

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09121

研究課題名（和文）25ヒドロキシビタミンDを中心とした認知機能低下、生活習慣病発症の前向き調査

研究課題名（英文）A prospective study about association between 25-hydroxyvitamin D and cognitive decline and development of lifestyle-related diseases.

研究代表者

尾崎 悦子（ozaki, etsuko）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：00438219

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：血清25(OH)Dは男女間、季節間での差があり、以前の方向と同様であった。食事摂取頻度との関連については男女とも季節や野外時間を調整しても魚の摂取は血清25(OH)Dの低下に予防的に働くことが確認できたが、きのこなどでは認められなかった。認知機能評価との関連性については認知機能のスクリーニングであるMMSEとは関連については認められなかったが、語彙探索課題（語想起）や情報処理能力（SDMT）においては、性、年齢、BMI、腹囲、糖尿病有無、高血圧有無、脂質異常症有無、安定剤・睡眠薬有無、飲酒、喫煙、学歴を調整しても独立した関連因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ビタミンDは骨粗鬆症、がん、糖尿病、動脈硬化、自己免疫疾患といった現代社会の主要疾患と深い関係があり、その指標となるのは血清25(OH)D濃度であるといわれている。日本人の血清25(OH)D濃度は以前から言われているとおり低値を示していたものが多かった。今後、縦断的解析を進めて最適な値を確立するためには今回の値を示せたことは学術的に意義があるものと考えられる。また、血清25(OH)D濃度は認知機能、特に語想起課題や情報処理能力の独立した因子である可能性を示せたことは、高齢化社会に向けての社会的意義があるものだと考える。

研究成果の概要（英文）：Serum 25(OH) D concentrations differed between males and females and between seasons, similar to the previous direction. In relation to the frequency of dietary intake, it was confirmed that fish intake had a preventive effect on the reduction of serum 25(OH) D concentrations in both men and women, even after adjusting for season and outdoor time, but this was not the case for mushrooms, which have been reported previously. The association between serum 25(OH)D concentration and cognitive function assessment was not found to be related to the Mini-Mental State Examination, which is a screening test for cognitive function, but it was found to be an independent factor in Word Fluency Test and Symbol Digit Modalities Test, even after adjusting for sex, age, BMI, abdominal circumference, presence of diabetes, presence of hypertension, presence of dyslipidemia, presence of stable drugs/sleeping pills, alcohol consumption, smoking, and education.

研究分野：栄養疫学

キーワード：25(OH)D 認知機能 ビタミンD

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ビタミン D は骨代謝、細胞分化・増殖、免疫と深くかかっており、骨粗鬆症、がん、糖尿病、動脈硬化、自己免疫疾患といった現代社会の主要疾患と深い関係があり、その指標となるのは血清 25(OH)D 濃度であるといわれている。これまでのビタミン D 研究において、骨密度との関係では以前から多くの報告があり、Rowling らはマウスの実験から、骨密度の上昇に 25(OH)D の直接作用を示唆している。人においてはビタミン D 欠乏症や骨の健康、そして健康全般との関連性について議論されているが、米国医学研究所は血清 25(OH)D 濃度が 20ng/mL 以上であれば適切であるとしている。Hamano らは日本人の低い血清 25(OH)D 濃度は日照時間の短い季節、女性と関連があったと報告し、国立環境研究所は現代の日本人の多くは慢性的にビタミン D が不足しているため、日光浴の必要性を報告している。我々の男性約 300 名でのパイロット研究の結果において 20ng/mL 以上のものは 50% であり、さらに日照時間が少ない季節ほど低値を示しており、同様の結果であった。

また、近年においては 25(OH)D 濃度低下が認知機能の低下を進める可能性があるとして報告されている。高齢者を対象とした研究では、ビタミン D 不足と認知機能低下の促進に関連あり、アメリカの研究でも軽度認知機能障害群と認知能力正常群に比べて認知群で 25(OH)D 濃度が有意に低値だったと報告がある。シンガポールでもビタミン D 不足で認知症のリスクが 3 倍以上に高まると発表している。

さらに骨とビタミン D との関連も多く報告されており、25(OH)D の低下から骨破壊を起こすことや、転倒予防リスクの低下や筋力・バランス能力の回復にもビタミン D が大きく関係しているといったことが報告されている。

このようなことから 25(OH)D 濃度と健康維持との関連を解明することは大きな意義がある。

### 2. 研究の目的

ビタミン D は骨や全般的な健康維持にとって重要なビタミンであるが、指標となる血清 25(OH)D 濃度の最適な値は、まだ確立されていない。

平成 23 年からインフォームド・コンセントを得て、血液採取、骨密度測定、動脈硬化測定、食事記録、認知機能検査等を含めて総合的な生活習慣調査を継続している約 6000 人のコホート集団を対象とした。さらに 5 年後の追跡調査を行い、再度同様の生活習慣調査、食事調査、骨密度等の機器測定、認知機能検査や血液検査を実施する。それらのデータを用いて、血清 25(OH)D 濃度の不足が骨や認知機能および動脈硬化等の健康維持に及ぼす影響を明らかにするとともに、食を含む生活習慣との関連を検討することを目的とする。

### 3. 研究の方法

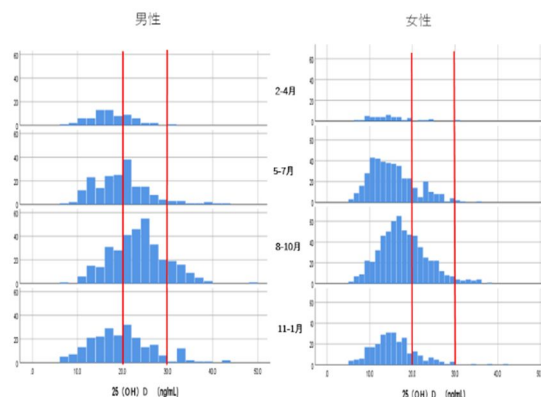
平成 23 年度からは本格的な前向き調査として、血液採取、骨密度測定、動脈硬化測定、食事記録、認知機能検査等を含めての生活習慣調査を継続し、平成 26 年度から第二次調査として同様の調査を進めている。平成 29 年度では、保存血液から測定できていない血清 25(OH)D 濃度、アディポサイトカイン等の測定、食事記録から推定栄養素の算出を行い、基礎情報や調査票情報等とビタミン D を中心とした関連性の検討を行う。平成 30 年度以降は第二次調査でさらに得られた血液から同様の測定を行い、二次調査の調査票データや食事記録の情報とともに、ベースライン時の情報を踏まえて、縦断的な検討を行う。

### 4. 研究成果

#### 1) 25(OH)D 濃度の男女比較および季節間比較

男性 831 名、女性 1327 名の 25(OH)D 濃度は今までの報告と同様に日照時間が多いほど高値を示していた。夏が一番高く、春と秋は同様で冬は低値であった。男女比較では、男性の平均が 21.2ng/mL であり 20ng/mL 以上のものは 56.1% であったのに対し、女性は 16.6 ng/mL と低値で、20ng/mL 以上のものは 24.3% と男性と比べて少なく、4 人中 3 人が不足状態であることが判明した。今後は充足者、不足者を縦断的に疾病との関連について検討していく予定である。

	全体	2-4月	5-7月	8-10月	11-1月
男性	(n = 831)	(n = 69)	(n = 193)	(n = 343)	(n = 226)
25(OH)D (ng/mL)	21.2 ± 6.8	17.3 ± 4.7	19.8 ± 6.2	23.6 ± 6.6	19.8 ± 6.8
女性	(n = 1,327)	(n = 42)	(n = 410)	(n = 608)	(n = 267)
25(OH)D (ng/mL)	16.6 ± 5.6	14.7 ± 5.0	15.4 ± 5.4	17.9 ± 5.6	15.8 ± 5.4



## 2) 25 (OH) D 濃度と食品摂取頻度の関連

男性 831 名、女性 1,327 名を男女それぞれ 25 (OH) D 濃度 20ng/mL 未満と以上の 2 群とし、自記式の食品摂取頻度からそれぞれ週に食べる回数から 3 回以上、週 2 回以下の二つに分け、25 (OH) D 濃度 20ng/mL 未満となるリスク因子および予防因子について検討した。年齢、季節、野外活動時間を調整した結果では、男性においては牛乳、緑黄色野菜、大豆製品、魚類、果物の週 3 回以上の摂取が 25 (OH) D 濃度不足を予防因子であったが、女性では魚類の摂取のみが予防因子であった。さらにすべての食品摂取を加えて調整した結果、男女ともに魚類を週 3 回以上食べることが予防因子であった。既報告では魚やきのこが報告されているが、今回の調査ではきのこは予防因子とならなかった。本調査では 3 日間の食事記録調査も実施しているため、今後は食事記録からも検討をする予定である。

男性		20ng/mL未満 20ng/mL以上		p	Model1 <sup>※1</sup>		Model2 <sup>※2</sup>	
		365 n (%)	466 n (%)		OR	95%CI	OR	95%CI
牛乳	週2回以下	214 (58.6)	246 (52.8)	0.093	1		1	
	週3回以上	151 (41.4)	220 (47.2)		<b>0.728</b>	<b>0.542-0.977</b>	0.780	0.569-1.068
緑黄色野菜	週2回以下	172 (47.1)	184 (39.5)	<b>0.027</b>	1		1	
	週3回以上	193 (52.9)	282 (60.5)		<b>0.740</b>	<b>0.549-0.997</b>	0.847	0.595-1.205
大豆製品	週2回以下	256 (70.1)	279 (59.9)	<b>0.002</b>	1		1	
	週3回以上	109 (29.9)	187 (40.1)		<b>0.631</b>	<b>0.460-0.867</b>	0.766	0.547-1.073
魚類	週2回以下	196 (53.7)	206 (44.2)	<b>0.007</b>	1		1	
	週3回以上	169 (46.3)	260 (55.8)		<b>0.571</b>	<b>0.419-0.777</b>	<b>0.642</b>	<b>0.459-0.899</b>
果物	週2回以下	250 (68.5)	297 (63.7)	0.151	1		1	
	週3回以上	115 (31.5)	169 (36.3)		<b>0.679</b>	<b>0.490-0.939</b>	0.792	0.552-1.138

※1: 年齢、肥満度、季節、野外時間を調整を調整  
 ※2: 年齢、肥満度、季節、野外時間、すべての食品を調整

女性		20ng/mL未満 20ng/mL以上		p	Model2 <sup>※2</sup>		Model3 <sup>※3</sup>	
		1004 n (%)	323 n (%)		OR	95%CI	OR	95%CI
牛乳	週2回以下	416 (41.4)	122 (37.8)	0.243	1		1	
	週3回以上	588 (58.6)	201 (62.2)		0.876	0.672-1.142	0.890	0.677-1.170
緑黄色野菜	週2回以下	244 (24.3)	67 (20.7)	0.186	1		1	
	週3回以上	759 (75.7)	256 (79.3)		0.828	0.604-1.135	0.907	0.624-1.319
大豆製品	週2回以下	596 (59.4)	176 (54.5)	0.118	1		1	
	週3回以上	407 (40.6)	147 (45.5)		0.900	0.690-1.174	1.013	0.764-1.342
魚類	週2回以下	512 (51.0)	122 (37.8)	<b>&lt;0.001</b>	1		1	
	週3回以上	491 (49.0)	201 (62.2)		<b>0.599</b>	<b>0.453-0.791</b>	<b>0.614</b>	<b>0.456-0.828</b>
果物	週2回以下	548 (54.6)	150 (46.4)	<b>0.010</b>	1		1	
	週3回以上	455 (45.5)	173 (53.6)		0.767	0.587-1.003	0.834	0.624-1.114

※1: 年齢、肥満度、季節、野外時間を調整  
 ※2: 年齢、肥満度、季節、野外時間、すべての食品を調整

## 3) 25 (OH) D 濃度と認知機能検査との関連

ミニメンタルステートテスト (MMSE: 時間の見当識、場所の見当識、3 単語の即時再生と遅延再生、計算、物品呼称、文章復唱、3 段階の口頭命令、書字命令、文章書字、図形模写の計 11 項目) 語想起課題 (動物、野菜、「た」から始まる単語、「か」から始まる単語) 符号・数字モダリティーテスト (SDMT: 注意、認知・知覚速度、モーター速度、視覚的走査などの機能が反映される情報処理能力テスト) の 3 種類の認知機能テストと脳 MRI 検査 (深部白質病変の有無) を同時に実施した 194 名を検討した。各認知機能検査と 25 (OH) D 濃度について、性、年齢、BMI、腹囲、糖尿病有無、高血圧有無、脂質異常症有無、安定剤・睡眠薬有無、飲酒、喫煙、学歴、深部白質病変の有無で調整し、独立した因子であるかを多変量解析した。その結果、MMSE と「か」で始まる語想起課題では独立した因子ではなかったが、動物、野菜、「た」で始まる語想起課題

および情報処理能力を示す SDMT においては 25(OH)D 濃度がそれぞれの指標を高値にする独立した因子であった。英マンチェスター大学からも高い 25(OH)D 濃度は情報処理速度が早くなるとの報告があり、SDMT の結果は同様であることを示している。今回の結果では情報処理速度だけではなく、いくつかの語想起課題においても独立した因子であったことから、言葉を思い出す能力についても 25(OH)D 濃度が関係していると思われる。

	MMSE		動物		野菜	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
年齢	-0.250	0.002	-0.257	0.001	-0.346	<0.001
25(OH)D	0.080	0.274	0.152	0.036	0.150	0.031
R <sup>2</sup> (p)	0.072(0.014)		0.097(0.003)		0.161(<0.001)	
	「た」		「か」		SDMT	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
年齢	-0.182	0.016	-0.217	0.006	-0.587	<0.001
25(OH)D	0.159	0.025	0.024	0.747	0.166	0.007
R <sup>2</sup> (p)	0.128(<0.001)		0.054(0.040)		0.342(<0.001)	

調整因子：性、年齢、BMI、腹囲、深部白質病変有無、糖尿病有無、高血圧有無、脂質異常症有無、安定剤・睡眠薬有無、飲酒、喫煙、学歴

今回、縦断的な解析ができなかったため、疾病発症との関連を示すことができなかった。関連性を示すことで、日本人における血清 25(OH)D 濃度の最適な値を示すことができると考えている。引き続きデータ解析を進めて論文作成を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 尾崎悦子、栗山長門、山田真介、松井大輔、小山晃英、渡邊功、稲葉雅章、渡邊能行、上原里程
2. 発表標題 一般健常人における転倒リスクの検討
3. 学会等名 第21回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗山長門、尾崎悦子、松井大輔、小山晃英、渡邊功、長光玲央、富田仁美、渡邊能行、上原里程
2. 発表標題 抑うつによる疲労は骨格障害と関連する
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎悦子、栗山長門、山田真介、松井大輔、小山晃英、渡邊功、今西康雄、稲葉雅章、渡邊能行
2. 発表標題 一般健常人の骨測定、骨マーカーの5年追跡結果
3. 学会等名 第20回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾崎悦子、栗山長門、松井大輔、小山晃英、渡邊功、岩井浩明、長光玲央、富田仁美、渡邊能行
2. 発表標題 一般成人健常人におけるロコモ度テスト判定と筋力測定結果について
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗山長門、尾崎悦子、松井大輔、小山晃英、渡邊功、岩井浩明、長光玲央、富田仁美、渡邊能行
2. 発表標題 骨代謝障害の生活習慣リスクとしてのヒト短時間睡眠
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾崎悦子、栗山長門、松井大輔、小山晃英、渡邊功、水野成人、山田真介、今西康雄、稲葉雅章、渡邊能行
2. 発表標題 一般健常人女性における骨密度・骨代謝マーカーの5年後変化の検討
3. 学会等名 第19回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 栗山長門、尾崎悦子、稲葉雅章、山田真介、水野成人、松井大輔、小山晃英、堀根基行、米田勇太郎、渡邊能行
2. 発表標題 一般壮年者における骨密度（皮質骨厚/海綿骨骨密度）および骨格筋量とミオスタチンの関連性
3. 学会等名 第19回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	渡辺 能行  (watanabe yoshiyuki)  (00191809)	京都先端科学大学・健康医療学部・教授    (34303)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	渡邊 功  (watanabe isao)  (10636525)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教    (24303)	
研究分担者	松井 大輔  (matsui daisuke)  (20613566)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教    (24303)	
研究分担者	小山 晃英  (koyama teruhide)  (40711362)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教    (24303)	
研究分担者	栗山 長門  (kuriyama nagato)  (60405264)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授    (24303)	
研究分担者	上原 里程  (uehara ritei)  (90276999)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授    (24303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関