

平成 16 年度厚生労働科学研究費（循環器疾患等総合研究事業）
日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究
主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

Ⅲ. 分担研究者・研究協力者の報告書

8. 健常成人における葉酸の必要量についての検討

分担協力者 渡邊敏明 兵庫県立大学 教授
研究協力者 福井 徹 病体生理研究所 室長

研究要旨

第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-において、葉酸の所要量は食事から摂取可能な量として、成人で 200 μ g/日と策定された。しかしながら、この根拠となるわが国での科学的エビデンスは必ずしも十分でないので、私たち自身の新しいデータの蓄積と解析が求められている。そこで、健常な成人男女を対象にして、所要量に見合った水溶性ビタミンをサプリメントとして与え、葉酸の必要量を検討した。成人女性では、血清および尿中葉酸レベルが増加した。一方成人男性では血清葉酸の減少が見られたが、尿中葉酸排泄量は変化しなかった。このように、葉酸の必要量に性差がみられ、今回使用した葉酸量（200 μ g/日）は、男性ではやや不足しているかもしれないが、女性では必要量を十分に満たしているものと考えられる。

A. 目的

葉酸は、N-ヘテロ環のプテリジンと p-アミノ安息香酸からなるプテロイル基、つまり 4-[(2-アミノ-4(3H)-オキソプテリジン-6-イル)メチル)アミノ]安息香酸に 1~7 個の L-グルタミン酸が結合したプテロイル (ポリ)グルタミン酸である。食品に含まれるのは、プテロイルポリグルタミン酸型であり、小腸粘膜でモノグルタミン酸型となり、吸収される¹²⁾。血漿や尿中では、モノグルタミン酸型、組織中ではポリグルタミン酸型としてタンパク質と結合した形で機能している。なお、小腸粘膜では、プテリジン環が還元されてテトラヒドロ型となり、さらにメチルテトラヒドロ型となる。還元型葉酸は、細胞内では補酵素として、ヌクレオチド類の生合成やメチル基の生成転換系などに関与している。また、アミノ酸やタンパク質の代謝などにも不可欠であり、グリシン、セリン、メチオニンの代謝やビタミン B₁₂ とともにホモシステインからメチオニンの生成などにも関与している。

葉酸の生理機能としては、正常な造血機能を保つために重要であるばかりでなく、成長や妊娠の維持にも欠かせないビタミンである。このため、欠乏症状としては、造血機能に異常が生じ、巨赤芽球性貧血や神経障害が知られている。最近、多くの疫学調査によって、葉酸が、胎児における神経管閉鎖障害の発症リスクの低減に効果があることが認められている³⁻⁷⁾。また、葉酸の摂取量が低下すると、血漿ホモシステインの上昇が見られ、動脈硬化症と関連がある血液凝固因子や血管内皮細胞に影響している⁸⁻¹⁰⁾。

葉酸の所要量は、わが国では食事から摂取可能な量として、成人で 200 μ g/日であるが、米国では 400 μ g/日となっている¹¹⁾¹²⁾。なお、妊婦および授乳婦での付加量は、それぞれ 200 および 80 μ g/日となっている。葉酸の摂取量が、1 日あたり 320 μ g 以上であれば、血漿のホモシステインレベルを一定に保つことができる。このことから、米国では穀類に葉酸を 140 μ g/100g 添加するように勧告している。わが国でも、1 日に 350 g の野菜を摂取するように勧めている。許容上限摂取量は 1 mg/日となっているが、これ以上摂取すると葉酸過敏症 (発熱や蕁麻疹など) を起こすことがある。

このように、葉酸の栄養所要量を策定するために、その根拠となる科学的エビデンスは必ずしも十分でなく、わが国での新しいデ

ータの蓄積と解析が求められている。そこで、本研究では健康な成人男女を対象にして、所要量に見合った水溶性ビタミンをサプリメントとして与え、葉酸の出納を検討した。なお、葉酸が亜鉛の吸収を阻害するという報告があることから、血清亜鉛の測定も合わせて行った。

B. 実験方法

1. 対象

被験者として、喫煙、飲酒の習慣がなく、朝食を食べるなどの規則正しい食習慣をもつ大学生のうち、生化学検査をうけ、健康であることが確認できた成人女性 20 名 (20.6 $\pm$ 1.11 歳)、成人男性 10 名 (20.4 $\pm$ 1.26 歳) を選択した。なお、本研究は独立行政法人国立健康・栄養研究所倫理委員会において承認を受け、対象者に内容を十分説明し、理解していただいた上で書面にて同意を得て、ヘルシンキ宣言の精神に則って行われたものである。

2. 試験期間

葉酸の出納試験として、成人女性を対象としたもの 2 回、成人男性を対象としたもの 1 回の計 3 回行った。成人女性では 2002 年 3 月 1 日~2002 年 3 月 8 日の期間と 2003 年 3 月 4 日~2003 年 3 月 11 日の期間、成人男性では 2002 年 8 月 27 日~2002 年 9 月 3 日の期間に実施した。それぞれ 2002 年女性、2003 年女性および 2002 年男性とした。

3. 生活条件

被験者の快適な生活環境の確保等に留意した。大学生の一般的な日常生活をモデルとした通学、講義、実験、運動等の活動から構成された 1 日のスケジュールを作成した。被験者はこのスケジュールに従って試験期間中生活をした。

4. 食事

食事は、第六次改定日本人の栄養所要量の生活活動強度 II に従い、女性は 1,800 kcal/日、男性は 2,300 kcal/日を摂取した。食事には、通常の食品を使用せずに、栄養素の含有量がはっきりしている半精製食品を利用した。なお、2002 年の結果から、2003 年女性においては、小麦粉 (薄力粉・1 等) を除いたほか、ビタミン B₁、ビタミン B₁₂ およびビタミン C の摂取量を所要量の 1.5 倍量とした。

葉酸摂取量は、ビタミン混合物からサプリメントとして 1 日あたり 200 μ g であるが、小麦粉に葉酸化合物が 9 μ g/100g (五訂日本食品標準成分表) 含まれていることを考慮すると、

2002 年男女の葉酸摂取量は 1 日当たり 228.35 μ g/日となる。また、葉酸摂取量を考える場合には、食事性葉酸と比較して、葉酸サプリメントの体内利用率を 1.7 倍として、換算する必要がある。生体利用率を考慮して食事性葉酸当量 (Dietary folate equivalents) として考えると、今回の葉酸摂取量は 2002 年男女で 368 μ gDFEs/日、2003 年女性で 340 μ gDFEs/日となる¹²⁾。

ビタミン混合剤は、食事終了後、水で服用させた。給食比率は朝：昼：夕＝3：4：3とした。水分は市販ペットボトル詰め軟水とし、自由に摂取させた。平均的な 1 日摂取量は 2 l である。

5. 試料の採取方法

5-1. 尿

尿は、第 2 尿 (2002 年男性は 6 時 31 分以降、2002 年女性および 2003 年女性 は 7 時 01 分以降) から翌朝第 1 尿 (2002 年男性は 6 時 30 分に排尿、2002 年女性および 2003 年女性 は 7 時 00 分に排尿) までの 24 時間尿を採取した。2002 年女性 は試験開始 6 日目のみ、2003 年女性と 2002 年男性は試験開始 1 日目から 7 日目まで毎日採尿を行った。なお、2002 年男性の 7 日目は、朝 6 時 30 分から翌日の 8 時 30 分までの間、飲料水をできるだけ多く摂取させ、1-6 ステージ (それぞれ 6:30-8:30, 8:30-12:30, 12:30-17:30, 17:30-22:30, 22:30-6:30, 6:30-8:30) に分けて採尿した。尿は、採尿中は冷蔵し、採尿後は -4℃ で氷結保存した。

5-2. 血液

2002 年女性 は試験開始 1, 3, 8 日目の朝食摂取前 9 時 00 分に、2003 年女性 は試験開始 1, 3, 5, 8 日目の朝食前 9 時 00 分に、2002 年男性 は試験開始 1, 3, 5, 8 日目の朝食摂取前 8 時 30 分に採血を行った。採取後は遠心し、血清と分離した。血清は、-4℃ で分析直前まで氷結保存した。

6. 葉酸の測定

血清および尿中の葉酸は、化学発光免疫測定法で分析した。測定機器としては、Centaur ケミルミアナライザー ACS180 および IMULIZE 2000 を使用した。

サンプルをジチオスレイトールで処理し、タンパクから遊離させた後、分析に供した。本法の最小検出感度は 0.5 ng/ml (1.1 pmol/ml) であり、プール血清で測定した葉酸値は 5.77 ng/ml (13.1 pmol/ml) であった。尿中の葉酸については、正常参考値となるような参考資料などが無いので、血清と同じ測定条件で行

った。

7. 亜鉛の測定

血清 250 μ l に 6.25 %トリクロル酢酸を 2.0 ml 加え、混和した後、室温で 10 分間放置した。その後、3,000 rpm で 10 分間遠心をかけ、上清 1 ml をとり、亜鉛を原子吸光度計で測定した。

8. 統計処理

統計ソフトは StatView (SAS Institutes Inc., Cary) Ver.5.0 を使用し、各群内の差および各群間の差の検定には Student's *t*-test を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とし、分析値はすべて平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。

C. 結果

血清葉酸量を比較したものが図 1 である。2002 年女性の血清葉酸量は、試験期間を通して平均 11.2-13.5 ng/ml (25.4-30.5 pmol/ml) の範囲にあった。血清葉酸量は、1 日目と比較し、3 日目以降に有意な増加が認められた。2003 年女性においても、1 日目と比べ、すべての日で有意な増加がみられた。2002 年女性と 2003 年女性との間には有意な差はみられなかった。一方、2002 年男性では、血清葉酸量は平均 6.9-9.8 ng/ml (15.6-22.2 pmol/ml) の範囲にあり、1 日目と比較して 3 日目以降は減少傾向にあり、8 日目では有意に減少した。

図 2 は、1 日あたりの尿中葉酸排泄量およびクレアチニンで補正したものを示したものである。2003 年女性では、尿中葉酸排泄量に増加が認められ、クレアチニン補正值でみると、1 日目と比較し、2 日目以降は全て増加し、5 日目と 7 日目以外では有意に増加した。2002 年男性はほとんど変化がみられなかった。2002 年男性と 2003 年女性とを比較すると、女性がすべての日で有意に高値を示した (図 2b)。

尿中葉酸排泄率 (摂取量 200 μ g として) をみると、2002 年男性で平均 4.5%、2003 年女性で平均 4.6%、2002 年女性 は 5.0% (6 日目) であった。2003 年女性では 1 日目と比較し、5 日目と 7 日目以外で有意な増加がみられた (図 3)。2002 年男性では変化は認められなかった。また 2002 年男性と 2003 年女性の間には、大きな差異はみられなかった。

図 4 は、2002 年男性における尿中葉酸排泄量の日内変動を示したものである。葉酸の排泄量は、午前中 (ステージ 2) に高い傾向を示したが、この時期以外では大きな変化は観察されなかった。

試験期間中の血清亜鉛の変化をみると、1

日目においては、各群で相違は認められなかった。また、各群とも経日的な変化はみられなかった。しかし、2003 年女性では、8 日目において、2002 年女性および 2002 年男性と比較して、有意に低値を示した。

D. 考察

食事性葉酸の摂取量について、これまでの報告された栄養調査では、平岡・安田¹³⁾は女子学生を対象として食物摂取状況調査から、葉酸摂取量は平均 190.6 μ g/日で、RDA (200g/日)に対する充足率は 40.2%であると報告している。摂取量が 200 μ g 以下と以上では、血清葉酸量に有意な差異が認められている。この結果は、オランダの DNFCs 調査 (1992 年)の結果と一致している¹⁴⁾。1-92 歳を対象とした食品分析結果から算出した葉酸摂取量は 189 μ g/日である¹⁵⁾。サプリメントを摂取している場合には 344 μ g/日と高値である。なお、RDA (200 μ g/日)に対する充足率は、男女それぞれ 42%および 54%である。また成人 (20-65 歳)を対象にした調査では、食事からの葉酸摂取量は男性 232 μ g/日、女性 186 μ g/日と男女差がみられている。

著者らが行った東北地区における中高齢者 120 名の食事記録調査では、葉酸摂取量は平均 447 μ g/日で季節変動が見られているが、男女差は観察されていない (未発表)。また平成 13 年度の国民栄養調査では、葉酸の摂取量は全平均で 313 μ g/日で、年齢に依存して高く、女性で低値である¹⁶⁾。女子学生を対象に行なった食事調査でも、葉酸摂取量は五訂成分表を用いた場合には 334 μ g/日となるのに対して、米国の成分表では 197 μ g/日となる¹⁷⁾。このように葉酸摂取量が高値であるが、これは日本食品標準分析表に掲載されている葉酸値が高いことによるのかもしれない、と示唆されている。なお、米国 Framingham 調査の高齢者 (67-90 歳)では、葉酸摂取量が 253 μ g/日以下では血漿ホモシステイン濃度が有意に増加する、との報告がある。しかしながら、ホモシステイン濃度は基準値 14 μ mol/l 以下である¹⁸⁾。これらの栄養調査から、摂取されている食事性葉酸の摂取量は、1 日あたりおおよそ 200-300 μ g である。食物摂取頻度調査の結果、食品を基礎として算出された非妊娠女性の所要量は、250 μ g/日とされている¹⁹⁾。

本研究においては、使用した葉酸量は 1 日あたり 200 μ g であるが、半精製食品の原料となっている小麦粉 315 g に含まれる 28.35 μ g

も関与しているため、総葉酸量は 228.35 μ g となっている。この食事をした結果、血清葉酸量は男女共にすべて基準値内にあった。女性成人では、試験期間後期において、開始日と比べて有意な増加が見られたが、男性成人では最終日に有意な減少がみられた。また尿中葉酸排泄量に男女差は認められなかったが、女性では試験期間に伴って有意な増加が観察された。男性では葉酸排泄量に変化は見られなかったが、クレアチニン補正すると女性と比べ有意に低値であった。これは筋肉量の違いによるものと考えられる。このように、今回の葉酸摂取量については、男性ではやや不足しているかもしれないが、女性では必要量を十分に満たしている、と考えられる。また、女性においては、2002 年と 2003 年で血清葉酸量とその変化、尿中葉酸排泄量および排泄率に相違が見られなかった。このことは葉酸摂取量 200 μ g と 228.35 μ g に差異がないことを示している。

葉酸摂取量の指標をみると、米国においては、血清葉酸では <6.8 nmol/l、赤血球葉酸では <362 nmol/l、および血漿ホモシステインでは >16 μ mol/l が基準値として用いられている¹²⁾。しかしながら、他の国においては、ホモシステインの下限値として、12 および 14 μ mol/l も使用されている。これらの指標の中で、これまで一般的に用いられてきたものは血清葉酸レベルである。多くの分析データがあり、血液生化学的指標として用いられている。葉酸が不足すると、血清葉酸レベルが低下するとともに、ホモシステインが蓄積する。このため血清ホモシステインレベルが高くなり、尿中のホモシステイン排泄が多くなる。これらのことから、ホモシステインは感度の良い指標であることが示されている。

血清ホモシステインレベルは、血清葉酸レベルあるいは葉酸の摂取量と関連があるとの報告がある。またホモシステインは、詳細な発症メカニズムは不明であるが、動脈硬化症や神経管閉鎖障害の誘発に関わっている。このため、ホモシステインを葉酸必要量の指標として考えることは、科学的根拠に基づくもので、非常に有用かつ重要である。しかしながら、一炭素単位代謝系には、葉酸以外にもビタミン B₁₂ およびビタミン B₆ が関わっているため、これらのビタミンのうち 1 つでも不足していると、ホモシステインが増加することが考えられる。このようなことから、葉酸の必要量を考える場合には、ホモシステインのみでなく血清葉酸レベルも考慮して、評

価する必要がある。

米国の栄養所要量の策定では、葉酸の平均必要量は血清葉酸レベル、赤血球葉酸濃度、血漿ホモシステイン濃度、血液学的検査（赤血球数、網赤血球数、平均赤血球容積値、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度）を基準範囲に維持できる食事と定めている。わが国の第六次改定の所要量の策定で用いられた根拠は、欧米の多くの報告を基にしている。

ヒトを対象として葉酸の必要量を検討した代表的な論文として、著者らの知る限りでは、4編ある。試験には食事由来の葉酸と葉酸サプリメントを組み合わせて、検討を行っている。Milne ら²⁰⁾は、成人男性 40 名を対象に代謝室で食事性葉酸（200μg/日）の影響を調べている。この結果、血清葉酸量の変化は、試験開始時の葉酸の状態に依存している。つまり、血清葉酸量が 10 ng/ml 以下であれば、食事によって葉酸レベルの減少は見られなかった。このようなことから、体内の葉酸レベルを維持するためには、200μg/日（150-250μg/日）以上の葉酸摂取があれば、十分であるかもしれない。わが国では、葉酸が食品に強化されていないので、このデータはわが国で葉酸の食事摂取基準を考えるために重要な知見である。

食事とサプリメントの組み合わせを利用したものとして、O'Keefe ら²¹⁾は、成人女性に低葉酸食事（30μg/日）に葉酸サプリメントを 200, 300, 400μg/日を 70 日間与えて、葉酸の必要量を検討している。血清および赤血球の葉酸レベルをみると、200μg および 300μg 群では試験開始時に比べ、400μg 群で有意に増加した。このことは、減少率で見ても、400μg 群と比べ、200μg 群で有意であった。赤血球葉酸量については、300μg および 400μg 群で増加していることに比べ、200μg 群では減少していた。一方、血漿ホモシステイン量については、200μg 群で有意に増加したが、300μg 群との差異は明確ではなかった。なお、200μg 群では血漿ホモシステインと血漿、赤血球葉酸レベルと負の相関がみられた。この結果、これらの女性においては、葉酸 200μg の摂取量では、葉酸状態を維持するためには不十分である、と示唆している。米国における食事摂取基準の策定においては、この結果が基準となっている。

このほか、葉酸欠乏状態にした後、各種濃度の葉酸を摂取させて必要量を検討する欠乏-添加試験を行なった報告がある。Sauberlich ら²²⁾は、成人女性 10 名を 3 群に

分けて代謝室で 92 日間検討した。まず 28 日間葉酸欠乏食を摂取した後、各種濃度の葉酸含有食を摂取し、血漿および赤血球中の葉酸の変化を調べた。欠乏食を摂取すると血漿葉酸は 60% まで減少する。その後、天然由来の葉酸 200μg を摂取すると血漿葉酸は減少せず、300μg ではわずかながら上昇する。しかし、これらの濃度でも、赤血球葉酸は減少し続ける。このようなことから、成人女性の葉酸要求量は 200-250μg/日と推定される。Jacob ら²³⁾は、成人男性 10 名を対象に代謝室で葉酸欠乏食と葉酸サプリメントを与えて、葉酸必要量を検討している。葉酸欠乏（25μg/日）期では、血漿葉酸が減少し、ホモシステインが増加した。葉酸添加期（99μg/日）では、血漿葉酸は増加するが、ホモシステインの低下はみられていない。この結果、現行の所要量（200μg/日）では十分でないことを示している。

葉酸の過剰摂取については、食事のみから多量に摂取することは困難であり、多くの場合サプリメントの利用によるものと考えられる。400μg/日のサプリメントによって、亜鉛の尿中への排泄量が低下することや糞便中の亜鉛量が増加することが報告されている²⁴⁻²⁶⁾。今回所要量に見合った葉酸サプリメントの摂取量では、試験期間中に血清亜鉛量の変化はみられなかった。しかしながら、ビタミン B₁、B₁₂、C を増やした場合に血清亜鉛量の低下が認められた。葉酸のみでなく、これらのビタミンも腸管からの亜鉛吸収に影響しているのかもしれない。今後さらに検討する必要がある。

最後に、第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-において、葉酸の所要量が 200μg/日とはじめて策定された。今回使用した葉酸摂取量は 200μg/日であるが、生体利用率を考慮すると、368μg あるいは 340μgDFEs/日となる。この結果では、男性ではやや不足しているかもしれないが、女性では必要量を十分に満たしているものと考えられる。これまでの報告でも葉酸摂取量が 200μg/日で充足しているとする報告がある。わが国では、食品に葉酸が強化されていないため、葉酸の摂取量は食事から摂取可能な量として考える必要がある。現在、食事摂取基準の新たな改定が行なわれている。今回の結果は、今後葉酸の食事摂取基準を策定するための基礎的な知見として重要である。

E. 健康危機情報

特記する情報なし

F. 研究発表

1. 発表論文

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許予定

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 引用文献

- 1) 岩井和夫他 (1980) 葉酸. ビタミン学会編, ビタミン学. pp.363-436, 東京化学同人, 東京
- 2) 小橋昌裕 (1996) 葉酸. 日本ビタミン学会編, ビタミンの事典, pp.283-294, 朝倉書店, 東京.
- 3) Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, Weir DG, Scott (1997) Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 350: 1666-1669
- 4) Czeizel AE, Dudas I (1992) Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327: 1832-1835.
- 5) 渡邊敏明 (2002) 葉酸による先天異常の予防. 日本ビタミン学会編, ビタミン研究のブレークスルー-発見から最新の研究まで-, pp.265-270, 学進出版, 吹田市.
- 6) Mills JL, Signore C (2004) Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* Oct 4.
- 7) De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T (2003) Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 67: 919-923.
- 8) Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollset SE (2000) The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 72: 324-332.
- 9) Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM (2002) Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin b6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 288: 973-979.
- 10) 渡邊敏明, 大川恵子 (2001) 葉酸代謝と動脈硬化症. *臨床検査* 45:1117-1122.
- 11) 厚生省 (1999)第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-.
- 12) Institute of Medicine (2003) Folate. In: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. National Academy Press, Washington DC. pp. 196-305.
- 13) 平岡真実, 安田和人 (2000) 女子大学生のビタミン B12, 葉酸栄養状態について-血清ビタミン B12, 葉酸濃度の分布範囲-. *ビタミン* 74: 271-280.
- 14) Melse-Boonstra A, de Bree A, Verhoef P, Bjorke-Monsen AL, Verschuren WMM (2002) Dietary monoglutamate and polyglutamate folate are associated with plasma folate concentrations in Dutch men and women aged 20-65 years. *J Nutr* 132: 1307-1312.
- 15) Konings EJM, Roomans HHS, Dorant E, Goldbohm RA, Saris WHM, van den Brandt PA (2001) Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods. *Am J Clin Nutr* 73: 765-776.
- 16) 健康・栄養情報研究会 (2001) 国民栄養の現状. 平成 13 年度厚生労働省国民栄養調査結果. 第一出版, 東京.
- 17) 平岡真実, 安田和人 (2002) B 群ビタミンにおける各国の食品成分値の比較検討. *ビタミン* 76: 182-183. (抄録)
- 18) Selhub J, Jacques PF, Wilson PFW, Rush D, Rosenberg IH (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 270: 2693-2698.
- 19) Higgins JR, Quinlivan EP, McPartlin J, Scott JM, Weir DG, Darling MR (1999) The relationship between increased folate catabolism and the increased requirement for folate in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 107: 1149-1154.
- 20) Milne DB, Johnson LK, Mahalko JR, Sandstead HH (1983) Folate status of adult males living in a metabolic unit: possible relationships with iron nutriture. *Am J Clin Nutr* 37: 768-773.
- 21) O'Keefe CA, Bailey LB, Thomas EA, Hofler SA, Davis BA, Cerda JJ, Gregory JF, III (1995) Controlled dietary folate affects folate status in nonpregnant women. *J Nutr* 125: 2717-2725.
- 22) Sauberlich HE, Kretsch MJ, Skala JH, Johnson HL, Taylor PC (1987) Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 46: 1016-1028

- 23) Jacob RA, Wu M-M, Henning SM, Swendseid ME (1994) Homocysteine increases as folate decreases in plasma of healthy men during short-term dietary folate and methyl group restriction. *J Nutr* 124: 1072-1080.
- 24) Milne DB, Canfield WK, Mahalko JR, Sandstead HH (1984) Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper, and iron absorption and excretion. *Am J Clin Nutr* 39: 535-539.
- 25) Butterworth CE, Jr, Tamura T (1989) Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr* 50: 353-358.
- 26) Keating JN, Wada L, Stikstad EL, King JC (1987) Folic acid: effect on zinc absorption in humans and in the rat. *Am J Clin Nutr* 46: 835-839.

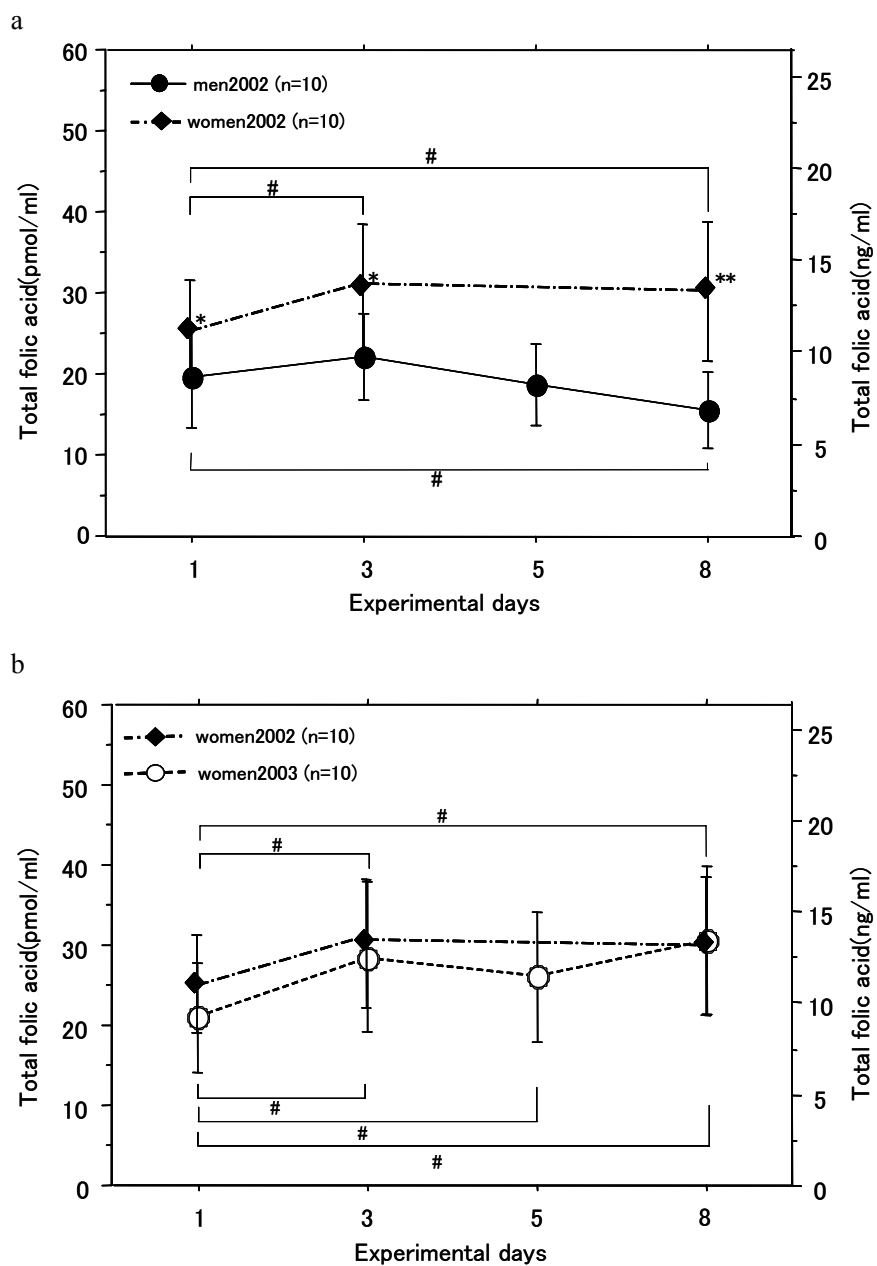


図 1. 半精製食品を摂取した成人の血清葉酸量の変化

a 血清葉酸濃度 (2002 年男性および女性)

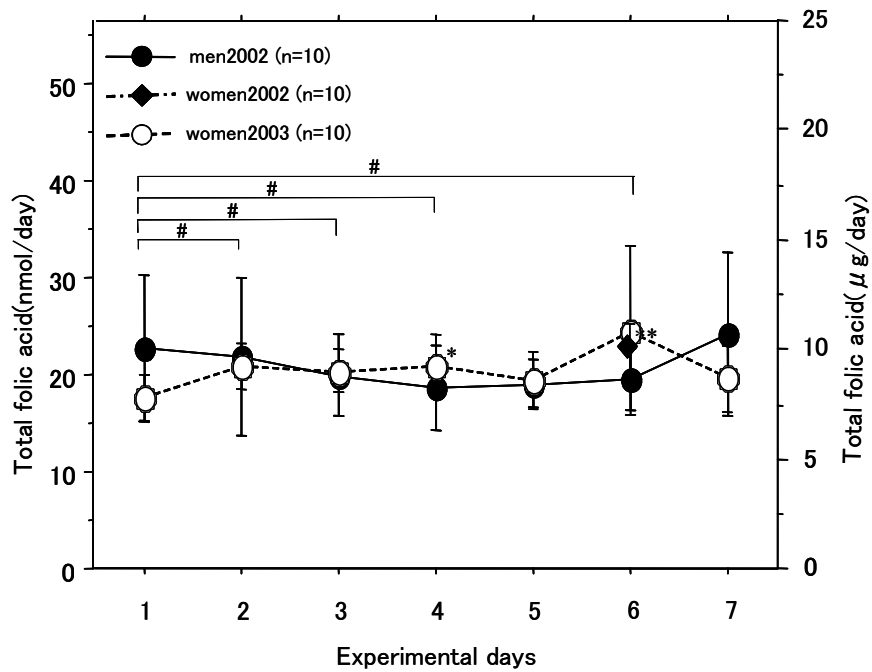
* $p < 0.01$ (2002 年男性との比較)

$p < 0.05$ (2002 年男女のそれぞれ 1 日目との比較)

b 血清葉酸濃度 (2002 年および 2003 年女性)

$p < 0.05$ (2002 年および 2003 年女性のそれぞれ 1 日目との比較)

a



b

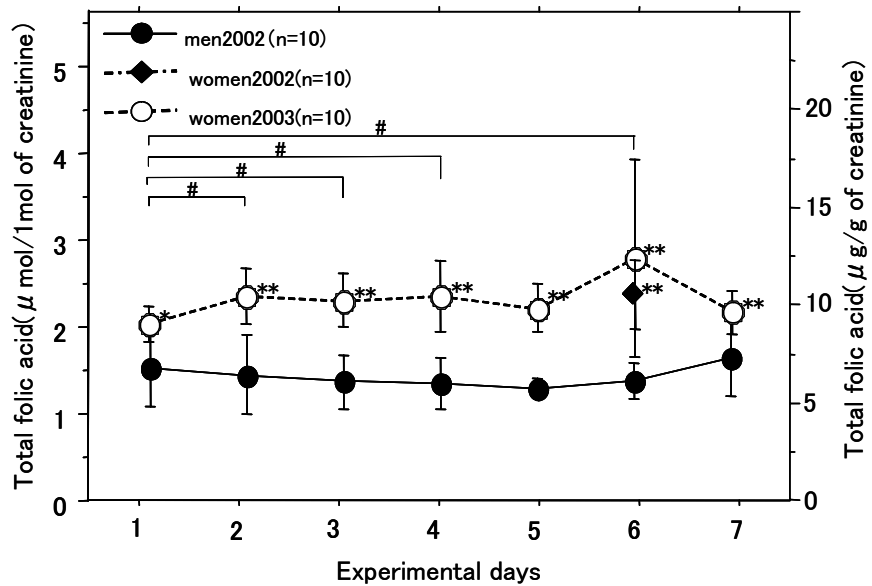


図 2. 半精製食品を摂取した成人の尿中葉酸量の変化

a 尿中葉酸（1日あたり）の排泄量

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (2002 年男性との比較)

$p < 0.05$ (2003 年女性の 1 日目との比較)

b 尿中葉酸濃度（クレアチニン補正）

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (2002 年男性との比較)

$p < 0.05$ (2003 年女性の 1 日目との比較)

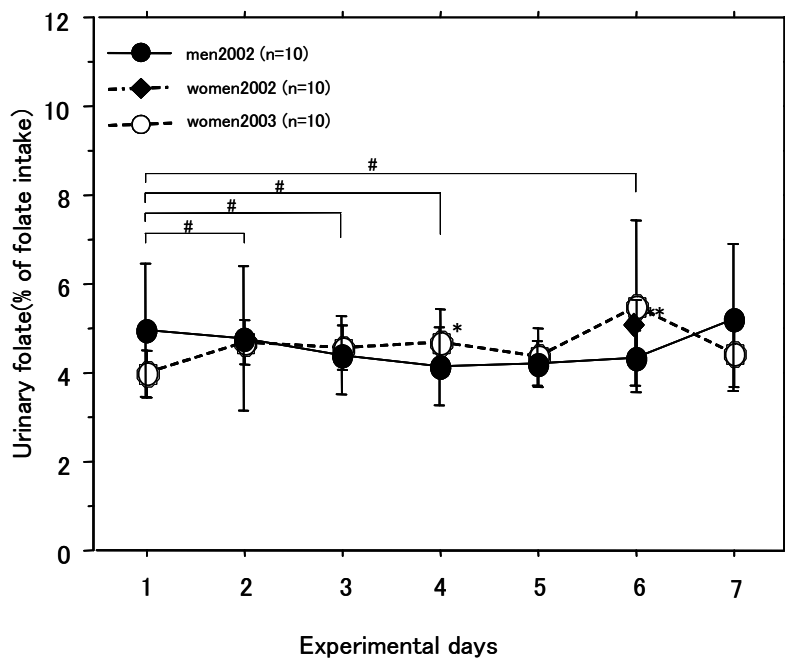


図 3. 半精製食品を摂取した成人の葉酸排泄率（摂取量 200 μ g とした場合）の変化

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (2002 年男性との比較)

$p < 0.05$ (2003 年女性の 1 日目との比較)

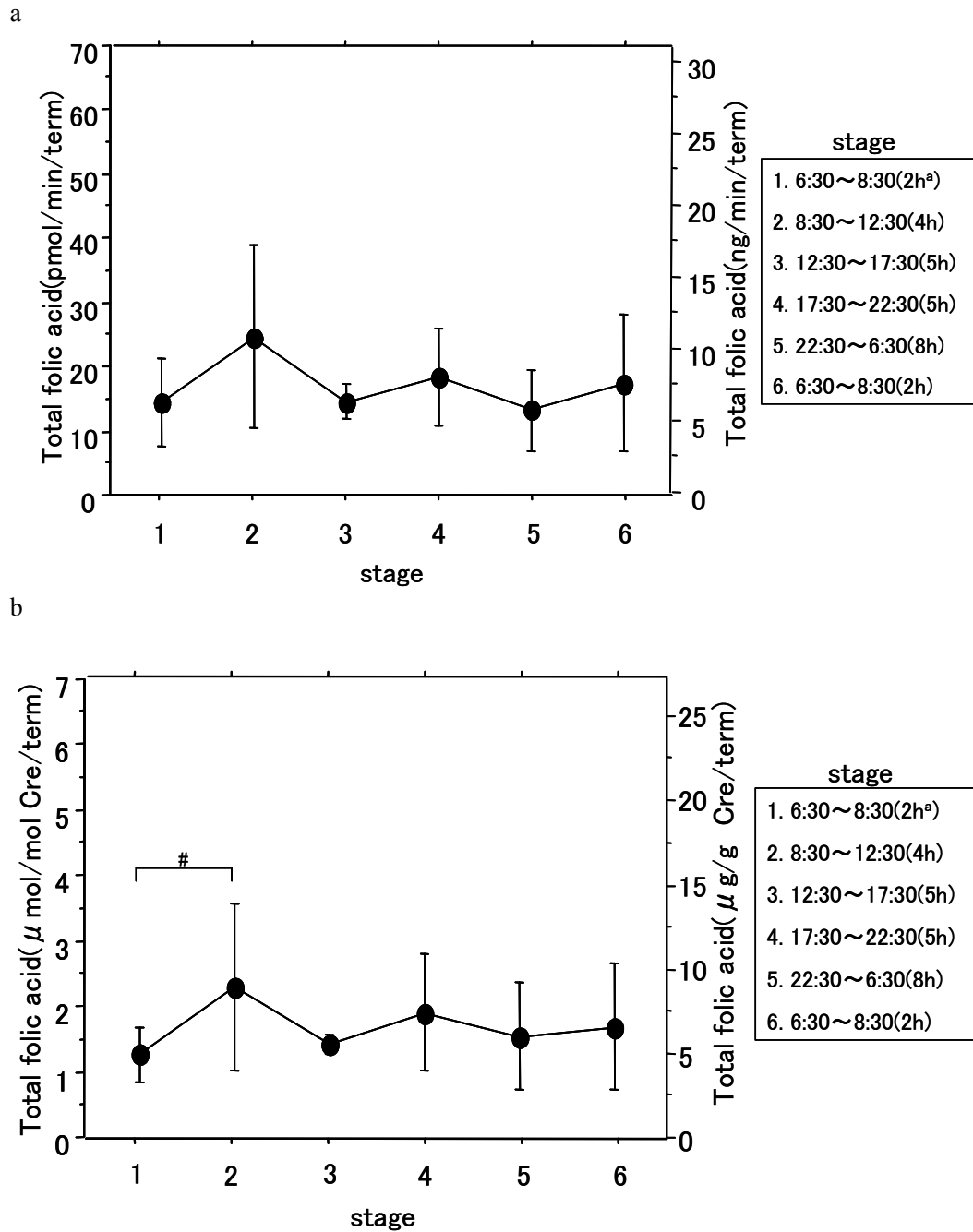


図4. 成人男性（2002年）の尿中葉酸量の日内変動

a 尿中葉酸排泄量（単位時間あたり），^ahour

b 尿中葉酸濃度（クレアチニン比）

$p < 0.05$ （1日目との比較），^ahour