

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460780

研究課題名(和文) 加齢性疾患・生活習慣病の新しい予防因子であるビタミンDの大規模コホート研究

研究課題名(英文) A large-scale epidemiologic study on vitamin D, a new preventive factor for age- and lifestyle-related diseases

研究代表者

齋藤 トシ子(saito, toshiko)

新潟医療福祉大学・健康科学部・教授

研究者番号：40339958

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：加齢性疾患・生活習慣病予防の観点からビタミンDが世界的に注目されている。本研究の目的は、村上コホート研究サブコホートにおける血中25-hydroxyvitamin Dの測定を行ない、村上ビタミンDコホートを立ち上げることである。さらに、本コホート研究におけるビタミンDのプロファイルを明らかにする。8,498人の血液検体の提供を受けて、ビタミンDコホートを立ち上げた。また、血中25-hydroxyvitamin Dの関連要因を特定した。

研究成果の概要(英文)：Vitamin D is a current topic worldwide in terms of the prevention of age- and lifestyle-related diseases. The aim of this study was to set up a large-scale cohort study on vitamin D by determining blood 25-hydroxyvitamin D levels in a sub-cohort of the Murakami Cohort Study. In addition, we tried to clarify epidemiologic profiles of the cohort. We have established the vitamin D cohort with 8,498 subjects, and identified correlates of blood 25-hydroxyvitamin D levels.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：ビタミンD コホート研究 加齢性疾患 生活習慣病 予防医学

### 1. 研究開始当初の背景

加齢性疾患・生活習慣病予防の観点からビタミンDが世界的に注目されている。ビタミンDは2007年のTIME誌における「Top 10 Medical Breakthroughs」に取り上げられるなど、世界の医学界における最もアップデートな話題の一つであり、ビタミンDに関する学術論文数はこの数年急増している。

ビタミンDは腸でのカルシウム吸収を促進するなど、正常の骨・カルシウム代謝にとって欠くことのできない物質であり、骨の健康との関わりが深い。体内のビタミンDは、ビタミンDを含む食品の摂取および紫外線を浴びることによる皮膚での産生の両方により供給され、その栄養状態は血液中のビタミンD代謝物である25-hydroxyvitamin D (25[OH]D)を測定することで把握できる。過去にはビタミンD欠乏症(血中25(OH)D濃度<12.5nmol/L)によるクル病(骨軟化症)が公衆衛生上の重要な問題であった。ところが近年、ビタミンD欠乏症ではないがビタミンDの不十分な栄養状態(潜在性ビタミンD不足)が骨粗鬆症のみならず、糖尿病、大腸がん、乳がんなどの生活習慣病との関連性が指摘された。

欧米では、冬期の日照量不足のため、以前からビタミンD不足が問題となっている。体内のビタミンDレベルと骨粗鬆症との関連を明らかにするコホート研究は複数行われており、骨粗鬆症予防の観点から血中25(OH)D濃度を高く保つこと(70nmol/L以上)が推奨されている。また、転倒・転倒骨折をエンドポイントとしたビタミンDサプリメントのランダム化比較試験(RCT)のメタアナリシスも行なわれ、ビタミンDのサプリメントも有効であることが報告された。一方、生活習慣病をエンドポイントとした研究については米国のWomen's Health Initiativeなどいくつかの大規模コホート研究の成果が報告され始めたが、ビタミンDと生活習慣病予防に関しては、まだ十分なエビデンスが存在するとは言い難い。残念ながら、これらの大規模コホート研究は全て欧米で行なわれたものであり、日本人を含むアジア人を対象として、バイオマーカーを用いてビタミンDの暴露評価を行った大規模コホート研究は皆無である。生活習慣や遺伝的素因の異なるアジア人にとって、ビタミンDが加齢性疾患や生活習慣病と関連するかどうかは、当該疾患予防の観点から重要である。

著者らは、これまで独自のコホート研究により日本人のビタミンDレベルの研究を積み上げ、またビタミンDの骨代謝・骨量・転倒骨折への影響を解明した。特記すべきことは、Yokogoshi Cohort Study (n=674)において、血中25(OH)Dレベルと大腿骨頸部骨密度に明確な量-影響関係を見出したことと、Muramatsu Cohort Study (n=776)において血中25(OH)Dレベルが最も高い群において、骨粗鬆症性骨折のリスクが1/2~1/3低下する

ことを見出したことである。これらの結果から、ビタミンDレベルを高く維持することで、加齢性運動器疾患の予防が期待される。また、他の栄養疫学研究により、ビタミンD摂取量と大腸がんなどの生活習慣病との関連性も示唆されており、日本人の大規模コホート研究においてビタミンDレベルのバイオマーカーである血中25(OH)Dレベルとこれらの疾患との関連性を確認する段階にある。

### 2. 研究の目的

著者らは、40~74歳の地域住民を対象とした加齢性疾患のリスク要因を解明する大規模疫学研究である村上コホート研究を立ち上げた(n=14,370)。このうち、血液検体の提供に同意するサブコホートの立ち上げを行なう。本研究の目的は、村上コホート研究サブコホートにおける血中25(OH)D測定を行ない、村上ビタミンDコホートの立ち上げることである。さらに、本コホートにおけるビタミンDレベルとその関連要因を分析し、本コホート研究におけるビタミンDのプロファイルを明らかにする。また同時に、対象疾患の新規発生の予備的収集を開始する。

### 3. 研究の方法

本研究のデザインはコホート研究である。本研究は、加齢性運動器疾患の予防を目的とした村上コホート研究参加者(村上市、関川村、粟島浦村の40から74歳までの住民)のサブコホートにおいて、血液検査への協力に書面で同意を得た者を対象者とした。採血は2011年4月から2013年3月の間に行なった。血液検体の収集は、地域の集団健診、職場健診、医療機関および独自の採血を行なった。協力健診機関は、村上総合病院健診センター、下越総合健康開発センター、健康医学予防協会、新潟県労働衛生医学協会、新潟県健康管理協会、協力医療機関は、村上総合病院、坂町病院、村上記念病院、瀬波病院、肴町病院、山北徳洲会病院、青木医院、荒川中央クリニック、安斎医院、いが医院、おたべ医院、さくら内科クリニック、佐藤医院、佐藤内科医院、佐藤内科小児科医院、佐藤クリニック、佐野医院、澤田医院、鈴木医院、鈴木医院(胎内市)、瀬賀医院、関川診療所、羽鳥医院、本間医院、協力検査機関は(株)ビー・エム・エル、(株)江東微生物研究所であった。また、コホート調査事務局も村上市各地で独自の専用採血を行なった。血液検体を提供した者は9,084人(そのうち、生活習慣情報のある者は8,498人)であり、血液提供者の採血場所の内訳は、集団健診41%、職場健診18%、医療機関18%、専用採血23%であった。血液検体は採取後速やかに冷蔵保存し、当日に処理を行った。検体処理として、血液を4,000rpm×10分間で遠心分離し、血漿および白血球層をそれぞれ約4mlと2ml得た。血漿は2mlチューブ2本に分注し、-80で凍結保存した。ビタミンD代謝物である血漿中の25(OH)Dは、協和メデックス社(東京)

の協力を得て LIAISON 法 (DiaSorin 社) により測定した。

追跡調査に関しては、国より人口動態調査に係る調査票情報の提供許可を得て、対象者の死亡情報を村上保健所の死亡小票より調査した。その結果、2013 年までに 30 人の死亡があった。骨粗鬆症性骨折、膝関節症の新規発生の予備調査を、協力医療機関で行った。骨折に関しては、骨折診断名 (部位・種類)、骨折日時、骨折の原因 (転倒、高所からの転落、交通事故、2 次性、その他)、骨折時の状況、骨折後の治療 (大腿骨近位部骨折の場合のみ) に関する調査項目を作成した。2016 年 3 月の時点において、骨粗鬆症性 91 件を得た。がんに関しては、2015 年度末までの新規のがん発生情報を新潟県がん登録より得て調査し、全がん 237 人の情報を得た。

#### 4. 研究成果

##### [結果]

全体で、ビタミン D 充足者の割合は低かった、すなわち、充足を  $25(\text{OH})\text{D} \geq 50 \text{ nmol/L}$  と定義すると充足率は 46.4%、 $\geq 75 \text{ nmol/L}$  と定義すると 9.1%であった。

季節別の血中  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度を図 1 に示した (バーは 1 標準偏差値)  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度は日射

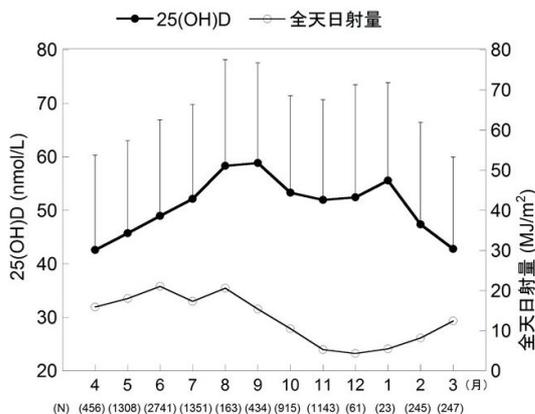


図1 季節別の血中 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度

量に近い季節変動を示した。

次に、個人の要因や生活習慣とビタミン D 充足との関連性を検討した。ビタミン D の充足と有意な正の関連が見られた要因は、男性 ( $P < 0.0001$ ;  $\text{OR} = 2.37$ ,  $95\% \text{CI}: 1.84-3.05$ , 図 2)、高齢 ( $P$  for trend  $< 0.0001$ , 図 3)、低 BMI ( $P$  for trend  $< 0.0001$ , 図 4)、高 METs スコア (運動量の指標) ( $P$  for trend = 0.0138)、高ビタミン D 摂取 ( $P$  for trend = 0.0467)、夏季 ( $P$  for trend  $< 0.0001$ )、長い屋外活動 ( $P$  for trend = 0.0026)、日焼け止めを使わないこと ( $P = 0.0135$ ;  $\text{OR} = 1.40$ ,  $95\% \text{CI}: 1.07-1.82$ )、鮭の高摂取 ( $P$  for trend  $< 0.0001$ , 図 5)、高アルコール摂取 ( $P$  for trend  $< 0.0001$ )、低コーヒー摂取 ( $P$  for trend = 0.0025) であった。図 2~5

(オッズ比)

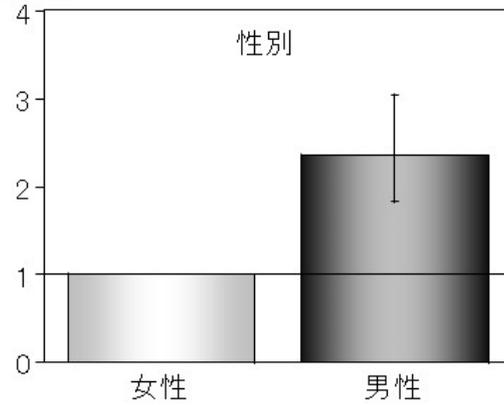


図2 性別のビタミンD充足のオッズ比

(オッズ比)

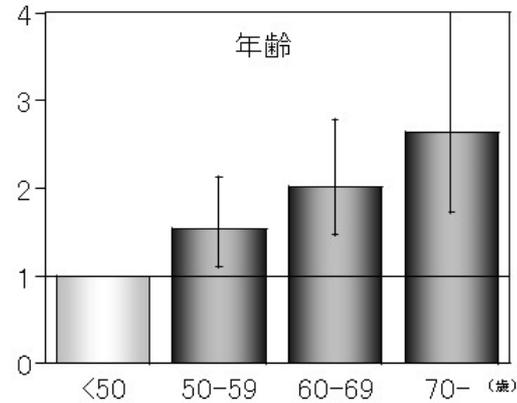


図3 加齢のビタミンD充足のオッズ比

(オッズ比)

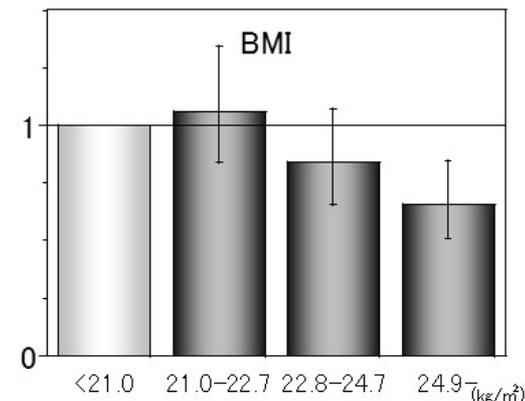


図4 高BMIのビタミンD充足のオッズ比

(オッズ比)

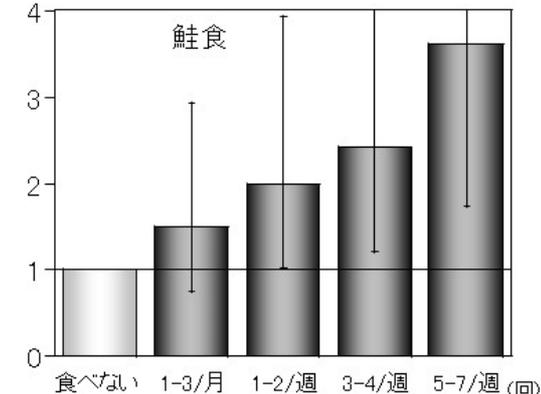


図5 鮭食のビタミンD充足のオッズ比

の棒グラフのバーは 95%信頼区間で、淡い色の棒は基準となる群である。

また、各予測変数と血中 25(OH)D 濃度の相関係数を表 1 に示した。多変量解析を行なった結果、いずれの予測変数も統計学的に有意(独立)であった。

表 1 各変数と 25(OH)D の相関係数

予測変数	相関係数	P 値
性	0.28	<0.0001
年齢	0.25	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.02	0.0386
教育歴	0.09	<0.0001
活動量 (METs)	0.15	<0.0001
Vit D 摂取(mg/d)	0.14	<0.0001
屋外活動	0.22	<0.0001
日焼止め使用	0.16	<0.0001
鮭摂取	0.18	<0.0001
喫煙	0.11	<0.0001
飲酒	0.24	<0.0001
緑茶摂	0.10	<0.0001
コーヒー摂取	0.11	<0.0001

#### [ 考察 ]

全体の約半数の人はビタミン D が十分でない可能性がある。特にビタミン D が不十分であるグループは、女性と若年者であると言えた。食事からビタミン D 摂取は効果的であるが、食事から摂れる量は限られるので、日光浴も必要である。長時間の日光浴は皮膚に有害であるが、短時間の日光浴は皮膚でのビタミン D 産生の観点から重要である。一般に、毎日屋外に出て活動し、一日最低 15 分は日に当たるとよいと考えられている。日差しの弱い季節や外出時間が短い場合、日焼け止めはむしろ使用しないほうがよいと思われる。

鮭はビタミン D が豊富であることは既知の事実であるが、実際に鮭をよく食べる人ほど体内のビタミン D が多いことが実証された。調査地である村上とその周辺の住民は鮭を塩引きとして食べることが多いが、塩引きの食べすぎは塩分摂取過剰となるので注意が必要である。

秋から冬にかけては日照量が低下する時期だが、予想外にこの時期ビタミン D のレベルは低下しなかった(図 1)。これは、塩引きが出回る時期と一致しており、鮭食がビタミン D 低下を予防していると考えられた。

今回の調査から、地域住民のビタミン D レベルとそれに関連する生活・環境要因を明らかにすることができた。今後、病気の発生とのかかわりを追跡調査することで、ビタミン D の疾病予防効果を明らかにする必要がある。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[ 雑誌論文 ] (計 1 件)

1) Nakamura K, Kitamura K, Takachi R, Saito

T, Kobayashi R, Oshiki R, Watanabe Y, Tsugane S, Sasaki A, Yamazaki O. Impact of demographic, environmental, and lifestyle factors on vitamin D sufficiency in 9,084 Japanese adults. *Bone*. 2015;74:10-7. (査読あり)

[ 学会発表 ] (計 4 件)

1) Nakamura K, Kitamura K, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Takachi R, Sasaki A, Yamazaki O. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a population-based cohort in Japan: Murakami Cohort Study. IOF Regionals - 4th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Hong Kong(中国), December 12-15, 2013.

2) 齋藤トシ子, 小林量作, 押木利英子, 中村和利. 加齢性疾患・生活習慣病の新しい予防因子であるビタミン D の大規模コホート研究. 第 13 回新潟医療福祉学会学術集会 2013.10.19 (新潟市). *新潟医療福祉学会誌* (1346-8774)13 巻 1 号 Page57(2013.10)

3) 齋藤トシ子, 小林量作, 押木利英子, 中村和利. 高ビタミン D レベルの決定要因 村上コホート研究. 第 14 回新潟医療福祉学会学術集会 2014.10.25 (新潟市). *新潟医療福祉学会誌* (1346-8774)14 巻 1 号 Page48(2014.10).

4) Nakamura K, Kitamura K, Takachi R, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Watanabe Y. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a population-based cohort in Japan: Murakami Cohort Study. WCO-IOF-ESCEO: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Milan (Italy), March 26-29, 2015.

[ 図書 ] (計 0 件)

[ 産業財産権 ]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

#### 6 . 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 トシ子 (SAITO, TOSHIKO)

新潟医療福祉大学・健康科学部・教授

研究者番号: 40339958

(2) 研究分担者

中村 和利 (NAKAMURA, KAZUTOSHI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号: 70207869