

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06370・19K21451

研究課題名（和文）地域住民を対象とした血中活性型ビタミンD濃度と血管内皮機能障害に関する疫学研究

研究課題名（英文）Association between serum 25-hydroxyvitamin D and endothelium dysfunction in Japanese population

研究代表者

崔 美善（Cui, Meishan）

大阪大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号：70823673

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、日本の地域住民を対象に、血中活性型ビタミンD濃度と血管内皮機能及び動脈硬化度との関連を明らかにすることを目的に実施した。FMD検査で血管内皮機能を、AI検査で動脈硬化度を評価し、それぞれと血中活性型ビタミンD濃度との関連を検証した。その結果、血中活性型ビタミンD濃度は血管内皮機能と動脈硬化度と関連が見られ、血中活性型ビタミンD濃度が15～<20 ng/mLであるグループで血管内皮機能障害や動脈硬化度が低い、J-shape傾向を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内皮機能障害は心血管疾患の初期障害の一つであり、損傷の嚴重さで動脈硬化の進行を判断し、心血管疾患の発生リスクを予測が可能とされる。近年、ビタミンDと循環器疾患との関連性が注目され、ビタミンDと血管内皮機能の関連も研究されているが、先行研究のほとんどが患者を対象としており、健常者を対象とした研究はない。本研究は日本の地域一般住民を対象に血中活性型ビタミンDとの血管内皮機能障害との関連を検討した初めての疫学研究である。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to evaluate association between serum 25-hydroxyvitamin D and function of endothelium, vessel stiffness among Japanese residents. FMD was used to evaluate function of endothelium, AI was used to evaluate vessel stiffness, then we examined the association between 25-hydroxyvitamin D and these indicators. Function of endothelium and vessel stiffness showed a J-shaped relation with 25-hydroxyvitamin D, and the group of 15～<20 ng/mL showed the lowest prevalence of endothelium dysfunction and the higher vessel stiffness compared with the group of 25 ng/mL.

研究分野：疫学

キーワード：活性型ビタミンD 血管内皮機能障害 FMD検査 動脈硬化度

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 は食物から摂取され、または日光や紫外線によって皮膚から合成されて、肝臓で活性型ビタミン D となる。近年、ビタミン D 欠乏は世界的な健康問題として注目されている。日本でもかつてはビタミン D が豊富な魚介類の摂取や積極的な日光浴により、ビタミン D は比較的充足していたと考えられていたが、紫外線の有害性が報告されてから、太陽光をなるべく浴びないような風潮が広まり、現代の日本人の多くはビタミン D が慢性的に不足している可能性がある(池田 彩子,他.ビタミン 2015)。

ビタミン D の作用として多く知られているのは、カルシウムとリンの吸収と代謝、骨と筋肉機能の維持であり、ビタミン D 低値は骨粗鬆症など骨代謝の異常の原因になる(Okazaki R, et al. Endocr J 2017)。近年、ビタミン D の新たな作用として、動脈硬化や心血管疾患の予防につながる可能性が報告されている。ビタミン D はビタミン D レセプター(VDR)に結合して作用するが、VDR は血管平滑筋細胞、心筋の組織でも認められている。高濃度の活性型ビタミン D が、インターロイキン、C 反応性蛋白、炎症性サイトカインの抑制作用を介して、全身の炎症を抑えることが報告されている(Wu-Wong JR, et al. Atherosclerosis 2006, Rostkowska-Nadolaska B, et al. Adv Med Sci 2010)。また、レニン-アンジオテンシン系の調節にも関与し、血圧低下に働く(Li YC, et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2004)。ビタミン D と循環器疾患との関連性を報告した代表的な観察研究として、40 歳~75 歳の健常男性 18000 人を 10 年間追跡した Health Professionals Follow-up Study では、ビタミン D 欠乏者(25(OH)D ≤ 15 ng/mL)はビタミン D 正常者より心筋梗塞の発症リスクが 2 倍高く(Giovannucci E, et al. Arch Intern Med 2008)、平均年齢 59 歳の男女 1739 人の前向きコホート研究である Framingham Offspring Study では、ビタミン D 欠乏者の心血管疾患リスクは正常者の 2 倍であった(Wang TJ, et al. Circulation 2008)。近年の基礎研究では、ビタミン D が血管内皮機能を障害する酸化ストレスを低減させるタンパク質の発現に影響を与えることで、ビタミン D 濃度を上げると酸化ストレスが軽減し、それによって血管内皮から分泌される一酸化窒素の濃度が上昇するとの報告がある(Molinari C, et al. Cell Physiol Biochem 2011, Polidoro LM et al. J Cardiovasc Transl Res 2013)。血管内皮機能障害は動脈硬化の前段階であり、可逆的に改善可能な段階であるため、血管内皮機能障害の早期発見と改善は、動脈硬化の予防において極めて重要である。血管内皮機能障害が起こると、血管内皮から分泌され活性化する一酸化窒素合成酵素(eNOS)が抑制され、血中の一酸化窒素濃度が低下し、血管が弛緩しにくくなる。ビタミン D が酸化ストレスと軽減し、一酸化窒素濃度の調節にも関与する事から、血中活性型ビタミン D 不足が血管内皮機能障害と関連するとの仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究は、日本の地域住民において、血中ビタミン D と血管内皮機能指標及び動脈硬化指標との関連を検討する。

3. 研究の方法

本研究では、2014 年~2017 年循環器健診参加者の中で、血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilation, FMD)検査、脈波増大係数(Augmentation index, AI)検査と中心動脈圧検査に参加した 30~79 歳の秋田県井川町住民 456 人を研究対象とした。FMD 検査による%FMD(拡張率)は、動脈硬化の初期病変とされる血管内皮機能障害を評価する非侵襲的な指標で、AI は大動脈硬化度を反映する指標であり、循環器疾患の発症との有意な関連性が報告されている(Ras RT, et al. Int J Cardiol 2013, Posenbaum D, et al. Atherosclerosis 2013)。先行研究を参考に、FMD 第一四分位以下(5.0%)(Shimbo D, et al. Hypertension 2010, Cui M, et al. J Atheroscler Thromb 2018)を血管内皮機能障害と定義し、AI 値が第二三分位以上(89.5)を AI 高値と、中心動脈圧が第二三分位以上(140mmHg)を中心動脈圧高値と定義した(Liu K, et al. Atherosclerosis 2017)。

血中ビタミン D の分析には内因性と外因性の活性型ビタミン D の総量を反映する血清 25 - ヒドロキシビタミン D (以下 25(OH)D)濃度を用いた。測定法は化学発光酵素免疫測定法(CLEIA 法)により行った。25(OH)D は<15ng/ mL、15~<20 ng/mL、20~<25 ng/mL、25 ng/mL の 4 グループに分け、血管内皮機能障害、AI 高値、中心動脈圧高値との関連を分析した。

4. 研究成果

全体の平均年齢は 52.4±0.4 歳、男性は 58.6%であった。また、地域一般住民の 25(OH)D 濃度平均値は 21.4±7.9 ng/mL (男性 24.6±7.3 ng/mL、女性 16.9±6.5 ng/mL)であり、<15 ng/mL 群が 21.3%、15~<20 ng/mL 群が 28.1%、20~<25 ng/mL 群が 20.4%、25 ng/mL 群が 30.3%であった。

25(OH)D 濃度各区分でみた FMD、AI、中心動脈圧、BMI、総コレステロール、中性脂肪、血清カルシウム、糖尿病、農業または建設作業(屋外で従事する時間が長い職業)、1 日平均運動時間、魚摂取 3 回/週は表 1 に示した。25(OH)D 濃度が高いほど年齢と BMI の平均値が高く、糖尿病の頻度が多く、農業や建設作業に従事する人の割合が多く、魚摂取の頻度が多い傾向にあった。FMD 値は仮説とは逆に、25(OH)D 濃度と負の関連を示した。

表 1 . 25(OH)D 濃度別でみた研究対象者の特徴

25(OH)D 濃度	全体	<15	15 ~ <20	20 ~ <25	25	P for trend
人数 (割合)	456	97 (21.3%)	128 (28.1%)	93 (20.4%)	138 (30.3%)	
25(OH)D, ng/mL	21.4	12.0	17.5	22.6	30.8	<0.001
年齢, 歳	52.4	47.8	51.8	52.8	55.7	<0.001
FMD, %	6.8	8.0	7.2	6.4	5.9	<0.001
AI, %	83.9	85.9	83.0	81.5	85.0	0.07
中心動脈圧, mmHg	138.0	133.8	136.3	136.6	143.6	0.31
BMI, kg/m ²	23.8	22.6	23.7	24.5	24.1	<0.001
総コレステロール, mg/dL	203.9	209.4	203.0	206.4	199.3	0.60
中性脂肪, mg/dL	125.8	113.7	104.3	128.5	152.5	0.51
血清カルシウム, mg/dL	9.7	9.6	9.7	9.7	9.8	0.06
糖尿病, %	14.7%	6.2%	12.5%	19.4%	19.6%	0.01
農業または建設作業, %	22.4%	3.1%	12.5%	24.7%	43.5%	0.005
運動時間, 分/日	46.1	37.1	45.5	52.4	45.9	0.07
魚摂取 3回/週, %	64.5%	47.4%	64.8%	68.8%	73.2%	0.002

25(OH)D 濃度が 25 ng/mL 群と比べ、15 ~ <20 ng/mL 群で FMD 低値と AI 高値のオッズ比が低く、<15 ng/mL 群と 20 ~ <25 ng/mL 群では有意な関連は認められなかった。中心動脈圧高値においては、年齢と性別調整後のオッズ比は <15 ng/mL、15 ~ <20 ng/mL、20 ~ <25 ng/mL 三群ともに 25 ng/mL 群より低かったが、表 1 で示した共変量を調整したところ、20 ~ <25 ng/mL 群でのみオッズ比が有意に低い結果がみられた (表 2)。

表 2 . 25(OH)D 濃度と FMD 低値、AI 高値、中心動脈圧高値との関連

25(OH)D 濃度	<15	15 ~ <20	20 ~ <25	25
FMD 低値				
Case	23	24	27	57
年齢、性別調整 OR (95% CI)	0.73 (0.32-1.66)	0.55 (0.30-1.00)	0.76 (0.42-1.37)	1.00
多変量調整 OR (95% CI)	0.76 (0.32-1.82)	0.50 (0.26-0.97)	0.84 (0.45-1.59)	1.00
AI 高値				
Case	36	36	28	49
年齢、性別調整 OR (95% CI)	0.73 (0.36-1.50)	0.53 (0.29-0.97)	0.74 (0.40-1.37)	1.00
多変量調整 OR (95% CI)	0.54 (0.22-1.34)	0.38 (0.20-0.87)	0.73 (0.34-1.53)	1.00
中心動脈圧高値				
Case	29	52	35	82
年齢、性別調整 OR (95% CI)	0.47 (0.24-0.92)	0.58 (0.34-0.99)	0.47 (0.27-0.82)	1.00
多変量調整 OR (95% CI)	0.61 (0.29-1.26)	0.72 (0.41-1.27)	0.53 (0.30-0.96)	1.00

総括として、本研究結果より、血中活性型ビタミン D 濃度は血管内皮機能と動脈硬化度と関連が見られ、血中活性型ビタミン D 濃度が 15 ~ <20 ng/mL であるグループで血管内皮機能障害と動脈硬化度が低く、20 ~ <25 ng/mL グループでは中心動脈圧高値が少ない傾向を示した。

血中活性型ビタミン D と心血管疾患との J-shape の関連について報告した先行研究はいくつかあるが (Durup D et al. J Clin Endocrinol Metab 2015, Grant WB et al. Dermatoendocrinol 2016)、血中活性型ビタミン D 濃度と血管内皮機能の J-shape の関連を示したのは本研究が初めてである。本研究は研究対象者が少なく統計的パワーが足りないのに加え、一つの地域住民のみ対象としているため、今後、他の地域住民でのビタミン D と血管内皮機能との関連について検討を行う必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	磯 博康 (ISO HIROYASU) (50223053)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	