

博士（栄養学）学位論文要約

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子多型保持者に
対する葉酸摂取による腎機能の維持・改善効果
～さかど葉酸プロジェクト参加者の解析結果～

Maintenance and Improvement of Renal Function by Increased
Folate Intake in Subjects with Genetic Polymorphism of
Methylenetetrahydrofolate Reductase
-Results of Analyses of Participants in the Sakado Folate Project-

2017 年

指導教員 香川 靖雄 教授

1402052

坂本 香織

SAKAMOTO, Kaori.

女子栄養大学

【背景・目的】慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）は成人の13.3%（1,330万人）の国民病である。CKDが進行し、透析医療を受けている患者は32.5万人、月約40万円／人の医療費は大きな国民負担となっている。CKDは心血管疾患（cardiovascular disease：CVD）の危険因子であり、厚生労働省はCKDとCVDの重症化抑制対策を進めている。CKDとCVDに共通する血管内皮障害をきたす因子にホモシステイン（tHcy）があり、tHcy高値がCVDや認知症リスクであると報告されている。葉酸はビタミンB₁₂（VB₁₂）やビタミンB₆（VB₆）と共にtHcyを代謝して血中濃度を減少させる。葉酸代謝に関連する遺伝子多型で腎機能に最も影響が大きいのがメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）の一塩基多型（SNP）のC677Tである。TT型はtHcyが高く、CKDリスクとして知られている。遺伝子多型と葉酸、tHcy、CKDの先行研究のほとんどが疫学研究であり、血中葉酸値が低いことやtHcyが高いことが腎機能低下の結果であるのか、原因であるのかは明らかではない。疾病予防の栄養指導の目的は、問題点の把握と行動変容、継続であるが、自覚症状のない生活習慣病予防では成果をあげられていない。本研究では、さかど葉酸プロジェクト（プロジェクト）で行動変容を促す動機付けとして遺伝子型告知とMTHFR C677T多型対応栄養指導（葉酸摂取）を行い、葉酸・ホモシステイン栄養状態の改善と腎機能改善効果を明らかにすることを目的とした。

【方法】2013～2016年度プロジェクト参加者の葉酸代謝に影響を及ぼす遺伝子多型と関連する血清生化学検査値、食事調査（自記式食事歴質問票）結果を解析し、葉酸・ホモシステイン栄養状態及び血清クレアチニン（Cr）、血清シスタチンC（CysC）を用いた推算糸球体ろ過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）を検討した。本学ヒト

ゲノム解析研究倫理委員会の承認を得て実施した（倫委第 300-G）。

【結果】第一章：MTHFR 遺伝子多型と葉酸・ホモシステイン栄養状態及び腎機能(eGFRcreat)との関連を明らかにするために栄養指導前ベースライン値（解析対象；502 名，男性 16.9%，女性 83.1%）を横断的に検討した。MTHFR の遺伝子型頻度は、CC 型 33.9%、CT 型 47.2%、TT 型 18.9%であり既報の日本人の頻度と違いはなかった。CKD ステージの CKDG2 は 74.3%と多く、CKDG3 は 18.5%、CKDG4 と G5 はいなかった。遺伝子多型別の eGFRcreat (ml/min/1.73m²) は TT 型で低い傾向がみられた（CC 型 71.8、CT 型 69.9、TT 型 68.5）。tHcy 値 (μmol/L)は、TT 型で有意に高く（CC 型 7.7 CT 型 7.8、TT 型 8.5）、血清葉酸値は遺伝子型間で差がなかった。CKDG3 の tHcy 値は有意に高く、TT 型が 26.9%と高い。そして、tHcy 値が高いほど血清葉酸値、VB₁₂ 値は低くなる。eGFRcreat の改善には tHcy 値を下げ、tHcy 値を下げるためには血清葉酸値を上げ、血清葉酸値は葉酸摂取量を増やすことで高めることが可能であることが示唆された。

第二章：プロジェクト参加者に対し、遺伝子型告知による動機付けと遺伝子対応栄養指導（遺伝子型に応じた葉酸摂取）を行い、葉酸摂取量を増やすことによる葉酸・ホモシステイン栄養状態及び eGFRcreat 改善効果について検討した。指導後に eGFRcreat は有意に増加し、CKDG3 が 15%から 10.8%に減少した。さらに血中尿素窒素（BUN）の有意な低下がみられ、血清アルブミン値・たんぱく質摂取量の変化はなく、肝機能も保たれていたことから eGFRcreat の増加を裏付けた。食事からの葉酸摂取量は、TT 型のみ増加したが目標量 400 μg をこえていた者は 42.2%で半数以上が目標達成できていなかった。しかし、血清葉酸値は上昇し、tHcy 値は低下していたことから葉酸強化食品や

サプリメントの利用などが考えられた。

第三章：血清 Cr 値は減量に伴う筋肉量の減少等の影響を受けるため、その影響を受けない血清 CysC による eGFR_{cys} を評価に用いて第二章同様の検討を行った。MTHFR の全遺伝子型で eGFR_{cys} と eGFR_{creat} は正相関し、eGFR_{cys} と tHcy 値は逆相関した。eGFR_{cys}

(ml/min/1.73m²) は、指導後に 82.7 から 84.2 へ有意に上昇した。平行して測定した eGFR_{creat} も 70.5 から 72.7 へ有意に上昇した。tHcy 値と血清葉酸値にも有意な改善がみられた。指導効果として食事からの葉酸・VB₁₂・VB₆ 摂取量は有意に上昇し、緑黄色野菜摂取量も増加していた。一方で遺伝子型別目標量を TT 型でこえていたものは 50% で食事のみで目標量の葉酸を摂取することの難しさも明らかとなった。しかし、遺伝子型告知と遺伝子型に応じた栄養指導により葉酸摂取量を増加させることができ、葉酸・ホモシステイン栄養状態、eGFR_{cys} の改善がみられたことは大きな成果である。

【考察】 高 tHcy 血症は活性酸素を介して糸球体を障害し eGFR が低下する。先行研究で腎移植患者の eGFR は低い、適切な治療により eGFR が回復するとの報告がある。分子生物学的には eGFR 低下の原因であるポドサイト変化が葉酸投与で回復することが証明されている。本研究にて eGFR 低下と tHcy 上昇が関連し、CKD ステージ進行に伴い tHcy が上昇することが示された。葉酸摂取量増加により血清葉酸値上昇、tHcy 抑制、eGFR 改善が示された。以上のことから tHcy 上昇が腎障害に先行すると判断した。そして、食事から摂取できる葉酸は限度があり、葉酸強化食品等の利用も考慮していく必要がある。本研究は、わが国の CKD 予防や進行抑制に対し、初めて遺伝子多型に応じた葉酸摂取量増加の必要性を示し、今後の CKD の栄養学に大きく寄与した。