

メディアミルクセミナー

主催:社団法人 日本酪農乳業協会 <http://www.j-milk.jp/>
後援:農林水産省・独立行政法人 農畜産業振興機構

セミナー事務局 (株)トークス内 〒102-0074 東京都千代田区九段南4-8-8日本YWCA会館
TEL (03) 3261-7715・FAX (03) 3261-7174

No.18

ビタミンDの「新しい役割」

～中高年女性の約半数は欠乏！
高齢者の転倒予防や癌の予防・治療効果も～

国立長寿医療センター先端医療部長
細井 孝之先生

骨の健康にはビタミンDが不可欠です。骨の材料であるカルシウムを多く含む乳製品とともに、ビタミンD源である魚やきのこ類を積極的に摂りたいものです。ビタミンDの体内での合成や最近明らかになってきた新たな作用について、国立長寿医療センター・先端医療部の細井孝之部長に伺いました。

ビタミンDは骨、腎臓、腸などでホルモンのように働く

ビタミン (vitamin) とは、一般的に「生物の生存・生育に必要な栄養素のうち、炭水化物やタンパク質、脂質、ミネラル以外の栄養素であり、微量ではあるが生理作用を円滑に行うために必須な有機化合物の総称」とわれています。「微量で効く」というのがビタミンのキーワードかもしれません。

ビタミンはかつてvitamineと、末尾に“e”がついていました。もともと「生理活性作用を持つアミン類」の意味である vital amine (バイタル・アミン) から、ビタミンと呼ばれるようになり、その後アミン類でないビタミンも見つかりそれらも含めて、ビタミンと呼ばれるようになりました。

ビタミンには多くの種類があり、A、B₁～x、C、D、E、Kがよく知られており、ビタミンFは必須脂肪酸で、ビタミンに入れない場合もあります。各ビタミンの特徴をいくつかの軸で整理してみます。

まず、物性としての分類では、脂溶性 (A、D、E、F、K) と水溶性 (B₁～x、C) に分けられます。これは体にどのくらい留まるか、外に出やすいかに関わる分類といえます。

ビタミンは補酵素として発見され、その後いろいろな作用がわかってきました。機能で分類すると、補酵素としての役割がB₁～x、C、K、受容体に結合してホルモンのように働くのがA、D、E、Kです。ビタミンDは骨、腎臓、腸などで受容体を介して働きます。

骨の健康は、全身の健康状態に関係する

本日は、骨の健康から見たビタミンの分類についてお話ししますが、その前に骨とはどういうものを説明します。

私の専門は老年医学で、この分野では寝たきりが大きなテーマになっています。寝たきりの原因としては転倒や骨折が10%以上で、注目されるのが骨粗鬆症です。

骨粗鬆症は、主に骨の量が減って骨の脆弱性が増すもので、これが骨折の危険



プロフィール

細井孝之 (ほそいたかゆき)

国立長寿医療センター先端医療部長。1981年千葉大学医学部卒業(医学博士)。米国バンダービルト大学血液研究部研究員、東京大学医学部老年病学講師などを経て、2004年東京都老人医療センター内分泌科部長。2005年から国立長寿医療センター先端医療部長。専門は老年医学、特に骨代謝、骨粗鬆症の治療。著書は『骨粗しょう症の最新治療(健康ライブラリー)』(講談社)ほか多数。

性を高めます。骨の中の「柱」や「壁」が細く、または薄く弱くなり、骨折しやすくなっている状態に、さらに加齢に伴い骨量の減少のほかに骨の質的な劣化も加わることで、骨の強度の低下につながるといわれています。

骨粗鬆症の合併症として頻度が高い骨折は、①脊椎圧迫骨折、②前腕骨遠位端骨折、③大腿骨頸部骨折が挙げられます。②③のような手足の骨折は転倒しなければあまり起こりません。

大腿骨頸部骨折は、年間12万人くらいに起こり、20年前に比べると倍増しています。80歳以上の100人のうち2～3人の頻度で起こり、女性は男性の3倍の頻度です。

脊椎圧迫骨折は年齢とともに増え、70歳以上では3人に1人の頻度で起こります。X線で撮影すると、本来は四角い形をした腰椎がつぶれているのが見え、2ヵ所以上骨折している人も増えていきます。症状は、急性期の骨の痛み、慢性期の関節、靭帯、筋肉の痛み、さらに脊椎変形による症状として、脊柱の変形(円背、亀背)、身長低下、逆流性食道炎、便秘、肝機能低下、破裂骨折による脊髄

用語集

*副甲状腺ホルモン

副甲状腺から分泌されるホルモン。甲状腺から分泌されるカルシトニンやビタミンDとともに、血液中のカルシウム濃度を一定に保たせる働きをする。

*補酵素

酵素に結合して、その活性の発現を触媒する低分子の有機化合物。補酵素としては、ビタミン、特にビタミンB群がよく知られている。コエンザイム、コエンザイム、助酵素などとも呼ばれる。

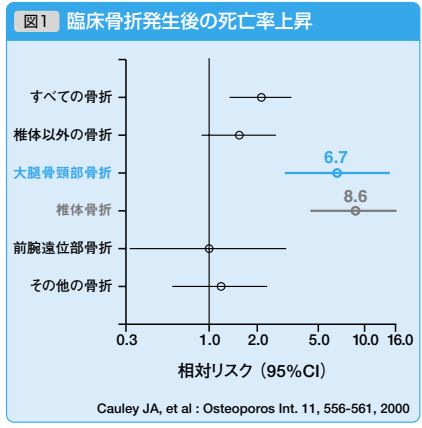
*受容体

細胞表面や核の中にあり、細胞外からの何らかの刺激を受け取り、情報として利用できるように変換する仕組みを持った構造の総称。光受容体、ホルモン受容体、抗原受容体など。レセプターともいう。

障害などがあり、さらなる骨折の再発率も増大します。

転倒・転落に伴い、骨粗鬆症の合併症としての骨折が起こると、ADL (activities of daily living：日常生活動作) や QOL (quality of life：生活の質) が低下するだけでなく、病気の経過や寿命の長さも悪化して、介護保険でいう「要介護状態」になります。

海外のデータ (図1) では、大腿骨頸部骨折を起こした人は起こさなかった人に比べると死亡率は1年後に6.7倍になり、椎体骨折 (脊椎骨折) を起こした人では8.6倍になります。骨は全身の健康状態を示しているといえるかもしれません。



ビタミンDの体内での合成には紫外線が不可欠

丈夫な骨に必要なビタミンも「骨の量」と「骨の質」の2つの観点から考えることができます。

主に骨の量に関係するのが、ビタミンA、D、K、骨の質に関係するのがビタミンB₁~x、C、Kです。ただ、ビタミンAと骨の量との関係は多ければいいというのではなく、ビタミンAが過剰になると、骨が弱くなることが知られています。ビタミンKは骨の質にも量にも関係します。

今日のテーマであるビタミンDは、食品からの摂取のほか、体内でも合成され、その両方が大切です。

ビタミンDには、植物が作るビタミンD₂と動物が作るビタミンD₃があり、性質が若干異なります。

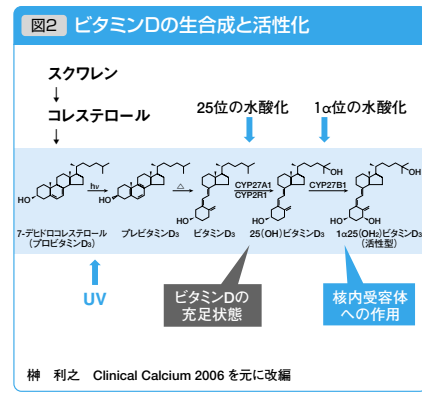
動物の体内で合成されるビタミンD₃のもとをたどると、コレステロールにた



どりつきます (図2)。スクワレンからコレステロールができ、酵素が作用して、プロビタミンD₃、プレビタミンD₃という2段階の前駆体が合成されます。そこに紫外線が働くとビタミンD₃ができるのですが、逆にいえば、紫外線がないと欠乏になりやすいのです。なお、食品から摂取する場合は、紫外線は関係しません。

ビタミンD₃は、肝臓で25位、腎臓で1α位の2カ所が水酸化されて初めて活性化します。そのためには内臓の働きが不可欠です。活性化されたビタミンD₃はホルモンのように骨や内臓などの受容体にくっついて作用します。

ビタミンDが足りているかどうかを知るための血液検査は、25位が水酸化されたビタミンD₃の量を測定して行います。



骨は神経や血管、筋肉などに働きかける指令センター

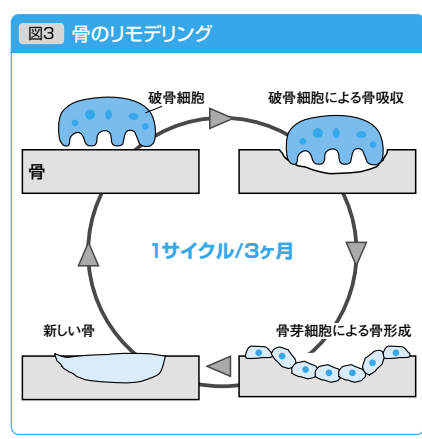
ビタミンDの受容体は、主に腎臓、骨、

腸管にあります。そこで体内のカルシウムの量を調節し、特に腸管ではカルシウムの吸収を効率よくします。ほかに血液、筋肉にも受容体があります。

ビタミンDは正常細胞だけでなく、悪性細胞にも働くため、ビタミンDの摂取ががんの予防にもつながるのではないかといわれています。また、ビタミンDが不足すると死亡率が高くなることも知られています。

骨は体の支えであると同時に、骨髄で血液を作り、カルシウムを貯蔵し、放出するという役割もあります。骨は神経や血管、脂肪、感覚器、筋肉、関節などにも働きかけ、指令センターとして働いていることが考えられます。

また、骨はただ硬いのではなく、作ったり壊されたりという「リモデリング」をしています (図3)。これは骨芽細胞が骨を作り、破骨細胞が古い骨を壊すというサイクルのことです。



ビタミンDが不足すると副甲状腺ホルモンの分泌量が増える

加齢とともに変化する骨の量は20代でピークになり、40代を過ぎると減少しはじめます。女性は閉経でさらに減ります(図4)。YAM (young adults mean: 性別の若年成人20-44歳の平均値)の70%未満になると骨粗鬆症と診断されますが、70代後半の約半数は骨粗鬆症になります。骨量は女性ホルモンとカルシウムの2つが大きく関係しています。特に女性ホルモンはカルシウム同等あるいはそれ以上に関係しています。

神経や筋肉が正常に働くためには、血液中のカルシウム濃度は8~10mg/dlに安定していなければなりません。そのため、カルシウムが足りなければ、骨を削ってでも血液中のカルシウム濃度を保ちます。

血中のカルシウム濃度や、カルシウムの吸収や利用に不可欠なビタミンD不足を副甲状腺が感知して、副甲状腺ホルモンを出し骨を溶かします。一方で腎臓で排せつされるカルシウムを取り返して、恒常性を保ちます。

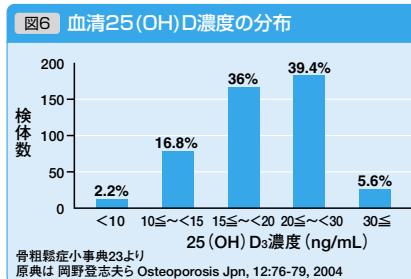
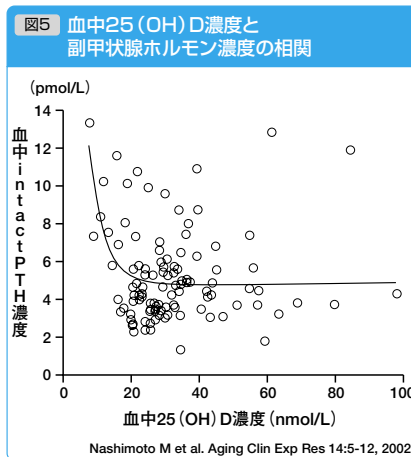
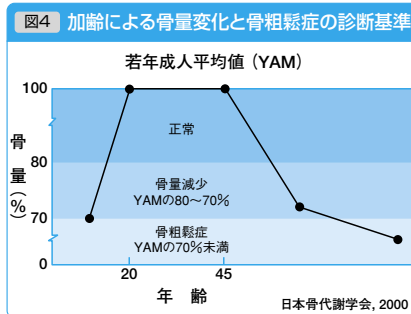
血液中のビタミンDが少なくなるほど、血液中の副甲状腺ホルモンが増えるという強い負の相関があります。カルシウム不足がカルシウムの摂取不足かビタミンDの不足によるかは、食事の調査だけでなく、血液中の副甲状腺ホルモンも指標になります。

また、ある報告では、血液1ccあたりのビタミンDの量が32nmol/L以下であれば、副甲状腺ホルモンが出やすくなるとして、ビタミンD不足とみなしています。

新潟大学の梨本先生らの報告(図5)では、日本人ではビタミンDが20nmol/L以上であれば、副甲状腺ホルモンの量は変わらないが、それ以下になると副甲状腺ホルモンが増えています。この報告により、日本人では20nmol/Lが目安になるのではないかとする根拠のひとつが得られました。神戸薬科大学の岡野登志夫先生の調査(図6)では、20nmol/L以下の人が半数以上もいました。

なお、副甲状腺ホルモンの分泌が血管の石灰化を進めることもわかっており、カルシウムやビタミンDの不足は様々な

面で悪いということになります。



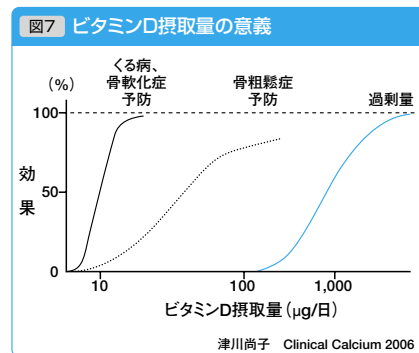
食事摂取基準では骨粗鬆症対策にはビタミンD不足

ビタミンDの不足や摂取量をどう捉えるかは、専門家の間でも意見が分かれます。

食品からの摂取量を示す「日本人の食事摂取基準」には、推定平均必要量、推奨量、目安量、目標量、上限量があります。このうち推定平均必要量は特定の集団を対象として測定した結果から、病気にならないための1日の必要量の平均値を推定したものです。これは、くる病や骨軟化症に陥らないという極端な欠乏状態での摂取量が考慮されており、血中のビタミンDや副甲状腺ホルモンの濃度を調べたわけではないため、骨粗鬆症の予

防という一步進んだ基準と比べると基準量がずれることがあります。(図7)。

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」では、骨粗鬆症治療のためのビタミンDの摂取目標量は1日あたり400~800IU (10~20 μ g)で、「日本人の食事摂取基準」の成人の目安量200IU (5 μ g)と倍以上の開きがあります。また、ビタミンKもガイドラインでは250~300 μ gとなっていますが、食事摂取基準の成人の目安量は男性75 μ g、女性65 μ gと大きな差になっています。



ビタミンDは食品から摂る分と、体内で合成される分の両方が必要です。体内での合成に不可欠な紫外線を浴びるためにはあえて日焼けする必要はなく、両手の甲を約15分日光に当てる、あるいは木陰で約30分過ごせば十分だと考えられます。

ただ、ビタミンDは肝臓と腎臓で活性化されるので、肝臓と腎臓に障害があれば、食品から多めに摂るなど別の取り入れ方を考えないといけません。

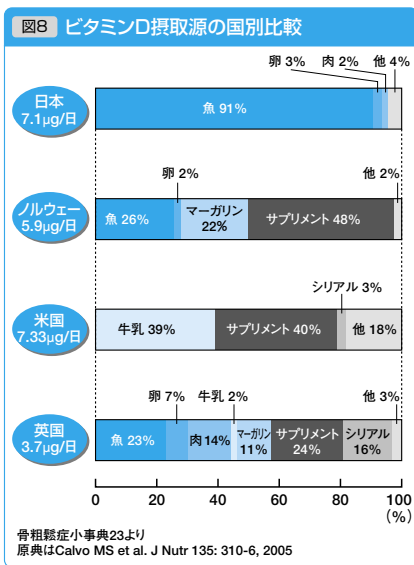
食事からのビタミンDの摂取源は国によって差があります(図8)。

日本人は魚から約9割を摂り、ノルウェーは魚やマーガリンのほか、約半量をサプリメントから摂っています。アメリカでは牛乳やサプリメント、イギリスは摂取量そのものが日本の半分くらいで、魚などから摂取します。

アメリカではほとんどの牛乳にビタミンDが添加されていますが、これは建国の歴史と関係しています。イギリスから移民が入ったとき、母国よりも緯度が高く、紫外線が少ないためにビタミンDの合成がうまくいかず、さらに栄養状態も悪かったためにくる病になる人が多かったのです。そこで国策としてカルシウム源である牛乳にビタミンDが添加され、

それが今でも続いています。

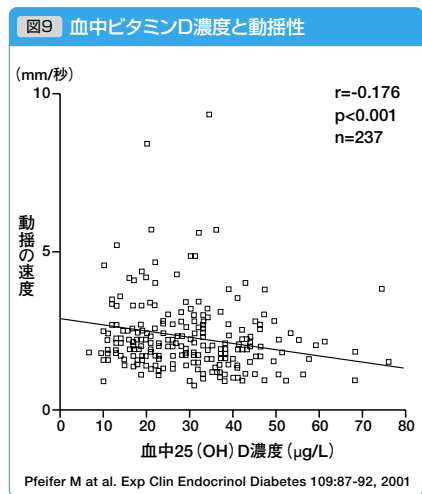
日本ではビタミンD摂取源の91%が魚ですが、魚を食べる量は減っており、魚を食べられないときには工夫しないとビタミンDが不足すると考えられます。ちなみに国立長寿医療センター病院で食事から1日の摂取量(約1800kcal)を調べてみると、ビタミンDが8 μ g、ビタミンKが250 μ gでした。病院の献立では魚が1週間に3回以上入っています。



と、揺れ幅が大きい、つまり動揺性が高いことがわかっています(図9)。動揺性は転倒しやすさにもつながります。

悪性細胞とビタミンDとの関係は、20年以上前からいわれており、ビタミンDを摂取することが腸がんや白血病の予防につながるという報告も出ています。

ビタミンDが核の受容体に働くときに、カルシウムに関係する作用と、悪い細胞をよくする分化誘導作用の2つの作用を発揮しますが、その効果を利用して薬を開発するという動きがあります。



学講座の八重樫由美さんらの調査で、ビタミンKを摂るほど骨折の発生率が低いというデータが出ました。

最後に、加齢に伴う骨質の変化をまとめてみると

- 骨超微細構造の変化
- 基質タンパク質の酸化
- 「悪玉」コラーゲン架橋の増加
- ホモシステインの増加
- ビタミンKの不足

以上が要因となります。ちなみに、基質タンパク質の酸化に対しては抗酸化物が、「悪玉」コラーゲン架橋の増加に対してはビタミンB6が、ホモシステインの増加に対しては葉酸やビタミンB12が役立ちます。このように水溶性ビタミンも骨の質に関係しているのです。

今日は、ビタミンDを中心にお話しました。ビタミンDの不足は、カルシウムやビタミンKの不足とともに骨粗鬆症の危険因子として挙げられていますが、それ以外にもビタミンDには多面的な作用があり、全身の健康につながっているのです。

ビタミンDが豊富なしいたけ、きくらげなどのきのこ類、魚、ビタミンKが豊富な納豆、乳製品など、いろんな食品と一緒にまんべんなく摂ることで健康を保ちたいものです。

ビタミンDの新しい働き、筋肉や悪性細胞にも働く

ビタミンDのカルシウム吸収以外の役割、特に筋肉との関係に目を向けてみましょう。

ビタミンDは、転倒予防にも役立ちます。疫学的な調査やビタミンDを食事などに添加した調査を解析した結果、ビタミンDが筋肉や神経に有効に働くことが明らかになってきました。

ビタミンDの血中濃度が低いほど、台の上に乗って体のバランスを測定する

ビタミンKを摂るほど骨折の発生率が低い

最後に、骨の質に関するビタミンKについて触れておきます。

ビタミンKの“K”は、「血液凝固」を意味するドイツ語“koagulation”由来しています。

日本における大腿骨頸部骨折の発生率を調査すると西高東低で、これはビタミンKを豊富に含む納豆の食べ方に関係していると報告しています。そして、最近、岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生

質疑応答

Q ビタミンDの筋肉へのはたらきについて詳しく教えてください。

A これまで腎臓や骨、腸等がビタミンDの主な受容体とされてきましたが、実は筋肉もビタミンDの受容体ということが最近の研究でわかりました。ただ、骨量減少に比べると、筋肉減少に関する研究はまだ進んでなく、今後新しい研究結果が出てくると思われます。

Q 日本ではビタミンDのほとんどを魚から摂取しており、魚でこれ以上伸ばすのは大変難しいのではないかと思います。紫外線からはどれくらいのビタミンDを摂取できますか。

A 日に当たっていれば口から摂らなくてもいいのが反対に口から摂っていい日に当たらないのかということではありません。現在の指導としては、口から10マイクログラム摂るのが目標であり、日光にも適度に当たってほしいというのが目安です。なお、紫外線は有害な側面もあり、当たりすぎはよくありません。