

<別添>

(案)

疾病リスク低減表示特定保健用食品の
葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）に係る
安全性評価の基本的考え方

2016年12月

食品安全委員会新開発食品専門調査会

目 次

| | 頁 |
|---|----|
| <審議の経緯> | 3 |
| <食品安全委員会委員名簿> | 3 |
| <食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿> | 4 |
| <食品安全委員会新開発食品専門調査会専門参考人名簿> | 4 |
| はじめに | 5 |
| I. 葉酸の疾病リスク低減表示に係る経緯 | 5 |
| II. 評価対象成分の概要等 | 6 |
| 1. 葉酸について | 6 |
| 2. 一般名 | 6 |
| 3. 化学名 | 6 |
| 4. 分子式 | 6 |
| 5. 分子量 | 6 |
| 6. 構造式 | 7 |
| 7. 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための葉酸摂取の取組について | 7 |
| III. 安全性に係る知見の概要 | 8 |
| 1. 体内動態 | 8 |
| (1) 吸収 | 8 |
| (2) 分布 | 8 |
| (3) 代謝 | 8 |
| (4) 排泄 | 10 |
| 2. 毒性 | 10 |
| (1) 急性毒性試験 | 10 |
| (2) 動物試験 | 10 |
| 3. ヒトにおける知見 | 10 |
| (1) ビタミン B ₁₂ 欠乏症への影響 | 10 |
| (2) 発がんとの関連性 | 11 |
| (3) 亜鉛との相互作用 | 11 |
| (4) 神経障害との関連性 | 12 |
| (5) 葉酸過敏症 | 12 |
| (6) 血中葉酸化合物群濃度について | 12 |
| (7) 妊婦の葉酸摂取と子供への影響 | 12 |
| (8) 胎児への影響 | 13 |
| IV. 国際機関等における耐受上限摂取量 (UL) の設定 | 13 |
| 1. 米国医学研究所/食品・栄養評議会 (IOM/FNB : 1998) | 13 |
| 2. 欧州食品科学委員会 (SCF : 2000) | 14 |
| 3. 欧州食品安全機関 (EFSA : 2009) | 14 |
| 4. 英国ビタミン・ミネラル専門委員会 (EVM : 2003) | 14 |
| 5. 米国栄養評議会 (CRN : 2005) | 14 |
| 6. ビタミンとミネラルの必要量に関する FAO/WHO 合同専門家会議 (2004) | 15 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 7. 日本人の食事摂取基準（2015年版） | 15 |
| V. 我が国における葉酸の摂取量..... | 15 |
| VI. まとめ | 16 |
| <参照> | 17 |

<審議の経緯>

- 2010年 2月15日 内閣総理大臣から特定保健用食品（「ピュアカム葉酸」、
「ピュアカム葉酸 MV」）の安全性の審査に係る食品健康
影響評価について要請（消食表第41号）
- 2010年 2月18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 2月22日 関係書類の接受
- 2010年 3月15日 第66回新開発食品専門調査会
- 2010年 4月12日 第68回新開発食品専門調査会
- 2011年 1月11日 第72回新開発食品専門調査会
- 2016年 8月 8日 第111回新開発食品専門調査会
- 2016年10月17日 第112回新開発食品専門調査会
- 2016年12月20日 第633回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

| (2011年1月6日まで) | (2012年6月30日まで) | (2015年6月30日まで) |
|---------------|----------------|----------------|
| 小泉直子（委員長） | 小泉直子（委員長） | 熊谷 進（委員長） |
| 見上 彪（委員長代理） | 熊谷 進（委員長代理） | 佐藤 洋（委員長代理） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 | 山添 康（委員長代理） |
| 野村一正 | 野村一正 | 三森国敏（委員長代理） |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 | 石井克枝 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 | 上安平冽子 |
| 村田容常 | 村田容常 | 村田容常 |

(2015年7月1日から)

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

| | | |
|----------------|----------------|----------------|
| (2011年9月30日まで) | (2012年9月30日まで) | (2013年9月30日まで) |
| 山添 康 (座長) | 山添 康 (座長) ※1 | 清水 誠 (座長) |
| 山崎 壮 (座長代理) | 清水 誠 (座長代理) | 尾崎 博 (座長代理) |
| 石見佳子 小堀真珠子 | 石見佳子 酒々井眞澄 | 石見佳子 平井みどり |
| 磯 博康 清水 誠 | 梅垣敬三 本間正充 | 梅垣敬三 本間正充 |
| 梅垣敬三 酒々井眞澄 | 漆谷徹郎 松井輝明 | 漆谷徹郎 松井輝明 |
| 漆谷徹郎 本間正充 | 奥田裕計 山崎 壮 | 奥田裕計 山崎 壮 |
| 及川眞一 松井輝明 | 尾崎 博 山本精一郎 | 小堀真珠子 山本精一郎 |
| 奥田裕計 山本精一郎 | 小堀真珠子 脇 昌子 | 酒々井眞澄 脇 昌子 |
| 尾崎 博 脇 昌子 | | |

※1：2012年6月30日まで

| | | |
|----------------|----------------|---------------|
| (2015年9月30日まで) | (2016年3月31日まで) | (2016年4月1日から) |
| 清水 誠 (座長) | 清水 誠 (座長) | 清水 誠 (座長) |
| 尾崎 博 (座長代理) | 尾崎 博 (座長代理) | 尾崎 博 (座長代理) |
| 石見佳子 酒々井眞澄 | 石見佳子 佐藤恭子 | 石見佳子 酒々井眞澄 |
| 磯 博康 林 道夫 | 磯 博康 酒々井眞澄 | 磯 博康 林 道夫 |
| 梅垣敬三 平井みどり | 梅垣敬三 林 道夫 | 梅垣敬三 平井みどり |
| 漆谷徹郎 本間正充 | 漆谷徹郎 平井みどり | 漆谷徹郎 本間正充 |
| 奥田裕計 山本精一郎 | 奥田裕計 本間正充 | 奥田裕計 山本精一郎 |
| 小堀真珠子 脇 昌子 | 小堀真珠子 脇 昌子 | 小堀真珠子 脇 昌子 |
| 佐藤恭子 | | 佐藤恭子 |

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門参考人名簿>

| | | |
|--------|---------|---------|
| (第66回) | (第111回) | (第112回) |
| 瀧本秀美 | 青山博昭 | 青山博昭 |
| 平原史樹 | 柴田克己 | 柴田克己 |
| | 瀧本秀美 | 瀧本秀美 |
| | 吉田宗弘 | 吉田宗弘 |

はじめに

消費者庁は、葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）を関与成分とし、二分脊椎などの神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクを低減するかもしれない旨を特定の保健の用途とする特定保健用食品（疾病リスク低減表示）について、食品安全委員会へ食品健康影響評価依頼を行った。

このため、食品安全委員会は、個別食品の評価に伴い、葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）の安全性について、消費者庁から提出のあった資料及び学術論文等を用いて、疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）に係る安全性評価の基本的考え方を取りまとめた。

本評価に用いた資料は、毒性に関する資料及びヒトにおける知見として、ビタミンB₁₂ 欠乏症への影響、発がんとの関連性、亜鉛との相互作用、神経障害との関連性、葉酸過敏症、血中葉酸濃度、妊婦の葉酸摂取と子供への影響及び胎児への影響に関する資料である。また、米国医学研究所/食品・栄養評議会（IOM/FNB）、欧州食品科学委員会（SCF）、欧州食品安全機関（EFSA）、英国ビタミン・ミネラル専門委員会（EVM）、米国栄養評議会（CRN）、FAO/WHO 合同専門家会議等の評価も用いた。

1. 葉酸の疾病リスク低減表示に係る経緯

厚生労働省が平成 15 年 4 月に設置した『健康食品』に係る制度のあり方に関する検討会において、「健康食品」に係る制度全般の見直しが検討され、平成 16 年 6 月にその提言が取りまとめられた。この提言を踏まえ、国民に対する正確な情報提供を更に推進する観点から、保健機能食品における表示内容の充実及び適正化等のため保健機能食品制度に関連する見直しが行われ、平成 17 年 2 月 1 日に『健康食品』に係る制度の見直しについて」が施行された（参照 1）。

このうち、特定保健用食品制度の見直しの一つとして、疾病リスク低減表示について、その科学的根拠が医学的・栄養学的に広く認められ確立されているもの限り、認められることになった（参照 1）。その具体的な内容については、平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業における新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究班において検討され、中間とりまとめ（平成 16 年 10 月 28 日）に取りまとめられた（参照 2）。

この中間とりまとめの中で、葉酸に係る疾病リスク低減表示については、二分脊椎などの神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスク低減効果を担保するために必要な葉酸の一日当たり摂取目安量について、通常の商品からの摂取量を踏まえ、特定保健用食品からの一日当たり摂取目安量として設定することとされた（参照 2）。

これを踏まえ、特定の保健の用途に係る表示等については、「特定保健用食品における疾病リスク低減表示について」（平成 17 年 2 月 1 日）（「特定保健用食品の表示許可について」（平成 26 年 10 月 30 日）に統合）にて、表 1 のとおりとされた（参照 3、4）。

表 1. 葉酸に係る疾病リスク低減表示

| 関与成分 | 特定の保健の用途に係る表示 | 摂取をする上の注意事項 | 一日摂取目安量の下限値 | 一日摂取目安量の上限値 |
|-----------------------|---|---|-------------|-------------|
| 葉酸 (プテロイルモノグルタミン酸) | この食品は葉酸を豊富に含みません。適切な量の葉酸を含む健康的な食事は、女性にとって、二分脊椎などの神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクを低減するかもしれません。 | 一般に疾病は様々な要因に起因するものであり、葉酸を過剰に摂取しても神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクがなくなるわけではありません。 | 400 µg | 1,000 µg |

II. 評価対象成分の概要等

1. 葉酸について

葉酸は水溶性ビタミンである B 群ビタミンの一つである。

広義には、補酵素型である還元型及び一炭素単位置換型並びにこれらのポリグルタミン酸型等の葉酸化合物群の総称（以下「葉酸化合物群」という。）である。通常の食品中に存在する葉酸（以下「食事性葉酸」という。）は、補酵素型の一炭素単位置換型に 3～7 個のグルタミン酸残基を側鎖として有するポリグルタミン酸型として存在する。

狭義には、プテロイルモノグルタミン酸を指す。

葉酸のうち疾病リスク低減表示として現時点で科学的根拠が医学的・栄養学的に広く認められ確立されているものは、プテロイルモノグルタミン酸のみであるため（参照 3、4）、本評価においてはプテロイルモノグルタミン酸について評価を行った。

なお、本評価において、特に記載のない限り葉酸はプテロイルモノグルタミン酸を示す。

2. 一般名

和名：葉酸

英名：Folic acid

3. 化学名

IUPAC

英名：N⁴-(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-ylmethyl)aminobenzoyl-L-glutamic acid

CAS (No.59-30-3)

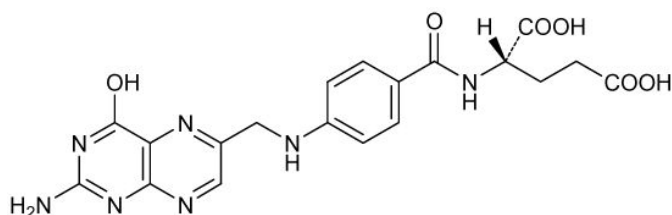
4. 分子式

C₁₉H₁₉N₇O₆

5. 分子量

441.40

6. 構造式



7. 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための葉酸摂取の取組について

厚生省（当時）は、「先天異常の発生リスクの低減に関する検討会」を設置し、平成12年12月に報告書を取りまとめた。厚生省（当時）は、本報告書を基に検討した結果、「神経管閉鎖障害の発症が葉酸の摂取不足のみから生じるものではなく、葉酸摂取は神経管閉鎖障害の発症に関する一因子であるという観点から、我が国において葉酸の摂取により神経管閉鎖障害の発症リスクが低減する確実な証拠があるとはいいがたいものの、葉酸の摂取により一定の発症リスクの低減がなされるものと考えられることから、現時点で得られている妊娠可能な年齢の女性等の葉酸摂取による神経管閉鎖障害のリスク低減に関する科学的な知見について正確に情報提供を行うことが必要¹と判断した（参照5）。

そこで厚生省（当時）は、食事性葉酸の摂取に加え、いわゆる栄養補助食品から1日0.4 mg（400 μg）の葉酸を摂取すれば、神経管閉鎖障害の発症リスクが集団としてみた場合に低減することが期待できる旨、摂取時期²及びその他の留意事項を、保健医療関係者等を通じて広く一般に周知している（参照5）。

また、「日本人の食事摂取基準（2015年版）」では、妊娠を計画している女性又は妊娠の可能性のある女性は、神経管閉鎖障害のリスクの低減のために、付加的に400 μg/日の葉酸の摂取が望まれるとされている（参照6）。

なお、神経管閉鎖障害の発症リスクを低減させるため、米国では妊娠可能年齢の全ての女性に対し、また英国では妊娠可能年齢及び妊娠を計画している全ての女性に対し、栄養補助食品として400 μg/日の葉酸摂取が勧告されている（参照5）。また、2015年時点で、葉酸を小麦粉やトウモロコシ粉に1.0 ppm以上の濃度で強制添加している国は58か国を超えることが報告されている（参照7）。

¹ 参照5から抜粋。

² 先天異常の多くは妊娠直後から妊娠10週以前に発生しており、特に中枢神経系は妊娠7週未満に発生することが知られている。このため、多くの妊婦が妊娠して又は妊娠を確認するため産婦人科の外来に訪れてからの対応では遅いと考えられることから、多くの研究報告と諸外国の対応では、葉酸の摂取時期を少なくとも妊娠の1か月以上前から妊娠3か月までとしている。一方、妊娠が判明してからの摂取でも効果がみられたとする報告もある（参照5）。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

経口摂取された葉酸は、小腸近位部の粘膜細胞刷子縁から腸粘膜細胞内に取り込まれ、還元されてジヒドロ葉酸、テトラヒドロ葉酸 (THF) となり、更にメチル化を経て 5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-メチル THF) となって、門脈循環に入る。腸粘膜細胞での葉酸の還元作用が飽和すると、未変化体の葉酸が循環血液中出现すると考えられている。

食事性葉酸の大半は、補酵素型の一炭素単位置換のポリグルタミン酸型として存在し、小腸粘膜組織で加水分解され、一個のグルタミン酸残基を有するプテロイルモノグルタミン酸となり取り込まれる。食事性葉酸は、加熱調理等によって活性が失われやすく、また、小腸での分解効率や吸収効率が低いため、プテロイルモノグルタミン酸と比べた場合の相対生体利用率は 25~81% と低くばらつきが大きい(参照 6、8、9、10)。そのため、食事性葉酸はプテロイルモノグルタミン酸とは異なり過剰摂取になりにくいと考えられる。

(2) 分布

小腸で吸収された葉酸化合物群の大部分は、肝臓に取り込まれ、ポリグルタミン酸化反応を受けて肝臓に保持されるか、再びモノグルタミン酸型へ転換された後に血液中又は胆汁中に放出される。ヒトにおける血漿中葉酸化合物群濃度は一般的に 10~30 nM (nmol/L) であり、循環血液中では主にモノグルタミン酸型の 5-メチル THF として存在するが、アルブミン等のタンパク質と結合した状態でも存在する。循環血液中のモノグルタミン酸型の 5-メチル THF が各組織の細胞内に取り込まれると、5-メチル THF が THF となった後、再びポリグルタミン酸化反応を受けて安定化し、細胞内に保持される。赤血球中葉酸化合物群濃度は 50~100 nM であり、赤血球形成過程で蓄積される。葉酸化合物群は母乳でも確認され、日本人の母乳中の葉酸濃度は約 50 µg/L (約 113 nM) であることが報告されている(参照 6、8、9、10)。

(3) 代謝

葉酸化合物群は、細胞内で還元されることにより活性化され、一炭素単位 (C1) 転移反応の担体となる。すなわち、葉酸の還元体である THF はギ酸又はセリンから各々ホルミル基又はメチレン基を受け取り、これらの一炭素単位は更に酸化還元を受けて、ホルミル基、メテニル基、メチレン基、メチル基等の種々の一炭素単位となり、様々な生合成反応に関与する (図 1)。

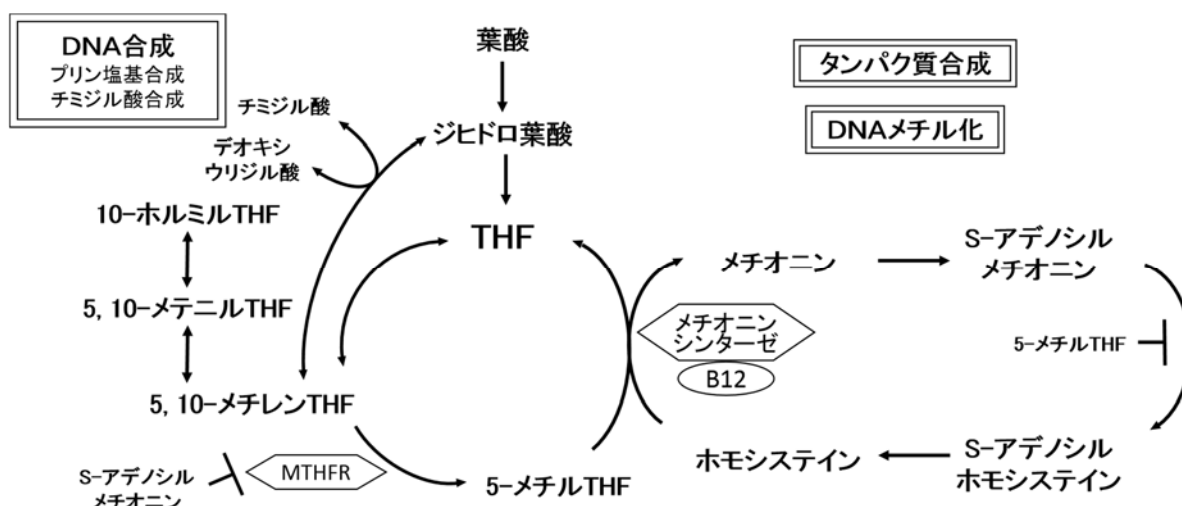


図1 葉酸の代謝 (参照 11 から改変)

10-ホルミルテトラヒドロ葉酸 (10-ホルミル THF) のホルミル基は、核酸のプリン塩基生合成に利用される。5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-メチレン THF) は、DNA の合成に必須であるチミジル酸の生合成に利用される。

5,10-メチレン THF は、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) により還元され 5-メチル THF となる。5-メチル THF は、ビタミン B₁₂ 依存性のメチオニンシンターゼによりメチル基をホモシステインに転移させるとともに、THF に転換される。メチル基を受け取ったホモシステインは、タンパク質合成に必要なメチオニンとなる。メチオニンは、アデノシル基が転移されると S-アデノシルメチオニンとなり、メチル基供与体として DNA メチル化反応等の様々な酵素反応に関与する。S-アデノシルメチオニンからメチル基が転移された結果、S-アデノシルメチオニンは S-アデノシルホモシステインに転換され、その後ホモシステインに加水分解される。S-アデノシルメチオニンは MTHFR に対するフィードバック作用により 5-メチル THF の生成を制御し、逆に 5-メチル THF は S-アデノシルメチオニンが S-アデノシルホモシステインに転換される反応経路の一つを阻害する (参照 8、10、11)。

葉酸化合物群欠乏状態では、DNA 合成が低下し、赤血球の前駆細胞である赤芽球の成熟を阻害する。その結果、異常な核と大きな細胞質を持つ巨赤芽球が骨髓中に出現し、巨赤芽球性貧血となる (参照 10)。

また、葉酸化合物群の欠乏は、血漿中ホモシステイン濃度の上昇と相関する。なお、高ホモシステイン血症は、高血圧、血管疾患及び心血管疾患のリスクとの関連を示唆する報告がある (参照 8、9)。

(4) 排泄

葉酸化合物群は腎糸球体で濾過され、大半が近位尿細管で再吸収される。また、一部の葉酸化合物群は、化学構造上の C9-N10 結合が開裂し、アセチル化を受けて *p*-アセトアミノ安息香酸に異化され、尿や便から排泄される。非妊娠女性においては、葉酸摂取量が 200~400 µg/日の場合、1 日の異化率は体内貯蔵量の 0.5~1%であると推定され、尿中に排泄される *p*-アセトアミノ安息香酸の量は、体内に蓄積されている葉酸化合物群の量と相関するとされている。

胆汁中に分泌される葉酸化合物群の量は 100 µg/日と推定されているが、その多くは小腸で再吸収される（腸肝循環）（参照 8、9）。

2. 毒性

(1) 急性毒性試験

葉酸の LD₅₀ を表 2 に示した。

表 2. マウス、ラット及びウサギにおける葉酸の LD₅₀

| 種 | 投与方法 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | 参照 |
|-----|------|-----------------------------|-------|
| ラット | 静脈内 | 500 | 参照 12 |
| ウサギ | 静脈内 | 410 | |
| マウス | 経口 | 10,000 | 参照 13 |

(2) 動物試験

①発がん性

EFSA による葉酸と発がんリスクについての報告では、動物モデル（げっ歯類）における所見が示されている。動物モデル（げっ歯類）では、葉酸は投与時期と投与量に応じ、がんに対する防護作用とがん促進作用の 2 つの作用があると示唆されており、高用量の葉酸は正常組織での初期病変の発育を抑制する一方、形成された腫瘍の進行を促進させる可能性があるとして示されている（参照 14）。

②神経毒性

葉酸³をラットに高用量投与（静脈投与 60~90 mg/匹）することにより、けいれんを引き起こすことがあるとする報告がある（参照 15）。

3. ヒトにおける知見

(1) ビタミン B₁₂ 欠乏症への影響

葉酸化合物群又はビタミン B₁₂ が欠乏すると巨赤芽球性貧血を生じ、葉酸の投与により症状の改善がみられる。しかし、ビタミン B₁₂ 欠乏が原因の巨赤芽球性貧血においては、葉酸の高用量投与（5 mg/日以上）により貧血症状は改善するが、ビタミン B₁₂ 欠乏を原因とする神経学的疾患を進行させること（ビタミン B₁₂ 欠乏症のマスクング作用）が報告されている（参照 16~29）。

³ 参照 15 には、Na-folate とある。

(2) 発がんとの関連性

米国及びカナダにおける小麦粉への葉酸添加の義務化後に、大腸がんの罹患率が増加しているとの報告があるが、葉酸添加との因果関係を明確にするためには更なる研究が必要とされている（参照 30）。

結腸がんの発症について 88,756 名の女性を対象としたコホート調査において、葉酸を含むマルチビタミン剤を 15 年以上摂取していた女性の結腸がんの発症率が低下したとする報告がある（参照 31）。また、大腸腺腫の既往歴のある 137 名を対象とした二重盲検試験の報告では、5 mg/日の葉酸の摂取により大腸腺腫の再発が低減したとの報告がある（参照 32）。一方、大腸腺腫の既往歴があり、侵襲性大腸がんの経験のない男女 1,021 名を対象とした別の二重盲検プラセボ対照の 2 因子第 3 相無作為化臨床試験の結果では、1 mg/日の葉酸の摂取は大腸腺腫の再発リスクを減少させなかったと報告されている（参照 33）。6 つの無作為化試験を対象にしたメタアナリシスにおいて、葉酸摂取による大腸腺腫の既往歴のある集団の大腸腺腫の再発リスク、大腸腺腫及び大腸がんの既往歴のない集団の大腸がん発症リスクへの影響が調べられている。その結果、いずれの集団にも有意な影響は認められなかったため、葉酸が大腸腺腫や大腸がんの化学予防に有効であるという根拠はないとされている（参照 34）。MTHFR 遺伝子多型 677C>T と大腸がん発症リスクとの関連を調べたコホート内症例対照研究において、MTHFR 遺伝子多型 (TT 型) を有する群では、大腸がん発症リスクが減少することが示されている。しかし、血漿中葉酸化合物群濃度が <3 ng/mL の欠乏群においては、MTHFR 遺伝子多型 (TT 型) であってもリスクが減少しないことが報告されている（参照 35）。

2,928 名の女性を対象とした 36 年間にわたる追跡調査では、栄養補助食品としての 5 mg/日の葉酸摂取が乳がんによる死亡例の増加と関連する結果が報告されている（参照 36）。また、25,400 名の閉経後女性を対象としたコホート研究においては、葉酸化合物群摂取量が 335.5 µg/日以下の集団よりも 853.0 µg/日を超える集団の乳がんリスクの方が高いことが示唆されている（参照 37）。一方、米国における心血管疾患のリスクが高い女性 5,442 名を対象とした二重盲検無作為化試験では、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂ 及び葉酸（それぞれ 50 mg、1 mg 及び 2.5 mg/日）の併用摂取が浸潤がん及び乳がんの発症率並びにがん死亡率には影響しなかった結果が報告されている（参照 38）。

429,004 例の女性を対象としたコホート研究では、妊娠前及び妊娠中、又はそのいずれかの時期の葉酸摂取は、母体の 13 種類のがん発症リスクとは関連がないと報告されている（参照 39）。

(3) 亜鉛との相互作用

食事性葉酸は、腸管でγ-グルタミルヒドロラーゼによりモノグルタミン酸型に変換され吸収されるが、亜鉛欠乏状態ではγ-グルタミルヒドロラーゼの活性は減少することが知られている（参照 8、29）。

葉酸 0.4 mg を 6 か月間隔日摂取した健常男性 4 名において、亜鉛の糞便中への排泄量の増加が報告されている（参照 40）。また、健常女性 15 名に葉酸と亜鉛を

添加したパンを摂取させ、亜鉛の吸収を調べた結果、血漿中及び赤血球中葉酸化合物群濃度と亜鉛の吸収率とは相関しなかった（参照 41）。

これまでの複数の報告では、葉酸摂取による亜鉛の栄養状態への影響について一貫した結果は得られておらず、妊婦の葉酸摂取が亜鉛の栄養状態に悪影響を及ぼすという確かなエビデンスは得られていないとしている（参照 42、43）。

（4）神経障害との関連性

葉酸を含む総合ビタミン剤の摂取による神経障害の報告があるが、ビタミン B₁₂ 欠乏が原因である可能性も示唆されている（参照 28）。また、抗てんかん薬を服用している 8 名のてんかん患者に葉酸を点滴静脈投与した試験において、1 例で葉酸投与量が 7.2 mg の時点で脳波の異常、14.4 及び 19.2 mg の時点で発作が認められた。また、別の 1 例では葉酸投与により基本脳波と異なる形状を示したが、150 mg の投与の間に発作や臨床的な変化は認められず、他の 6 例では 75 mg を静脈投与しても臨床的影響や脳波の変化は認められなかったと報告されている（参照 44）。パーキンソン病患者 18 名への葉酸経口投与を 15 mg/日、平均投与日数 45 日間で実施した試験では、11 例でわずかに神経学的症状の改善が認められたが、歩行障害の悪化が 1 例認められた（参照 45）。

しかしながら、ヒトでは葉酸による神経毒性についての明確な報告はないとされている（参照 9、40）。

（5）葉酸過敏症

葉酸を経口又は非経口投与した際の葉酸過敏症例についての報告があり、1 mg/日の投与量でも確認されているが、このような葉酸過敏症の発症はまれであるとされている（参照 9、40）。

（6）血中葉酸化合物群濃度について

米国において、食品への葉酸強化の義務化後、ほとんどの人の体内において未変化体の葉酸の確認が報告されている。また、血清中葉酸化合物群濃度が 45 nM を超えると超生理学的（supraphysiologic）とみなされることがあるとする報告があり、米国における葉酸強化の義務化後、人口の 23%がこの濃度を超えていることが確認されている。しかし、血清中葉酸化合物群濃度がこのように高い状態であることによる有害影響について調べられた研究はほとんどないとされている（参照 46）。

（7）妊婦の葉酸摂取と子供への影響

妊婦の葉酸摂取と子供の喘息様症状との関係について、複数のコホート研究が報告されている。

32,077 名の出生児を対象とした研究では、母親が妊娠初期に葉酸サプリメントを摂取していると、18 か月齢までの出生児における喘鳴及び下気道感染症のリスクがわずかに上昇すると報告されている（参照 47）。一方、557 名の妊婦を対象に葉酸摂取時期と子供の喘息発症との関連を調べた研究では、妊娠後期の葉酸サプ

メント摂取は 3.5 歳時点の子供の喘息の発症リスク上昇に関連するが、妊娠初期の摂取では相関が認められなかったとされている（参照 48）。また、1,499 名の妊婦を対象とした研究では、妊娠中の葉酸摂取は 6 歳までの子供の喘息発症リスクと関連がないことが示唆されている（参照 49）。

1,962 名の妊婦の血漿中葉酸化合物群濃度と子供の喘息リスクとの関連を調べた研究においては、第 2 三半期の血漿中葉酸化合物群濃度が高い群 (>17.84 nM) は、低い群 (<5.54 nM) と比較して、出生児の 3 歳時における喘息リスクが上昇することが示されている（参照 50）。

葉酸⁴の摂取、血中葉酸化合物群濃度と喘息及びアトピー性皮膚炎の関連性についてのコホート研究を基にしたシステマティックレビューでは、ヒト試験のエビデンスは、葉酸⁴の摂取や血中葉酸化合物群濃度と喘息との中程度の又は強い関連を支持するものではないと結論されている（参照 51）。

（8）胎児への影響

受胎前後の葉酸摂取により、神経管閉鎖障害の発症リスクが減少することが報告されている。また、種々の先天異常（心血管系奇形、四肢奇形、口唇口蓋裂等）の発生率が低下したとの報告があるものの、現時点で発生率に上昇傾向のみられる先天異常は報告されていない（参照 52、53）。

IV. 国際機関等における耐容上限摂取量（UL）の設定

1. 米国医学研究所/食品・栄養評議会（IOM/FNB:1998）

IOM は、高用量の葉酸摂取により起こり得る有害事象として、神経学的影響、一般毒性、生殖発生影響、発がん性、過敏症及び亜鉛吸収への影響を示した上で、ビタミン B₁₂ 欠乏症のマスクング作用による神経性疾患への影響を評価項目として耐容上限摂取量（UL）を設定した。

用量反応関係を明らかにするためにビタミン B₁₂ 欠乏症で神経性疾患の発症又は進行が認められる患者と葉酸摂取との関係を分析したところ、無毒性量（NOAEL）は知見がないため設定できず、神経性疾患の進行が認められた 5 mg/日を最小毒性量（LOAEL）とした。障害が神経系に現れることの重要性及び根拠が NOAEL ではなく LOAEL であることより、不確実係数は 5 とし、19 歳以上の成人の UL は 1 mg/日とした。なお、多くの人々が LOAEL の 1/10 量に当たる 0.4 mg/日の葉酸を含有するビタミン剤等を摂取しているが、これまでに有害事象は報告されていないことから、不確実係数は 5 より大きくする必要はないとしている。

妊婦、授乳婦及び 1～18 歳の子供については、高用量の葉酸摂取による有害影響への感受性が増加するといった知見は確認されていないことから、妊婦や授乳婦の UL も 1 mg/日としており、1～18 歳の子供については、成人の UL を基に体重で調整した値を設定している。1 歳未満の乳児については、有害事象についての十分なデータがないこと及び過度な葉酸摂取への適応能力に懸念があることより、UL を設定して

⁴ 食事性葉酸とサプリメントからの葉酸を含む。

いない。1歳未満の乳児については、過剰摂取を避けるため、摂取を食事性葉酸に限るべきとしている（参照9）。

2. 欧州食品科学委員会（SCF:2000）

葉酸化合物群の安全性について、ビタミン B₁₂ 欠乏症との関係、神経毒性、亜鉛吸収に及ぼす影響、発がん性、葉酸代謝拮抗剤との作用及び葉酸過敏症への影響を検討した。その結果、食事性葉酸には有害事象についての報告はなく、葉酸についてはビタミン B₁₂ 欠乏症のマスキング作用を最も重大な有害事象としている。1 mg/日以下の葉酸摂取では、このマスキング作用がみられないことより、UL は 1 mg/日とし、この値は妊婦及び授乳婦にも適応可能としている。1～17歳の子供については、成人の UL を基に体重で調整した値を設定している（参照 54）。

3. 欧州食品安全機関（EFSA:2009）

現在の知見では葉酸の高用量摂取とがんのリスクの関連性は示されていないが、がんのリスクは確実に排除されてはいないとしている。

SCF が 2000 年に設定した葉酸の UL (1 mg/日) を超えるべきではないとし、この SCF の UL は限られた知見に基づいているので、新たな知見が利用可能になれば改訂される必要があるかもしれないとしている（参照 14）。

4. 英国ビタミン・ミネラル専門委員会（EVM : 2003）

葉酸の過剰摂取による主な問題はビタミン B₁₂ 欠乏症のマスキング作用であるとしている。マスキング作用は葉酸 5 mg/日以上での摂取で認められるが、1 mg/日以下の摂取では認められず、1～5 mg/日の摂取については不明としている。動物及びヒトにおける知見が不十分であるため、安全な上限量を明確にすることはできず、ガイダンスレベル⁵として葉酸の上限量を 1 mg/日と設定している（参照 55）。

5. 米国栄養評議会（CRN : 2005）

葉酸摂取による神経学的影響を UL 設定の根拠としている。米国食品医薬品局（FDA）に葉酸と神経管閉鎖障害の関連について勧告する委員会において、1 mg/日以下の葉酸を摂取しても副作用を生じる可能性はないと結論されている。また、葉酸を 1.25 mg/日摂取した場合、ビタミン B₁₂ 欠乏症のマスキング作用による神経学的影響のリスクに有意な上昇がないという報告があり、そのリスクは葉酸 1.5 mg/日及び 2.55 mg/日を摂取した際に問題であるとしている。これらのことから、1 mg/日の摂取では副作用がなく、1.25 mg/日までの摂取では有意な影響がないとし、葉酸の UL を 1 mg/日と設定している（参照 29）。

⁵ EVM は安全な上限量（Safe Upper Levels）を設定するのに適当なエビデンスが無い場合に、代わりにガイダンスレベルを設定するとしている。なお、ガイダンスレベルは限られたデータに基づいているため、安全な上限量のように使用してはならないとされている。

6. ビタミンとミネラルの必要量に関する FAO/WHO 合同専門家会議 (2004)

食事性葉酸に関しては、有害事象及び毒性の知見はないが、葉酸については、高用量摂取により巨赤芽球性貧血患者の神経性疾患が進行し、ビタミン B₁₂ 投与によっても改善されないことを最も重大な有害事象としている。FAO/WHO 合同専門家会議は、米国医学研究所 (IOM) の推奨する UL 1 mg/日を支持し、0.4~1 mg/日の葉酸を摂取することによる有害事象及び毒性はほとんどないとしている (参照 56)。

7. 日本人の食事摂取基準 (2015 年版)

米国及びカナダの食事摂取基準の葉酸の項のデータ (妊娠可能な女性において、神経管閉鎖障害の発症及び再発を予防するために、受胎前後の 3 か月以上の間、0.36~5 mg/日の葉酸が投与されているが、神経障害の報告がない) を根拠に、健康障害非発現量を最大値の 5 mg/日とし、女性 (19~30 歳) の参照体重 (57 kg) の値から、88 µg/kg 体重/日とし、不確実性因子を 5 として、UL 算定の参照値を 18 µg/kg 体重/日としている。ただし、葉酸の UL に関する情報は、多くが女性に限られていることから、男性においても、女性と同じ値を採用している (参照 6)。

V. 我が国における葉酸⁶の摂取量

平成 26 年国民健康・栄養調査結果の概要によると、女性の平均葉酸摂取量は 20 歳代で 242 µg/日、30 歳代で 232 µg/日、40 歳代で 243 µg/日であった (参照 57)。また、詳細なデータが公表されている平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると、妊婦での平均葉酸摂取量は 229 µg/日であった (参照 58)。

個別の報告では、平成 14 年度に 21~22 歳の女性 150 名の 3 日間の食事調査から平均葉酸摂取量は 341 µg/日との報告がある (参照 59)。

⁶ 微生物学的定量法により測定され、葉酸相当量として示されている。

VI. まとめ

葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）を関与成分とする特定保健用食品の食品健康影響評価の実施に伴い、参照に挙げた資料を用いて葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）に係る安全性評価の基本的考え方を取りまとめた。

厚生省（当時）は、平成 12 年 12 月に通知を発出し、食事性葉酸の摂取に加え、いわゆる栄養補助食品から 1 日 0.4 mg（400 µg）の葉酸を摂取すれば、神経管閉鎖障害の発症リスクが集団としてみた場合に低減することが期待できる旨を、保健医療関係者等を通じて広く一般に周知している。

また、葉酸化合物群の不足は、巨赤芽球性貧血や高ホモシステイン血症を引き起こすことが指摘されている。

他方、高用量（5 mg/日以上）の葉酸の摂取は、ビタミン B₁₂ 欠乏を原因とする巨赤芽球性貧血の貧血症状を改善するが、ビタミン B₁₂ 欠乏を原因とする神経学的疾患を進行させること（ビタミン B₁₂ 欠乏症のマスキング作用）が報告されている。

その他のヒトにおける知見としては、葉酸摂取により、血中葉酸化合物群濃度が上昇すること及び血中に未変化体の葉酸が出現することが報告されているが、これらに起因する有害事象は明らかになっていない。また、妊婦の葉酸サプリメント摂取と子供の喘息様症状の関係を指摘する報告があるが、最終的に喘息か否かの判定が確実ではなく、無作為化比較試験による介入研究ではなく観察疫学研究であるため交絡の影響が十分に除かれていないこと等から、それほど強いエビデンスではないと考えられる。さらに、ヒトにおける発がんや胎児への影響等その他の有害影響についても、葉酸摂取との関連を示す明確な知見や統一した見解は得られていない。

国際機関等の UL の設定は、ビタミン B₁₂ 欠乏症のマスキング作用を主な根拠としている。日本人の食事摂取基準（2015 年版）においても、受胎前後の 3 か月以上の間、0.36～5 mg/日の葉酸が投与されているが、神経障害の報告がないことを根拠として UL が設定されている。

以上を踏まえて、食品安全委員会新開発食品専門調査会は、最新の日本人の食事摂取基準（2015 年版）における葉酸の UL 算定の参照値が 18 µg/kg 体重/日と設定されていることは妥当と判断した。

したがって、疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸の一日摂取目安量の上限値については、日本人の食事摂取基準（2015 年版）における UL 算定の参照値が 18 µg/kg 体重/日と設定されていることに留意が必要である。なお、日本人の食事摂取基準（2015 年版）の UL は、「『これを超えて摂取してはならない量』というよりもむしろ、『できるだけ接近することを回避する量』と理解できる。」とされていることにも留意するとともに、葉酸は、疾病リスク低減表示特定保健用食品にのみ含まれるものではないため、その他のサプリメントや強化食品等からの摂取量も考慮する必要がある。

<参照>

1. 「健康食品」に係る制度の見直しについて（平成17年2月1日付け薬食発第0201001号厚生労働省医薬食品局長通知）
2. 田中平三：新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究・中間とりまとめ（平成16年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業）
3. 特定保健用食品における疾病リスク低減表示について（平成17年2月1日付け食安新発第0201003号厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長通知）
4. 特定保健用食品の表示許可等について（平成26年10月30日付け消食表第259号消費者庁次長通知）
5. 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について（平成12年12月28日付け児母第72号、健医地生発第78号厚生省児童家庭局母子保健課長、厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室長通知）
6. 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2015年版） 2014
7. Arth A, Kancherla V, Pachón H, Zimmerman S, Johnson Q and Oakley GP Jr: A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016; 106(7): 520-529
8. Mitchell HK, Snell ES and Williams RJ: 16 Folate. Gerald F Combs Jr.: *The Vitamins*, 3rd ed., Academic Press 2008; 355-380
9. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: 8.Folate. *Dietary reference intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. National Academy Press, Washington, D.C. 1998; 196-305
10. 榎原周平, 渡邊敏明訳：21 葉酸 最新栄養学 ―専門領域の最新情報― 第10版, 建帛社, 東京, 2014 ; 285-304
11. Yamazoe Y, Yamada T and Mitsumori K: Embryo- and testicular-toxicities of methoxyacetate and the related: a review on possible roles of one-carbon transfer and histone modification. *Food Safety* 2015; 3(3): 92-107
12. 谷村顕雄：葉酸 食品添加物公定書解説書 第8版, 廣川書店, 東京, 2007 ; D-1655-1660
13. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS): Material safety data sheet: Folic acid. NO. 200-419-0
14. EFSA: EFSA meeting summary report, Folic acid: An update on scientific developments. 2009
15. Hommes OR and Obbens EA: The epileptogenic action of Na-folate in the rat. *J Neurol Sci* 1972; 16(3): 271-281
16. Ellison AB: Pernicious anemia masked by multivitamins containing folic acid. *J Am Med Assoc* 1960; 173(3): 240-243

17. Allen RH, Stabler SP, Savage DG and Lindenbaum J: Diagnosis of cobalamin deficiency I: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990; 34(2): 90-98
18. Baldwin JN and Dalessio DJ: Folic acid therapy and spinal-cord degeneration in pernicious anemia. *N Engl J Med* 1961; 264(26): 1339-1342
19. Ross JF, Belding H and Paegel BL: The development and progression of subacute combined degeneration of the spinal cord in patients with pernicious anemia treated with synthetic pteroylglutamic (folic) acid. *Blood* 1948; 3(1): 68-90
20. Chodos RB and Ross JF: The effects of combined folic acid and liver extract therapy. *Blood* 1951; 6(12): 1213-1233
21. Conley CL and Krevans JR: Development of neurologic manifestations of pernicious anemia during multivitamin therapy. *N Engl J Med* 1951; 245(14): 529-531
22. Schwartz SO, Kaplan SR and Armstrong BE: The long-term evaluation of folic acid in the treatment of pernicious anemia. *J Lab Clin Med* 1950; 35(6): 894-898
23. Will JJ, Mueller JF, Brodine C, Kiely CE, Friedman B, Hawkins VR, et al.: Folic acid and vitamin B₁₂ in pernicious anemia; studies on patients treated with these substances over a ten-year period. *J Lab Clin Med* 1959; 53(1): 22-38
24. Bethell FH and Sturgis CC: The relation of therapy in pernicious anemia to changes in the nervous system; early and late results in a series of cases observed for periods of not less than ten years, and early results of treatment with folic acid. *Blood* 1948; 3(1): 57-67
25. Israëls MC and Wilkinson JF: Risk of neurological complications in pernicious anaemia treated with folic acid. *Br Med J* 1949; 2(4636): 1072-1075
26. Jacobson SD, Berman L, Axelrod AR and Heide ECV: Folic acid therapy; its effect as observed in two patients with pernicious anemia and neurologic symptoms. *J Am Med Assoc* 1948; 137(10): 825-827
27. Best CN: Subacute combined degeneration of spinal cord after extensive resection of ileum in crohn's disease. *Br Med J.* 1959; 2(5156): 862-864
28. Dickinson CJ: Does folic acid harm people with vitamin B₁₂ deficiency? *QJM* 1995; 88(5): 357-364
29. ジョン・ハズコック : 葉酸 ビタミン・ミネラルの安全性 第2版, 第一出版, 東京, 2007 ; 113-118

30. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, et al.: A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7): 1325-1329
31. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. : Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129(7): 517-524
32. Jaszewski R, Misra S, Tobi M, Ullah N, Naumoff JA, Kucuk O, et al.: Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: a randomized chemoprevention trial. *World J Gastroenterol* 2008; 14(28): 4492-4498
33. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al.: Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297(21): 2351-2359
34. Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, Hind D, Tappenden P, Pilgrim H, et al.: Meta-analysis: folic acid in the chemoprevention of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(7): 708-718
35. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C, et al.: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997; 57(6): 1098-1102
36. Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey Smith G and Hall MH: Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ* 2004; 329(7479): 1375-1376
37. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS, et al.: Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 895-904
38. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE and Manson JE: Effect of combined folic acid, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(17): 2012-2021
39. Mortensen JHS, Øyen N, Fomina T, Melbye M, Tretli S, Vollset SE et al.: Supplemental folic acid in pregnancy and maternal cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015; 39(6): 805-811
40. Campbell NR: How safe are folic acid supplements? *Arch Intern Med* 1996; 156(15): 1638-1644
41. Hansen M, Samman S, Madsen LT, Jensen M, Sørensen SS and Sandström B: Folic acid enrichment of bread does not appear to affect zinc absorption in young women. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(1): 125-129
42. Butterworth CE Jr. and Tamura T: Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(2): 353-358

43. Zimmermann MB and Shane B: Supplemental folic acid. *Am J Clin Nutr* 1993; 58(2): 127-128
44. Ch'ien LT, Krumdieck CL, Scott CW Jr. and Butterworth CE Jr.: Harmful effect of megadoses of vitamins: electroencephalogram abnormalities and seizures induced by intravenous folate in drug-treated epileptics. *Am J Clin Nutr* 1975; 28(1): 51-58
45. McGeer PL, Zeldowicz L and McGeer EG: A clinical trial of folic acid in Parkinson's disease. *Can Med Assoc J* 1972 Jan 22;106(2):145-146
46. Smith AD, Kim YI and Refsum H: Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 2008; 87(3): 517-533
47. Håberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P and Nystad W: Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2009; 94(3): 180-184
48. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR and Davies MJ: Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 170(12): 1486-1493
49. Martinussen MP, Risnes KR, Jacobsen GW and Bracken MB: Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged six. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1):72.e1-72.e7
50. Håberg SE, London SJ, Nafstad P, Nilsen RM, Ueland PM, Vollset SE, et al.: Maternal folate levels in pregnancy and asthma in children at age three years. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 262-264
51. Blatter J, Han YY, Forno E, Brehm J, Bodnar L and Celedón JC: Folate and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(1): 12-17
52. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC and Rayco-Solon P: Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12
53. Goh YI, Bollano E, Einarson TR and Koren G: Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(8): 680-689
54. SCF: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of folate. 2000
55. EVM: Folic acid. Safe upper levels for vitamins and minerals. 2003; 42-51
56. FAO /WHO:15. Folate and folic acid. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*, 2nd ed., 2004; 289-302
57. 厚生労働省：平成 26 年国民健康・栄養調査報告 2016
58. 厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告 2014
59. 平岡真美，安田和人：若年女性の葉酸栄養状態について（平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書）