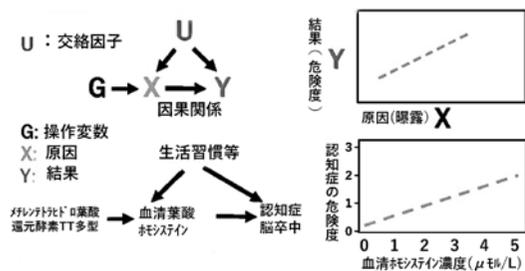
ロ) 遺伝子多型に基づくメンデルランダム解析

である。知能検査はバラツキが大きすぎ 1 年程度の変動は把握できないが、脳灰白質の萎縮を正確に測れる脳核磁気共鳴画像で葉酸の効果は明瞭である (図 6) [15]。アルツハイマー型認知症は、脳細胞を破壊する脳内アミロイド β 量を陽電子放射断層画像 (PET) で計測して判定する [16]。この PET 検査により、血清葉酸欠乏 (平均 6.2 ng/ml) が認知症に多いこと、*APOE4* がアミロイド β 陽性者に多いことも分かった [16]。

観察研究では低葉酸と認知能低下の相関関係は明瞭であるが (図 2) [5] (図 3) [6]、認知症で生活

[13] Morita H et al.: Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18 (9) : 1465-1469. 1998.
 [14] Oulhaj A et al.: Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 50 (2) : 547-557. 2016.
 [15] Douaud G et al.: Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 110 (23), 9523-9528. 2016.
 [16] Yoshinaga T et al.: Combined assessment of serum folate and hemoglobin as biomarkers of brain amyloid β accumulation. *PLoS One*, 12 (4), e0175854. 2017.

図7 血清葉酸と血清ホモシステインの認知症発症の因果関係を示すメンデルランダム解析法(文献18)

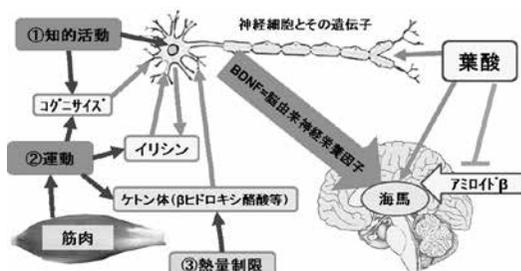


が乱れて血清葉酸が減ったのか、葉酸欠乏で認知症を発症したのかという因果関係は不明である。しかし、メンデルランダム化解析によって観察研究でも無作為化対照試験と同様に因果関係が確立できる(図7)。遺伝子多型が無作為に子孫に配分されるため、被験者が *MTHFR* の T 型か非 T 型かという操作変数 G は出生後の交絡因子(食習慣、運動等)(図7の U)とは無関係である。したがって T 型と非 T 型に分けて原因(ホモシステイン) X と結果(認知症発症) Y を調べ、高ホモシステインに曝露された脳が結果 Y として認知症を起こすことが決定された。小血管脳卒中は血管性認知症の原因であるが、メンデルランダム解析によって、葉酸欠乏との因果関係が確立された^[17]。さらに葉酸欠乏に由来する血清ホモシステイン曝露のメンデルランダム解析の結果、血漿ホモシステイン濃度とアルツハイマー型認知症のオッズ比は 3.37 (95% 信頼区間 = 1.90-5.95; p 値 = 2.9×10^{-5}) と確認された^[18]。

4. 神経細胞増殖に脳由来神経栄養因子と葉酸が必要

昔の教科書では、脳の神経細胞の増殖は若年期までで終わるので、教育の効果は中高年では限られると教えられてきた。しかし、高齢者の脳であっても脳由来神経栄養因子(BDNF)の影響のもとに海馬

図8 記憶の中枢である海馬の神経細胞の増殖に必要な脳由来神経栄養因子(BDNF)と葉酸、運動や学習(文献19, 20より作図)



などの神経細胞が増殖することは、神経細胞の DNA 合成で確立されたのである(図8)^[19]。これは教育界に大きな衝撃を与え、高齢者の教育可能性の根拠を与えた。そのためには、BDNFを図8の運動、知的活動等で増加することが必要である^[20]。葉酸は生命の基本である DNA の合成・調節・修復の補酵素となるため、脳の神経細胞が葉酸と BDNF によって増殖し、認知症や鬱病で失われた神経細胞を増殖させて補うのである^[19]。

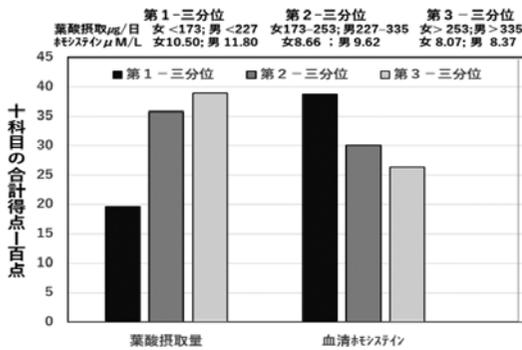
特に葉酸はメチル基を供給して神経伝達物質を合成するので、神経活動に不可欠である。細胞の成長の早い胎児は DNA 合成が急速なので、成人とほぼ同量の葉酸を必要とし、海苔、緑茶、緑葉、肝臓など細胞分裂の盛んな食品は大量の葉酸を含む。DNA は全細胞の活動の基本なので、葉酸欠乏は増殖の早い造血組織の貧血や胎児の二分脊椎症を起こし、慢性欠乏は脳卒中、心筋梗塞、認知症を起こす。

5. 葉酸による学業成績と認知機能の向上

教員と生徒の最大の関心は生徒の学業成績の向上である。脳も筋肉と同様に、全栄養素摂取量が十分でも学習と身体活動が学業成績向上や認知症予防に必要である^[20]。その上で神経細胞の増殖とシナプス形成に葉酸が大きな役割を果たしているのだから、葉酸不足の生徒は葉酸が充足した生徒よりも

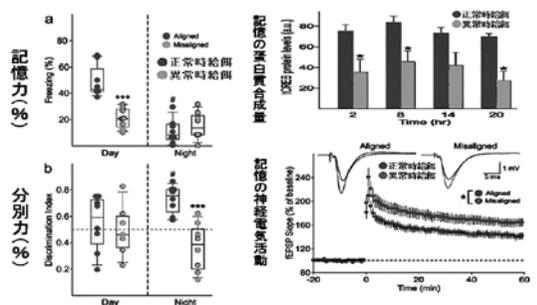
[17] Larsson SC et al.: Homocysteine and small vessel stroke : A mendelian randomization analysis. *BMJ*. 359 : j5375. 2017.
 [18] Hu Q et al.: Homocysteine and Alzheimer's disease : Evidence for a causal link from Mendelian Randomization. *J Alzheimers Dis*. 52 (2) : 747-56. 2016.
 [19] Balaratnasingam S. et al.: Brain Derived Neurotrophic Factor : A Novel Neurotrophin Involved in Psychiatric and Neurological Disorders. *J Neurosci Res*. 84 (8) : 1656-1668, 2006
 [20] Di Liegro CM et al.: Physical Activity and Brain Health. *Genes (Basel)*. 10 (9) : 720, 2019.

図9 葉酸摂取量と血清ホモシステイン濃度の学業成績に及ぼす影響 (文献21)



学業成績が劣ることは容易に予想される。事実、葉酸摂取量を3分位に分けて比較すると、スウェーデンの15歳の男女生徒の学業成績と有意な ($P < .001$) 正の関連が証明されている (図9) [21]。この研究での第1三分位の葉酸1日摂取量は、女性 $< 173 \mu\text{g}$ 男性 $< 227 \mu\text{g}$ と日本人の葉酸摂取量に近く、第3三分位のそれは、女性 $> 253 \mu\text{g}$ 男性 $> 335 \mu\text{g}$ と高い [21]。葉酸不足では脳細胞に有害な血清のホモシステインが増加するため、学業成績と強い負の相関が認められた ($P = .023$) (図9) [21]。同様な葉酸摂取量と学業成績の結果は、米国が穀類の葉酸強化を始める前の1996年の米国でも見られた [22]。また、インドでも6歳から11歳の学童の知能と葉酸摂取が正相関することが示されている。一方、正規の授業の妨げになる注意欠陥多動性障害児 (ADHD) でも、高ホモシステイン濃度が葉酸、ビタミンB₁₂欠乏で促進されることも分かった [23]。葉酸が良いと分かっても緑黄色野菜を嫌う学童が多い。日本での葉酸摂取量の低下から判るように、葉酸摂取量 $400 \mu\text{g}$ を実現するには、穀類の葉酸添加が必要であった。1998年に、米国とカナダが大英断で全ての穀類への葉酸添加を義務づけ [2]、二分脊椎症だけでなく、脳卒中、認知症の

図10 日周リズムの乱れによる記憶力、分別力、記憶蛋白質、神経活動電位の減少 (文献24)



予防にも大きな成果を挙げた [1]。

学業成績や認知機能の向上には、規律正しい生活と運動、特に朝食摂取や夜更かしの回避など、時間栄養学の配慮も必要である。朝食摂取者の学業成績は、非摂取者のそれを有意に上回るとは全寮制の自治医大で確定されたが [24]、これはその後毎年の全国学力テストによって小中学生合計約200万人で、摂取者は非摂取者より約20%全科目で高い成績であることが確認されている。その原因となる日周リズムを作る時計遺伝子の中核となるCry蛋白質には葉酸が含まれており、網膜での青色光の受容による中枢時計遺伝子の覚醒発動も行っている。この日周リズムと学業の関係には、最近の著しい脳科学の進歩が大きな根拠をあたえている。食事摂取時間を変えて日周リズムを乱すと、正常と非正常では記憶力、分別力に大きな差があり、その背景に記憶に必要な神経細胞の蛋白質合成量、神経活動電位に有意の差が認められた (図10) [25]。鬱病には日周リズムの乱れが原因とも結果ともなっており、葉酸の効果が認められている [8]。

6. さかど葉酸プロジェクト

世界82ヶ国が穀類の葉酸添加で認知症はじめ多

[21] Nilsson, TK et al.: High Folate Intake Is Related to Better Academic Achievement in Swedish Adolescents. *Pediatrics* 128 (2) : e358-e365, 2011
 [22] Middleman AB et al.: Nutritional vitamin B12 deficiency and folate deficiency in an adolescent patient presenting with anemia, weight loss, and poor school performance. *J Adolesc. Health* 19 (1) : 76-79, 1996.
 [23] Altun H et al.: Homocysteine, Pyridoxine, Folate and Vitamin B12 Levels in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatr Danub* 30 (3) : 310-316, 2018
 [24] 香川靖雄 他: 朝食欠食と寮内学生の栄養摂取量, 血清脂質, 学業成績 *栄養学雑誌* 38 : 283-294, 1980.
 [25] Loh DH et al.: Misaligned Feeding Impairs Memories. *Elife* 4 pii : e09460, 2015.

くの疾患を予防したが^[2]、日本では認知症患者が増えている。そこで、日本でも WHO が定める葉酸 400 μg を摂取できるように、2006 年から坂戸市と共同で女子栄養大学が「さかど葉酸プロジェクト」を始めた^[1]。葉酸の必要性を講演会で説明し、血液検査と食事調査、遺伝子調査に基づいて栄養と運動指導を行う。ホモシステイン代謝に必要な葉酸、ビタミン B₁₂、ビタミン B₆ を強化した「葉酸米」を開発し成果をあげている^[1]。一般の健康指導と異なるのが遺伝子対応栄養指導であって、MTHFR の結果を「TT 型ですから、認知症に罹りやすいので、葉酸を十分に摂りましょう」と告知すると行動変容の動機づけとなる^[1]。その告知効果は、血清葉酸が最も低かった TT 型の人告知後に意識して葉酸を摂り、最も葉酸が高くなった。プロジェクト後、認知症、脳卒中などが減った^[1]。坂戸市民全体でも、平成 23(2011)年度の県民栄養調査では、

医師から、糖尿病、高血圧、脂質異常、肥満と診断された者は、他市に比べて坂戸市が最も低かった^[1]。そして、平成 18(2006)年以降、それ以前は平均よりも高かった坂戸市が、他市に比べて医療費も介護費も低下した。

おわりに

葉酸摂取量の増加は、教育の基本である脳の知的活動を増進し日周リズムを整える。さらに精神障害を伴う認知症^[13,14]、鬱病^[7]、脳卒中^[12,16]、自閉症^[8]、二分脊椎症と無頭児^[2]の予防に、新しい指針を与えた^[1]。米国では3億人の国民に穀類の葉酸添加を行い、22年間で認知症減少^[17]、医療介護費減少の実績を認めるべきである^[1]。坂戸市での遺伝子対応栄養指導の成果は国際推奨量 400 μg の正しさを立証し、今後の教育界に重要な資料を提供した。

令和 3 年度用 実教出版の家庭科教材

【資料+成分表】～資料集と成分表を1冊で学べます～

生活学 Navi 資料+成分表 2021 AB判/392ページ 定価 913円(税込)

- 紙面デザインを一新し、資料編を大幅改訂(16ページ増)しました!
- 新学習指導要領の内容を先取りしました。 ●成分表編では、「葉酸」についても扱っています。
- 紙面デザインを見直し、文字のサイズも大きくしました。

ニュービジュアル家庭科 資料+成分表 2021 B5判/360ページ 定価 858円(税込)

ニューライブラリー家庭科 資料+成分表 2021 B5判/360ページ 定価 858円(税込)

⇒家庭科教材 QR コードご利用できます。スマホやタブレットから関連する動画をみる您可以通过。詳しくはチラシをご請求下さい。

[3点共通]

◆「日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂) [追補 2018 年]」準拠

◆「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」対応

※教師用ワークシート集 (別冊) で先生をサポート ※教師用ワークシート集の解答を Web で提供