

女性におけるビタミンDと生活習慣病の関係

森 博子, 岡田 洋右, 田中 良哉

産業医科大学 医学部 第1内科学講座

要 旨: ビタミンD欠乏症は骨粗鬆症, 骨折の原因のみならず, 近年では2型糖尿病や心血管疾患, 高血圧, 癌, 感染, 自己免疫疾患などの発症リスクを上昇させると報告されている。日光曝露不足や食事からのビタミンD摂取不足が, ビタミンD欠乏症に繋がっており, 特に女性においてビタミンD欠乏症は, よくみられる病態と考えられる。女性が長く健康で働きつづけるためには, 様々な疾患との関連が報告されているそれらの病態の上流に位置するビタミンDは極めて重要な因子である。

キーワード: ビタミンD, 女性, 生活習慣病。

(2012年8月9日 受付, 2012年10月24日 受理)

はじめに

女性の社会進出, 核家族化, 家事労働時間の短縮など, めまぐるしく女性をとりまく社会環境は変化し, 女性のライフサイクル・ライフスタイルも大きく変化しており, 女性というジェンダーに特異的な病気とヘルスケアの重要性が増加している。働く女性は退職までに閉経を迎え, 様々な疾患のリスクが上昇しており, その代表的疾患として骨粗鬆症がある。骨粗鬆症は寝たきりの原因として第2位であり, 高齢化社会において大きな問題となっている。骨粗鬆症を予防し骨の健康を維持することは, 高齢化社会における深刻な社会問題解決にもつながる。

骨粗鬆症の原因には様々な要因があり, 閉経後のエストロゲン欠乏のみならず, アルコールや喫煙の関与も明らかであるにも関わらず, それらを摂取する女性も増加している。

また近年では, それ以外の要因としてビタミンD欠乏も大きな問題となっている。女性の社会進出とともに, 外食やコンビニエンスストアなどの普及, 美への意識向上によるダイエットや偏食など栄養バランスの偏り, 日照不足, 過度な紫外線対策など女性においては, ビタミンD欠乏をもたらしやすい環境に変化しているのではないかと推測される。

ビタミンD欠乏は骨粗鬆症のみならず, 糖尿病, 高血圧, 癌, 歯周病, 冬季うつ病など様々な疾患のリスク上昇と関連していると報告されており[1], ビタミンDは生活習慣病の病態の上流に位置している一つの因子ではないかと考えられている。

女性において骨粗鬆症や脂質異常症, メタボリック症候群などは閉経後にそのリスクが著明に上昇するが, 予防という観点から考えると閉経以外の因子に関する対策も閉経前よりたてる必要がある。

ビタミンDとは

体内に存在するビタミンD₂は、皮膚で日光中の紫外線照射を受けてプロビタミンD₃から中間体プレビタミンD₃への変換を経て生成したものと、食物摂取に由来するものがある。両者は血液中で特異的結合タンパク質により肝臓へ運ばれ、25-ヒドロキシビタミンD₃ (25(OH)D₃) に代謝され、その大部分は血液中を循環する。血液中を循環する25(OH)D₃は、腎臓で1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ (活性型VD₃; 1 α , 25(OH)₂D₃) に代謝され、標的組織細胞の核内に存在するビタミンD受容体 (VDR) と結合し、合成が誘導される特異的タンパク質によって、小腸での能動的Ca吸収の促進、腎臓でのCa再吸収の促進、骨での石灰化の促進など生理的作用を発揮する[2]。また、VDRは小腸、腎臓、副甲状腺、骨以外にも存在し、心臓、血管、内分泌臓器、免疫臓器、肝臓、脳など全身に広く分布しているため、骨ミネラル代謝以外の働きをもっている[3]。生体内におけるビタミンDの充足状態を正確に反映する指標は、現在の日常診療ではいまだ保険収載されていないが、日光浴と食事から摂取したビタミンDの合計量を反映する25(OH)D₃濃度である。

著者らは270人(男性79例, 女性191例)の2型糖尿病患者で25(OH)D₃濃度を測定した。

その結果、25(OH)D₃は年齢と相関はなかった。しかし、性差は存在しており、男性22.1 \pm 6.8 ng/mlに対し、女性は18.1 \pm 6.0 ng/mlと25(OH)D₃が有意に低値であった(Fig. 1)。女性は男性と異なり、日照時間の短さやダイエットなどその生活スタイルの違いが、25(OH)D₃の男女差につながったのではないかと考えられた。

ビタミンDと骨粗鬆症

骨粗鬆症は生活習慣病の1つとして考えられている。骨粗鬆症の原因は様々であるが、ビタミンDは骨・ミネラル代謝維持に必須のホルモンであり、ビタミンD欠乏・不足はその大きな原因となる。ビタミンDの骨に対する作用は、骨芽細胞におけるreceptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) 発現を介して骨吸収制御を行っているが[4]、骨芽細胞に対するビタミンDの直接的なアナボリック作用についてはまだ明確ではない。ビタミンDの生理作用は、VDR結合能が生理活性とほぼ相関することから、25(OH)DはVDR結合能が1 α , 25(OH)₂D₃の数百分の1でありVD活性を持たないと考えられてきた[5, 6]。しかし最近の国内外の疫学調査により、1 α , 25(OH)₂D₃が正常であっても血中25(OH)Dが低い集団では、正常な集団に比較しparathyroid hormone (PTH)

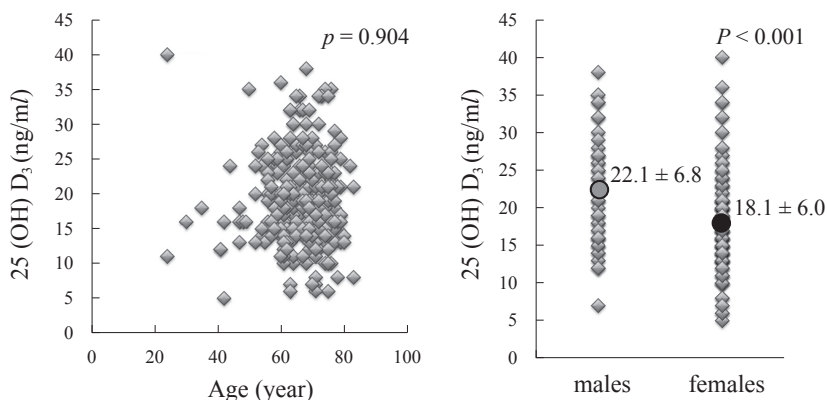


Fig. 1. 25(OH)Dと年齢, 性別の関係.

が高値で、低骨密度、高骨代謝回転を呈し骨折リスクが高いと報告されている[7-9]。25(OH)D濃度と骨代謝異常との相関がみられる機序は、PTHの分泌亢進や血中25(OH)D濃度低下により、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ も低下し、そのため体内のカルシウム利用率が低下するなどが考えられているが未だ明確ではない。

ビタミンDと糖代謝

膵臓でのインスリン分泌や糖代謝にもビタミンDは関与している。ビタミンDを補充されなかった子供は、補充された子供に対し将来1型糖尿病を発症するリスクが8倍高いという海外の報告や[10]、ストレプトドトシン投与により発症した1型糖尿病ラットではビタミンD投与により糖尿病発症リスクが減少するという報告など[11]、ビタミンDはインスリン分泌に関与している可能性が考えられて

いる。一方でビタミンD欠乏はインスリン抵抗性を示す事も報告されている[12, 13]。最近では、25(OH)Dが低値であると耐糖能障害や糖尿病発症率が上昇するとの疫学調査もあり、ビタミンD欠乏症を呈するティーンエイジャーでは血糖値上昇リスクが2.5倍、メタボリック症候群リスクが4.0倍増加すると報告されている[14]。著者らは、糖尿病患者270例(平均年齢 65.7 ± 9.4 歳, 男性79例, 女性191例)でビタミンD充足状態を検討したところ、25(OH)Dは 19.3 ± 6.5 ng/mlであり、92%の症例が <30 ng/mlとビタミンD不足であった。そのビタミンD不足程度は重度:3.7%, 中等度:52.2%, 軽度:36.3%となっており、ビタミンD欠乏・不足と糖尿病の関連が推測された(Fig. 2)。

ビタミンDと高血圧

ビタミンD欠乏症では、血圧上昇リスクが

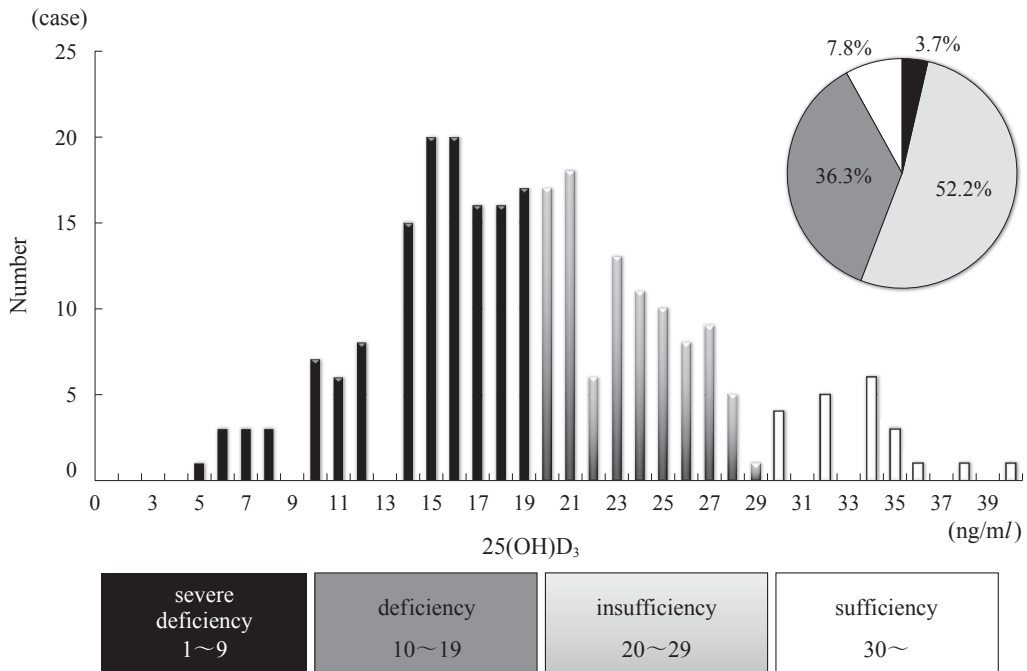


Fig. 2. 糖尿病における25(OH)Dの充足状況.

2.4倍上昇すると報告されている[14]。本態性高血圧患者では、血漿レニン活性と $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度が逆相関し、ビタミンD受容体欠損マウスにおいては、アンギオテンシノーゲンは不変だが腎臓でのレニン、アンギオテンシンIIが増加し、その結果として心肥大が生じる[15]。つまり、ビタミンD欠乏は、レニン・アンギオテンシン系を促進し、心肥大を促進すると考えられている。

ビタミンDと脂質異常

ビタミンD欠乏と脂質異常症のリスクに関する報告はないが、基礎レベルでは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を添加した培地で、LDLコレステロールが修飾され、アセチル化や酸化LDLコレステロールの取り込みが減少することが認められている[16]。また、マクロファージにおいてビタミンDはスカベンジャー受容体発現抑制、変性リポ蛋白の結合、分解、泡沫化抑制作用を有することが示されている[17]。著者らも2型糖尿病女性患者において、活性型ビタミンD製剤投与によりHDL-コレステロール上昇と脂質代謝改善作用がもたらされることを明らかにした[18]。

ビタミンDと血管障害

ビタミンD欠乏症は心筋梗塞の発症を50%、死亡リスクを100%増大させる[1]。ビタミンD欠乏が血管系疾患リスクを上昇させる機序は、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞における $25(\text{OH})\text{D}$ から $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ への変換、レニン、アンギオテンシン系の抑制作用、PTH上昇などの影響により心肥大、血管平滑筋からのサイトカイン分泌増加による炎症病態などが考えられているが未だ不明である。しかし、数々のコホート研究で、ビタミンD低下と冠動脈石灰化および心血管疾患の有病率との関連[19]、心筋梗塞患者で $25(\text{OH})\text{D}$ が対照群に比較し有意に低いことなどが示されており

[20]、ビタミンDは心血管系に対して直接、間接作用を有しており、血管石灰化、動脈硬化と密接な関係があると考えられている。

ビタミンDと癌

ビタミンD充足状態は癌の発生や進展とも関与している[21]。女性において血中 $25(\text{OH})\text{D}$ レベルが 12 ng/ml 未満の群では、8年の追跡中の大腸癌発症リスクが253%高かったと報告された[22]。ビタミンDは細胞増殖抑制、分化促進作用を有し、癌細胞ではアポトーシス誘導作用を有する。またビタミンDは血管内皮増殖因子発現抑制、上皮細胞増殖抑制などを介し、血管新生を抑制することも報告されるなど基礎的にも癌に対するビタミンDのメカニズムが明らかとなっている[23]。

ま と め

ビタミンDは様々な臓器と関連があり、骨粗鬆症のみならず、糖尿病、高血圧、脂質異常といったメタボリック症候群や癌などにも関連している。より多くの女性が長く健康で働き続けるためには、様々な疾患との関連が報告されている病態の上流に位置すると考えられるビタミンDは重要な因子である。女性では男性と違い、閉経後よりビタミンDと関連する疾患リスクが上昇する。従って女性が長く健康で働きつづけるためには、閉経前からのビタミンDへのアプローチが大切と考える。積極的な日光暴露の習慣が、2型糖尿病の発症リスクを30%低下させることや[24]、ビタミンD投与で高血圧および動脈硬化が減少したとの報告もある[25]。以上、予防医学という観点からも食生活や日常生活、働く女性の実態、健康状況を把握し、女性におけるビタミンD不足状態を改善し充足させることが、将来的な疾患負担の軽減、医療費軽減につながるのではないかと考える。

引用文献

1. Holick MF (2007): Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 357: 266-281
2. Lerchbaum E & Obermayer-Pietsch B (2012): Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 166: 765-778
3. Wang Y, Zhu J & DeLuca HF (2012): Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 523: 123-133
4. Harada S, Mizoguchi T, Kobayashi Y *et al* (2012): Daily administration of eldcalcitol (ED-71), an active vitamin D analog, increases bone mineral density by suppressing RANKL expression in mouse trabecular bone. *J Bone Miner Res* 27: 461-473
5. Kream BE, Jose MJ & Deluca HF (1977): The chick intestinal cytosol binding protein for 1, 25-dihydroxyvitamin D₃: a study of analog binding. *Arch Biochem Biophys* 179: 462-468
6. Wecksler WR, Okamura WH & Norman AW (1978): Studies on the mode of action of vitamin D-XIV. Quantitative assessment of the structural requirements for the interaction of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ with its chick intestinal mucosa receptor system. *J Steroid Biochem* 9: 929-937
7. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N & Hosking DJ (2004): The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone* 35: 312-319
8. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S & Chandler J (2006): The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 260: 245-254
9. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T & Dawson-Hughes B (2005): Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293: 2257-2264
10. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR & Virtanen SM (2001): Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358 (9292): 1500-1503
11. Inaba M, Nishizawa Y, Song K, Tanishita H, Okuno S, Miki T & Morii H (1992): Partial protection of 1 alpha-hydroxyvitamin D₃ against the development of diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin injection in CD-1 mice. *Metabolism* 41: 631-635
12. Chiu KC, Chu A, Go VL & Saad MF (2004): Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 79: 820-825
13. Teegarden D & Donkin SS (2009): Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 22: 82-92
14. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd, Michos ED & Appel LJ (2009): Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 124: 371-379
15. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ & Cao LP (2002): 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110: 229-238
16. Oh J, Weng S, Felton SK *et al* (2009): 1, 25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 120: 687-698
17. Suematsu Y, Nishizawa Y, Shioi A, Hino M, Tahara H, Inaba M, Morii H & Otani S (1995): Effect of

- 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on induction of scavenger receptor and differentiation of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-treated THP-1 human monocyte like cells. *J Cell Physiol* 165: 547-555
18. Hiroko M, Yosuke O, Hirofumi K, Nobuo I, Hidekatsu S & Yoshiya T (2012): Effects of raloxifene on lipid and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab* (in press)
 19. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R & Demer LL (1997): Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 96: 1755-1760
 20. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R & Stehle P (2003): Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 41: 105-112
 21. Woloszynska-Read A, Johnson CS & Trump DL (2011): Vitamin D and cancer: clinical aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 605-615
 22. Holick MF (2006): Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 354: 2287-2288
 23. Vanoirbeek E, Krishnan A, Eelen G, Verlinden L, Bouillon R, Feldman D & Verstuyf A (2011): The anti-cancer and anti-inflammatory actions of 1, 25(OH)₂D₃. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 593-604
 24. Lindqvist PG, Olsson H & Landin-Olsson M (2010): Are active sun exposure habits related to lowering risk of type 2 diabetes mellitus in women, a prospective cohort study? *Diabetes Res Clin Pract* 90: 109-114
 25. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK *et al* (2010): A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D₃ supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4584-4591
-

Mutual Interaction Between Vitamin D and Lifestyle-Related Diseases in Women

Hiroko MORI, Yosuke OKADA, and Yoshiya TANAKA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Abstract : Vitamin D deficiency increases the risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular, hypertension, cancer, infectious and autoimmune diseases, as well as the risk of fractures. The major causes of vitamin D deficiency are lack of adequate vitamin D from dietary sources and avoidance of sensible sun exposure, amongst many others. Particularly, in women, vitamin D deficiency and insufficiency are common medical problems with insidious health consequences. The control of Vitamin D is important for many women to continue working longer in good health.

Key words: vitamin D, women, lifestyle-related disease.

J UOEH 34 (4) : 323–329 (2012)