

ビタミンDは筋肉の萎縮を抑制し、 高齢者のサルコペニアを 予防・改善する

研究報告「ビタミンDによるサルコペニアの予防・改善の分子基盤の解析」（亀井康富）をもとに作成。

京都府立大学大学院生命環境科学研究科教授

亀井 康富

牛乳や乳製品に含まれるカルシウムの吸収を助け、丈夫な骨作りに欠かせないビタミンD。魚類やきのこ類に多く含まれています。最近では、高齢者での増加が問題となっている「サルコペニア」の予防にもビタミンDが有用だといわれています。本研究では、サルコペニアとビタミンDの関係性について国内外の数々の論文を検討、また独自の方法による細胞実験などを行ない、ビタミンDが筋肉の萎縮を抑制するというメカニズムの一端を解明しました。

筋萎縮によるサルコペニアは 超高齢社会の大きな問題

骨格筋——骨格に付着しており、姿勢を保ったり体を動かしたりする筋肉で、一般的に“筋肉”と呼ばれるものはこれを指す——は、体重の約40%を占める人体最大の組織であり、運動やエネルギー代謝、細胞への糖取り込みにおいて重要な役割を果たしています。そこで、健康増進のためには、適度な運動や十分な栄養摂取によって骨格筋機能を保持することが大切になります。

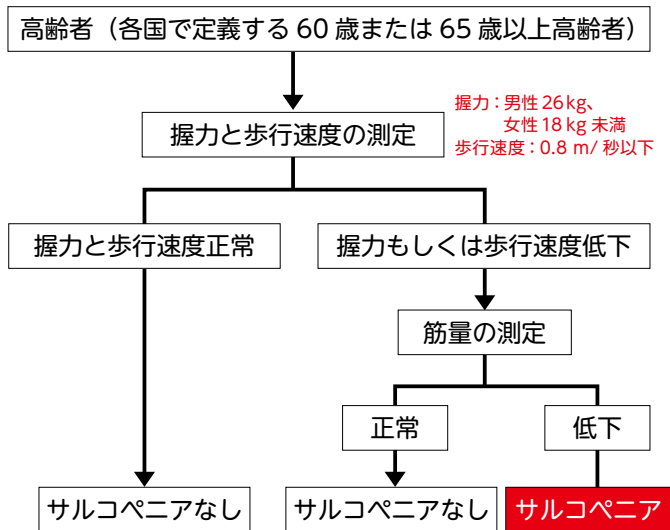
一方で、加齢や低栄養、病気、運動不足などにより骨格筋が萎縮（減少）し、その機能が低下した状態が「サルコペニア」です（[図1](#)）。サルコペニアになると、エネ



ルギー消費や糖取り込みが減少するので肥満や糖尿病を招きやすく、さらには車いすや寝たきりの生活を余儀なくされるなど、クオリティ・オブ・ライフ（QOL・生活の質）が著しく低下します。日本が超高齢社会を迎えた現在、QOLを維持し、健康寿命を延ばすという観点からも、筋萎縮を抑制してサルコペニアを予防する方法を見出すことは重要な課題となっています。

サルコペニアは、握力、歩行速度、筋量で判断されます。

図1 サルコペニアの診断



小川純人, 実験医学 36:23, 2018 より

注目されるサルコペニアとビタミンDの関係

近年、多くの研究からサルコペニアにビタミンDが関係することがわかってきました。ビタミンDは脂溶性ビタミンであり、食物から摂取するほか、紫外線を浴びることで皮膚で生合成されますが、そのままの形では働かず、肝臓と腎臓を経て活性型ビタミンDに変換されます。まず肝臓で25-ヒドロキシビタミンD(25(OH)D)に変換され、次に腎臓内で1,25-ジヒドロキシビタミンD(1,25(OH)₂D)という形になります。活性型となったビタミンDは、主に細胞の核内のビタミンD受容体を介して体内でさまざまな作用を及ぼします。小腸や腎臓でのカルシウム吸収を促進して骨の健康に関与することはよく知られていますが、ほかにも骨格筋や他の組織において重要な働きをしています。

なお、ビタミンDの所要量に関しては、血中ビタミンD濃度(25(OH)D濃度)が30ng/ml未満はビタミンD不足、20ng/ml未満はビタミンD欠乏と判断されます¹⁾。

日本人の多くがビタミンD不足の可能性

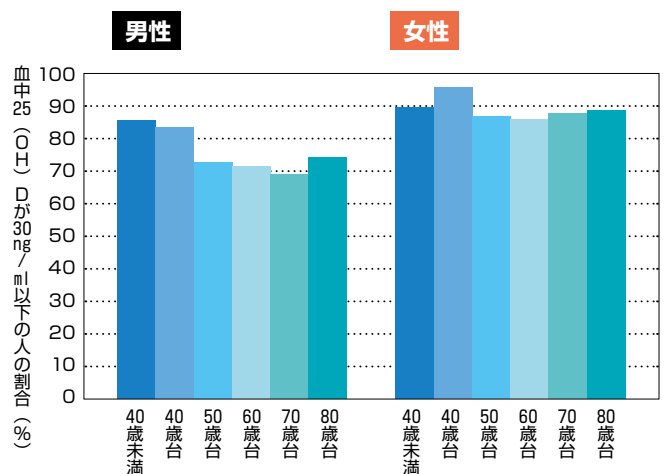
私たちは、ビタミンDとサルコペニアの関係を知るために国内外の文献を調査しました。日本人を対象とした研究では、65歳以上で要介護となる可能性のある高齢女性80名のうち、28%が血中25(OH)Dが20 ng/ml以下、89%が血中25(OH)Dが30ng/ml以下でした²⁾。また、40歳未満から80歳台までの各年代の日本人男女1683名のうち、血中25(OH)Dが30ng/ml以下を81%が占めていました(図2)。以上より、日本人では高齢者の90%、健康な人でもその多くがビタミンD不足である可能性が示唆されました。

また、海外の研究では、血中ビタミンD濃度が低いほど転倒リスクが高まること³⁾、筋力および筋量が低下しやすいこと⁴⁾、肥満になりやすいこと⁵⁾などが報告されており、ビタミンDと筋萎縮およびサルコペニアの関連が示唆されています。ビタミンD投与によって筋力が回復するとの報告もあります⁶⁾。しかしながら、ビタミンDがどのように筋萎縮に作用するのか詳しいメカニズムはわかっていません。

日本人では健康な人の多くで血中ビタミンDが不足している可能性があります。

図2 日本人における血中ビタミンD濃度

日本人1683名(男性595名、女性1088名)のうち血中25(OH)Dが30ng/ml以下は81%



日本人のコホート研究、ROAD study 2013より

筋萎縮を引き起こす FOXO1 を ビタミン D が抑制する

ビタミン D の筋萎縮抑制作用に関して、私たちはこれまでフォークヘッド型の転写因子 (FOXO1) に着目して研究を行ってきました。転写因子とは DNA に特異的に結合するタンパク質の一群であり、遺伝子の発現を制御する機能を持ちます。低栄養や糖尿病、がんなどのさまざまな理由で筋萎縮が起こるとき、骨格筋では FOXO1 の発現が増加しています^{7,8)}。私たちの研究では、マウスの骨格筋に特異的に FOXO1 を過剰発現させたところ、顕著な筋萎縮が観察されました⁹⁾。よって、FOXO1 は筋萎縮を引き起こす重要な因子であると考えられます。

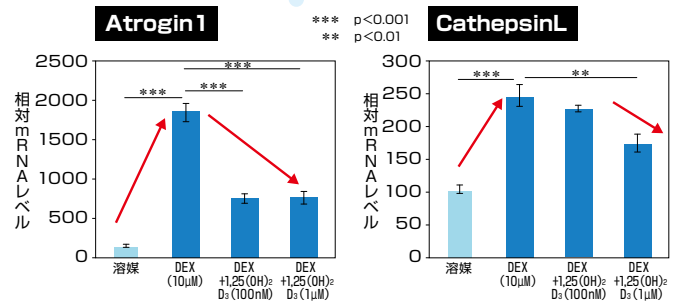
続けて、FOXO1 の転写活性を抑制することが筋萎縮の抑制に有効であると考え、レポーターアッセイという手法を用いて、FOXO1 の転写活性を抑制する化合物の探索を行ないました。520 種類の食品由来成分をスクリーニングした結果、活性型ビタミン D が FOXO1 の転写活性経路を抑制することが明らかになりました。

そこで、ビタミン D による FOXO1 を介した筋萎縮抑制効果の作用機序を解明するために、培養した筋細胞を用いてさらなる検討を行ないました。その結果、ビタミン D はユビキチンリガーゼやリソソームタンパク質分解酵素などの筋萎縮遺伝子の発現を抑制することが明らかになりました¹⁰⁾ (図 3)。また、骨格筋のタンパク質を構成する必須アミノ酸のうち、約 35% を占めるのが分岐鎖アミノ酸 (BCAA: バリン、ロイシン、イソロイシン) ですが、ビタミン D はこの BCAA の分解を抑制することで、筋萎縮の抑制に作用することが示唆されました (図 4)。

以上のように、細胞レベルの実験ですが、ビタミン D は筋萎縮を改善するという結果が得られており、適切なビタミン D 摂取は骨格筋機能低下、すなわちサルコペニアの予防・改善に有用であると考えられます。

図 3 ビタミン D が筋萎縮遺伝子発現に及ぼす影響

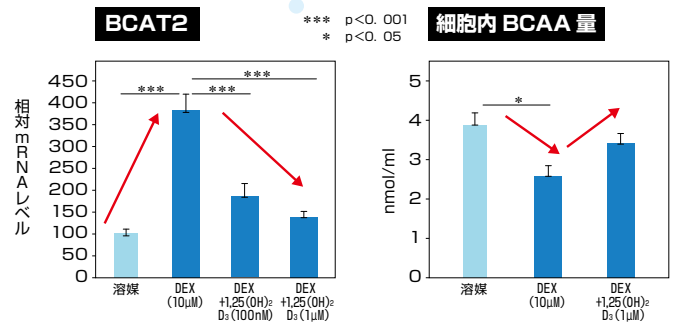
ビタミン D は筋萎縮遺伝子発現を抑制しました。



グルココルチコイド (副腎皮質ホルモン) のデキサメタゾン (DEX) は FOXO1 の活性を増加させる。培養した筋細胞に DEX および活性型ビタミン D を添加したところ、24 時間後、DEX 添加により、FOXO1 の標的遺伝子である筋萎縮遺伝子 (ユビキチンリガーゼの一種 Atrogin 1、リソソームタンパク質分解酵素の一種 Cathepsin L) の増加が見られたが、活性型ビタミン D 添加によってそれらの増加が抑制された。

図 4 ビタミン D が BCAA 分解に及ぼす影響

ビタミン D によって必須アミノ酸の B C A A の分解が抑制されました。



大西 日本アミノ酸学会 2018 より

BCAA の代謝は身体の外・内部の環境によって調節される。培養した筋細胞に DEX、活性型ビタミン D を添加したところ、24 時間後、DEX 添加により BCAA 分解酵素である BCAA アミノ基転移酵素 (BCAT2) が増加したが、それは活性型ビタミン D 添加によって抑制され、DEX により減少した細胞内の BCAA 量は活性型ビタミン D により回復した。

(文献)

- 1) 日本内分泌学会・日本骨代謝学会「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」
- 2) Okuno, J. et al. Effects of serum 25-hydroxyvitamin D(3) levels on physical fitness in community-dwelling frail women. *Arch Gerontol Geriatr* 50, 121-126, doi:10.1016/j.archger.2009.02.011 (2010).
- 3) Bischoff-Ferrari HA et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
- 4) Visser M et al. *J Clin Endo Metab* 2003; 88:5766-72.
- 5) Gallagher et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 136: 195, 2012.
- 6) Beaudart C et al. *J Clin Endo Metab* 99: 4336, 2014.
- 7) Kamei, Y. et al. A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle. *FEBS Lett* 536, 232-236

(2003).

- 8) Reed, S. A., Sandesara, P. B., Senf, S. M. & Judge, A. R. Inhibition of FoxO transcriptional activity prevents muscle fiber atrophy during cachexia and induces hypertrophy. *Faseb j* 26, 987-1000, doi:10.1096/fj.11-189977 (2012).
- 9) Kamei, Y. et al. Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *J Biol Chem* 279, 41114-41123, doi:10.1074/jbc.M400674200 (2004).
- 10) Hirose, Y., Onishi, T., Miura, S., Hatazawa, Y. & Kamei, Y. Vitamin D Attenuates FOXO1-Target Atrophy Gene Expression in C2C12 Muscle Cells. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 64, 229-232, doi:10.3177/jnsv.64.229 (2018).

研究の詳細を知りたいかたは、乳の学術連合ホームページ <http://m-alliance.j-milk.jp/> で研究報告をご覧ください。