

博士（栄養学）学位論文

若年女性における血清 Homocysteine 濃度と食事因子

および Homocysteine 代謝物質との関連

Changes in Serum Homocysteine Levels in Young Women  
with Regard to Dietary Factors and Homocysteine Metabolites

2024 年

指導教員 川端輝江 教授

2002002

田島 亜紀子

TAJIMA, Akiko

女子栄養大学

## 目次

略語 .....	1
序論 研究の背景 .....	2
日本における死因の変化 .....	2
NCDs と Homocysteine ( Homocysteine と疾患) .....	2
Homocysteine 代謝 .....	3
Homocysteine 濃度を上昇させる要因 .....	5
妊娠可能年齢女性と Homocysteine 濃度 .....	6
本研究における目的と論文の構成 .....	8
研究 1 若年女性における血清 Homocysteine 濃度と関連する食事因子 の検討 .....	10
1-1 背景 .....	10
1-2 方法 .....	12
①研究計画 .....	12
②対象者 .....	12
③ライフスタイルに関する調査と体調チェック調査 .....	12
④食事調査 .....	13
⑤身体測定 .....	15
⑥採血 .....	15

⑦血液分析 .....	15
⑧倫理的配慮 .....	15
⑨統計解析 .....	16
1-3 結果 .....	17
①対象者特性 .....	17
②エネルギーと栄養素摂取量、血清 Homocysteine 濃度との関係 ...	17
③食品群別摂取量と血清 Homocysteine 濃度との関係.....	18
④食品群別食物繊維摂取量 .....	18
1-4 考察 .....	20
1-5 小括 .....	26
研究 2 血清 Homocysteine 濃度と異なる食品給源からの食物繊維摂取 量との関係に関する検討.....	27
2-1 背景 .....	27
2-2 方法 .....	31
2-3 結果 .....	32
①血清 Homocysteine 濃度と食品群別食物繊維給源との関連 .....	32
②血清 Homocysteine 濃度と食品群別食物繊維給源（三分位）との関 係 .....	33

③嗜好飲料類から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との関係（共分散分析） .....	34
2-4 考察 .....	35
2-5 小括 .....	39
研究 3 Homocysteine 代謝と関連する食事因子との関係 .....	40
3-1 背景 .....	40
3-2 方法 .....	41
3-3 結果 .....	43
①対象者特性 .....	43
②Homocysteine 代謝物質と食品群別食物繊維給源との関連 .....	43
3-4 考察 .....	44
3-5 小括 .....	48
本研究の総括 .....	50
研究の限界と強み .....	55
謝辞 .....	57
引用文献 .....	58

## 図表目次

図序論-1 日本における死因の変化.....	79
図序論-2 食事から摂取した Methionine の代謝.....	80
図序論-3 Homocysteine 代謝における Methionine cycle、Folate cycle、Transsulfuration 経路と関連する因子.....	81
図 1-1 研究概要.....	82
図 1-2 果実類、きのこ類摂取量三分位別、血清 Homocysteine 濃度との関連（共分散分析後、有意だった因子のみ多重比較を実施）.....	82
図 2-1 日本における食物繊維摂取量の推移.....	83
図 2-2 日本における年齢調整死亡率の推移.....	84
図 2-3 平成 30 年度国民健康・栄養調査結果における各年代別総食物繊維摂取量.....	85
図 2-4 食品群別食物繊維摂取量に対する血清 Homocysteine 濃度の関係（共分散分析後、有意であった因子のみ多重比較を実施）.....	86
図 2-5 嗜好飲料類から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との関係.....	87
図 2-6 穀類、きのこ類、藻類に含まれる $\beta$ -グルカンの構造.....	87
図 2-7 嗜好飲料から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との関係.....	88
図 3-1 Folate cycle における Glycine の生成.....	89
図 3-2 Transsulfuration 経路における GSH の生成.....	90

総括図	Homocysteine 代謝と食事との関係 .....	91
表 1-1	対象者特性 .....	92
表 1-2	エネルギーと栄養素摂取量、血清 Homocysteine 濃度との関係 .....	93
表 1-3	食品群別摂取量と血清 Homocysteine 濃度との関係 .....	94
表 1-4	食品群別食物繊維摂取量 .....	95
表 2-1	血清 Homocysteine 濃度と食品群別食物繊維給源との関連....	96
表 2-2	血清 Homocysteine 濃度と食品群別食物繊維給源との関連....	97
表 3-1	Homocysteine 代謝物質の血清濃度 .....	98
表 3-2	Homocysteine 代謝物質と食品群別食物繊維給源との関連...	99

付表目次

付表 1	ビタミン K やビタミン C、カリウム、カルシウム、葉酸摂取量 との関係 .....	100
付表 2	果実類及びきのこ類から摂取した水溶性食物繊維（三分位）に 対する血清 Homocysteine 濃度 .....	101
付表 3	果実類及びきのこ類から摂取した不溶性食物繊維（三分位）に 対する血清 Homocysteine 濃度 .....	101
付表 4	果実類及びきのこ類から摂取した食物繊維総量（三分位）に 対する血清 Homocysteine 濃度 .....	101

## 略語

%E : percent energy intake

5,10-MTHF : 5,10-methylene-tetrahydrofolate

5MTHF : 5-methyltetrahydrofolate

BHMT : betaine-homocysteine methyl transferase

BMI : body mass index

CBS : cystathionine  $\beta$  -synthase

CRP : C-reactive protein

CSE : cystathionine  $\gamma$  -lyase

GSH : glutathione

IPAQ : International Physical Activity Questionnaire

LC-MS/MS : liquid chromatography-tandem mass spectrometry

MAT : Methionine adenosyl transferase

MS : Methionine Synthase

MTHFR : methylenetetrahydrofolate reductase

NCDs : noncommunicable diseases

NF- $\kappa$  B : Nuclear Factor kappa B

SAH : S-adenosyl-homocysteine

SAM : S-adenosyl-methionine

SCFA : short chain fatty acid

## 序論 研究の背景

### 日本における死因の変化

日本人の死因において、戦中・戦後は肺炎や結核などの感染性疾患が中心だったが、その後、がんや心臓・脳血管疾患などの非感染性疾患（NCDs：Non-Communicable Diseases）へと変化してきた[1]（図序論-1）。現在、総死亡数のうち約82%はNCDsによるものと報告され[2]、その対策が急務となっている。WHOでの定義によると、NCDsは不健康な食事や運動不足、喫煙、過度の飲酒、大気汚染などにより引き起こされる、がん・糖尿病・循環器疾患・呼吸器疾患・メンタルヘルスをはじめとする慢性疾患をまとめて総称したものとされる。NCDs減少のためには、そのリスク因子を減少させることが重要である。

### NCDsとHomocysteine（Homocysteineと疾患）

1969年McCullyは、高ホモシスチン尿症患者が、若年期に動脈硬化性血栓性病変を発症することを見出した[3]。多くの臓器の動脈全体に動脈硬化性プラークが点在していることがホモシスチン尿症患者の特徴であることを指摘し、血中Homocysteine濃度の上昇が動脈硬化の発症要因のひとつである可能性を示唆した[4]。その報告以来、Homocysteineと動脈硬化との関連性が注目されるようになった。先行研究では、Homocysteineが動脈の細胞及び組織に損傷を与えることが報告され、アテローム性動脈硬化につながる動脈血管内皮機能不全や、血小板凝集促進による血栓症リスクの増大、血管壁の平滑筋細胞の増殖や、コラーゲン繊維の過剰な合成を引き起こすことが述べられている[5-7]。さらに、Homocysteineが一酸化窒素（NO）の利用活性を低下させ、酸化ストレ

スを増加させること、血管内皮細胞によって産生される、炎症性サイトカインの分泌を増加させる可能性があることも示唆されている[8]。血中 Homocysteine 濃度の上昇と、心血管疾患、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患、静脈血栓症、腎機能障害、がん、うつなど、100 を超える多くの疾患[9]や酸化ストレス[10]との関連が報告されている。

健常者の血中 Homocysteine 濃度は、5~15  $\mu$  mol/L とされ、高 Homocysteine 血症は、15  $\mu$  mol/L 以上と定義される。Homocysteine 濃度は、軽度上昇 (15-30  $\mu$  mol/L)、中等度上昇 (30-100  $\mu$  mol/L)、重度上昇 (100  $\mu$  mol/L 以上) に分類される[11]。血中 Homocysteine 濃度の上昇により、心血管疾患[12,13]、脳卒中[14]、認知機能障害[15]、骨折[16]、精神疾患[17]、神経管閉鎖障害[18,19]など、NCDs を中心とした様々な疾患のリスク増加に關与することが多くの疫学的研究によって示されている。

#### Homocysteine 代謝

Homocysteine は食事性たんぱく質には存在せず、不可欠アミノ酸 (必須アミノ酸) である Methionine が代謝される際、中間代謝物として生成される[20]。Methionine は、肉や卵、乳製品、豆などの様々なたんぱく質含有食品に含まれている。図序論-2 に示す通り、食事から Methionine (①) を摂取すると、Methionine adenosyl transferase (MAT) (②) によって、S-adenosyl-methionine (SAM) (③) に代謝される。さらに、SAM のメチル基転移によって S-adenosyl-homocysteine (SAH) (④) が生成され、SAH が代謝されることで、Homocysteine (⑤) が生成される。

Homocysteine 代謝には、Folate cycle と Methionine cycle、さらには

Transsulfuration 経路の 3 つの代謝系が関連している (図序論-3)。このうちの Methionine cycle では、SAM <③> が生成される。SAM <③> は、DNA の生合成や多くの生体反応に必要なメチル基供与体として利用される。上述の通り、SAM <③> から Homocysteine <⑤> が生成されるが、生成された Homocysteine <⑤> は、Methionine Synthase (MS) <⑥> または、Betaine-homocysteine Methyltransferase (BHMT) <⑦> によって Methionine <①> に再メチル化される。Folate cycle においては、葉酸の活性型である 5-methyltetrahydrofolate (5MTHF) <⑧> は、MS <⑥> によって触媒される反応においてメチル基を供与し、それによって血中 Homocysteine を低下させる [21]。Transsulfuration 経路においては、Homocysteine <⑤> は cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) <⑨> を介して cystathionine <⑩> へ代謝される。また、cystathionine <⑩> が cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) <⑪> によって cysteine <⑫> に代謝されることで、glutathione (GSH) <⑬> の生成につながる。Homocysteine 代謝に関わる各種酵素において、MS <⑥> は cobalamin (B<sub>12</sub>)、BHMT <⑦> や CBS <⑨>、CSE <⑪> は pyridoxine (B<sub>6</sub>) が補因子として関係している [19]。

食後、細胞内で Methionine 濃度の上昇に伴って SAM <③> 濃度が高くなる場合や、cysteine <⑫> が必要な場合、Homocysteine <⑤> から Methionine <①> へ代謝する BHMT <⑦> や 5,10-methylenetetrahydrofolate (5,10-MTHF) <⑭> を 5MTHF <⑧> への代謝を促す methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) <⑮> を SAM <③> が阻害する。その結果、再メチル化経路での代謝が制限されることで、Homocysteine <⑤> は Transsulfuration 経路によって代謝される [22]。逆に、メチオニン濃度が低い場合、Transsulfuration 経路での CBS <⑨>

の活性が阻害され、Methionine cycle の代謝が促進される。Homocysteine <⑤> は、Methionine cycle と Transsulfuration 経路のどちらにも関与し、メチル化や GSH <⑬> の生成を高めることに関与している。

Homocysteine 濃度を上昇させる要因

Homocysteine は、上述の代謝に障害が生じると体内に蓄積される。血液中の Homocysteine 濃度を変化させる要因は、先天的要因と後天的要因に大別することができる。遺伝的要因では、代謝にかかわる CBS、MTHFR といった酵素の欠損や遺伝子多型[23,24]、またビタミン B<sub>12</sub> の代謝障害[25]などの報告がある。非遺伝的要因では、食事からの栄養素等の不足によるものや加齢などの生理的要因に関することが報告されている[25]。

食事からの葉酸やビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> は、Homocysteine 代謝に不可欠であるため、これらの栄養素の不足により血中 Homocysteine 濃度は上昇する。葉酸、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> を含むサプリメント摂取による、血清 Homocysteine 濃度の変化について検討した介入研究において、介入グループでは血清 Homocysteine 濃度の有意な減少を示していた[26]。さらに、この先行研究では、葉酸、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> の血清濃度が有意に増加したことも報告されている。

加齢や性差についても、血中 Homocysteine 濃度の決定要因であることが報告されている。Framingham Offspring cohort 研究では、45 歳未満の対象者よりも、65 歳以上の対象者において、血漿 Homocysteine 濃度が 23% 高かったことが報告されている[27]。シンガポール在住の中国人を対象としたコホート研究では、45 歳以上 75 歳までの対象者を 10 歳ごとに階層化した場合、一階層上昇するごとに血漿 Homocysteine 濃度

が  $1 \mu\text{mol/L}$  増加することが報告されている [28]。また、女性より男性において Homocysteine 濃度が高いことが報告されており、女性では男性より再メチル化率が高いこと [29]、男性では筋肉量が多く、クレアチニンリン酸合成が大きいこと [30]、男性では血液中のビタミン B<sub>12</sub> や葉酸濃度が低かったこと [31,32] などが原因である可能性が述べられている。ライフスタイル要因では、身体活動量の不足、喫煙 [33] や、過剰なアルコール摂取 [34] などが、血中 Homocysteine 濃度を上昇させる要因であることが報告されている。

小児や青少年を対象としたこれまでの研究においても、男子は女子よりも血漿 Homocysteine 濃度が高いこと、さらに、小児より青年において Homocysteine 濃度が高く、年齢に比例して上昇することが報告されている [35]。小児や青年期から Homocysteine 濃度を低く保つことは、血中 Homocysteine 濃度が上昇することによってリスクが高まる、多くの疾患の一次予防に寄与できると考えられる。

#### 妊娠可能年齢女性と Homocysteine 濃度

先行研究において、非妊娠女性 ( $10\text{-}15 \mu\text{mol/L}$ ) と比較し、正常妊娠では血漿 Homocysteine 濃度は低く [36]、在胎 16 週前は  $3.9\text{-}7.3 \mu\text{mol/L}$ 、在胎 20-24 週では  $3.5\text{-}5.3 \mu\text{mol/L}$ 、在胎 36 週以降は  $3.3\text{-}7.5 \mu\text{mol/L}$  であることが報告されている [37]。著者の所属する基礎栄養学研究室では、出生コホート研究である「胎児期に始まる子どもの健康と発達に関する調査：Chiba study of Mother and Children's Health (C-MACH)」において、妊娠時と非妊娠時の血清 Homocysteine 濃度の違いを縦断的に検討している [38]。それによれば、血清 Homocysteine 濃度 (25,75 パーセントイル値) は、妊娠初期では  $5.38 (4.58, 6.36) \mu\text{mol/L}$ 、妊娠後期は  $5.61$

(4.74,6.96)  $\mu\text{mol/L}$ 、分娩後は 7.16 (5.88,9.16)  $\mu\text{mol/L}$  と報告され、妊娠中の血清 Homocysteine 濃度は、分娩後に対して有意に低いことが示されている。このように、妊娠中の血中 Homocysteine 濃度は非妊娠時より低値となるものの、血中 Homocysteine 濃度の上昇は、過酸化水素及びスーパーオキシドフリーラジカルの生成を促進させ、内皮細胞の酸化損傷を招くこと[39]、さらに、絨毛の血管の減少によって母体と胎児の血液循環の減少につながることで、胎盤灌流に影響を与える[40]。そのため、妊娠中は Homocysteine による障害を受けやすくなると考えられている。高 Homocysteine 血症は、不育症[41]、子癇前症[42]、早産[43]、胎盤早期剥離[44]、胎児発育制限[45]、妊娠糖尿病[46,47]など、多くの妊娠合併症と関連している。

Homocysteine との関連が報告されている神経管閉鎖障害は、妊娠 6 週ごろ（受精後 4 週ごろ）に発症し、脳と脊髄の働きを障害する。この疾患は、受精前から葉酸を摂取すると発生リスクを低減できることが特徴である。2000 年に厚生省（現厚生労働省）より、妊娠を計画する女性が、栄養バランスの取れた食事（葉酸量 0.4mg/日）に加えて、栄養補助食品から 0.4mg/日の葉酸を摂取することによって神経管閉鎖障害の発症リスクを下げられるとする通知が出された[48]。しかし、日本における神経管閉鎖障害発症頻度は、分娩 10,000 件あたり 5.0-6.0 件であり、過去 20 年間減少していない[49]。神経管閉鎖障害は多くの発症要因があり、染色体異常、遺伝子の突然変異、環境因子などが考えられているが、神経管閉鎖障害の児を持つ母親では、血漿 Homocysteine 濃度が上昇していることが報告されている[50]。すなわち、Homocysteine から Methionine への再メチル化や、Homocysteine が cystathionine へ代謝される Transsulfuration 経路が障害されることに

よって、血中 Homocysteine 濃度が高まり、神経管閉鎖障害が引き起こされることが推定される。このことから、妊娠可能な年齢の女性において、血中 Homocysteine 濃度を減少させることは、神経管閉鎖障害発症リスクの低減につながることや、妊娠合併症発症の予防が可能となる。日本では葉酸摂取量が僅か男性 295  $\mu$ g、女性 283  $\mu$ g[51]であるのに対し、葉酸穀類添加を行っている米国では男性 561  $\mu$ g、女性 440  $\mu$ g[52]と WHO の推奨量を充足している。なお、葉酸摂取量が国際水準の推奨量を大きく下回っているだけでなく、ビタミン B<sub>6</sub> の男性 1.26mg、女性 1.09mg[51]は何れも推奨量 1.4mg と 1.1mg[53]を下回っているため、それを補う栄養素が求められる。そのため、日本では血中 Homocysteine を減少させる栄養素を探求し、その害を減らす必要がある。

本研究における目的と論文の構成

Homocysteine が様々な疾患と関連することが多くの先行研究によって報告されているが、Homocysteine は、不可欠アミノ酸である Methionine の代謝産物として体内で生成される。そのため、Homocysteine の生成を防止することは不可能であるが、体内での Homocysteine 濃度を低く保つことは可能であると考えられる。これまでの研究において、Homocysteine 代謝に関連する葉酸、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> の摂取不足が血中 Homocysteine 濃度の上昇に関与することは明らかとされてきた[54]。しかしながら葉酸やビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> 以外の栄養素が Homocysteine 代謝に関連しているかは不明である。

そこで、著者は若年女性 227 名を対象とした食事と血中マーカーに関

する観察研究（「若年女性を対象とした横断研究」）を実施した。本論文では、「若年女性を対象とした横断研究」で得られたデータを用いて、研究1～3についてそれぞれの目的に応じた解析を行った。研究1では、葉酸やビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>以外の食事因子が、血中 Homocysteine 濃度と関連しているかについて検討することを目的とした。研究2では、研究1において血清 Homocysteine 濃度と関連のあった食事因子について、食品給源の違いにより血清 Homocysteine 濃度との関係が異なるか検討する。さらに、研究3では、血清 Homocysteine 濃度と関連のある食事因子が、Homocysteine 代謝とどのように関係しているのか検討を行う。

血中 Homocysteine 濃度を低下させる因子を検討することは、様々な疾病の一次予防に寄与することができ、NCDs の減少につながると考えた。さらに、血中 Homocysteine 濃度が年齢とともに上昇することから、NCDs 罹患率が上昇する年代以前より、血中 Homocysteine 濃度を低く保つことが重要であると考えられる。現在の食行動が将来の妊娠、出産、育児に影響を及ぼし、次世代に不可逆的変化をもたらす可能性が高いことから、妊娠可能な年齢の若年女性を対象とすることで、次世代へのリスク低減の一助となると考えた。

## 研究 1 若年女性における血清 Homocysteine 濃度と関連する食事因子の検討

### 1-1 背景

多くの疾患のリスク因子になることが報告されている Homocysteine は、Methionine が代謝されることにより体内で生成される。Homocysteine 代謝経路には、葉酸 cycle や Methionine cycle といった 2 つのサイクルが関連している。この 2 つのサイクルは、DNA の生合成や、細胞のメチル化反応に必要なメチル基の供与体である SAM の生成と利用が関与していることから、ヒトの生殖において重要な役割を果たしている。

妊娠中、血中 Homocysteine 濃度の高値と、子癩前症、早期流産、胎盤早期剥離、子宮内発育制限、静脈血栓症などの様々な合併症との相関関係が報告されている[55]。例えば、子癩前症を経験した母親では、経験していない母親と比べ、妊娠初期の血中 Homocysteine 濃度が高い ( $p < 0.0001$ ) ことが報告されている[56,57]。また、妊娠 20 週未満の原因不明の流産を繰り返す女性において、約 3 割の女性では、血漿 Homocysteine 濃度が高いことが原因であった可能性が述べられている[58]。このように、血中 Homocysteine 濃度は、妊娠初期から妊娠合併症と関連している可能性があることから、妊娠可能な年齢の女性において、血中 Homocysteine 濃度を低く保つことは、妊娠合併症発症リスク低減のためにも重要であると考えられる。

妊娠合併症の発症割合は、年齢とともに上昇する傾向にある[59]。しかし、すべての妊娠合併症の発症割合が年齢とともに上昇するとは限らず、

早産は母親の年齢が若いほど発症率が高いとの報告もある[59]。妊娠中だけでなく妊娠以前より血中 Homocysteine 濃度を低く保つことは、妊娠初期に発症することが報告されている神経管閉鎖障害や早期流産のリスク低減だけでなく、妊娠中起こりうる様々な合併症のリスク低減のためにも重要であると考えられる。Homocysteine 代謝には、葉酸やビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> が補因子として関連し、これらの栄養素摂取量が血中 Homocysteine 濃度と負相関することが明らかとなっている[26]。

研究 1 では、若年女性を対象として連続 7 日間の食事調査を実施した。血中 Homocysteine 代謝に関わる多くの先行研究によって報告されている葉酸、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> 以外の栄養素や食品群摂取が、血中 Homocysteine 濃度と関連しているかについて、検討することとした。

## 1-2 方法

### ①研究計画

調査は 2018 年 10 月～12 月に実施した。研究デザインは横断研究である（「若年女性を対象とした横断研究」）。研究概要を図 1-1 に示す。研究開始の第 1 日目にライフスタイルに関する調査を行い、第 2 日目から第 8 日目まで目安量記録法による食事調査と、体調チェック調査を継続的に実施した。連続 7 日間の食事記録終了翌日に当たる第 9 日目の午前中に、身体計測、血圧測定、空腹時採血を行った。

### ②対象者

18～25 歳までの健康な若年女性を対象とした。対象者の除外基準は、重篤な肝障害、腎・心疾患、肺、消化器(胃切除を含む)、臓器障害、糖尿病、食物アレルギー疾患、その他重篤な疾患に既往、罹患していること、本研究で対象としている検査値に影響を及ぼす可能性がある医薬品(葉酸代謝、脂質代謝、抗炎症・抗酸化)を摂取していること、妊娠中・授乳中であり、妊娠の可能性があり、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上などである。また、責任医師によって不適切と判断された場合も除外した。258 名に研究参加を依頼、研究の同意が得られた。研究開始後、同意の撤回、辞退などにより、最終的な研究参加者は、227 名となった。

### ③ライフスタイルに関する調査と体調チェック調査

ライフスタイルに関する調査は、運動習慣や喫煙状況、食習慣に関する項目とした。運動習慣は、国際標準化身体活動質問票 (International Physical Activity Questionnaire : IPAQ) を使用した。得られた回答は、

IPAQ 解析手順に基づきメッツに換算した。算出したメッツの合計を求め、総身体活動量を求めた。IPAQ は、平均的な 1 週間の身体活動量を調査することが可能である。そのため、総身体活動量を 7 で除し 1 日あたりの身体活動量を算出し、解析に用いた。喫煙状況は、現在もしくは過去の喫煙の有無について回答を得た。食習慣に関する項目は、カフェテリアの使用頻度や、外食、中食の利用頻度などの回答を得た。さらに、月経周期の規則性、日数、最終月経日などを尋ね、採血日の月経周期を求めた。

体調チェック調査は食事記録期間中毎日実施し、その日の体調や医薬品使用の有無、通常と異なる食事や運動の有無を調査した。回答は、office365 に含まれているコミュニケーションツールである Microsoft Teams を使用した。Teams に予め質問を登録しておき対象者自身が回答した。

#### ④食事調査

食事調査は、デジタルカメラもしくはスマートフォンによるデジタル画像を併用した目分量記録法により連続 7 日間実施した。その間の食事は通常通りとするよう依頼した。水を除くすべての食事あるいは食品を撮影し、同時に食事記録用紙に献立名と使用食材、概量を対象者が自記式にて記入するよう依頼した。写真を撮影する際は、料理の真上からと斜め上からの撮影角度の違う写真を 1 枚ずつ撮り、食後の写真も撮影をすること、物差し代わりとなる指定のカードを置いて撮影するよう依頼した。

著者は、デジタル画像と食事記録をもとに、対象者が摂取した個々の食品の種類と重量を推測した。食事記録とデジタル画像との整合性の確

認を行い、食事記録とデジタル画像が合わない場合は、対象者へ確認を行った。食品重量を推測する際の資料は、『食事調査マニュアル』[60]や『エネルギー早わかり』[61]を参考にした。エクセル栄養君 ver.8.2 (建帛社)を用いて、エネルギー及び栄養素摂取量の計算を行った。その際、食事の実態に最も近いとされる食品番号を『日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂)』[62]に基づいて選択し、食事記録とデジタル画像だけでは適切な番号の判別ができない場合は、『食事調査マニュアル』[60]に基づき選択をした。外食、惣菜、市販品については、類似した食品番号への置き換えや、複数の食品番号の組み合わせを行い、企業が公表している栄養成分表示に近づけ解析を行った。企業が栄養成分表示を公表していない場合は、対象者が摂取したものと同一ものを購入し、使用食材の重量を計量し解析を行った。購入できない場合は、『カロリーガイド』[63-65]を参照し、類似する料理に置き換えを行った。調味料の割合は『食事調査マニュアル』[60]を参照し、揚げ物の吸油率は『調理のためのベーシックデータ』[66]を参照した。食品番号から食品群への変換や調理前重量から調理済重量への変換は、エクセル栄養君 ver.8.2 の機能を利用した。栄養素摂取量は、1,000kcal あたりの摂取量として解析に用いた。

『日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂)』[62]は全面改訂が行われ、現在『日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂)』[67]が公開されている。しかし、2018 年より食物繊維の分析方法が変更されたが、『日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂)』[67]では、一部の食品でしか測定方法が切り替わっていない。そのため本研究では、エネルギーと栄養素の分析値が揃っている『日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂)』[62]を用いて検討することとした。

#### ⑤身体測定

採血日に、身長、体重、体脂肪率を測定した。体重 (kg) を身長 (m) の 2 乗で除し、BMI を算出した。体重、体脂肪率は株式会社タニタ TBF-110 を用いてインピーダンス法による測定を実施した。血圧測定は、アームホール式のテルモ株式会社電子血圧機 ES-P2000 を用いて、座位で 1-2 分間の安静後、測定は 2 回繰り返し、その平均値を求めた。

#### ⑥採血

採血日の前日は 22 時までに夕食を済ませ、10 時間絶食とするよう指示をした。その間は、水、お茶類のみ摂取可能であることを指示した。絶食時間が 10 時間未満となる場合は、採血時間の調整を行い、絶食時間が 10 時間以上になるようにした。採血は肘正中皮静脈から行った。

#### ⑦血液分析

採血後の血液は常温にて約 30 分間放置し、血液凝固の確認後 2,000 rpm、4°C、10 分間の遠心分離により血清分離をした。血清は PP チューブに分注し、分析まで -80°C の冷凍庫で保存した。血清 Homocysteine 濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いて分析した [68]。

#### ⑧倫理的配慮

対象者本人の自由意志により、本研究への参加について文書による同意を得た。対象者が未成年である場合は、保護者からの文書による同意も得た。本研究は女子栄養大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施をした (第 204 号)。

## ⑨統計解析

Shapiro-Wilk の W 検定により正規性の確認を行った。非正規分布の場合は Box-Cox 変換を行い可能な限り正規分布とした。正規分布の場合は平均値±標準偏差、非正規分布の場合は中央値(25,75 パーセンタイル値)で表した。血清 Homocysteine 濃度を目的変数、栄養素摂取量を説明変数とした重回帰分析を行った。重回帰分析における調整因子は、モデル 1 は年齢、BMI、月経周期、ピル内服の有無、身体活動量とした。モデル 2 は、モデル 1 にビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> 摂取量を加え、モデル 3 は、モデル 2 にさらに葉酸摂取量を加えた。食品群別摂取量は三分位に分け、目的変数を血清 Homocysteine 濃度とした共分散分析を実施し、有意であった因子は多重比較を行った。調整因子は、重回帰分析のモデル 3 と同様に、年齢、BMI、月経周期、ピル内服の有無、身体活動量、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸摂取量とした。

すべての統計解析は JMP Pro ver.16 (SAS Institute Index Inc. 米国) を使用し、有意水準は 5% 未満とした。

### 1-3 結果

#### ①対象者特性

表 1-1 に対象者特性を示す。対象者の年齢の中央値(25,75 パーセンタイル値)は 20 (19,21)歳、BMI (Body Mass Index)及び体脂肪率の平均値±標準偏差は、それぞれ  $20.3 \pm 1.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $25.4 \pm 4.2 \%$ であった。収縮期血圧、拡張期血圧、血清 Homocysteine 濃度の中央値(25,75 パーセンタイル値)は、それぞれ 107 (100,115) mmHg、69 (64,74) mmHg、6.39 (5.53,7.41)  $\mu\text{mol/L}$ であった。

#### ②エネルギーと栄養素摂取量、血清 Homocysteine 濃度との関係

エネルギーと栄養素摂取量、血清 Homocysteine 濃度との関係を表 1-2 に示す。エネルギー摂取量の中央値(25,75 パーセンタイル値)は、1,729 (1,454,1,961) kcal/日、エネルギー産生栄養素のエネルギー比率は、たんぱく質 14%E、脂質 32%E、炭水化物 54%Eであった。

血清 Homocysteine 濃度と栄養素摂取量との重回帰分析結果は、年齢、BMI、月経周期、ピル内服の有無、身体活動量で調整をしたモデル 1 においては、血清 Homocysteine 濃度と、たんぱく質、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量、ビタミン A、ビタミン E、ビタミン K、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸、ビタミン C、カリウム、カルシウム摂取量との間に有意な負の関連が認められた。モデル 1 の調整因子に、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> 摂取量を加えたモデル 2 では、血清 Homocysteine 濃度とたんぱく質、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量、ビタミン K、葉酸、ビタミン C、カリウム、カルシウム摂取量との間に有意な負の関連が認められた。しかし、モデル 1 で血清

Homocysteine 濃度との関連が認められていたビタミン A、ビタミン E、ビタミン B<sub>2</sub> 摂取量との関連は消失した。モデル 2 の調整因子に葉酸摂取量を加えたモデル 3 では、血清 Homocysteine 濃度と水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量との間にのみ有意な負の関連が認められた。しかしながら、モデル 2 において血清 Homocysteine 濃度との関連が示されていた、たんぱく質、ビタミン K、ビタミン C、カリウム、カルシウム摂取量との関連は消失した。

### ③食品群別摂取量と血清 Homocysteine 濃度との関係

食品群別摂取量と血清 Homocysteine 濃度との関係を表 1-3 に示す。食品群別摂取量（三分位）に対する血清 Homocysteine 濃度の関係は、果実類、きのこ類の摂取量と有意な関連が認められた（それぞれ  $p=0.0060$  ,  $p=0.0091$ ）。さらに多重比較を行ったところ（図 1-2）、果実類では、第 1 三分位（T1）に対して第 3 三分位（T3）では、血清 Homocysteine 濃度が有意に低値を示した（ $p=0.0132$ ）。きのこ類では、第 1 三分位（T1）及び第 2 三分位（T2）に対して、第 3 三分位（T3）では、血清 Homocysteine 濃度が有意に低値を示した（それぞれ  $p=0.0039$  ,  $p=0.0216$ ）。穀類類や緑黄色野菜、その他の野菜、豆類など、果実類、きのこ類以外の食品群と血清 Homocysteine 濃度との間に関連は認められなかった。

### ④食品群別食物繊維摂取量

食品群別食物繊維摂取量（g/1,000kcal）を表 1-4 に示す。穀類から摂取していた食物繊維総量が最も多く、次にその他の野菜や緑黄色野菜から食物繊維を摂取していた。その他の野菜と緑黄色野菜から摂取してい

る食物繊維総量を合計すると、穀類から摂取していた食物繊維総量を上回った。いも類や果実類、豆類から摂取していた食物繊維総量は、ほぼ同値であった。水溶性食物繊維、不溶性食物繊維においても、食物繊維総量と同様の結果を示した。

#### 1-4 考察

本研究は、血中 Homocysteine 濃度との関連が明確である葉酸、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> 以外の栄養素に焦点を当て、血清 Homocysteine 濃度を低下させる食事因子について検討した。その結果、栄養素では水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量は血清 Homocysteine 濃度と負の関連が認められ、食品群では、果実類ときのこと類の摂取量が多い対象者は、血清 Homocysteine 濃度が低いという結果が得られた。本研究のように、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸摂取量の関連を取り除き、若年女性を対象として血清 Homocysteine 濃度と様々な栄養素や食品群との関係について同時に検討した研究は、先行研究を確認する限り見当たらない。

ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸はいずれも Homocysteine 代謝に直接的な関係を持っている。ビタミン B<sub>6</sub> は Homocysteine を Cystathionine に代謝する CBS の、また、Homocysteine をメチオニンに代謝する BHMT の補因子である。さらに、葉酸及びビタミン B<sub>12</sub> は、Homocysteine をメチオニンに代謝する際の MS に必須のビタミンである。そのため、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸摂取量が Homocysteine 代謝に影響を与える事は、多くの先行研究によってすでに報告されている [27,69,70]。本研究では、血清 Homocysteine 濃度と栄養素や食品群摂取量との関連において、調整変数にビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸摂取量を段階的に加えると、血清 Homocysteine 濃度との関係性が、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量、果実類、きのこ類摂取量以外の、ほとんどの栄養素及び食品群で消失した。モデル 1 において、ビタミン B<sub>12</sub> や葉酸と同程度の関連を示していたビタミン K やビタミン C、カリウム、カ

ルシウムでさえも、葉酸を調整変数に加えたモデル 3 においては、血清 Homocysteine 濃度との関連が消失した。ビタミン K やビタミン C、カリウム、カルシウムは、葉酸と正の関連を示していたことから（いずれも  $p < 0.0001$ 、Spearman：付表 1）、このことは、これまでの先行研究同様、血清 Homocysteine 濃度とこれら 3 つの栄養素との関連性が、極めて強いことを示しているものと考えられた。

食物繊維は抗炎症作用に関与することが、先行研究によって報告されている。その機序は、食物繊維を腸内細菌が発酵することによって生成される短鎖脂肪酸（SCFA）[71]が、糖代謝や脂質代謝を改善させ、炎症反応の調節に関係することが示唆されている[72]。また、食物繊維は胃内容物の排出速度を遅らせ、炭水化物の消化と吸収速度を低下させることでインスリン抵抗性を改善する。さらに、コレステロールの糞便排泄量を増加させ、脂質やリポタンパク質の代謝を改善する。これらの作用を介して、炎症抑制に効果をもたらす可能性が考えられている[71]。このような作用機序のもと、食物繊維には抗炎症作用があり、その抗炎症作用が、血中 Homocysteine 濃度に対しても低下効果を発揮すると考えられる。本研究結果では、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸の調整後、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量は、血清 Homocysteine 濃度と負の関連を示した。本研究では、食物繊維の炎症低減にかかわる有益な作用が血清 Homocysteine 濃度の低下に働いたと推察している。

果実類ときのこと類は食物繊維の給源であり、これらの食品に含まれる食物繊維が血清 Homocysteine 濃度低下に関わった可能性が考えられた。しかし、果実類と同様に食物繊維が含まれている穀類や野菜類と、血清 Homocysteine 濃度との関連は認められていない。血清 Homocysteine 濃度との関連が果実類に認められ、穀類や野菜類とは認められなかった原

因として、給源が異なることで生じる食物繊維の質の違いや、果実類には含まれ穀類や野菜類には含まれていない抗酸化や抗炎症成分の関連が考えられた。心血管疾患危険因子との関連を検討した英国のコホートでは、穀類から摂取した食物繊維と、血中 Homocysteine 濃度との間に有意な負相関が認められている[73]。しかし、この研究では、Homocysteine 代謝に関わるビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸の影響は考慮されていなかった。穀類はビタミン B<sub>6</sub>や葉酸の給源であることから[74]、穀類に含まれるビタミン B<sub>6</sub>、葉酸が関連し、血中 Homocysteine 濃度と穀類から摂取した食物繊維との間に負相関が認められた可能性が考えられる。フランスで行われたコホートにおいても、心血管疾患危険因子と食物繊維の給源との関連を検討している。その結果、穀類から摂取した食物繊維と血漿 Homocysteine 濃度との間に有意な関連が認められている[75]。この研究における食物繊維摂取量は 6.4g/1,000kcal であり、食物繊維の主な給源は穀類であることから本研究結果と類似していた。しかし、日本における食物繊維寄与率の最も高い穀類は精白米であり、次いで食パンと報告されているが[76]、フランスにおける食物繊維寄与率の最も高い穀類はバゲットであり、日本とは摂取源が異なる。そのため、穀類の摂取源が異なることで摂取している食物繊維の種類に違いが生じ、本研究では穀類と血清 Homocysteine 濃度との間に関連が認められなかった可能性が考えられる。上述とは別の英国での横断研究では、果実類から摂取した食物繊維において多くの臨床マーカー（CRP、BMI、体脂肪率、腹囲等）と負相関を示し、関連した臨床マーカー数は野菜より多かった[77]。著者らは、そのメカニズムとして、ポリフェノールなどの生理活性化合物と組み合わせられた、様々な種類の食物繊維（セルロース、リグニンなど）に応答した腸内細菌叢の変化による可能性を述べている。

果実類はビタミン C の給源であり、ビタミン C には抗酸化作用があることが知られている。血漿 Homocysteine 濃度と血漿ビタミン C 濃度との関係を検討した横断研究において、血漿 Homocysteine 濃度と血漿ビタミン C 濃度との間に負相関が認められている [78]。この研究では、Homocysteine によって形成されたフリーラジカルをビタミン C が除去することで、血漿 Homocysteine 濃度が低下した可能性を示唆している。しかし、本研究においてビタミン C 寄与率が最も高い食品群は緑黄色野菜 (24.7%) であり、次に果実類 (23.4%)、その他の野菜 (20.8%) と続いている。さらに、緑黄色野菜とその他の野菜を合計すると、緑黄色野菜とその他の野菜から摂取したビタミン C の寄与率は、果実類から摂取したビタミン C の寄与率を上回っていた。そのため、果実類と血清 Homocysteine 濃度がなぜ負の有意な関連を示したかについては、食物繊維摂取量やビタミン C 摂取量だけでは説明がつかず、果実類や野菜類に含まれるビタミン C 以外の抗酸化成分や食物繊維の質の違いが結果に影響している可能性が考えられる。

本研究では、食品群の中ではきのこ類との関連が最も高く見られた。きのこ類には、抗酸化作用、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗がん作用、抗炎症作用などの有益な特性があり、心血管系の機能を改善することが知られている [79]。きのこ類に含まれるいくつかの化合物には、NF- $\kappa$ B 核内受容体に関連するシグナル伝達経路の阻害を通じて、サイトカイン、インターロイキン、プロスタグランジン、窒素酸化物、CRP などの炎症メディエータの合成を阻害する働きがある [79]。グルカン、キチン、キトサンは、ヒトの免疫力の強化と防御反応の調節に特に不可欠な多糖類であり、きのこ類の菌糸の構成成分である [80]。これらの化合物は食物繊維としての役割を果たし、腸粘膜の保護にも役立つ [81,82]。そのため、き

のこ類の持つ有益な特性（抗酸化作用、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗がん作用、抗炎症作用、免疫力の強化（食物繊維）など）が組み合わせられることで、血清 Homocysteine 濃度と関連を示した可能性がある。

きのこ類の Homocysteine 削減効果については、きのこ類に広く分布するエリタデニンの先行研究[83]がある。さらに葉酸とビタミン B<sub>12</sub>を欠乏させ血清 Homocysteine 濃度を増加させたマウスに、シイタケ (*Lentinus edodes*) を投与して血清 Homocysteine 濃度を有意に低下させ、同時にエリタデニンの効果も確認した先行研究[84]もある。したがって、今回のきのこ類の食物繊維による血清 Homocysteine 削減効果はエリタデニンを考慮するべきである。また、きのこ類にはビタミン D が多く含まれるが、ビタミン D は Homocysteine 代謝の中心である CBS の合成を促進する重要なビタミンであり、Homocysteine を減らし、Cystathionine と Cysteine を増加させることは確定している[85]。

血中 Homocysteine 濃度と栄養素や食品群との関係を検討した先行研究において、本研究と同様に若年者を対象とした研究は少ない。血清 Homocysteine 濃度と野菜や果実類の摂取量との関係についてのコホートでは[73,86]、ヨーロッパの青少年を対象として検討しているが、野菜・果実類の合計摂取量と血清 Homocysteine 濃度との関係は認められていない。しかし、この研究では野菜類と果実類の摂取量を分けて検討していないため、本研究と異なる結果となった可能性が考えられる。日本においても、若年女性を対象とした研究が存在し、血清 Homocysteine 濃度と栄養素や食品群との関係について、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸の影響も併せて検討している[87]。しかし、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸以外のビタミンやミネラル、食物繊維と血清 Homocysteine 濃度との関連は検討されていなかった。そのため、

本研究において関連が示されている血清 Homocysteine 濃度と、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量との関係が、先行研究でも同様に認められていたのかは不明である。

Homocysteine 濃度に関する研究は、主に欧米諸国での中高年や高齢者を対象とした研究が多く報告されている。血中 Homocysteine 濃度の決定要因は、国や文化、性別や年齢、生活習慣などの違いにより異なることが考えられ、集団ごとに Homocysteine 濃度に影響を与える要因に違いが生じる可能性がある。非欧米諸国における若年女性を対象とした研究は、比較対象がほとんどないため今後さらなる検討が必要と考える。

## 1-5 小括

研究 1 では、Homocysteine 代謝に関連することが明らかとなっているビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸以外の栄養素に焦点をあて、血清 Homocysteine 濃度を低下させる食事因子について検討した。その結果、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度は負の関連が認められた。食品群では、果実類ときのこと類の摂取量が多い対象者は、血清 Homocysteine 濃度が低いことが認められた。食物繊維の多い食事が、血清 Homocysteine 濃度の低下に寄与した可能性がある。また食品給源としては、果実類、きのこ類が有用であると考えられた。

## 研究 2 血清 Homocysteine 濃度と異なる食品給源からの食物繊維摂取量との関係に関する検討

### 2-1 背景

疫学研究において、食物繊維摂取量の増加と 2 型糖尿病[88]、がん[89]、心血管疾患[90]、などの慢性疾患のリスク低下との関連が示されている。日本人における 1 日あたりの食物繊維平均摂取量は、1952 年は 20.5g だったが、その後急速に減少し 1970 年には 14.9g/日となった[91]。1970 年以降、食物繊維摂取量は横ばいで推移している（図 2-1）。諸外国における 1 日あたりの食物繊維摂取量は、アメリカ 16.6g、イギリス 19.7g、韓国 24.2g、オーストラリア 22.9g となっており[92]、日本人 1 日あたりの食物繊維平均摂取量は、他国と同様かあるいは少ない[93]。

このように、日本では食物繊維の摂取量が減少している。しかしながら、心血管疾患（Cardiovascular Disease : CVD）死亡率は減少傾向にある（図 2-2）。一方、日本での研究において、穀類や野菜、果物の食物繊維摂取と、冠動脈性心疾患（Coronary Heart Disease : CHD）による死亡リスク低下との関係が検討されてきた[93]。その結果、果物や穀類の食物繊維の摂取は、CHD による死亡リスク低減の可能性が示されていた。しかしこの先行研究では、野菜から摂取した食物繊維と CHD 死亡リスクには、有意な関連が認められていない。そのため、食物繊維の食品給源や種類が異なることで、ヒトへの有益な効果に違いが生じる可能性が考えられる。

諸外国では、成人の総食物繊維摂取量の推奨値（AI）は 25～30g（成人女性の場合 1 日では 25～32g、成人男性の場合 30～35g）とされている

る[94]。日本においても、成人 1 日あたり 24g 以上、可能であれば 14g/1,000kcal 以上を目標とすべきであると考えられている[53]。しかしながら、食事摂取基準 2020 年版[53]における成人の食物繊維の目標量は、総食物繊維摂取量として 1 日あたり 17g 以上（成人女性の場合 1 日あたり 17g 以上、成人男性の場合 19g 以上）と算定された。このように低く定められているのは、国民健康・栄養調査結果における日本人の食物繊維摂取量の中央値が、すべての年齢区分において目標とされている量より少なく、若年層においては、その傾向が著しいことに起因している（図 2-3）。一方、摂取すべき食物繊維の食品給源や種類については述べられていない。米国や英国、オーストラリアやニュージーランド、European Union (EU) においても、総食物繊維摂取量の推奨量は示されているが、食物繊維の食品給源や種類については定められていない[94]。

生理学的作用面における食物繊維の定義は、ヒトの消化酵素で消化されない食品成分と定義され、水溶性食物繊維と不溶性食物繊維に大別される。水溶性食物繊維にはペクチン、 $\beta$ -グルカン、イヌリン、フラクトオリゴ糖などがあり、不溶性食物繊維はセルロース、ヘミセルロースなどがある[95]。ペクチンは果物に最も多く含まれ、野菜、豆類、種実にも 15~20%のペクチンが含まれる[95]。 $\beta$ -グルカンは、主に大麦やオーツ麦などの胚乳やきのこと類、藻類に含まれ、イヌリンは、玉ねぎ、にんにく、小麦、アーティチョーク、バナナなどに含まれている[96]。フラクトオリゴ糖は、様々な果物、野菜、シリアルに含まれている[95]。不溶性食物繊維のセルロースは、穀物や果物、野菜やナッツに含まれる植物の主要な細胞壁成分であり[96]、ヘミセルロースは、セルロースと共に複合体を形成している[97]。一方、化学構造による食物繊維の定義は、でんぷん性多糖類、レジスタントスターチ、オリゴ糖（単量体単位 3~10 が含ま

れる場合)、リグニンである。EU では、最小単量体単位が 3 と規定され、Codex Alimentarius では単量体単位が 10 個以上と定義されている。そのため、オリゴ糖（単量体単位 3~9）は Codex Alimentarius では食物繊維とみなされていない。このように、食物繊維の定義は国内外の組織間で少しずつ異なっている。

不溶性食物繊維を摂取することで便の量が増し、消化管通過時間が短縮することによって、便秘の予防と治療に役立つことが確立されている [94,98]。便通効果は、水溶性食物繊維よりも不溶性食物繊維に認められているが、水溶性食物繊維であるイヌリンを摂取した場合においても、排便回数が増加することが示されている [99]。また、水溶性食物繊維は、腸管内で粘性を増すことでゲルを形成する [94]。粘性繊維は内容物排出の延長、消化管通過時間の遅延、でんぷんの消化とグルコースの吸収速度の低下に関連しており、その結果、血糖値やコレステロール値を改善する [100,101]。さらに粘性繊維は、腸管内で腸内細菌（特にビフィズス菌と乳酸菌）による発酵を経て、腸内細菌のエネルギー源となる。その結果、腸内細菌は酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸(SCFA)を産生する [95,102]。SCFA は弱酸性であるため結腸の pH を低下させ、有害な病原性細菌の増殖を防止することが報告されている [103,104]。また、酪酸はグルコースやグルタミンなどに代わり、結腸上皮細胞にとって重要なエネルギー源となることが知られている [105]。他にも、腸内細菌はチアミン、葉酸、ビオチン、リボフラビン、パントテン酸、ビタミン K などのビタミンの合成や [106]、外因性病原体に対する腸上皮のバリア機能の維持も担っている [107]。そのため、腸内細菌は、ヒトの代謝と生理機能維持において重要な働きをしている。

いくつかの前向きコホート研究のメタアナリシスにおいて、不溶性食

物繊維と穀物由来の食物繊維が冠状動脈性心疾患のリスクと最も強い負相関を示している[108]。そのため、食物繊維の有益な効果は、食物繊維の種類と食品給源によって異なる可能性があることが複数の先行研究によって述べられている[108,109]。すなわち、食物繊維の食品給源が異なると、血中 Homocysteine 濃度との関係が異なる可能性が考えられる。

研究 1 では、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との間には有意な負の関連が認められた。また食品群では、果実類やきのこ類の摂取量が多い対象者は、血清 Homocysteine 濃度が低いことが示された。一方、食物繊維を多く含む穀類や緑黄色野菜とは関連がなかった。このことは、食物繊維が食品給源の違いにより、血清 Homocysteine 濃度と異なる関連を示す可能性が考えられる。そこで研究 2 では、研究 1 の若年女性を対象とした観察研究のデータを用いて、異なる食品給源からの水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量と、血清 Homocysteine 濃度との関連を検討することとした。

## 2-2 方法

### ①解析に用いたデータ

本研究は、「若年女性を対象とした横断研究」を基に構成している。そのため、ライフスタイルに関する調査と体調チェック調査、食事調査、身体測定、採血及び血液分析など、研究 2 で用いたデータは、研究 1 で得られたデータを使用した。

### ②統計解析

Shapiro-Wilk の W 検定により正規性の確認を行った。非正規分布の場合は Box-Cox 変換を行い可能な限り正規分布とした。正規分布の場合は平均値±標準偏差、非正規分布の場合は中央値(25,75 パーセンタイル値)で示した。血清 Homocysteine 濃度を目的変数、食品群別食物繊維摂取量を説明変数とした重回帰分析を行った。重回帰分析において有意だった食品群別食物繊維摂取量を三分位に分け、目的変数を血清 Homocysteine 濃度とした共分散分析を実施し、有意であった因子は多重比較を行った。研究 1 と同様に、重回帰分析における調整因子は、モデル 1 は年齢、BMI、月経周期、ピル内服の有無、身体活動量とした。モデル 2 は、モデル 1 にビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> 摂取量を加え、モデル 3 は、モデル 2 にさらに葉酸摂取量を加えた。共分散分析における調整因子も、研究 1 と同様に、重回帰分析におけるモデル 3 の調整因子を用いた。

すべての統計解析は JMP Pro ver.16 (SAS Institute Index Inc. 米国) を使用し、有意水準は 5% 未満とした。

## 2-3 結果

### ①血清 Homocysteine 濃度と食品群別食物繊維給源との関連

血清 Homocysteine 濃度と食品群別食物繊維給源との関連について表 2-1 に示す。年齢、BMI、月経周期、ピル内服の有無、身体活動量で調整をしたモデル 1 において、血清 Homocysteine 濃度と、緑黄色野菜から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量、その他の野菜から摂取した水溶性食物繊維、総食物繊維、果実類、及びきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量との間に有意な負の関連が認められた。モデル 1 の調整因子に、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> 摂取量を加えたモデル 2 では、果実類、及びきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量との関連が残った。また、新たに嗜好飲料類から摂取した不溶性食物繊維と血清 Homocysteine 濃度との間に有意な負の関連が認められ、肉類から摂取した水溶性食物繊維との間に有意な正の関連を示した。しかし、モデル 1 において血清 Homocysteine 濃度と有意な負の関連が認められていた緑黄色野菜やその他の野菜から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量との関連は消失した。モデル 2 の調整因子に葉酸摂取量を加えたモデル 3 では、果実類及びきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量、嗜好飲料類から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との間に有意な負の関連が認められた。モデル 2 において血清 Homocysteine 濃度との関連が示されていた、肉類から摂取した水溶性食物繊維と血清 Homocysteine 濃度との関連は消失した。

②血清 Homocysteine 濃度と食品群別食物繊維給源（三分位）との関係

果実類及びきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量（三分位）に対する血清 Homocysteine 濃度の関係を表 2-2 に示す。表 2-1 のモデル 3 と同じ調整因子で調整したところ、果実類及びきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量との間に有意な関連が認められた（果実類：それぞれ  $p=0.0104$  ,  $p=0.0052$  ,  $p=0.0054$  , きのこ類：それぞれ  $p=0.0350$  ,  $p=0.0052$  ,  $p=0.0050$ ）。

果実類ときのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との関連について、さらに多重比較を行った。その結果、果実類では、水溶性食物繊維において第 1 三分位（T1）に対して第 3 三分位（T3）では血清 Homocysteine 濃度が有意に低値を示し（ $p=0.0040$ ）、不溶性食物繊維と食物繊維総量では、第 1 三分位（T1）に対して第 3 三分位（T3）及び、第 2 三分位（T2）に対して第 3 三分位（T3）において、それぞれ有意に低値を示した（不溶性食物繊維；それぞれ  $p=0.0093$  ,  $p=0.0029$  , 食物繊維総量；それぞれ  $p=0.0037$  ,  $p=0.0080$ ）。きのこ類では、水溶性食物繊維において第 1 三分位（T1）に対して第 3 三分位（T3）は有意に低値を示し（ $p=0.0103$ ）、不溶性食物繊維と食物繊維総量では第 1 三分位（T1）に対して第 3 三分位（T3）及び、第 2 三分位（T2）に対して第 3 三分位（T3）において、それぞれ有意に低値を示した（不溶性食物繊維；それぞれ  $p=0.0093$  ,  $p=0.0029$  , 食物繊維総量；それぞれ  $p=0.0106$  ,  $p=0.0025$ ）。

③嗜好飲料類から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との関係（共分散分析）

嗜好飲料類から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との関係を図 2-5 に示す。嗜好飲料類から摂取した不溶性食物繊維は、摂取していない対象者が約 45%を占めていた。そのため、嗜好飲料から摂取した不溶性食物繊維の有無によって 2 群にわけ、Mann-Whitney U 検定を行った。その結果、嗜好飲料から摂取した不溶性食物繊維と血清 Homocysteine 濃度との間には、有意な関係は認められなかった ( $p=0.8556$ )。また、嗜好飲料類から摂取した食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との間においても、有意な関係は認められなかった ( $p=0.2377$ )。

## 2-4 考察

果実類に多く含まれる食物繊維は、ペクチンやフラクトオリゴ糖であり、どちらも水溶性食物繊維である[95]。水溶性食物繊維であるペクチンとフラクトオリゴ糖は、小腸では消化されず腸内細菌により発酵を受け、腸内細菌のエネルギー源となる。その結果、腸内細菌によってビタミンが合成される。本研究では、Homocysteine 代謝に関わる葉酸が腸内細菌によって合成される[110]ことで、果実類から摂取した食物繊維と血清 Homocysteine 濃度との間に、負の関連が認められたのではないかと考えた。ラットにシトラスペクチンもしくはセルロースといった異なる質の食物繊維を与え、血清 Homocysteine 濃度との関連を検討した先行研究において、シトラスペクチンを与えられたラットはセルロースを与えられたラットよりも、血漿葉酸濃度が高く、血清 Homocysteine 濃度が低かったことが報告されている[111]。そのため、本研究においても、果実類に含まれているペクチンが血中葉酸濃度を変化させ、果実類から摂取した食物繊維と血清 Homocysteine 濃度が関連した可能性がある。ただし、野菜類のペクチン含有量も果実類と同様なレベルの野菜が多く、例えば 1.00~1.99%を含むオクラ、かぼちゃ、にんにく、ごぼう等を始め、全ペクチン含有量についてのみ考えるならば、果実類と野菜類の間には、総体的に大差はみとめられなかったと結論されている[112]。したがって、果物類の Homocysteine 削減効果をペクチンだけに帰するには疑問が残った。

きのこ類に多く含まれる食物繊維は  $\beta$ -グルカンである[113]。 $\beta$ -グルカンはきのこ類だけではなく、穀類や藻類にも含まれている[114]。 $\beta$ -グルカンは、主に  $\beta$ -1,3 グリコシド結合を介して形成される多糖類であり、

$\beta$ -1,4 グリコシド結合や  $\beta$ -1,6 グリコシド結合の数、 $\beta$ -1,6 の分岐パターン、側鎖の長短など、構造の違いがある。食品によって  $\beta$ -1,4 グリコシド結合と  $\beta$ -1,6 グリコシド結合の数が異なり、穀類（オーツ麦や大麦）に含まれる  $\beta$ -グルカンは、 $\beta$ -1,3 グリコシド結合と  $\beta$ -1,4 グリコシド結合からなり、 $\beta$ -1,6 分岐を含まない[115]。しいたけやマイタケなどのきのこ類に含まれる  $\beta$ -グルカンは、直鎖上の  $\beta$ -1,3 グルカン骨格からなり、2つの骨格の3残基ごとに  $\beta$ -1,6 結合したグルコースが1つずつ存在する[114,116]。藻類の  $\beta$ -グルカンは、 $\beta$ -1,3 グルカン骨格を持ち、骨格中の  $\beta$ -1,6 グリコシド結合の割合は小さく、 $\beta$ -1,6 グルカンの側鎖は分岐し、鎖の末端にグルコース以外の単糖（マンニトールなど）を含む[113]（図 2-6）。

このように、きのこ類以外の穀類や藻類にも  $\beta$ -グルカンは含まれる。しかしながら、 $\beta$ -グルカンは構造によって、ヒトへの影響が異なることが報告されている[114]。きのこ類に含まれる  $\beta$ -グルカンは免疫賦活作用があり、マイタケから抽出した  $\beta$ -グルカンは、健康食品として販売されている（MD フラクション®プラス，株式会社雪国まいたけ）。また、しいたけ由来の  $\beta$ -グルカンは、抗悪性腫瘍薬（レンチナン）として使用されている。レンチナンは、還元型マクロファージに作用し、酸化型マクロファージを抑制することが認められている。酸化型マクロファージは、Reactive Oxygen Intermediates (ROI) や Tumor Necrosis Factor (TNF)、Interleukin-6 (IL-6) などの炎症性物質を産生する[117]。きのこ類に含まれる  $\beta$ -グルカンと血清 Homocysteine 濃度との関連は不明ではあるが、アテローム性動脈硬化のリスクに関連する、いくつかの炎症バイオマーカー間の関係をみた先行研究において、IL-6 と血中 Homocysteine 濃度との間には、有意な正の関連が報告されていた[118]。

また、きのこ類に含まれる食物繊維であるグルカンは、ヒトの免疫力の強化と防御反応の調節に特に不可欠な多糖類である。そのため、きのこ類に含まれる  $\beta$ -グルカンは酸化型マクロファージを抑制することで血清 Homocysteine 濃度にも影響を及ぼし、きのこ類から摂取した食物繊維と血清 Homocysteine 濃度が関連したのではないかと考えている。

重回帰分析において、血清 Homocysteine 濃度と有意な関係が認められた食品群について、分位別摂取量の差を検討するため、食品群摂取量を三分位にわけ、血清 Homocysteine 濃度を目的変数とした共分散分析を行った。その結果、果実類やきのこ類から摂取した食物繊維が多い対象者ほど、血清 Homocysteine 濃度が低いことが示された（図 2-4）。血清 Homocysteine 濃度低値の対象者における、果実類やきのこ類から摂取した食物繊維摂取量の中央値（25,75 パーセンタイル値）は、果実類 0.9 (0.7,1.2) g/1,000kcal、きのこ類 0.5 (0.4,0.7) g/1,000kcal であった（表 2-2）。果実類から食物繊維 0.9g を摂取する場合、みかんやバナナ、リンゴなどの果実であれば 100g 程度が相当する[119]。また、きのこ類から食物繊維 0.5g を摂取する場合、しめじ 17g、しいたけ 12g、えのき 13g、まいたけ 14g 程度が相当する[62]。本研究の場合、1日あたりのエネルギー摂取量の中央値は約 1,700kcal であったことから、果実類は1日あたり約 100g、きのこ類では1日あたり 15g から 20g を摂取すると、血清 Homocysteine 濃度を低く保てる可能性がある。

本研究では、嗜好飲料類から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量は、重回帰分析においては血清 Homocysteine 濃度と有意な負の関連が認められたが、共分散分析では有意な関係が認められなかった。その理由として、嗜好飲料類から摂取する食物繊維は、ココアや抹茶、甘酒など特定の食品に限られていることが考えられた。食事調査期間中、嗜好

飲料類からこれらの食品を摂取しなかった場合においても、菓子類など嗜好飲料類以外からこれらの食品を1度でも摂取した場合、嗜好飲料類から食物繊維を摂取したことにつながる。16歳から18歳までの男女を対象とした先行研究では、食物繊維摂取量において菓子類の影響が大きかったことが報告されている[120]。しかし本研究では、食事記録解析の際、食品と料理の紐づけを行っていないため、ココアや抹茶、甘酒などの食品が、飲料として摂取されたのか、または菓子類など嗜好飲料類以外の食品から摂取されたのかは検討できていない。

本研究の対象者は、嗜好飲料類から食物繊維を摂取している対象者と、摂取していない対象者とで二分していた。そのため、重回帰分析では、嗜好飲料類から摂取した食物繊維が多い対象者の中に血清 Homocysteine 濃度が低い対象者が含まれ、嗜好飲料類から食物繊維を摂取していない対象者において、血清 Homocysteine 濃度が高い対象者が含まれていたことで、直線的な関係が生じ、重回帰分析において嗜好飲料から摂取した食物繊維と血清 Homocysteine 濃度との間に有意な負の関連が認められたのではないかと考えた(図 2-7)。重回帰分析は、複数の変数を扱うことができ実用性が高い統計的手法である。しかし、因果関係を線形で表現することから、成分が含まれていないことを意味するゼロ値を含むデータを扱う場合、真の結果とは異なる結果が得られてしまう可能性が考えられる。そのため、ゼロ値を含むデータを扱う場合、複数のモデルで解析し結果を比較することも重要であると思われる。

## 2-5 小括

研究 2 では、研究 1 において血清 Homocysteine 濃度と関連のあった食物繊維について、食品給源の違いにより血清 Homocysteine 濃度との関係が異なるか検討した。その結果、果実類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量と、きのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量の摂取量が多い対象者ほど、血清 Homocysteine 濃度が低いことが認められた。しかし、穀類から摂取した食物繊維と血清 Homocysteine 濃度との関係は認められず、先行研究とは異なる結果となり、このことは、食物繊維の質の違いによるものと考えられた。

## 研究 3 Homocysteine 代謝と関連する食事因子との関係

### 3-1 背景

様々な疾患と関連することが報告されている Homocysteine は、不可欠アミノ酸である Methionine が代謝される過程において体内で産生される。Methionine は、肉や卵、乳製品、豆などの様々なたんぱく質含有食品に含まれているため、Homocysteine の生成を完全に防止する事は不可能である。しかし、体内で Homocysteine が生成されても、異なる物質に代謝されることで、体内での Homocysteine 濃度を低く保つことができる可能性がある。

体内で生成された Homocysteine を消去する経路は大きく分けて 2 つある。MS または、BHMT によって Methionine に再メチル化される経路と、CBS を介して Transsulfuration 経路によって cystathionine へ代謝される経路である。研究 1、及び研究 2 の結果より、果実類やきのこ類から摂取した食物繊維は、血清 Homocysteine 濃度と有意な負の関連を示した。しかし、これらの食事因子が Homocysteine 代謝とどのように関連しているかは不明である。

そこで研究 3 では、研究 2 において血清 Homocysteine 濃度との関連が示された果実類及びきのこ類から摂取した食物繊維が、血清 Homocysteine 代謝物質とどのように関係するかを検討することとした。果実類やきのこ類から摂取した食物繊維と血清 Homocysteine 代謝物質との関係を検討することで、Homocysteine 消去反応のメカニズムを推察することが可能となり、食事により Homocysteine 代謝を円滑にすることに繋がると考えた。

## 3-2 方法

### ①解析に用いたデータ

本研究は、「若年女性を対象とした横断研究」を基に構成している。そのため、ライフスタイルに関する調査や体調チェック調査、食事調査、身体測定、血清 Homocysteine 濃度などのデータは、研究 1 及び研究 2 で得られたデータを用いた。

### ②血清 Homocysteine 代謝物質の測定

「若年女性を対象とした横断研究」で採取した血液の血清を用いて、Homocysteine 代謝物質を測定した。測定項目は、5MTHF、Betaine、Choline、Cystathionine、Cysteine、DMG、Glycine、Methionine、SAM、SAH、Serine、Taurine、FA、Riboflavin の 14 項目とした。血清 Homocysteine 代謝物質の測定方法は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いて分析した[68]。

### ④統計解析

Shapiro-Wilk の W 検定により正規性の確認を行った。非正規分布の場合は Box-Cox 変換を行い可能な限り正規分布とした。正規分布の場合は平均値±標準偏差、非正規分布の場合は中央値(25,75 パーセンタイル値)で示した。Homocysteine 代謝物質を目的変数、果実類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量と、きのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量を説明変数とした重回帰分析を実施した。調整因子は、年齢、BMI、月経周期、ピル内服の有無、身体活動量、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸摂取量とした。

すべての統計解析は JMP Pro ver.16 (SAS Institute Index Inc. 米国) を使用し、有意水準は 5%未満とした。

### 3-3 結果

#### ①対象者特性

表 3-1 に Homocysteine 代謝物質の血液中の濃度を示す。対象者の血清 5MTHF 濃度、血清 Cystathionine 濃度、血清 Glycine 濃度の中央値 (25,75 パーセンタイル値)は、それぞれ 0.019 (0.014,0.024)  $\mu\text{mol/L}$ 、0.090 (0.073,0.111)  $\mu\text{mol/L}$ 、201.5 (179.5,224.5)  $\mu\text{mol/L}$  であった。血清 Methionine 濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差は、 $24.5 \pm 3.7 \mu\text{mol/L}$  であった。

#### ②Homocysteine 代謝物質と食品群別食物繊維給源との関連

Homocysteine 代謝物質と果実類及びきのこ類からの食物繊維摂取量との関連を表 3-2 に示す。血清 5MTHF 濃度と果実類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量との間には、有意な正の関連が認められた (それぞれ、 $p= 0.0037$  ,  $p= 0.0029$  ,  $p= 0.0025$ )。血清 Cystathionine 濃度ときのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量との間には、有意な正の関連が認められ (それぞれ、 $p=0.0108$  ,  $p= 0.0225$  ,  $p= 0.0207$ )、血清 Methionine 濃度との間には、有意な負の関連が認められた (それぞれ、 $p= 0.0144$  ,  $p= 0.0249$  ,  $p= 0.0229$ )。さらに、血清 Glycine 濃度ときのこ類から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量との間には、有意な負の関連が認められた (それぞれ、 $p= 0.0369$  ,  $p= 0.0357$ )。

### 3-4 考察

果実類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量は、血清 5MTHF 濃度と有意な正相関を示した。血液中の葉酸塩は、主に 5MTHF の形で存在しているため、本研究ではこれを測定した。

研究 2 において、果実類から摂取した食物繊維と血清 Homocysteine 濃度は有意な負の関連を示していた。食物繊維は、腸内細菌によって発酵されることで腸内細菌のエネルギー源となる。また腸内細菌は、ビタミン K(メナキノン) と、ビオチン、ニコチン酸、葉酸、リボフラビン、チアミン、ピリドキシン、パントテン酸、コバラミンなどの水溶性ビタミン B 群のほとんどを生成することが知られ[110]、ヒトの糞便中には摂取量の 5~15 倍の葉酸が含まれていることが先行研究によって示されている[121]。また、本研究では葉酸摂取量による影響を取り除いて解析を行っているため、食事から摂取した葉酸ではなく、腸内細菌によって産生された葉酸によって、血清 5MTHF 濃度が上昇した可能性が考えられる。この点に関して最も信頼できる先行研究は、三重水素標識<sup>3</sup>H-パラアミノ安息香酸を盲腸内に投与し、腸内菌が大腸内で合成した<sup>3</sup>H 葉酸は、臓器の<sup>3</sup>H ポリグルタミル葉酸となることを実証した論文[122]である。この論文では、腸内で合成された葉酸を糞食で利用することを厳密に避け検討している。実際に、葉酸を合成するビフィドバクテリアなど腸内菌と oligofructose の投与は、低葉酸食のラットの肝臓の葉酸を増加させることが報告されている[123]。以上のことから、果実類から摂取した水溶性食物繊維や不溶性食物繊維、食物繊維総量が多い対象者は、腸内細菌によって産生された葉酸によって血清 5MTHF 濃度が高くなり、MS を活性化させることで再メチル化が促され、血清 Homocysteine 濃

度が低下したと考えた。

本研究において、きのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量は、血清 Cystathionine 濃度と正相関を示し、血清 Methionine 濃度、及び血清 Glycine 濃度とは負相関を示した。これは、食物繊維摂取量が多い対象者では、Homocysteine が MS による反応で Methionine に代謝されず、CBS によって Cystathionine に代謝されたことを表している可能性が考えられた。さらに、食物繊維摂取量が多い対象者で血清 Glycine 濃度が低値であったことは、Transsulfuration 経路の  $\gamma$ -Glutamylcysteine から GSH が生成される反応で Glycine が消費された可能性が考えられた。これらのことから、きのこ類から摂取した食物繊維によって、Transsulfuration 経路が活性化され、それにより血清 Homocysteine 濃度が減少したのではないかと推察している。

研究 2 で述べたように、きのこ類に多く含まれる食物繊維は  $\beta$ -グルカンである[113]。 $\beta$ -グルカンは活性酸素を消去することで抗酸化作用を発揮することが知られている[124]。そのため、 $\beta$ -グルカンの抗酸化作用によって、Transsulfuration 経路の活性化が促進された可能性が考えられる。しかし本研究と同様に、血清 Homocysteine 濃度と食事因子との関係について、Homocysteine 代謝経路まで含めて検討した先行研究は見当たらず、現段階でこのことを裏付けることはできない。

Homocysteine 代謝経路において、Glycine が関連する経路は 2 つ存在する。1 つ目は、Folate Cycle において THF が 5,10-MTHF に代謝される際、Serine hydroxymethyltransferase (SHMT) によって Serine から生成される[125] (図 3-1)。2 つ目は、上述のとおり、Transsulfuration 経路によって GSH が生成される際に Glycine が消費される[126] (図 3-2)。本研究結果では、きのこ類から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量

は、Glycine と負の関連を示している。そのため、きのこ由来の食物繊維摂取は、Glycine が生成される Folate Cycle には影響を与えず、Glycine が消費される Transsulfuration 経路の活性化に対してのみ影響を与えたのではないかと推察している。しかしながら、このことに関して、過去の研究での報告は全く見当たらず、あくまでも推察の域であることから、今後の更なる検討が必要と考えている。

一方、しいたけから発見されたアルカロイドの一種である D-エリタデニン(レンチシン、レンチナシン)は、SAH を Homocysteine と Adenosine に代謝する酵素である S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase (SAHH) を阻害することが知られている[127]。SAH は、SAM のメチル化反応を阻害してしまうことから、SAHH はこの阻害を生じさせないように SAH の濃度を低く保っている。ラットにメチオニン含有量の異なる対照食(3種類)、または対照食にそれぞれエリタデニンを添加した試験食を与え、Homocysteine に対するエリタデニンの効果を検討した研究がある[128]。その結果、エリタデニン投与群では、対照群と比べ血漿 Homocysteine 濃度の上昇が有意に抑制されていた。また、肝臓での SAM と SAH の濃度はエリタデニン投与群で有意に高く、CBS 活性はエリタデニン投与群において対照食群より高いことが示されていた。すなわち、D-エリタデニンの摂取は、Transsulfuration 経路を活性化するという仮説が存在する。D-エリタデニンが含まれているきのこ類を摂取すると D-エリタデニンによって SAHH が阻害され、SAH 濃度の上昇を招く。そのような場合、SAM のメチル基転移に影響が及ぼされるため、SAM が CBS を活性化させることで、Homocysteine は再メチル化ではなく Transsulfuration 経路を活性化させ、Homocysteine の消去を亢進させたと考えられる。本研究では、きのこ由来の食物繊維と血清 Homocysteine 濃度の低下が認めら

れているが、D-エリタデニンは食物繊維ではない。しかしながら、D-エリタデニンも作用した可能性も否定できない。いずれにしても、きのこ類の血中 Homocysteine 濃度低下作用のメカニズム解明に関しては、今後のさらなる課題と考えている。

### 3-5 小括

研究 3 では、研究 2 において血清 Homocysteine 濃度との関連が示された、果実類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量、きのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 代謝物質との関係を検討した。

その結果、果実類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量は、5MTHF と有意な正の関連を示した。その理由として、果実類に含まれている食物繊維が発酵され、腸内細菌のエネルギー源となり、葉酸を産生したことでMSを活性化させ、再メチル化が促され血清 Homocysteine 濃度が低下したと考えた。

きのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量は、血清 Cystathionine 濃度と正相関を示し、血清 Methionine 濃度及び血清 Glycine 濃度とは負相関を示した。これは、食物繊維摂取量が多い対象者では、Homocysteine が MS による反応で Methionine に代謝されず、CBS によって Cystathionine に代謝されたことを表している可能性が考えられた。さらに、食物繊維摂取量が多い対象者で血清 Glycine 濃度が低値であったことは、Transsulfuration 経路の  $\gamma$ -Glutamylcysteine から GSH が生成される反応で Glycine が消費された可能性が考えられた。これらのことから、きのこ類から摂取した食物繊維によって、Transsulfuration 経路が活性化され、それにより血清 Homocysteine 濃度が減少したのではないかと推察している。しかしながら、きのこ類に含まれる D-エリタデニンにも Transsulfuration 経路の活性化作用が考えられることから、きのこ類の血清 Homocysteine 濃度低下作用のメカニズム解明については、今後さらなる検討が必要である

と考えている。

## 本研究の総括

本研究では、様々な疾患と関連することが多くの先行研究によって報告されている Homocysteine と、食事因子との関連について検討した。Homocysteine 代謝には、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸が関連していることが多くの先行研究によって報告されていることから、これらのビタミン以外の食事因子と Homocysteine 代謝との関連について検討を行った。研究 1 では、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量において、血清 Homocysteine 濃度と有意な負の関連が認められた。また、果実類やきのこ類の摂取量が多い対象者は、血清 Homocysteine 濃度が低いという結果が得られた。果実類やきのこ類に含まれる食物繊維によって血清 Homocysteine 濃度と関連したことが示唆されたが、食物繊維の給源である穀類や野菜類との関連は認められなかった。そのため、食物繊維の食品給源が異なることで摂取している食物繊維の種類に違いが生じ、果実類やきのこ類のみに血清 Homocysteine 濃度が関連したのではないかと考えられた。

研究 2 では、研究 1 で血清 Homocysteine 濃度と関連のあった食物繊維について、食品給源の違いにより血清 Homocysteine 濃度との関係が異なるか検討を行った。その結果、血清 Homocysteine 濃度と果実類やきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量において、有意な負の関連が認められた。その理由として、果実類から摂取した食物繊維が腸内細菌によって発酵され、Homocysteine 代謝に関わる葉酸が腸内細菌によって生成されたことで、血清 Homocysteine 濃度と関連したと考えられる。また、きのこ類の食物繊維には  $\beta$ -グルカンが含まれている。 $\beta$ -グルカンは含まれる食品によって構造が異なる

ことが報告されており、きのこ類に含まれる  $\beta$ -グルカンは抗腫瘍効果があり、Reactive Oxygen Intermediates (ROI) や Tumor Necrosis Factor (TNF)、Interleukin-6 (IL-6) を産生する酸化型マクロファージを抑制する。きのこ類に含まれる  $\beta$ -グルカンと血清 Homocysteine 濃度との関連は不明ではあるが、きのこ類に含まれる  $\beta$ -グルカンが酸化型マクロファージを抑制することで血清 Homocysteine 濃度にも影響を及ぼし、きのこ類から摂取した食物繊維と血清 Homocysteine 濃度が関連した可能性が考えられた。

研究 3 では、研究 2 において血清 Homocysteine 濃度との関連が認められた果実類及びきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量が、Homocysteine 代謝物質と関連しているか検討した。その結果、果実類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量は、血清 5MTHF 濃度と有意な正の関連を示した。このことから、果実類に含まれている食物繊維が発酵され、腸内細菌のエネルギー源となり、葉酸を産生したことでMSを活性化させ、再メチル化が促され血清 Homocysteine 濃度が低下したと考えた。また、きのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量は、血清 Cystathionine 濃度と有意な正の関連を示し、血清 Methionine 濃度や血清 Glycine 濃度と負の関連を示したことから、Transsulfuration 経路を活性化するための作用があることが推察された。すなわち、食物繊維の食品給源が異なると、Homocysteine 代謝経路も異なる可能性が示された。さらに、きのこ類に豊富に含まれるビタミン D は CBS 合成の必須成分であり、CBS の増加によって Homocysteine を減少させたことは十分に考慮に値する [85]。しかし、きのこ類由来の食物繊維と血清 Homocysteine 濃度を検討した過去の研究報告は見当たらず、あくまで

も推察の域であることから、今後の更なる検討が必要と考えている。

本研究において、対象者が摂取していた食物繊維の中央値（25,75パーセンタイル値）は、7（6,8）g/1,000kcalであり、諸外国で推奨されている摂取量（14g/1,000kcal）の半分程度であった。また、諸外国で推奨されている摂取量（14g/1,000kcal）を上回っている対象者は、1名（0.4%）のみであった。そのため、血清 Homocysteine 濃度が低い対象者においても、食物繊維摂取量は十分ではなかったことが考えられる。食物繊維は、炎症抑制に効果をもたらす可能性が考えられているが、その食物繊維摂取量が十分ではなかったにも関わらず、本研究では血清 Homocysteine 濃度と食物繊維摂取量が有意な負の関連を示した。その理由として、若年女性を対象としたことで、他の年代より炎症状態にある対象者が少なかったことや、除外基準の中に疾患を持つものを含めていたことなどの対象者特性による影響も考えられた。しかし、抗炎症状態につながるとされている食物繊維の摂取量が少なく、加齢とともに上昇する炎症状態が低いと予想される若年者を対象とした研究において、血清 Homocysteine 濃度と食物繊維摂取量が、有意な負の関連を示すことを明らかにできた意義は大きい。

果実類やきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量が最も多い第3三分位（T3）の対象者は、血清 Homocysteine 濃度が、5.92-6.23  $\mu$  mol/Lであった。また、果実類やきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量が最も少ない第1三分位の対象者の血清 Homocysteine 濃度は6.44-6.72  $\mu$  mol/Lであった（付表2～付表4）。果実類やきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量が最も多い第3三分位（T3）の対象者は、1日につき果実類は100g程度、きのこ類は20g程度を摂取していた。

果実 100g の食物繊維含有量は、みかんであれば 1g、きのこ類 20g の食物繊維含有量は、生シイタケであれば 0.8g となる。しかし、図 2-3 に示した通り、特に若年者における食物繊維摂取量は、日本人の食事摂取基準 2020 年版[53]の目標値より不足しており、果実類 100g ときのこ類 20g の両方を現在の食事に付加しても、食物繊維摂取量の目標値には満たない。しかしながら、果実類やきのこ類の摂取量を増やすことは、果実類に含まれる抗酸化成分やビタミン、きのこ類に含まれる抗酸化作用、抗炎症作用や食物繊維がもつ炎症低減に関わる有益な作用が組み合わせられることで、血清 Homocysteine 濃度の低下をもたらす可能性が期待できる。

Homocysteine の産生を防ぐことは不可能であるが、Homocysteine の代謝を促すことで血中 Homocysteine 濃度を低く保つことが可能であると考えた。Homocysteine 代謝経路は、再メチル化経路と Transsulfuration 経路の 2 つある。本研究では、果実類から摂取した食物繊維は血清 5MTHF 濃度と正相関していたことから Folate Cycle を活性化していた。また、きのこ類から摂取した食物繊維は血清 Cystathionine 濃度と正相関し、血清 Methionine 濃度と負相関していたことから、Transsulfuration 経路を亢進していたと考えられた。すなわち本研究では、食品給源が異なると Homocysteine 代謝経路に影響を与える可能性が示された。果実類やきのこ類の摂取は、血清 Homocysteine 濃度を低く保つために重要であるが、これらの食品の摂取によって Homocysteine は異なる経路によって代謝されるため、果実類ときのこ類の両方から食物繊維を摂取することで、Homocysteine を効率よく代謝させることが期待できると考えている。

慢性疾患の発症には、長期間にわたる習慣的な栄養素摂取が影響する。

そのため、どれほど効果的な食事であっても、継続できなければその効果は期待できない可能性が考えられる。本研究において、1日に果実類100gときのご類20gのどちらかを摂取すると、血清 Homocysteine 濃度の低下が期待できることが明らかとなった。さらに、果実類ときのご類の両方を摂取することで、Homocysteine 代謝を円滑にし、その濃度を低く保つことが期待できる。四群点数法では、果実類は1点(150g)、きのご類は20gを目安にしている[129]。そのため、本研究で得られた果実類ときのご類の摂取量は、日常生活においても無理なく摂取できる量である。現在の食行動が、将来の妊娠、出産、育児に影響を及ぼし、さらに次世代の慢性疾患の発症やその危険因子に影響を与える可能性が考えられることから、妊娠可能な年齢の若年女性を対象とした本研究は、次世代へのリスク低減にも寄与できる重要な知見を提供することができたと考えている。

## 研究の限界と強み

この研究にはいくつかの限界がある。第1に、研究デザインが横断研究であることから、血清 Homocysteine 濃度や Homocysteine 代謝物質との因果関係を証明することはできない。第2に、栄養学を専攻する1か所の大学で行われた研究であり女性のみを対象としているため、本研究結果が他の対象者にあてはまるとは限らない。第3に、Homocysteine 代謝にかかわる因子には生活習慣を含む多くの要因が考えられるが、すべての交絡因子を取り除くことは難しく、解析において交絡因子が残っていた可能性がある。第4に研究データを *MTHFR* の CC、CT、TT 多型ごとに層別しなかった点が挙げられる。血中 Homocysteine 濃度は TT 型で最も高く、関連する多数の疾患は *MTHFR* の活性の低い TT 型に集中して発症するため [130]、食物繊維の有効性は TT 型で検証するのが望ましいからである。

以上のような限界はあるものの、本研究の強みは、連続7日間の食事調査を実施し、デジタル画像と食事記録をもとに対象者が摂取をした個々の食品の種類と重量を推量した。外食、惣菜、市販品については、複数の食品番号の組み合わせを行い、企業が公表している栄養成分表示に近づけ解析を行うことにより、高い精度で解析を行った。さらに本研究結果は、若年女性を対象としたことで、年齢や性別を可能な限り揃えた対象者集団だからこそ得られた結果である。血中 Homocysteine 濃度に関する研究は、主に欧米諸国での中高年や高齢者を対象とした研究が多く報告され、アジア圏や若年者を対象とした研究はほとんどない。血中 Homocysteine 濃度の決定要因は、国や文化、性別や年齢、生活習慣などの違いにより異なることが考えられる。そのため本研究のように、

アジア圏において若年女性を対象とし、血清 Homocysteine 濃度に影響を与える因子を検討した研究において、栄養素だけでなく食品群や代謝経路にも焦点をあて検討した研究は、意義があると考えている。

本研究の原著は 2023 年 11 月 10 日に Nutrients 誌に掲載された[131]。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、研究の機会を与えてくださり、学術論文の作成や学会発表など、終始的確なご指導、ご助言を賜りました川端輝江教授、庄司久美子専任講師に心から感謝申し上げます。Homocysteine 関連物質は、滋賀医科大学解剖学講座生体機能形態学部門の久保佳範先生が測定をしてくださいました。心より感謝申し上げます。また、研究を進めるにあたり、多くのサポートをいただいた大学院生をはじめ、基礎栄養学研究室の皆さまに心から感謝申し上げます。

最後になりましたが、このような研究をする機会を与えてくださり、温かくご支援くださいました多くの方々に、深く感謝申し上げます。

## 引用文献

1. 令和4年(2022)人口動態統計月報年計(概数)の概況  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/index.html>。(アクセス日：2023年9月12日)
2. World Health Organization. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018.  
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241514620>.  
(アクセス日：2023年9月12日)
3. McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* **1969**, *56*, 111-128.
4. McCully, K.S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* **2007**, *86*, 1563s-1568s, doi:10.1093/ajcn/86.5.1563S.
5. Lai, W.K.; Kan, M.Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab* **2015**, *67*, 1-12, doi:10.1159/000437098.
6. Undas, A.; Brozek, J.; Szczeklik, A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* **2005**, *94*, 907-915, doi:10.1160/th05-05-0313.
7. Sauls, D.L.; Lockhart, E.; Warren, M.E.; Lenkowski, A.; Wilhelm, S.E.; Hoffman, M. Modification of fibrinogen by homocysteine thiolactone increases resistance to fibrinolysis: a potential mechanism of the thrombotic tendency in hyperhomocysteinemia. *Biochemistry* **2006**, *45*, 2480-2487, doi:10.1021/bi052076j.

8. van Guldener, C.; Stehouwer, C.D. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost* **2000**, *26*, 281-289, doi:10.1055/s-2000-8472.
9. Smith, A.D.; Refsum, H. Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med* **2021**, *290*, 826-854, doi:10.1111/joim.13279.
10. Perna, A.F.; Ingrosso, D.; De Santo, N.G. Homocysteine and oxidative stress. *Amino Acids* **2003**, *25*, 409-417, doi:10.1007/s00726-003-0026-8.
11. Kang, S.S.; Wong, P.W.; Malinow, M.R. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* **1992**, *12*, 279-298, doi:10.1146/annurev.nu.12.070192.001431.
12. Welch, G.N.; Loscalzo, J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* **1998**, *338*, 1042-1050, doi:10.1056/nejm199804093381507.
13. Den Heijer, M.; Lewington, S.; Clarke, R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* **2005**, *3*, 292-299, doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x.
14. Refsum, H.; Ueland, P.M.; Nygård, O.; Vollset, S.E. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* **1998**, *49*, 31-62, doi:10.1146/annurev.med.49.1.31.
15. Setién-Suero, E.; Suárez-Pinilla, M.; Suárez-Pinilla, P.; Crespo-Facorro, B.; Ayesa-Arriola, R. Homocysteine and cognition: A systematic review of 111 studies. *Neurosci Biobehav Rev* **2016**, *69*,

- 280-298, doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.014.
16. Behera, J.; Bala, J.; Nuru, M.; Tyagi, S.C.; Tyagi, N. Homocysteine as a Pathological Biomarker for Bone Disease. *J Cell Physiol* **2017**, *232*, 2704-2709, doi:10.1002/jcp.25693.
  17. Ezzaher, A.; Mouhamed, D.H.; Mechri, A.; Omezzine, A.; Neffati, F.; Douki, W.; Bouslama, A.; Gaha, L.; Najjar, M.F. Hyperhomocysteinemia in Tunisian bipolar I patients. *Psychiatry Clin Neurosci* **2011**, *65*, 664-671, doi:10.1111/j.1440-1819.2011.02284.x.
  18. Nasri, K.; Ben Fradj, M.K.; Touati, A.; Aloui, M.; Ben Jemaa, N.; Masmoudi, A.; Elmay, M.V.; Omar, S.; Feki, M.; Kaabechi, N., et al. Association of maternal homocysteine and vitamins status with the risk of neural tube defects in Tunisia: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* **2015**, *103*, 1011-1020, doi:10.1002/bdra.23418.
  19. D'Souza, S.W.; Glazier, J.D. Homocysteine Metabolism in Pregnancy and Developmental Impacts. *Front Cell Dev Biol* **2022**, *10*, 802285, doi:10.3389/fcell.2022.802285.
  20. 橋本隆男, 篠原佳彦, 長谷川弘, ホモシステイン代謝. *Yakugaku Zasshi* **2007**, *127*, 1579-1592, doi:10.1248/yakushi.127.1579.
  21. Esse, R.; Barroso, M.; Tavares de Almeida, I.; Castro, R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci* **2019**, *20*, 867, doi:10.3390/ijms20040867.
  22. Nijhout, H.F.; Reed, M.C.; Anderson, D.F.; Mattingly, J.C.; James,

- S.J.; Ulrich, C.M. Long-range allosteric interactions between the folate and methionine cycles stabilize DNA methylation reaction rate. *Epigenetics* **2006**, *1*, 81-87, doi:10.4161/epi.1.2.2677.
23. Mansoor, M.A.; Ueland, P.M.; Aarsland, A.; Svardal, A.M. Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with homocystinuria. *Metabolism* **1993**, *42*, 1481-1485, doi:10.1016/0026-0495(93)90202-y.
24. Haworth, J.C.; Dilling, L.A.; Surtees, R.A.; Seargeant, L.E.; Lue-Shing, H.; Cooper, B.A.; Rosenblatt, D.S. Symptomatic and asymptomatic methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in two adult brothers. *Am J Med Genet* **1993**, *45*, 572-576, doi:10.1002/ajmg.1320450510.
25. Ogier de Baulny, H.; Gérard, M.; Saudubray, J.M.; Zittoun, J. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* **1998**, *157 Suppl 2*, S77-83, doi:10.1007/pl00014307.
26. Cheng, D.; Kong, H.; Pang, W.; Yang, H.; Lu, H.; Huang, C.; Jiang, Y. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci* **2016**, *19*, 461-466, doi:10.1179/1476830514y.0000000136.
27. Jacques, P.F.; Bostom, A.G.; Wilson, P.W.; Rich, S.; Rosenberg, I.H.; Selhub, J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* **2001**, *73*, 613-621, doi:10.1093/ajcn/73.3.613.

28. Saw, S.M.; Yuan, J.M.; Ong, C.N.; Arakawa, K.; Lee, H.P.; Coetzee, G.A.; Yu, M.C. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr* **2001**, *73*, 232-239, doi:10.1093/ajcn/73.2.232.
29. Fukagawa, N.K.; Martin, J.M.; Wurthmann, A.; Prue, A.H.; Ebenstein, D.; O'Rourke, B. Sex-related differences in methionine metabolism and plasma homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* **2000**, *72*, 22-29, doi:10.1093/ajcn/72.1.22.
30. Lussier-Cacan, S.; Xhignesse, M.; Piolot, A.; Selhub, J.; Davignon, J.; Genest, J., Jr. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* **1996**, *64*, 587-593, doi:10.1093/ajcn/64.4.587.
31. Andersson, A.; Brattström, L.; Israelsson, B.; Isaksson, A.; Hamfelt, A.; Hultberg, B. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. *Eur J Clin Invest* **1992**, *22*, 79-87, doi:10.1111/j.1365-2362.1992.tb01940.x.
32. Cohen, E.; Margalit, I.; Shochat, T.; Goldberg, E.; Krause, I. Gender differences in homocysteine concentrations, a population-based cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2019**, *29*, 9-14, doi:10.1016/j.numecd.2018.09.003.
33. Nygård, O.; Vollset, S.E.; Refsum, H.; Stensvold, I.; Tverdal, A.; Nordrehaug, J.E.; Ueland, M.; Kvåle, G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland

- Homocysteine Study. *Jama* **1995**, *274*, 1526-1533, doi:10.1001/jama.1995.03530190040032.
34. Cravo, M.L.; Glória, L.M.; Selhub, J.; Nadeau, M.R.; Camilo, M.E.; Resende, M.P.; Cardoso, J.N.; Leitão, C.N.; Mira, F.C. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* **1996**, *63*, 220-224, doi:10.1093/ajcn/63.2.220.
35. De Laet, C.; Wautrecht, J.C.; Brasseur, D.; Dramaix, M.; Boeynaems, J.M.; Decuyper, J.; Kahn, A. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* **1999**, *69*, 968-972, doi:10.1093/ajcn/69.5.968.
36. Cikot, R.J.; Steegers-Theunissen, R.P.; Thomas, C.M.; de Boo, T.M.; Merkus, H.M.; Steegers, E.A. Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. *Br J Nutr* **2001**, *85*, 49-58, doi:10.1079/bjn2000209.
37. Walker, M.C.; Smith, G.N.; Perkins, S.L.; Keely, E.J.; Garner, P.R. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **1999**, *180*, 660-664, doi:10.1016/s0002-9378(99)70269-3.
38. Kubo, Y.; Fukuoka, H.; Kawabata, T.; Shoji, K.; Mori, C.; Sakurai, K.; Nishikawa, M.; Ohkubo, T.; Oshida, K.; Yanagisawa, N., et al. Distribution of 5-Methyltetrahydrofolate and Folic Acid Levels in Maternal and Cord Blood Serum: Longitudinal Evaluation of Japanese Pregnant Women. *Nutrients* **2020**, *12*, 1633, doi:10.3390/nu12061633.

39. Tsen, C.M.; Hsieh, C.C.; Yen, C.H.; Lau, Y.T. Homocysteine altered ROS generation and NO accumulation in endothelial cells. *Chin J Physiol* **2003**, *46*, 129-136.
40. Zammiti, W.; Mtiraoui, N.; Mahjoub, T. Lack of consistent association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, homocysteine levels and recurrent pregnancy loss in tunisian women. *Am J Reprod Immunol* **2008**, *59*, 139-145, doi:10.1111/j.1600-0897.2007.00551.x.
41. Ota, K.; Takahashi, T.; Han, A.; Damvaeba, S.; Mizunuma, H.; Kwak-Kim, J. Effects of MTHFR C677T polymorphism on vitamin D, homocysteine and natural killer cell cytotoxicity in women with recurrent pregnancy losses. *Hum Reprod* **2020**, *35*, 1276-1287, doi:10.1093/humrep/deaa095.
42. Mao, D.; Che, J.; Li, K.; Han, S.; Yue, Q.; Zhu, L.; Zhang, W.; Li, L. Association of homocysteine, asymmetric dimethylarginine, and nitric oxide with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* **2010**, *282*, 371-375, doi:10.1007/s00404-009-1234-6.
43. Qiu, X.; Gao, F.; Qiu, Y.; Bao, J.; Gu, X.; Long, Y.; Liu, F.; Cai, M.; Liu, H. Association of maternal serum homocysteine concentration levels in late stage of pregnancy with preterm births: a nested case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2018**, *31*, 2673-2677, doi:10.1080/14767058.2017.1351534.
44. Goddijn-Wessel, T.A.; Wouters, M.G.; van de Molen, E.F.; Spuijbroek, M.D.; Steegers-Theunissen, R.P.; Blom, H.J.; Boers, G.H.; Eskes, T.K. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for

- placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **1996**, *66*, 23-29, doi:10.1016/0301-2115(96)02383-4.
45. Jiang, H.L.; Cao, L.Q.; Chen, H.Y. Blood folic acid, vitamin B12, and homocysteine levels in pregnant women with fetal growth restriction. *Genet Mol Res* **2016**, *15*, doi:10.4238/gmr15048890.
46. Seghieri, G.; Breschi, M.C.; Anichini, R.; De Bellis, A.; Alviggi, L.; Maida, I.; Franconi, F. Serum homocysteine levels are increased in women with gestational diabetes mellitus. *Metabolism* **2003**, *52*, 720-723, doi:10.1016/s0026-0495(03)00032-5.
47. Guven, M.A.; Kilinc, M.; Batukan, C.; Ekerbicer, H.C.; Aksu, T. Elevated second trimester serum homocysteine levels in women with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* **2006**, *274*, 333-337, doi:10.1007/s00404-006-0191-6.
48. 厚生省通達・児母第72号平成12年12月  
[https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1212/h1228-1\\_18.html](https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1212/h1228-1_18.html)  
(アクセス日：2023年10月09日)
49. 近藤厚生,多田克彦,和田誠司 他,葉酸による神経管閉鎖障害の予防：発生率,リスク因子,葉酸サプリメントの摂取,行政への要望,日本周産期・新生児医学会雑誌,2021,57(1) 8-17.
50. Yang, M.; Li, W.; Wan, Z.; Du, Y. Elevated homocysteine levels in mothers with neural tube defects: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2017**, *30*, 2051-2057, doi:10.1080/14767058.2016.1236248.
51. 厚生労働省：令和元年 国民健康・栄養の現状,第一出版,2019.
52. United States Government: NHANES 2015-2016 ,2017.

53. 伊藤貞嘉/佐々木敏監修；日本人の食事摂取基準（2020年版），第一出版，2020.
54. Selhub, J.; Jacques, P.F.; Wilson, P.W.; Rush, D.; Rosenberg, I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *Jama* **1993**, *270*, 2693-2698, doi:10.1001/jama.1993.03510220049033.
55. Gaiday, A.N.; Tussupkaliyev, A.B.; Bermagambetova, S.K.; Zhumagulova, S.S.; Sarsembayeva, L.K.; Dossimbetova, M.B.; Daribay, Z.Z. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chem Biol Interact* **2018**, *293*, 70-76, doi:10.1016/j.cbi.2018.07.021.
56. Cotter, A.M.; Molloy, A.M.; Scott, J.M.; Daly, S.F. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **2003**, *189*, 391-394; discussion 394-396, doi:10.1067/s0002-9378(03)00669-0.
57. Maged, A.M.; Saad, H.; Meshaal, H.; Salah, E.; Abdelaziz, S.; Omran, E.; Deeb, W.S.; Katta, M. Maternal serum homocysteine and uterine artery Doppler as predictors of preeclampsia and poor placentation. *Arch Gynecol Obstet* **2017**, *296*, 475-482, doi:10.1007/s00404-017-4457-y.
58. Wouters, M.G.; Boers, G.H.; Blom, H.J.; Trijbels, F.J.; Thomas, C.M.; Borm, G.F.; Steegers-Theunissen, R.P.; Eskes, T.K. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* **1993**, *60*, 820-825.
59. Matsuda, Y.; Kawamichi, Y.; Hayashi, K.; Shiozaki, A.; Satoh, S.;

- Saito, S. Impact of maternal age on the incidence of obstetrical complications in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* **2011**, *37*, 1409-1414, doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01552.x.
60. 特定非営利活動法人 日本栄養改善学会監修;食事調査マニュアル はじめの一步から実践・応用まで改訂 3 版,南山堂,2016.
  61. 牧野直子監修: エネルギー早わかり 第 4 版,女子栄養大学出版部,2017.
  62. 日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂); 科学技術・学術政策局政策課資源室
  63. 香川芳子監修; 家庭のおかずのカロリーガイド 改訂版,女子栄養大学出版部,2014.
  64. 香川芳子監修; 毎日の食事のカロリーガイド 改訂版,女子栄養大学出版部,2015.
  65. 香川芳子監修; 外食のカロリーガイド 改訂版,女子栄養大学出版部,2016.
  66. 松本伸子監修; 調理のためのベーシックデータ 第 5 版,女子栄養大学出版部,2018.
  67. 日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂); 科学技術・学術政策局政策課資源室
  68. Kubo, Y.; Shoji, K.; Tajima, A.; Horiguchi, S.; Fukuoka, H.; Nishikawa, M.; Kagawa, Y.; Kawabata, T. Serum 5-Methyltetrahydrofolate Status Is Associated with One-Carbon Metabolism-Related Metabolite Concentrations and Enzyme Activity Indicators in Young Women. *Int J Mol Sci* **2023**, *24*, 10993, doi:10.3390/ijms241310993.

69. Vrentzos, G.E.; Papadakis, J.A.; Malliaraki, N.; Zacharis, E.A.; Mazokopakis, E.; Margioris, A.; Ganotakis, E.S.; Kafatos, A. Diet, serum homocysteine levels and ischaemic heart disease in a Mediterranean population. *Br J Nutr* **2004**, *91*, 1013-1019, doi:10.1079/bjn20041145.
70. Mennen, L.I.; de Courcy, G.P.; Guillard, J.C.; Ducros, V.; Bertrais, S.; Nicolas, J.P.; Maurel, M.; Zarebska, M.; Favier, A.; Franchisseur, C., et al. Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *Am J Clin Nutr* **2002**, *76*, 1279-1289, doi:10.1093/ajcn/76.6.1279.
71. Mirmiran, P.; Bahadoran, Z.; Khalili Moghadam, S.; Zadeh Vakili, A.; Azizi, F. A Prospective Study of Different Types of Dietary Fiber and Risk of Cardiovascular Disease: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutrients* **2016**, *8*, 686, doi:10.3390/nu8110686.
72. Morrison, D.J.; Preston, T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* **2016**, *7*, 189-200, doi:10.1080/19490976.2015.1134082.
73. Barrett, E.M.; Amoutzopoulos, B.; Batterham, M.J.; Ray, S.; Beck, E.J. Whole grain intake compared with cereal fibre intake in association to CVD risk factors: a cross-sectional analysis of the National Diet and Nutrition Survey (UK). *Public Health Nutr* **2020**, *23*, 1392-1403, doi:10.1017/s1368980019004221.
74. Sharma, S.; Sheehy, T.; Kolonel, L.N. Ethnic differences in grains consumption and their contribution to intake of B-vitamins: results

- of the Multiethnic Cohort Study. *Nutr J* **2013**, *12*, 65, doi:10.1186/1475-2891-12-65.
75. Lairon, D.; Arnault, N.; Bertrais, S.; Planells, R.; Clero, E.; Hercberg, S.; Boutron-Ruault, M.C. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* **2005**, *82*, 1185-1194, doi:10.1093/ajcn/82.6.1185.
76. Aoe, S. Characteristics of Dietary Fiber in Cereals. *Journal of Cookery Science of Japan* **2016**, *49*, 297-302.
77. Gibson, R.; Eriksen, R.; Chambers, E.; Gao, H.; Aresu, M.; Heard, A.; Chan, Q.; Elliott, P.; Frost, G. Intakes and Food Sources of Dietary Fibre and Their Associations with Measures of Body Composition and Inflammation in UK Adults: Cross-Sectional Analysis of the Airwave Health Monitoring Study. *Nutrients* **2019**, *11*, 1839, doi:10.3390/nu11081839.
78. Krajcovicova-Kudlackova, M.; Ginter, E.; Blazicek, P.; Klvanova, J. Homocysteine and vitamin C. *Bratisl Lek Listy* **2002**, *103*, 171-173.
79. Muszyńska, B.; Grzywacz-Kisieleska, A.; Kała, K.; Gdula-Argasińska, J. Anti-inflammatory properties of edible mushrooms: A review. *Food Chem* **2018**, *243*, 373-381, doi:10.1016/j.foodchem.2017.09.149.
80. Kozarski, M.; Klaus, A.; Niksic, M.; Jakovljevic, D.; Helsper, J.P.F.G.; Van Griensven, L.J.L.D. Antioxidative and immunomodulating activities of polysaccharide extracts of the medicinal mushrooms *Agaricus bisporus*, *Agaricus brasiliensis*, *Ganoderma lucidum* and *Phellinus linteus*. *Food Chemistry* **2011**,

doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.06.029>.

81. Belkaid, Y.; Hand, Timothy W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell* **2014**, *157*, 121-141, doi:10.1016/j.cell.2014.03.011.
82. Chou, W.-T.; Sheih, I.C.; Fang, T.J. The Applications of Polysaccharides from Various Mushroom Wastes as Prebiotics in Different Systems. *Journal of Food Science* **2013**, *78*, M1041-M1048.
83. Fukada, S.; Setoue, M.; Morita, T.; Sugiyama, K. Dietary eritadenine suppresses guanidinoacetic Acid-induced hyperhomocysteinemia in rats. *J Nutr* **2006**, *136*, 2797-2802, doi:10.1093/jn/136.11.2797.
84. Yang, H.; Hwang, I.; Kim, S.; Ahn, C.; Hong, E.J.; Jeung, E.B. Preventive effects of *Lentinus edodes* on homocysteinemia in mice. *Exp Ther Med* **2013**, *6*, 465-468, doi:10.3892/etm.2013.1130.
85. Kriebitzsch, C.; Verlinden, L.; Eelen, G.; van Schoor, N.M.; Swart, K.; Lips, P.; Meyer, M.B.; Pike, J.W.; Boonen, S.; Carlberg, C., et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 influences cellular homocysteine levels in murine preosteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine  $\beta$  -synthase. *J Bone Miner Res* **2011**, *26*, 2991-3000, doi:10.1002/jbmr.493.
86. Mielgo-Ayuso, J.; Valtueña, J.; Huybrechts, I.; Breidenassel, C.; Cuenca-García, M.; De Henauw, S.; Stehle, P.; Kafatos, A.; Kersting, M.; Widhalm, K., et al. Fruit and vegetables consumption

- is associated with higher vitamin intake and blood vitamin status among European adolescents. *Eur J Clin Nutr* **2017**, *71*, 458-467, doi:10.1038/ejcn.2016.232.
87. Murakami, K.; Sasaki, S.; Uenishi, K. Higher intake of vitamin B-6 and dairy products and lower intake of green and oolong tea are independently associated with lower serum homocysteine concentration in young Japanese women. *Nutr Res* **2013**, *33*, 653-660, doi:10.1016/j.nutres.2013.05.010.
  88. Meyer, K.A.; Kushi, L.H.; Jacobs, D.R., Jr.; Slavin, J.; Sellers, T.A.; Folsom, A.R. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* **2000**, *71*, 921-930, doi:10.1093/ajcn/71.4.921.
  89. Park, Y.; Brinton, L.A.; Subar, A.F.; Hollenbeck, A.; Schatzkin, A. Dietary fiber intake and risk of breast cancer in postmenopausal women: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* **2009**, *90*, 664-671, doi:10.3945/ajcn.2009.27758.
  90. Streppel, M.T.; Ocké, M.C.; Boshuizen, H.C.; Kok, F.J.; Kromhout, D. Dietary fiber intake in relation to coronary heart disease and all-cause mortality over 40 y: the Zutphen Study. *Am J Clin Nutr* **2008**, *88*, 1119-1125, doi:10.1093/ajcn/88.4.1119.
  91. Nakaji, S.; Sugawara, K.; Saito, D.; Yoshioka, Y.; MacAuley, D.; Bradley, T.; Kernohan, G.; Baxter, D. Trends in dietary fiber intake in Japan over the last century. *Eur J Nutr* **2002**, *41*, 222-227, doi:10.1007/s00394-002-0379-x.

92. 諸外国の栄養素摂取量の比較,国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部 国民健康・栄養調査研究室作成,  
[https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/download\\_files/foreign/foreign\\_index.pdf](https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/download_files/foreign/foreign_index.pdf) (アクセス日:2023年9月13日)
93. Eshak, E.S.; Iso, H.; Date, C.; Kikuchi, S.; Watanabe, Y.; Wada, Y.; Wakai, K.; Tamakoshi, A. Dietary fiber intake is associated with reduced risk of mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women. *J Nutr* **2010**, *140*, 1445-1453, doi:10.3945/jn.110.122358.
94. Stephen, A.M.; Champ, M.M.; Cloran, S.J.; Fleith, M.; van Lieshout, L.; Mejbourn, H.; Burley, V.J. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev* **2017**, *30*, 149-190, doi:10.1017/s095442241700004x.
95. Fuller, S.; Beck, E.; Salman, H.; Tapsell, L. New Horizons for the Study of Dietary Fiber and Health: A Review. *Plant Foods Hum Nutr* **2016**, *71*, 1-12, doi:10.1007/s11130-016-0529-6.
96. Lattimer, J.M.; Haub, M.D. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients* **2010**, *2*, 1266-1289, doi:10.3390/nu2121266.
97. Pauly, M.; Gille, S.; Liu, L.; Mansoori, N.; de Souza, A.; Schultink, A.; Xiong, G. Hemicellulose biosynthesis. *Planta* **2013**, *238*, 627-642, doi:10.1007/s00425-013-1921-1.
98. Dahl, W.J.; Lockert, E.A.; Cammer, A.L.; Whiting, S.J. Effects of flax fiber on laxation and glycemic response in healthy volunteers.

*J Med Food* **2005**, *8*, 508-511, doi:10.1089/jmf.2005.8.508.

99. Kleessen, B.; Sykura, B.; Zunft, H.J.; Blaut, M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr* **1997**, *65*, 1397-1402, doi:10.1093/ajcn/65.5.1397.
100. Garcia, A.L.; Otto, B.; Reich, S.C.; Weickert, M.O.; Steiniger, J.; Machowetz, A.; Rudovich, N.N.; Möhlig, M.; Katz, N.; Speth, M., et al. Arabinoxylan consumption decreases postprandial serum glucose, serum insulin and plasma total ghrelin response in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Nutr* **2007**, *61*, 334-341, doi:10.1038/sj.ejcn.1602525.
101. Dikeman, C.L.; Murphy, M.R.; Fahey, G.C., Jr. Dietary fibers affect viscosity of solutions and simulated human gastric and small intestinal digesta. *J Nutr* **2006**, *136*, 913-919, doi:10.1093/jn/136.4.913.
102. Popov, S.V.; Ovodov, Y.S. Polypotency of the immunomodulatory effect of pectins. *Biochemistry (Mosc)* **2013**, *78*, 823-835, doi:10.1134/s0006297913070134.
103. Cherrington, C.A.; Hinton, M.; Pearson, G.R.; Chopra, I. Short-chain organic acids at pH 5.0 kill *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. without causing membrane perturbation. *J Appl Bacteriol* **1991**, *70*, 161-165, doi:10.1111/j.1365-2672.1991.tb04442.x.
104. Duncan, S.H.; Louis, P.; Thomson, J.M.; Flint, H.J. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* **2009**, *11*, 2112-2122,

doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01931.x.

105. Fukuda, S.; Toh, H.; Hase, K.; Oshima, K.; Nakanishi, Y.; Yoshimura, K.; Tobe, T.; Clarke, J.M.; Topping, D.L.; Suzuki, T., et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* **2011**, *469*, 543-547, doi:10.1038/nature09646.
106. Morowitz, M.J.; Carlisle, E.M.; Alverdy, J.C. Contributions of intestinal bacteria to nutrition and metabolism in the critically ill. *Surg Clin North Am* **2011**, *91*, 771-785, viii, doi:10.1016/j.suc.2011.05.001.
107. Malesza, I.J.; Malesza, M.; Walkowiak, J.; Mussin, N.; Walkowiak, D.; Aringazina, R.; Bartkowiak-Wieczorek, J.; Mądry, E. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells* **2021**, *10*, 3164, doi:10.3390/cells10113164.
108. Threapleton, D.E.; Greenwood, D.C.; Evans, C.E.; Cleghorn, C.L.; Nykjaer, C.; Woodhead, C.; Cade, J.E.; Gale, C.P.; Burley, V.J. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj* **2013**, *347*, f6879, doi:10.1136/bmj.f6879.
109. Ananthakrishnan, A.N.; Khalili, H.; Konijeti, G.G.; Higuchi, L.M.; de Silva, P.; Korzenik, J.R.; Fuchs, C.S.; Willett, W.C.; Richter, J.M.; Chan, A.T. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* **2013**, *145*, 970-977,

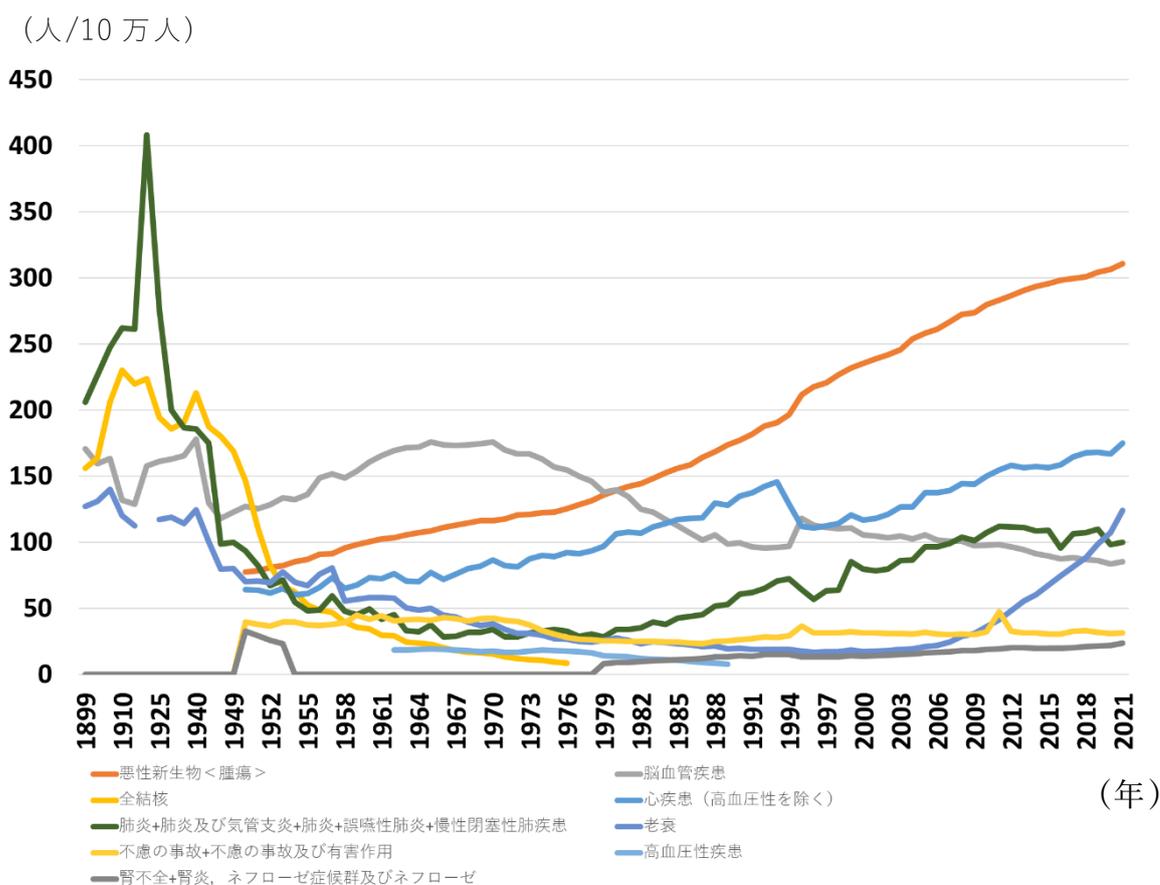
doi:10.1053/j.gastro.2013.07.050.

110. Hill, M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* **1997**, *6 Suppl 1*, S43-45, doi:10.1097/00008469-199703001-00009.
111. Thoma, C.; Green, T.J.; Ferguson, L.R. Citrus pectin and oligofructose improve folate status and lower serum total homocysteine in rats. *Int J Vitam Nutr Res* **2003**, *73*, 403-409, doi:10.1024/0300-9831.73.6.403.
112. Kawabata, A.; Sawayama, S. A Study on the Content of Pectic Substances in Vegetables. *The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics* **1973**, *31*, 32-36.
113. Rioux, L.E.; Turgeon, S.L.; Beaulieu, M. Structural characterization of laminaran and galactofucan extracted from the brown seaweed *Saccharina longicruris*. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1586-1595, doi:10.1016/j.phytochem.2010.05.021.
114. Nakashima, A.; Yamada, K.; Iwata, O.; Sugimoto, R.; Atsuji, K.; Ogawa, T.; Ishibashi-Ohgo, N.; Suzuki, K.  $\beta$ -Glucan in Foods and Its Physiological Functions. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **2018**, *64*, 8-17, doi:10.3177/jnsv.64.8.
115. Gupta, M.; Abu-Ghannam, N.; Gallagher, E. Barley for Brewing: Characteristic Changes during Malting, Brewing and Applications of its By-Products. *Compr Rev Food Sci Food Saf* **2010**, *9*, 318-328, doi:10.1111/j.1541-4337.2010.00112.x.
116. Nanba, H.; Hamaguchi, A.; Kuroda, H. The chemical structure of an antitumor polysaccharide in fruit bodies of *Grifola frondosa*

- (maitake). *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **1987**, *35*, 1162-1168, doi:10.1248/cpb.35.1162.
117. 医薬品インタビューフォーム  
<https://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=4299401D1083> (アクセス日：2023年11月2日)
118. Ridker, P.M.; Rifai, N.; MacFadyen, J.; Glynn, R.J.; Jiao, L.; Steg, P.G.; Miller, M.; Brinton, E.A.; Jacobson, T.A.; Tardif, J.C., et al. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation* **2022**, *146*, 372-379, doi:10.1161/circulationaha.122.059410.
119. Hosseinpour-Niazi, S.; Mirmiran, P.; Mirzaei, S.; Azizi, F. Cereal, fruit and vegetable fibre intake and the risk of the metabolic syndrome: a prospective study in the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Hum Nutr Diet* **2015**, *28*, 236-245, doi:10.1111/jhn.12242.
120. Shimada, S.; Mori, N.; Yokoyama, K. Relationship between energy, nutrient intakes and food group intakes by multiple regression analysis of high school students. *Journal for the integrated study of dietary habits* **2017**, *28*, 97-107.
121. Denko, C.W.; Grundy, W.E.; et al. The excretion of B-complex vitamins in the urine and feces of seven normal adults. *Arch Biochem* **1946**, *10*, 33-40.

122. Rong, N.; Selhub, J.; Goldin, B.R.; Rosenberg, I.H. Bacterially synthesized folate in rat large intestine is incorporated into host tissue folyl polyglutamates. *J Nutr* **1991**, *121*, 1955-1959, doi:10.1093/jn/121.12.1955.
123. Pompei, A.; Cordisco, L.; Amaretti, A.; Zanoni, S.; Raimondi, S.; Matteuzzi, D.; Rossi, M. Administration of folate-producing bifidobacteria enhances folate status in Wistar rats. *J Nutr* **2007**, *137*, 2742-2746, doi:10.1093/jn/137.12.2742.
124. Kofuji, K.; Aoki, A.; Tsubaki, K.; Konishi, M.; Isobe, T.; Murata, Y. Antioxidant Activity of  $\beta$ -Glucan. *ISRN Pharm* **2012**, *2012*, 125864, doi:10.5402/2012/125864.
125. Gregory, J.F., 3rd. Chemical and nutritional aspects of folate research: analytical procedures, methods of folate synthesis, stability, and bioavailability of dietary folates. *Adv Food Nutr Res* **1989**, *33*, 1-101, doi:10.1016/s1043-4526(08)60126-6.
126. Wu, G.; Fang, Y.Z.; Yang, S.; Lupton, J.R.; Turner, N.D. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* **2004**, *134*, 489-492, doi:10.1093/jn/134.3.489.
127. Huang, Y.; Komoto, J.; Takata, Y.; Powell, D.R.; Gomi, T.; Ogawa, H.; Fujioka, M.; Takusagawa, F. Inhibition of S-adenosylhomocysteine hydrolase by acyclic sugar adenosine analogue D-eritadenine. Crystal structure of S-adenosylhomocysteine hydrolase complexed with D-eritadenine. *J Biol Chem* **2002**, *277*, 7477-7482, doi:10.1074/jbc.M109187200.
128. Sekiya, A.; Fukada, S.; Morita, T.; Kawagishi, H.; Sugiyama, K.

- Suppression of methionine-induced hyperhomocysteinemia by dietary eritadenine in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* **2006**, *70*, 1987-1991, doi:10.1271/bbb.60075.
129. 香川明夫監修；実践で学ぶ女子栄養大学のバランスのよい食事法 第5版,女子栄養大学出版部,2022,p34.
130. Kagawa, Y.; Hiraoka, M.; Kageyama, M.; Kontai, Y.; Yurimoto, M.; Nishijima, C.; Sakamoto, K. Medical cost savings in Sakado City and worldwide achieved by preventing disease by folic acid fortification. *Congenit Anom (Kyoto)* **2017**, *57*, 157-165, doi:10.1111/cga.12215.
131. Tajima, A.; Kubo, Y.; Horiguchi, S.; Shoji, K.; Kawabata, T. Relationship between Serum Homocysteine Concentration and Dietary Factors in Young Japanese Women. *Nutrients* **2023**, *15*, 4740, doi:10.3390/nu15224740.

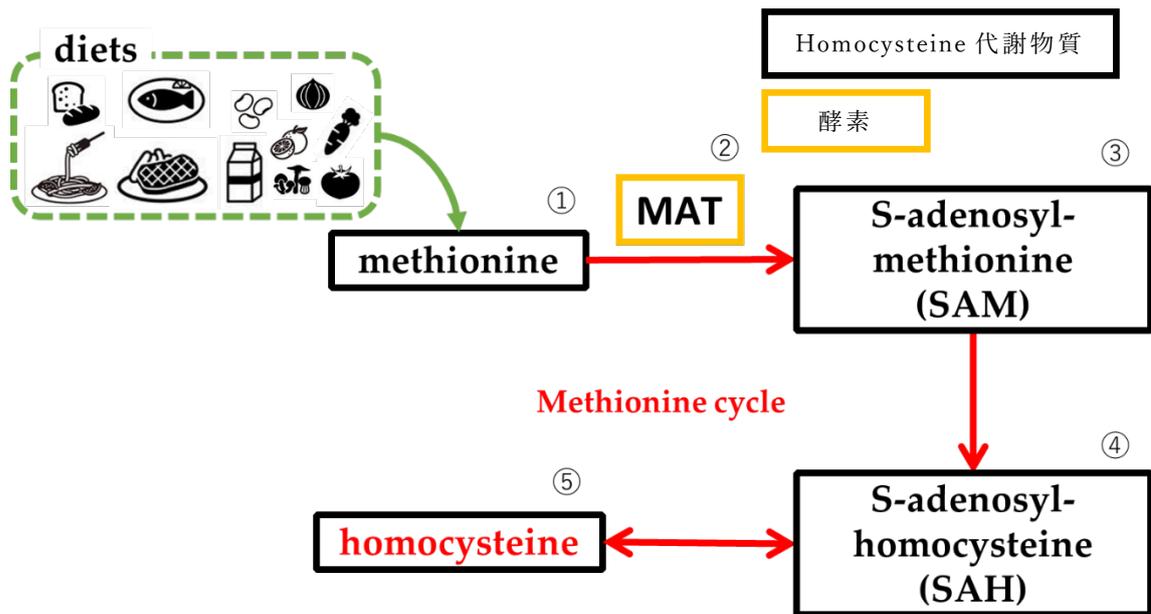


図序論-1 日本における死因の変化

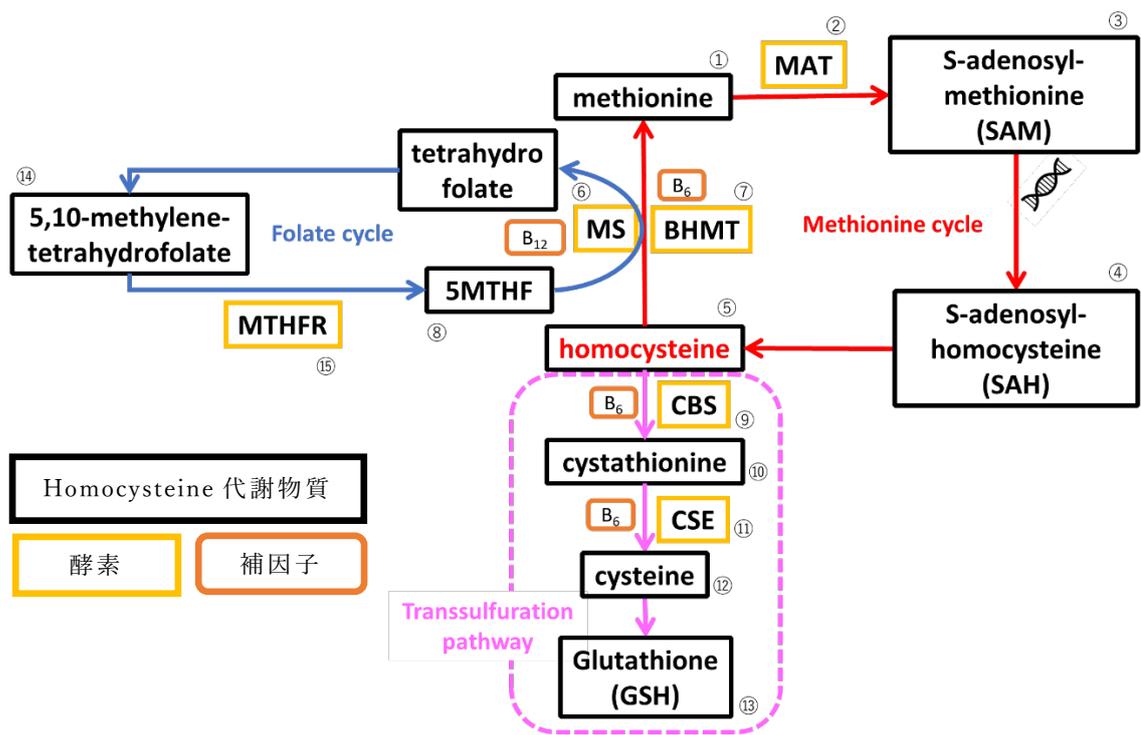
日本人口動態調査 人口動態統計より作図

<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003411655>

(アクセス日: 2023年10月24日)



図序論-2 食事から摂取した Methionine の代謝  
Homocysteine が産生される過程  
MAT : methionine adenosyltransferase



図序論-3 Homocysteine 代謝における Methionine cycle、Folate cycle、Transsulfuration 経路と関連する因子

BHMT : betaine-homocysteine methyltransferase , MS : methionine synthase ,  
 CBS: cystathionine  $\beta$  -synthase , 5MTHF : 5-methyltetrahydrofolate , GSH: glutathione  
 B<sub>6</sub> : vitamin B<sub>6</sub> , B<sub>12</sub> : vitamin B<sub>12</sub>

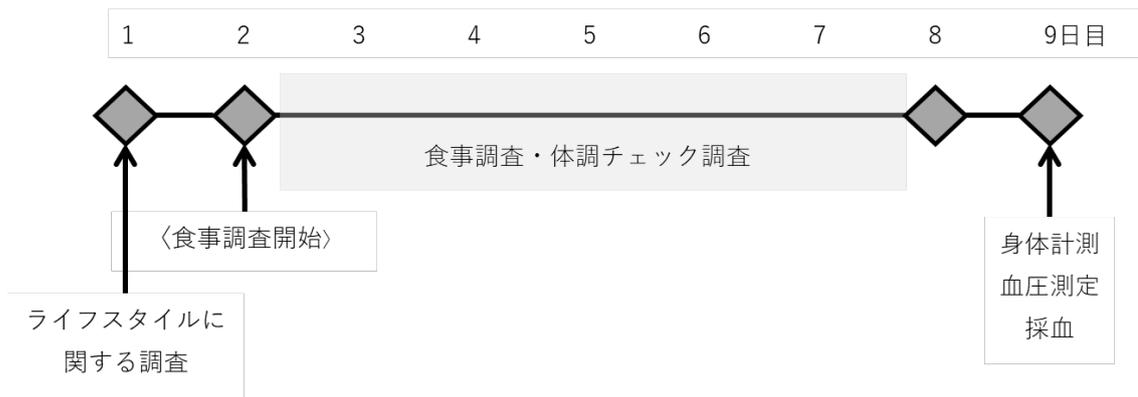


図 1-1 研究概要

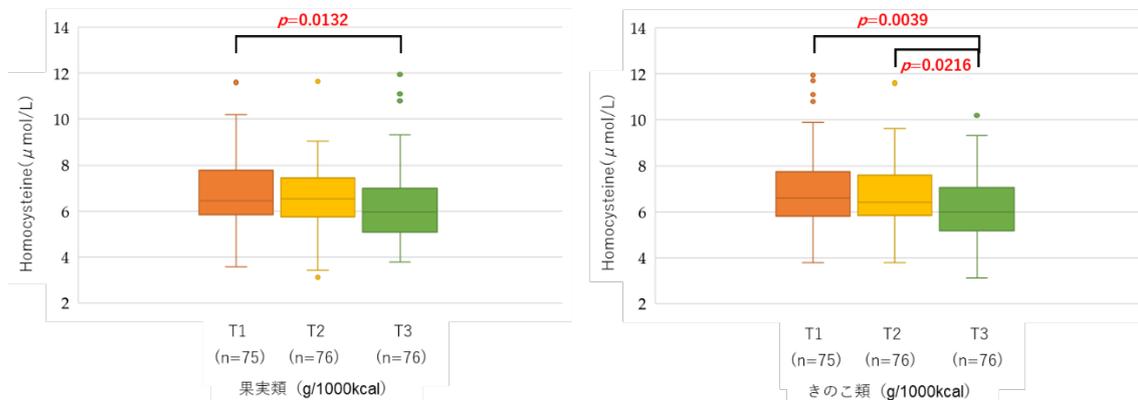


図 1-2 果実類、きのこ類摂取量三分位別、血清 Homocysteine 濃度との関連（共分散分析後、有意だった因子のみ多重比較を実施）

調整変数；年齢,BMI,月経周期,ピル内服の有無,身体活動量,ビタミン B<sub>6</sub>,B<sub>12</sub> 葉酸摂取量

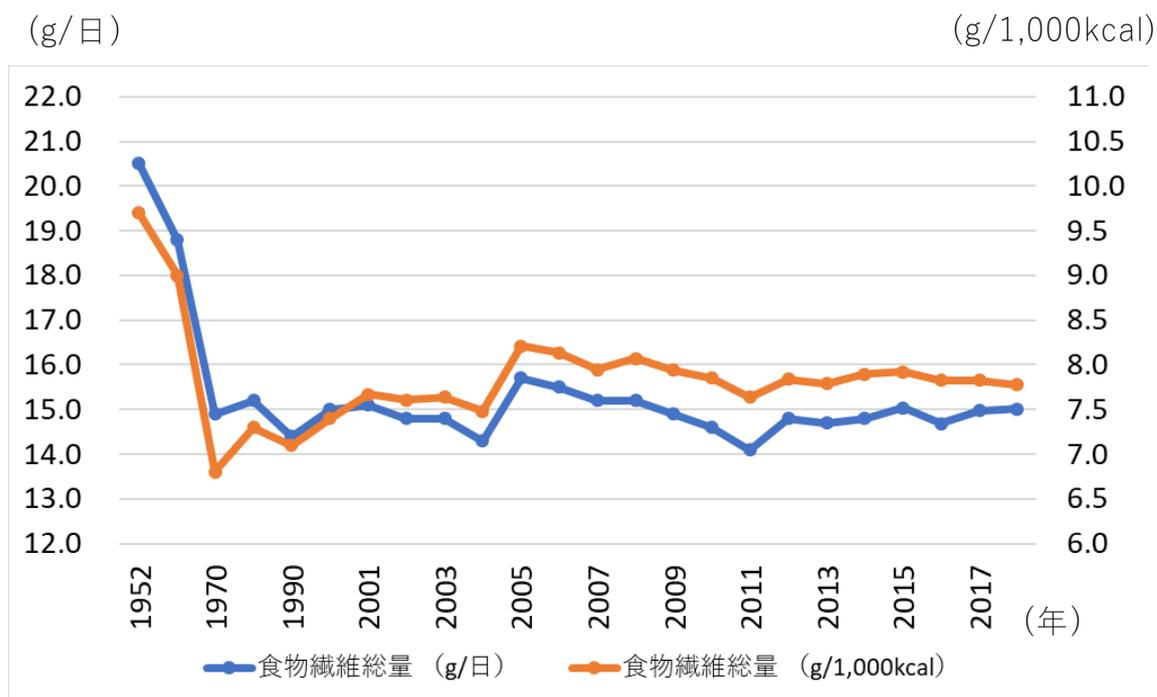


図 2-1 日本における食物繊維摂取量の推移

2000 年以前は先行研究 [91]、2001 年以降は国民健康・栄養調査結果より作図  
[https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/eiyouchousa/keinen\\_henka\\_eiyou.html](https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/eiyouchousa/keinen_henka_eiyou.html)

(アクセス日：2023 年 9 月 12 日)

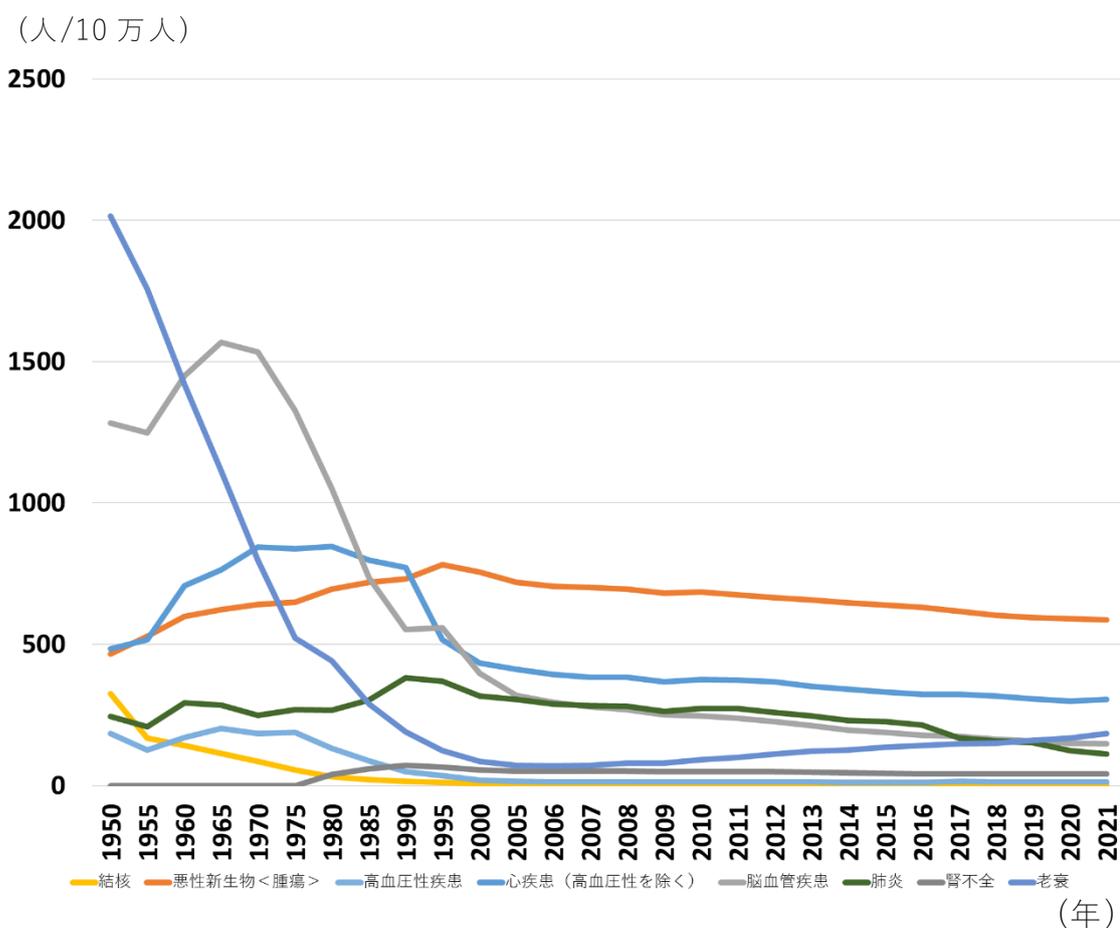


図 2-2 日本における年齢調整死亡率の推移

人口動態調査 / 人口動態統計 確定数 死亡 死因 (死因年次推移分類) 別にみた性・年次別年齢調整死亡率 (人口 10 万対) (平成 27 年モデル人口) より作図  
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search?page=1&query=%E2%80%9D%E5%B9%B4%E9%BD%A2%E8%AA%BF%E6%95%B4%E6%AD%BB%E4%BA%A1%E7%8E%87%E2%80%9D&layout=dataset&toukei=00450011&metadata=1&data=1>  
 (アクセス日: 2023 年 10 月 27 日)

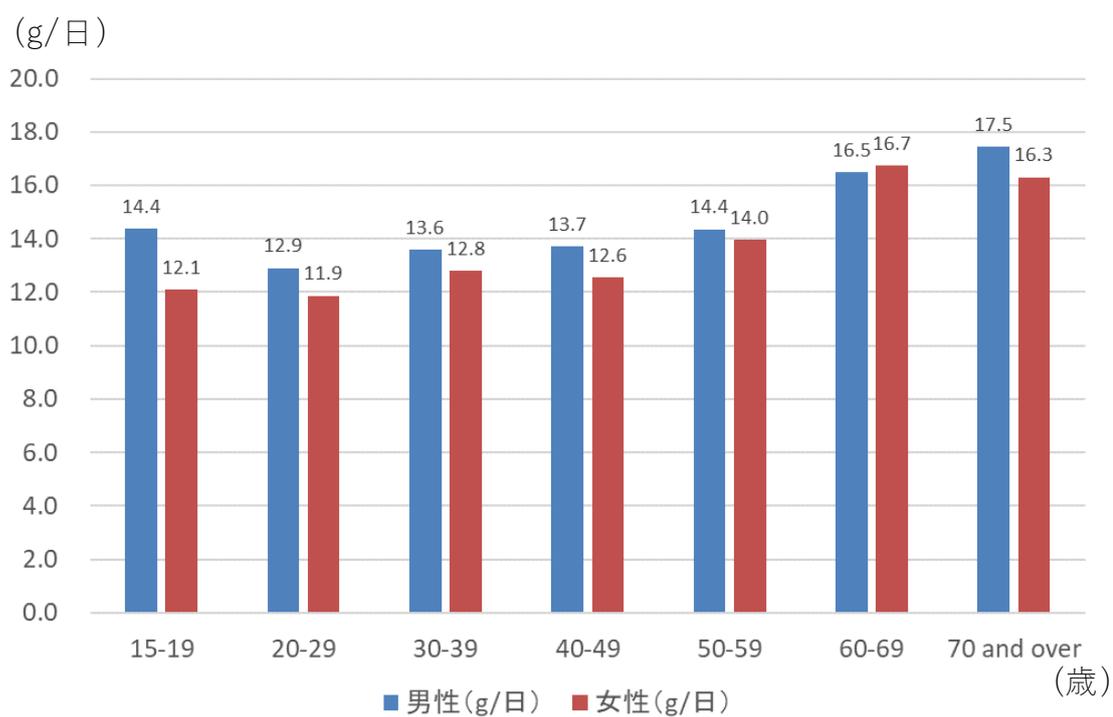


図 2-3 平成 30 年度国民健康・栄養調査結果における各年代別総食物繊維摂取量

平成 30 年度国民健康・栄養調査結果より作図

[https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/eiyouchousa/keinen\\_henka\\_eiyou.html](https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/eiyouchousa/keinen_henka_eiyou.html)

(アクセス日：2023 年 9 月 12 日)

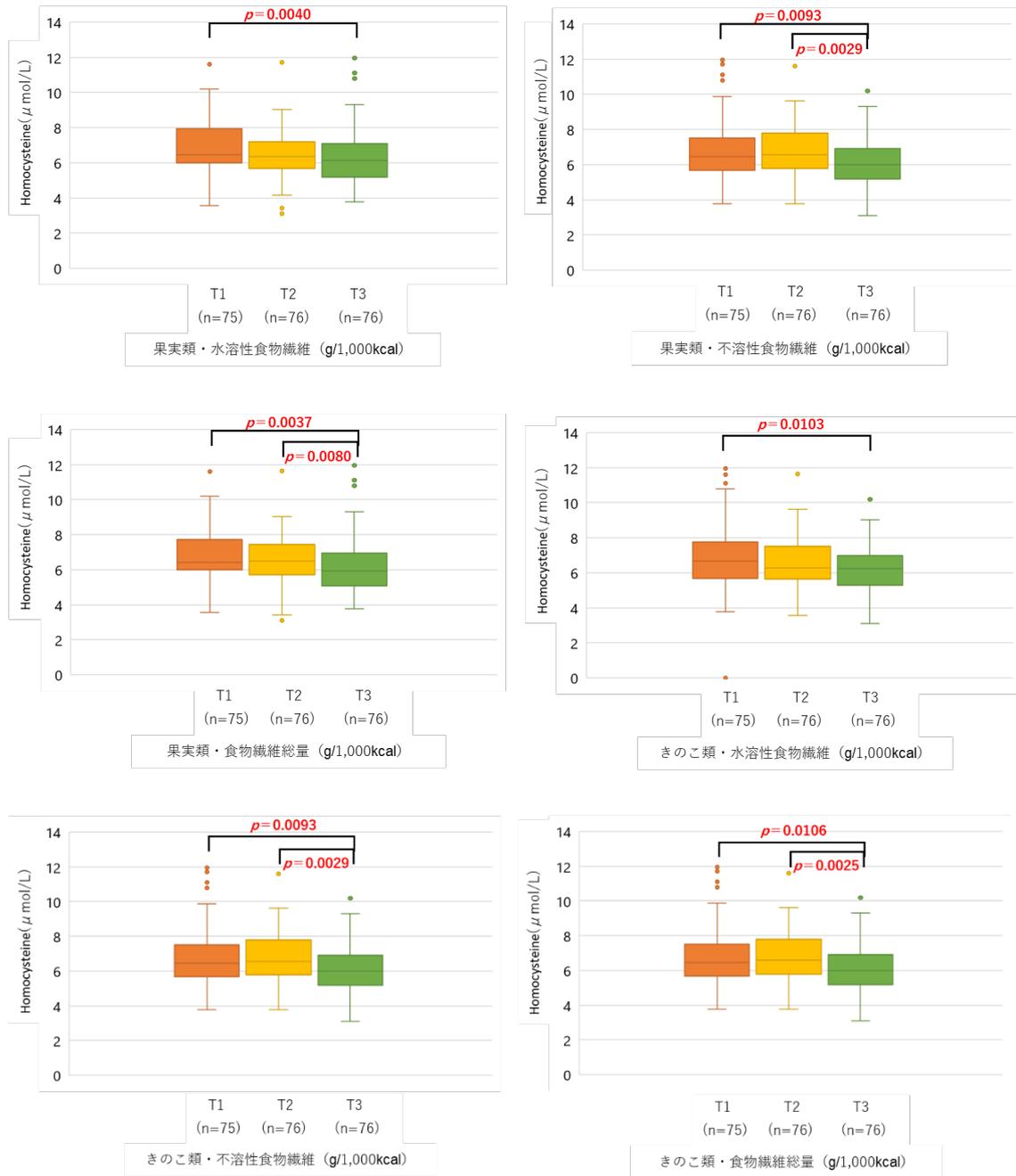


図 2-4 食品群別食物繊維摂取量に対する血清 Homocysteine 濃度の関係（共分散分析後、有意であった因子のみ多重比較を実施）

調整変数；年齢,BMI,月経周期,ピル内服の有無,身体活動量,ビタミン B<sub>6</sub>,B<sub>12</sub> 葉酸摂取量

果実類 T1 には、7 日間の食事記録期間中、果実類を 1 度も摂取していない対象者（6 名）が含まれる

きのこ類 T1 には、7 日間の食事記録期間中、きのこ類を 1 度も摂取していない対象者（17 名）が含まれる

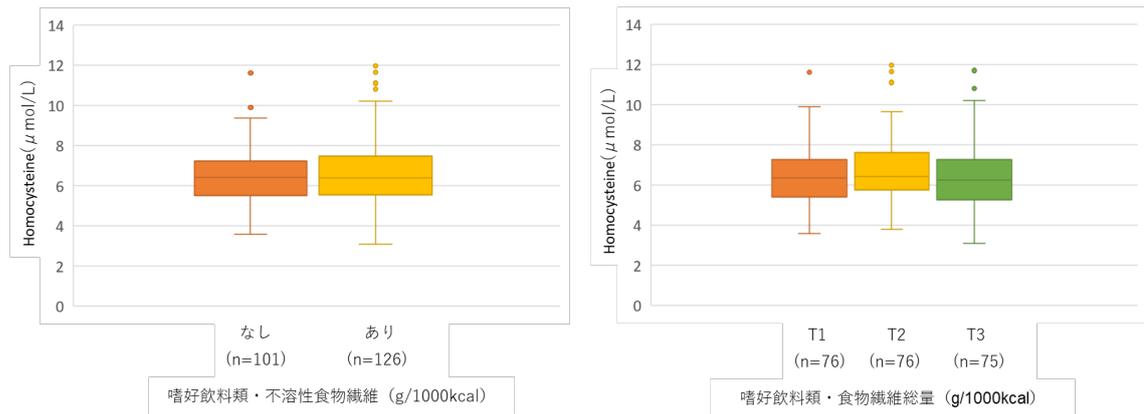


図 2-5 嗜好飲料類から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との関係

不溶性食物繊維：不溶性食物繊維の有無によって 2 群にわけ、Mann-Whitney U 検定を実施  
 食物繊維総量：食物繊維総量を 3 群にわけ、Kruskal-Wallis 検定を実施  
 調整変数；年齢,BMI,月経周期,ピル内服の有無,身体活動量,ビタミン B<sub>6</sub>,B<sub>12</sub> 葉酸摂取量

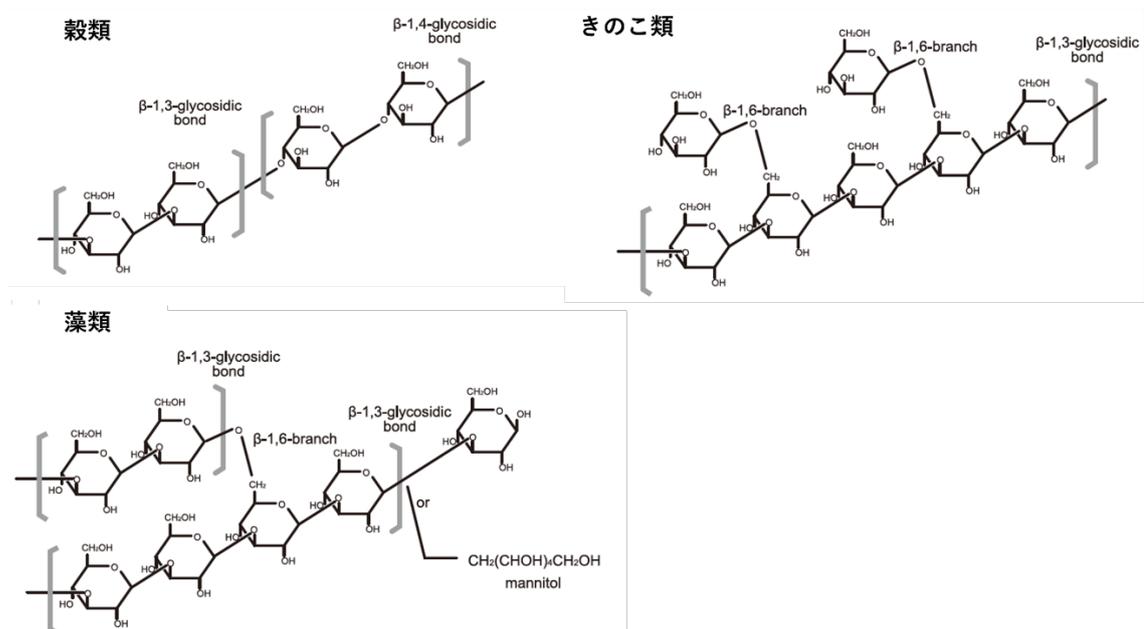


図 2-6 穀類、きのこ類、藻類に含まれる β-グルカンの構造 (引用文献[114]より引用)

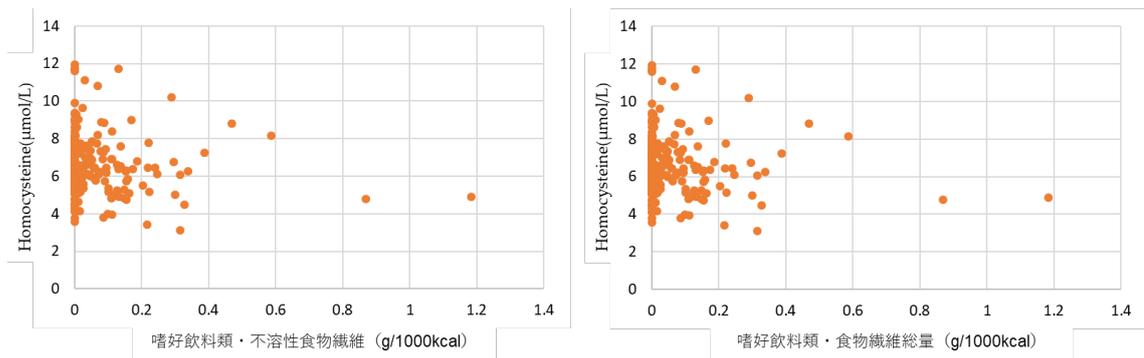


図 2-7 嗜好飲料から摂取した不溶性食物繊維、食物繊維総量と血清 Homocysteine 濃度との関係

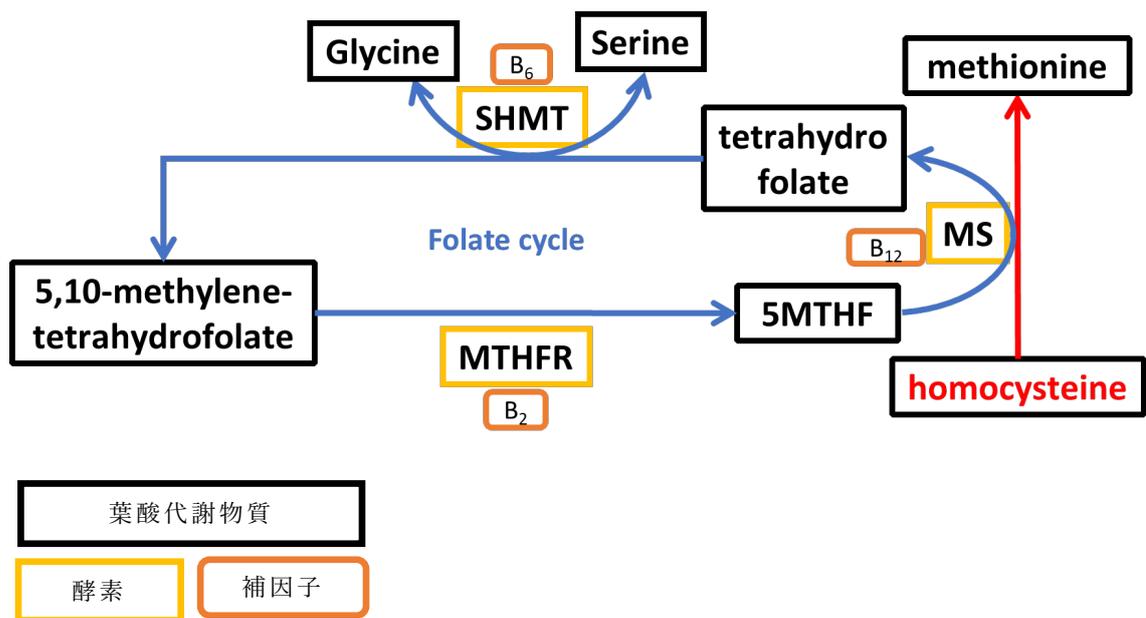


図 3-1 Folate cycle における Glycine の生成

SHMT : Serine hydroxymethyltransferase

MTHFR : methylenetetrahydrofolate reductase

5MTHF : 5-methyltetrahydrofolate , MS : methionine synthase ,

B<sub>2</sub> : vitamin B<sub>2</sub> , B<sub>6</sub> : vitamin B<sub>6</sub> , B<sub>12</sub> : vitamin B<sub>12</sub>

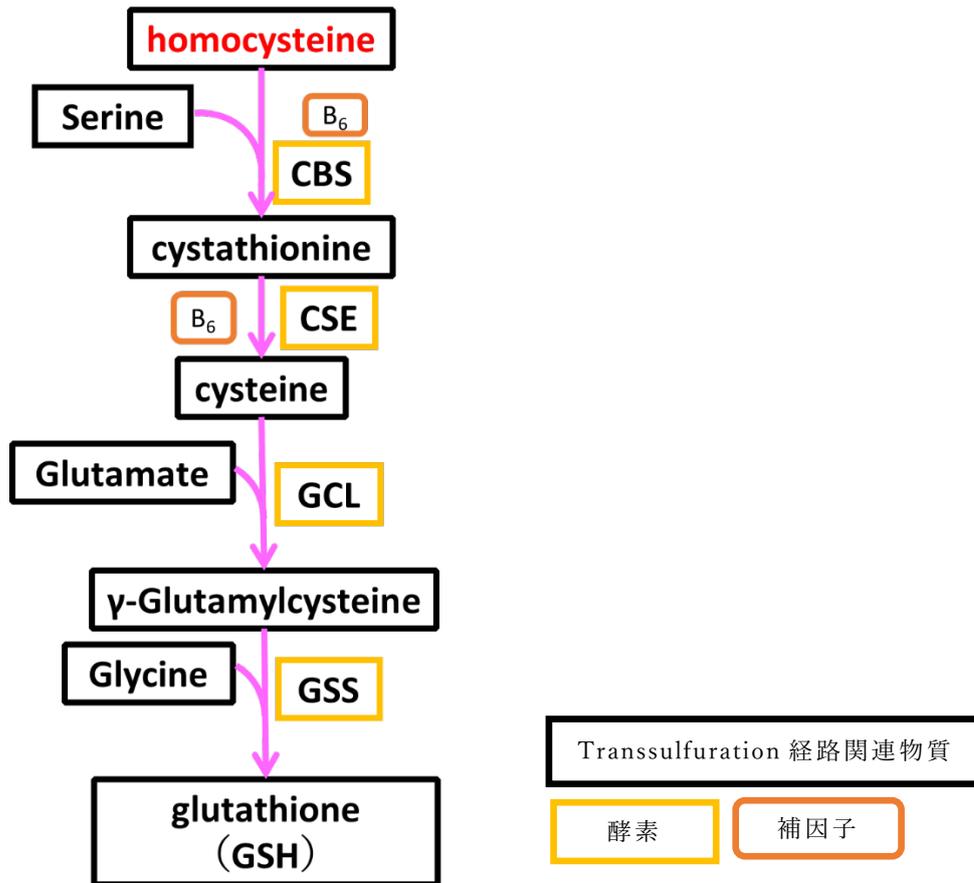
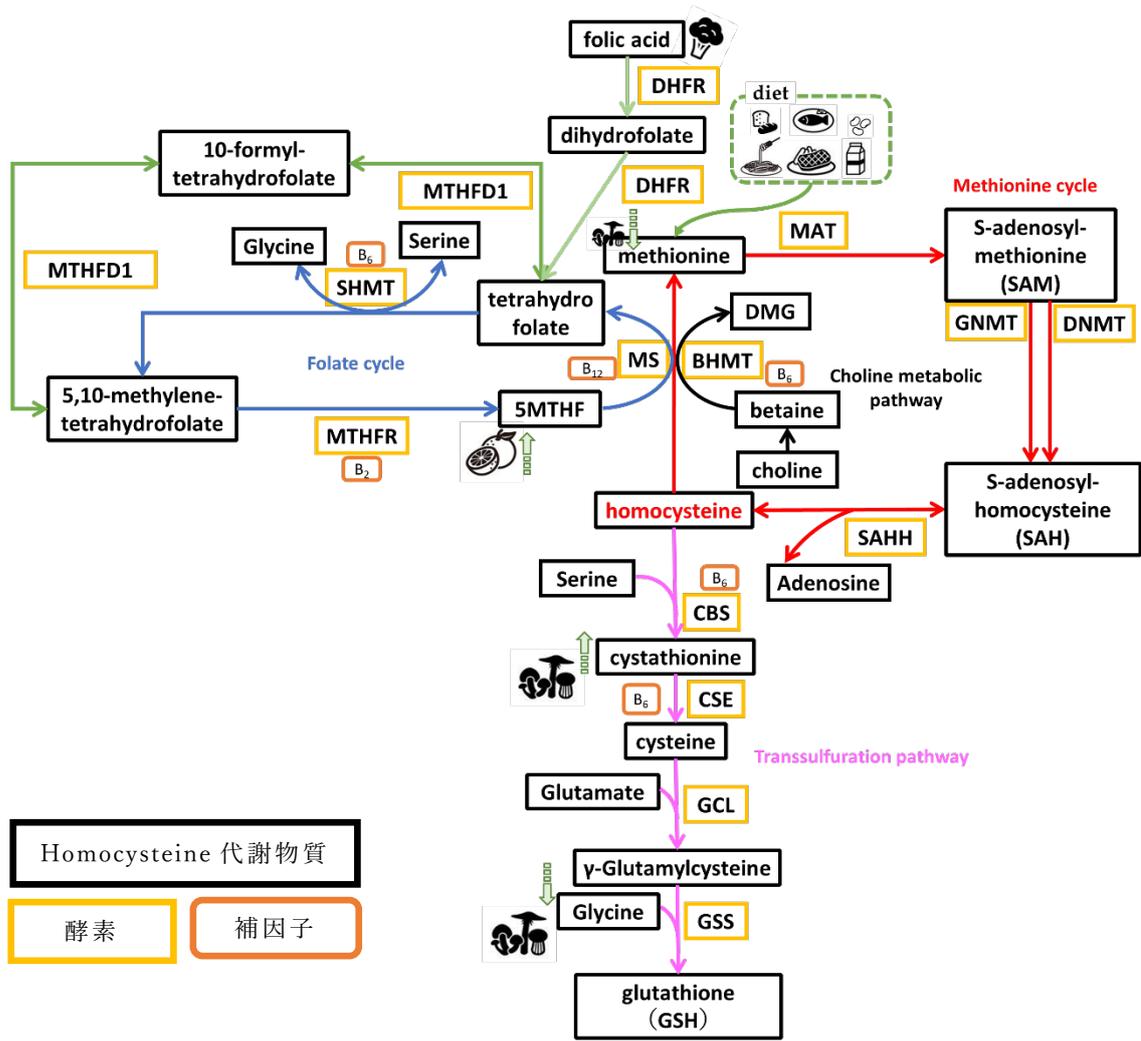


図 3-2 Transsulfuration 経路における GSH の生成

CBS : cystathionine- $\beta$ -synthase , CSE : cystathionine  $\gamma$ -lyase ,  
 GSS : glutathione synthetase , GCL : Glutamate-cysteine ligase  
 B<sub>6</sub> : vitamin B<sub>6</sub>



総括図 Homocysteine 代謝と食事との関係

CBS : cystathionine- $\beta$ -synthase , CSE : cystathionine  $\gamma$ -lyase ,  
 GCL : Glutamate-cysteine ligase , GSS : glutathione synthetase  
 DHFR : dihydrofolate reductase ,  
 MTHFD1 : methylenetetrahydrofolate dehydrogenase1 ,  
 SHMT : Serine hydroxymethyltransferase ,  
 MTHFR : methylenetetrahydrofolate reductase ,  
 5MTHF : 5-methyltetrahydrofolate , MS : methionine synthase ,  
 BHMT : betaine-homocysteine methyltransferase ,  
 MAT : methionine adenosyltransferase , GNMT : glycine N-methyltransferase  
 DNMT : DNA methyltransferase ,  
 SAHH : S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase  
 B<sub>2</sub> : vitamin B<sub>2</sub> , B<sub>6</sub> : vitamin B<sub>6</sub> , B<sub>12</sub> : vitamin B<sub>12</sub>

表 1-1 対象者特性

	単位	値
年齢	(歳)	20 [ 19 , 21 ]
身長	(cm)	158.4 [ 155.3 , 162.4 ]
体重	(kg)	51.4 ± 5.6
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	20.3 ± 1.9
体脂肪率	(%)	25.4 ± 4.2
収縮期血圧	(mmHg)	107 [ 100 , 115 ]
拡張期血圧	(mmHg)	69 [ 64 , 74 ]
Homocysteine	(μmol/L)	6.39 [ 5.53 , 7.41 ]

n=227,平均±標準偏差 または中央値[25,75 パーセンタイル値]

表 1-2 エネルギーと栄養素摂取量、血清 Homocysteine 濃度との関係

	単位	摂取量	モデル1 <sup>¶</sup>		モデル2 <sup>¶</sup>		モデル3 <sup>¶</sup>	
			標準β	p 値 <sup>§</sup>	標準β	p 値 <sup>§</sup>	標準β	p 値 <sup>§</sup>
エネルギー	(kcal/day)	1729 [ 1454 , 1961 ]	-		-		-	
たんぱく質	(%E)	14 [ 13 , 16 ]	-0.196	<b>0.0036</b>	-0.154	<b>0.0540</b>	-0.102	0.2048
脂質	(%E)	32 [ 29 , 35 ]	0.053	0.4281	0.039	0.5618	0.010	0.8755
炭水化物	(%E)	54 [ 51 , 57 ]	0.027	0.6819	0.007	0.9142	0.018	0.7866
たんぱく質	(g/1,000 kcal)	35.3 [ 32.8 , 38.8 ]	-0.201	<b>0.0029</b>	-0.159	<b>0.0468</b>	-0.113	0.1625
脂質	(g/1,000 kcal)	35.6 [ 31.8 , 39.1 ]	0.053	0.4268	0.039	0.5607	0.011	0.8735
炭水化物	(g/1,000 kcal)	130 [ 122 , 139 ]	-0.005	0.9424	-0.027	0.6890	-0.011	0.8646
水溶性食物繊維	(g/1,000 kcal)	2 [ 2 , 2 ]	-0.286	<b>&lt;.0001</b>	-0.311	<b>&lt;.0001</b>	-0.281	<b>0.0023</b>
不溶性食物繊維	(g/1,000 kcal)	5 [ 4 , 6 ]	-0.241	<b>0.0003</b>	-0.255	<b>0.0003</b>	-0.195	<b>0.0151</b>
食物繊維総量	(g/1,000 kcal)	7 [ 6 , 8 ]	-0.268	<b>&lt;.0001</b>	-0.298	<b>&lt;.0001</b>	-0.255	<b>0.0069</b>
ビタミンA	(μgRAE/1,000 kcal)	243 [ 197 , 295 ]	-0.148	<b>0.0270</b>	-0.101	0.1655	0.034	0.6910
ビタミンD	(μg/1,000 kcal)	2.3 [ 1.4 , 3.3 ]	-0.130	<b>0.0568</b>	-0.054	0.5095	-0.062	0.4343
ビタミンE	(mg/1,000 kcal)	3.8 [ 3.3 , 4.4 ]	-0.144	<b>0.0320</b>	-0.130	<b>0.0720</b>	-0.089	0.2196
ビタミンK	(μg/1,000 kcal)	118 [ 84 , 155 ]	-0.225	<b>0.0008</b>	-0.211	<b>0.0030</b>	-0.125	0.1528
ビタミンB <sub>1</sub>	(mg/1,000 kcal)	0.5 [ 0.4 , 0.6 ]	-0.124	<b>0.0719</b>	-0.138	<b>0.0950</b>	-0.086	0.2995
ビタミンB <sub>2</sub>	(mg/1,000 kcal)	0.6 [ 0.5 , 0.7 ]	-0.154	<b>0.0232</b>	-0.121	0.1232	-0.049	0.5506
ビタミンB <sub>6</sub>	(mg/1,000 kcal)	0.6 [ 0.5 , 0.7 ]	-0.079	0.2500	-		-	
ビタミンB <sub>12</sub>	(μg/1,000 kcal)	2.5 [ 1.6 , 3.8 ]	-0.169	<b>0.0137</b>	-		-	
葉酸	(μg/1,000 kcal)	143 [ 121 , 170 ]	-0.231	<b>0.0006</b>	-0.241	<b>0.0021</b>	-	
ビタミンC	(mg/1,000 kcal)	42 [ 32 , 54 ]	-0.186	<b>0.0054</b>	-0.238	<b>0.0047</b>	-0.138	0.1649
ナトリウム	(mg/1,000 kcal)	1908 [ 1668 , 2208 ]	-0.005	0.9461	0.017	0.8064	0.035	0.6104
カリウム	(mg/1,000 kcal)	1091 [ 963 , 1230 ]	-0.224	<b>0.0008</b>	-0.259	<b>0.0015</b>	-0.169	<b>0.0980</b>
カルシウム	(mg/1,000 kcal)	255 [ 224 , 306 ]	-0.221	<b>0.0009</b>	-0.202	<b>0.0033</b>	-0.133	<b>0.0838</b>

n=227,中央値[25,75 パーセンタイル値]

§ 血清 Homocysteine 濃度を目的変数、栄養素摂取量を説明変数とした重回帰分析を実施

¶ 調整変数；モデル 1:年齢,BMI,月経周期,ピル内服の有無,身体活動量 モデル 2:モデル 1+ビタミン B<sub>6</sub>,B<sub>12</sub> 摂取量 モデル 3:モデル 2+葉酸摂取量

表 1-3 食品群別摂取量と血清 Homocysteine 濃度との関係

	摂取量 (g/day)	摂取量 (g/1,000kcal)		摂取量 (g/1,000kcal)		摂取量 (g/1,000kcal)		標準 $\beta$	$p$ 値 <sup>§</sup>
		T1 (n=75)	T2 (n=76)	T3 (n=76)					
穀類	344 [ 300 , 397 ]	163 [ 150 , 174 ]	200 [ 190 , 211 ]	248 [ 234 , 272 ]	0.028	0.7194			
いも類	31 [ 19 , 48 ]	9 [ 5 , 11 ]	18 [ 16 , 21 ]	32 [ 26 , 39 ]	0.049	0.4418			
砂糖・甘味料類	11 [ 6 , 17 ]	3 [ 3 , 4 ]	7 [ 5 , 7 ]	11 [ 10 , 13 ]	0.122	0.1902			
種実類	2 [ 1 , 3 ]	0 [ 0 , 0 ]	1 [ 1 , 1 ]	3 [ 2 , 4 ]	0.091	0.5505			
緑黄色野菜	61 [ 41 , 91 ]	21 [ 14 , 26 ]	36 [ 32 , 40 ]	58 [ 53 , 68 ]	0.069	<b>0.0548</b>			
その他の野菜	100 [ 72 , 132 ]	40 [ 30 , 45 ]	57 [ 54 , 63 ]	82 [ 74 , 97 ]	0.021	0.1127			
果実類	49 [ 16 , 92 ]	7 [ 3 , 11 ]	29 [ 23 , 36 ]	61 [ 49 , 83 ]	-0.177	<b>0.0060</b>			
きのこ類	8 [ 3 , 15 ]	1 [ 0 , 2 ]	5 [ 4 , 6 ]	11 [ 8 , 14 ]	-0.202	<b>0.0091</b>			
海藻類	3 [ 1 , 7 ]	0 [ 0 , 1 ]	2 [ 1 , 2 ]	5 [ 4 , 7 ]	-0.056	0.3715			
豆類	29 [ 15 , 50 ]	6 [ 2 , 8 ]	17 [ 15 , 19 ]	36 [ 26 , 53 ]	-0.007	<b>0.0929</b>			
魚介類	32 [ 17 , 53 ]	8 [ 4 , 11 ]	18 [ 15 , 22 ]	34 [ 30 , 42 ]	-0.089	<b>0.0573</b>			
肉類	66 [ 44 , 90 ]	24 [ 20 , 28 ]	38 [ 34 , 43 ]	56 [ 52 , 65 ]	0.116	0.1804			
卵類	33 [ 19 , 49 ]	9 [ 5 , 12 ]	19 [ 16 , 22 ]	31 [ 26 , 36 ]	0.124	<b>0.0743</b>			
乳類	103 [ 62 , 166 ]	29 [ 20 , 38 ]	60 [ 51 , 65 ]	107 [ 96 , 128 ]	0.026	0.1837			
油脂類	11 [ 8 , 15 ]	4 [ 3 , 5 ]	7 [ 6 , 7 ]	9 [ 8 , 10 ]	0.028	0.6495			
菓子類	30 [ 14 , 50 ]	5 [ 2 , 9 ]	18 [ 15 , 21 ]	35 [ 28 , 44 ]	0.021	0.9064			
嗜好飲料類	283 [ 141 , 415 ]	63 [ 33 , 84 ]	158 [ 133 , 176 ]	287 [ 230 , 360 ]	0.021	0.8447			
調味料・香辛料	41 [ 30 , 53 ]	17 [ 14 , 19 ]	23 [ 22 , 25 ]	34 [ 29 , 41 ]	0.115	0.1787			

n =227, 中央値[25,75 パーセンタイル値]

§ ; 食品群別摂取量を三分位に分け、血清 Homocysteine 濃度を目的変数とした共分散分析を実施

調整変数 ; 年齢,BMI,月経周期,ピル内服の有無,身体活動量,ビタミン B<sub>6</sub>,B<sub>12</sub>葉酸摂取量

表 1-4 食品群別食物繊維摂取量

	摂取量 (g/1,000kcal)		
	水溶性食物繊維	不溶性食物繊維	食物繊維総量
穀類	0.4 [ 0.3 , 0.6 ]	1.3 [ 1.1 , 1.6 ]	1.7 [ 1.4 , 2.2 ]
いも類	0.1 [ 0.1 , 0.2 ]	0.3 [ 0.2 , 0.5 ]	0.4 [ 0.2 , 0.6 ]
砂糖・甘味料類	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]
種実類	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.1 [ 0.0 , 0.2 ]	0.1 [ 0.0 , 0.2 ]
緑黄色野菜	0.2 [ 0.2 , 0.3 ]	0.8 [ 0.5 , 1.1 ]	1.0 [ 0.7 , 1.4 ]
その他の野菜	0.3 [ 0.3 , 0.5 ]	0.8 [ 0.6 , 1.1 ]	1.2 [ 0.9 , 1.5 ]
果実類	0.1 [ 0.0 , 0.2 ]	0.3 [ 0.1 , 0.5 ]	0.4 [ 0.2 , 0.8 ]
きのこ類	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.2 [ 0.1 , 0.4 ]	0.2 [ 0.1 , 0.4 ]
海藻類 <sup>§</sup>	—	—	0.2 [ 0.1 , 0.3 ]
豆類	0.1 [ 0.0 , 0.2 ]	0.3 [ 0.1 , 0.6 ]	0.4 [ 0.1 , 0.8 ]
魚介類	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]
肉類	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.1 ]
卵類	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]
乳類	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]
油脂類	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]
菓子類	0.1 [ 0.0 , 0.2 ]	0.2 [ 0.1 , 0.4 ]	0.3 [ 0.1 , 0.5 ]
嗜好飲料類	0.0 [ 0.0 , 0.0 ]	0.0 [ 0.0 , 0.1 ]	0.0 [ 0.0 , 0.1 ]
調味料・香辛料	0.0 [ 0.0 , 0.1 ]	0.2 [ 0.1 , 0.3 ]	0.2 [ 0.1 , 0.3 ]

n=227, 中央値[25,75 パーセンタイル値]

§ 海藻類の食物繊維摂取量は、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維が日本食品標準成分表 2015 に収載されていないためデータなし

表 2-1 血清 Homocysteine 濃度と食品群別食物繊維給源との関連

			モデル <sup>1</sup>		モデル <sup>2</sup>		モデル <sup>3</sup>	
			標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値
穀類	水溶性食物繊維	(g)	-0.046	0.4986	-0.066	0.3269	-0.103	0.1264
	不溶性食物繊維	(g)	-0.075	0.2668	-0.102	0.1349	-0.124	<b>0.0630</b>
	食物繊維総量	(g)	-0.068	0.3157	-0.095	0.1647	-0.125	<b>0.0630</b>
いも類	水溶性食物繊維	(g)	-0.020	0.7656	-0.027	0.6977	0.005	0.9385
	不溶性食物繊維	(g)	-0.049	0.4753	-0.048	0.4945	-0.011	0.8741
	食物繊維総量	(g)	-0.041	0.5468	-0.043	0.5411	-0.007	0.9243
種実類	水溶性食物繊維	(g)	-0.007	0.9147	-0.016	0.8167	0.007	0.9181
	不溶性食物繊維	(g)	0.009	0.8933	0.000	0.9988	0.004	0.9485
	食物繊維総量	(g)	0.007	0.9213	-0.002	0.9735	0.004	0.9501
緑黄色野菜	水溶性食物繊維	(g)	-0.130	<b>0.0531</b>	-0.111	0.1274	0.002	0.9762
	不溶性食物繊維	(g)	-0.144	<b>0.0321</b>	-0.130	<b>0.0746</b>	-0.022	0.7942
	食物繊維総量	(g)	-0.142	<b>0.0351</b>	-0.127	<b>0.0831</b>	-0.016	0.8440
その他の野菜	水溶性食物繊維	(g)	-0.148	<b>0.0273</b>	-0.124	<b>0.0796</b>	-0.030	0.7014
	不溶性食物繊維	(g)	-0.127	<b>0.0583</b>	-0.101	0.1558	0.014	0.8592
	食物繊維総量	(g)	-0.136	<b>0.0424</b>	-0.110	0.1200	0.001	0.9904
果実類	水溶性食物繊維	(g)	-0.206	<b>0.0022</b>	-0.196	<b>0.0046</b>	-0.149	<b>0.0352</b>
	不溶性食物繊維	(g)	-0.190	<b>0.0048</b>	-0.183	<b>0.0080</b>	-0.146	<b>0.0364</b>
	食物繊維総量	(g)	-0.199	<b>0.0031</b>	-0.192	<b>0.0056</b>	-0.150	<b>0.0319</b>
きのこ類	水溶性食物繊維	(g)	-0.199	<b>0.0031</b>	-0.178	<b>0.0089</b>	-0.141	<b>0.0398</b>
	不溶性食物繊維	(g)	-0.195	<b>0.0037</b>	-0.174	<b>0.0107</b>	-0.138	<b>0.0436</b>
	食物繊維総量	(g)	-0.197	<b>0.0034</b>	-0.176	<b>0.0100</b>	-0.150	<b>0.0319</b>
海藻類	食物繊維総量	(g)	-0.107	0.1094	-0.093	0.1614	-0.067	0.3097
豆類	水溶性食物繊維	(g)	-0.126	<b>0.0670</b>	-0.110	0.1120	-0.045	0.5279
	不溶性食物繊維	(g)	-0.065	0.3434	-0.041	0.5592	0.046	0.5367
	食物繊維総量	(g)	-0.086	0.2114	-0.064	0.3590	0.018	0.8103
魚介類	水溶性食物繊維	(g)	-0.019	0.7792	-0.014	0.8288	0.002	0.9703
	不溶性食物繊維	(g)	-0.011	0.8670	-0.011	0.8675	0.009	0.8920
	食物繊維総量	(g)	-0.012	0.8542	-0.012	0.8616	0.008	0.9023
肉類	水溶性食物繊維	(g)	0.126	<b>0.0639</b>	0.133	<b>0.0486</b>	0.100	0.1373
	不溶性食物繊維	(g)	0.116	<b>0.0880</b>	0.121	<b>0.0741</b>	0.082	0.2298
	食物繊維総量	(g)	0.119	<b>0.0799</b>	0.125	<b>0.0645</b>	0.088	0.1951
乳類	水溶性食物繊維	(g)	0.045	0.5047	0.046	0.4930	0.056	0.3982
	食物繊維総量	(g)	0.045	0.5047	0.046	0.4930	0.056	0.3982
菓子類	水溶性食物繊維	(g)	0.009	0.8965	-0.024	0.7284	-0.038	0.5787
	不溶性食物繊維	(g)	-0.005	0.9439	-0.036	0.5980	-0.046	0.4953
	食物繊維総量	(g)	-0.009	0.9896	-0.033	0.6301	-0.044	0.5186
嗜好飲料類	水溶性食物繊維	(g)	-0.025	0.7103	-0.047	0.4910	-0.064	0.3396
	不溶性食物繊維	(g)	-0.116	<b>0.0847</b>	-0.140	<b>0.0372</b>	-0.152	<b>0.0208</b>
	食物繊維総量	(g)	-0.097	0.1504	-0.122	<b>0.0716</b>	-0.135	<b>0.0408</b>
調味料・香辛料	水溶性食物繊維	(g)	0.081	0.2351	0.116	<b>0.0908</b>	0.123	<b>0.0665</b>
	不溶性食物繊維	(g)	-0.020	0.7670	0.016	0.8161	0.047	0.4894
	食物繊維総量	(g)	0.007	0.9154	0.045	0.5167	0.071	0.2995

n=227, 血清 Homocysteine 濃度を目的変数、食品群別食物繊維給源を説明変数とした重回帰分析を実施

(食物繊維摂取量がゼロの因子、食物繊維含有量が日本食品標準成分表 2015 に記載されていない因子は除く)

食物繊維摂取量がゼロの因子; 砂糖・甘味料類、卵類、乳類 (不溶性食物繊維)、油脂類

食物繊維含有量が日本食品標準成分表 2015 に記載されていない因子; 海藻類 (水溶性食物繊維、不溶性食物繊維)

調整変数; モデル 1: 年齢、BMI、月経周期、ピル内服の有無、IPAQ

モデル 2: モデル 1+ビタミン B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> 摂取量

モデル 3: モデル 2+葉酸摂取量

表 2-2 血清 Homocysteine 濃度と食品群別食物繊維給源との関連

		摂取量 (g/1,000kcal)		摂取量 (g/1,000kcal)		摂取量 (g/1,000kcal)		p値 <sup>§</sup>
		T1 (n=75)		T2 (n=76)		T3 (n=76)		
果実類	水溶性食物繊維	0.0	[ 0.0 , 0.1 ]	0.1	[ 0.1 , 0.2 ]	0.3	[ 0.2 , 0.4 ]	<b>0.0104</b>
	不溶性食物繊維	0.1	[ 0.0 , 0.1 ]	0.3	[ 0.2 , 0.4 ]	0.7	[ 0.5 , 0.8 ]	<b>0.0052</b>
	食物繊維総量	0.1	[ 0.0 , 0.2 ]	0.4	[ 0.3 , 0.5 ]	0.9	[ 0.7 , 1.2 ]	<b>0.0054</b>
きのこ類	水溶性食物繊維	0.0	[ 0.0 , 0.0 ]	0.0	[ 0.0 , 0.0 ]	0.0	[ 0.0 , 0.0 ]	<b>0.0350</b>
	不溶性食物繊維	0.1	[ 0.0 , 0.1 ]	0.2	[ 0.2 , 0.2 ]	0.5	[ 0.4 , 0.6 ]	<b>0.0052</b>
	食物繊維総量	0.1	[ 0.0 , 0.1 ]	0.2	[ 0.2 , 0.3 ]	0.5	[ 0.4 , 0.7 ]	<b>0.0050</b>

n=227, 中央値[25,75 パーセントイル値]

果実類及びきのこ類から摂取した水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、食物繊維総量を三分位に分け、血清 Homocysteine 濃度を目的変数とした共分散分析を実施

調整変数；年齢,BMI,月経周期,ピル内服の有無,身体活動量,ビタミン B<sub>6</sub>,B<sub>12</sub>葉酸摂取量

表 3-1 Homocysteine 代謝物質の血清濃度

	単位	値
5MTHF	( $\mu\text{mol/L}$ )	0.019 [ 0.014 , 0.024 ]
Betaine	( $\mu\text{mol/L}$ )	39.1 $\pm$ 9.1
Choline	( $\mu\text{mol/L}$ )	7.5 $\pm$ 1.4
Cystathionine	( $\mu\text{mol/L}$ )	0.090 [ 0.073 , 0.111 ]
Cysteine	( $\mu\text{mol/L}$ )	198.4 $\pm$ 20.5
DMG	( $\mu\text{mol/L}$ )	3.0 [ 2.5 , 3.6 ]
Glycine	( $\mu\text{mol/L}$ )	201.5 [ 179.5 , 224.5 ]
Homocysteine	( $\mu\text{mol/L}$ )	6.4 [ 5.5 , 7.4 ]
Methionine	( $\mu\text{mol/L}$ )	24.5 $\pm$ 3.7
Riboflavin	( $\mu\text{mol/L}$ )	0.012 [ 0.008 , 0.017 ]
SAH	( $\mu\text{mol/L}$ )	0.014 [ 0.012 , 0.017 ]
SAM	( $\mu\text{mol/L}$ )	0.056 $\pm$ 0.008
Serine	( $\mu\text{mol/L}$ )	148.7 $\pm$ 24.6
Taurine	( $\mu\text{mol/L}$ )	112.3 $\pm$ 22.0
FA	( $\mu\text{mol/L}$ )	0.001 [ 0.001 , 0.002 ]

n=227, 平均 $\pm$ 標準偏差 または中央値[25,75 パーセンタイル値]

5MTHF : 5-methyltetrahydrofolate , DMG : dimethylglycine , SAM : S-adenosyl-methionine ,  
SAH : S-adenosyl-homocysteine , FA : Folic Acid

表 3-2 Homocysteine 代謝物質と食品群別食物繊維給源との関連

		血液中													
		5MTHF		Betaine		Choline		Cystathionine		Cysteine		DMG		Glycine	
		標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値
果実類	水溶性食物繊維 (g)	0.192	<b>0.0037</b>	0.125	<b>0.0800</b>	-0.011	0.8777	-0.037	0.6061	-0.050	0.4824	-0.051	0.4825	-0.028	0.6927
	不溶性食物繊維 (g)	0.193	<b>0.0029</b>	0.074	0.2885	-0.034	0.6313	-0.047	0.5074	-0.066	0.3506	-0.043	0.5513	-0.012	0.8581
	食物繊維総量 (g)	0.198	<b>0.0025</b>	0.091	0.1978	-0.029	0.6887	-0.047	0.5147	-0.062	0.3834	-0.047	0.5117	-0.016	0.8134
きのこ類	水溶性食物繊維 (g)	0.070	0.2786	0.105	0.1261	-0.012	0.8668	0.177	<b>0.0108</b>	-0.012	0.8586	-0.005	0.9452	-0.126	<b>0.0622</b>
	不溶性食物繊維 (g)	0.050	0.4382	0.032	0.6429	-0.089	0.2015	0.159	<b>0.0225</b>	-0.101	0.1459	-0.030	0.6736	-0.141	<b>0.0369</b>
	食物繊維総量 (g)	0.052	0.4221	0.036	0.6017	-0.086	0.2183	0.161	<b>0.0207</b>	-0.097	0.1612	-0.029	0.6829	-0.142	<b>0.0357</b>

n = 227

血清 Homocysteine 代謝物質を目的変数、食品群別食物繊維供給源を説明変数とした重回帰分析を実施

調整変数；年齢,BMI,月経周期,ピル内服の有無,身体活動量,ビタミン B<sub>6</sub>,B<sub>12</sub> 葉酸摂取量

5MTHF：5-methyltetrahydrofolate, DMG：dimethylglycine, SAM：S-adenosyl-methionine, SAH：S-adenosyl-homocysteine, FA：Folic Acid

表 3-2 Homocysteine 代謝物質と食品群別食物繊維給源との関連 続き

		血液中													
		Methionine		SAM		SAH		Serine		Taurine		FA		Riboflavin	
		標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値	標準β	p 値
果実類	水溶性食物繊維 (g)	0.038	0.5761	-0.025	0.7293	0.047	0.5039	0.020	0.7803	0.008	0.9156	-0.063	0.3776	-0.034	0.6459
	不溶性食物繊維 (g)	0.035	0.6025	0.012	0.8667	0.038	0.5882	0.005	0.9397	0.020	0.7821	-0.090	0.2021	-0.113	0.1155
	食物繊維総量 (g)	0.034	0.5830	0.001	0.9925	0.040	0.5698	0.011	0.8744	0.016	0.8226	-0.084	0.2358	-0.095	0.1910
きのこ類	水溶性食物繊維 (g)	-0.161	<b>0.0144</b>	-0.030	0.6675	-0.006	0.9339	-0.010	0.8916	-0.110	0.1160	-0.058	0.4024	-0.013	0.8569
	不溶性食物繊維 (g)	-0.148	<b>0.0249</b>	-0.020	0.7724	-0.004	0.9563	-0.079	0.2633	-0.055	0.4322	-0.009	0.8968	-0.017	0.8066
	食物繊維総量 (g)	-0.150	<b>0.0229</b>	-0.021	0.7694	-0.003	0.9632	-0.076	0.2820	-0.058	0.4069	-0.012	0.8618	-0.016	0.8185

n = 227

血清 Homocysteine 代謝物質を目的変数、食品群別食物繊維供給源を説明変数とした重回帰分析を実施

調整変数；年齢,BMI,月経周期,ピル内服の有無,身体活動量,ビタミン B<sub>6</sub>,B<sub>12</sub> 葉酸摂取量

5MTHF：5-methyltetrahydrofolate, DMG：dimethylglycine, SAM：S-adenosyl-methionine, SAH：S-adenosyl-homocysteine, FA：Folic Acid

付表 1 ビタミン K やビタミン C、カリウム、カルシウム、葉酸摂取量との関係

	ビタミンC	カリウム	カルシウム	葉酸
ビタミンK	0.2855 ***	0.5317 ***	0.3744 ***	0.6233 ***
ビタミンC		0.5851 ***	0.3272 ***	0.6403 ***
カリウム			0.5818 ***	0.6636 ***
カルシウム				0.4672 ***

n = 227

値はPearsonの積率相関係数を示す

\*\*\* :  $p < 0.0001$

付表 2 果実類及びきのこ類から摂取した水溶性食物繊維（三分位）に対する血清 Homocysteine 濃度

		水溶性食物繊維					
		T1 (n=75)		T2 (n=76)		T3 (n=76)	
果実	Homocysteine (μmol/L)	6.45	[ 6.01 , 7.92 ]	6.36	[ 5.69 , 7.19 ]	6.13	[ 5.17 , 7.07 ]
きのこ	Homocysteine (μmol/L)	6.72	[ 5.73 , 7.76 ]	6.27	[ 5.64 , 7.52 ]	6.23	[ 5.28 , 6.99 ]

n =227 ,中央値[25,75 パーセンタイル値]

付表 3 果実類及びきのこ類から摂取した不溶性食物繊維（三分位）に対する血清 Homocysteine 濃度

		不溶性食物繊維					
		T1 (n=75)		T2 (n=76)		T3 (n=76)	
果実	Homocysteine (μmol/L)	6.45	[ 5.68 , 7.51 ]	6.55	[ 5.78 , 7.79 ]	6.01	[ 5.18 , 6.91 ]
きのこ	Homocysteine (μmol/L)	6.45	[ 5.68 , 7.51 ]	6.55	[ 5.78 , 7.79 ]	6.01	[ 5.18 , 6.91 ]

n =227 ,中央値[25,75 パーセンタイル値]

付表 4 果実類及びきのこ類から摂取した食物繊維総量（三分位）に対する血清 Homocysteine 濃度

		食物繊維総量					
		T1 (n=75)		T2 (n=76)		T3 (n=76)	
果実	Homocysteine (μmol/L)	6.44	[ 6.00 , 7.74 ]	6.47	[ 5.73 , 7.46 ]	5.92	[ 5.07 , 6.94 ]
きのこ	Homocysteine (μmol/L)	6.45	[ 5.68 , 7.51 ]	6.60	[ 5.78 , 7.79 ]	6.01	[ 5.18 , 6.91 ]

n =227 ,中央値[25,75 パーセンタイル値]