

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34509

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11594

研究課題名(和文) ビタミンD栄養における身体的・精神的生活関連因子の解析と効果的栄養改善方法の探索

研究課題名(英文) Analysis of physical and mental factors related to vitamin D status and development of effective improvement methods for vitamin D status.

研究代表者

津川 尚子 (Tsugawa, Naoko)

神戸学院大学・栄養学部・教授

研究者番号：30207352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：成人男女の調査を行い、身体的・精神的疲労度がビタミンD栄養に影響することを確認した。日光照射したマイタケの摂取がビタミンD栄養改善に十分役立つことを確認し、さらに新規ビタミンD含有食品および紫外線照射によりビタミンDが増加する食品を新たに見出した。疫学調査と動物実験から、低カルシウム摂取が血中25(OH)D濃度低下の要因となることを見出した。授乳婦と乳児の栄養改善のために、授乳婦にビタミンDサプリメントを補給すると母乳中ビタミンD濃度は補給後5～10時間目に最も高くなることを確認した。ビタミンD栄養改善を効果的に進めるため、栄養改善マニュアルの作成に取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究から、日本人のビタミンD栄養は約30年前に比べて低下していることがわかった。多くの疫学研究結果は、ビタミンD栄養改善の必要性を支持し、米国・カナダでは食事摂取基準の推奨量を15-20 µg/日と策定した上で、強化食品の提供やサプリメントの利用を積極的に勧め栄養改善を行ってきた。しかし、わが国では積極的な改善対策は進められず、むしろ悪化の方向に進んでいる。わが国において栄養セルフケアを進めることは健康寿命の延伸と医療経済において重要であり、これまでのビタミンD栄養現状調査から一歩進んだ積極的かつサステナブルな栄養改善推進ステージへの移行において本研究成果は大きな社会的意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：From the cross-sectional study of Japanese adults dwelling in community, it was confirmed that the physical and mental fatigue affects vitamin D status. In the interventional study, it was confirmed that intake of sun-exposed maitake mushrooms was effective in improving vitamin D status. Furthermore, we found novel natural foods containing vitamin D and foods whose vitamin D levels was increase by ultraviolet exposure. In the cross-sectional study and a animal experiment, it was revealed that low calcium intake was a risk factor in lowering serum 25(OH)D concentrations. To improve the vitamin D status of mothers and infants, vitamin D supplements were given to lactating mothers, and It was confirmed that the vitamin D concentration in breast milk reached highest level from 5 to 10 hours after taking the supplements. In order to effectively improve the vitamin D status, we tried to make a vitamin D nutritional improvement manual.

研究分野：公衆衛生

キーワード：ビタミンD 25-ヒドロキシビタミンD 栄養改善 カルシウム 不足 欠乏

## 1. 研究開始当初の背景

ビタミン D は、魚類などの摂取あるいは皮膚のプロビタミン D<sub>3</sub> に日光が照射されることによって皮膚で産生される。ビタミン D は、血中に移行したのち肝臓のビタミン D-25 位水酸化酵素によって 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] に代謝され、血中のビタミン D 結合タンパク質と結合して血中を安定に循環する。その後、腎臓の 1 位水酸化酵素 (CYP27B1) によって 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D: 活性型ビタミン D] に代謝され、核内受容体 (vitamin D receptor: VDR) 結合を介して生理作用を発揮する。25(OH)D は血中濃度半減期が長いこと、食事あるいは皮膚から供給されたビタミン D 量を良く反映する重要な栄養指標である。25(OH)D はこれまで CYP27B1 の基質として重要であることが認識されていたが、VDR との結合能は低いこと、25(OH)D 自体は作用発現に直接関与しない単なる前駆代謝物と考えられてきた。しかし、1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度は正常範囲内かつ血中 Ca 濃度も正常範囲にあるにもかかわらず、血中 25(OH)D 濃度の低下が PTH 濃度上昇を惹起するという「ビタミン D 不足」の報告を機に、25(OH)D は機能的に重要な役割を果たす代謝物として認識されるようになり、骨密度や骨折との関係だけでなく、免疫、心血管疾患、死亡率などとの関連が報告された。

「ビタミン D 欠乏症」は、低 Ca 血症とともに小児ではくる病、成人では骨軟化症などの骨代謝における顕著な臨床症状を呈する。一方、「欠乏・不足」は「欠乏症」との診断に至らないビタミン D 栄養低下の段階であり、血中 Ca 濃度は正常だが 25(OH)D 濃度の低下とともに PTH 濃度が標準値上限付近かそれをやや上回る程度に上昇する状態である。これを受けて、2017 年、日本骨代謝学会と日本内分泌学会は「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」を提案した。内容は、米国内分泌学会のガイドラインなどに準じて血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/ml 以上をビタミン D 充足、30 ng/ml 未満をビタミン D 非充足状態と判定し、そのうち 20 ng/ml 以上 30 ng/ml 未満をビタミン D 不足、20 ng/ml 未満をビタミン D 欠乏と判定する基準である (Okazaki R et al., J Bone Miner Metab 35, 1, 2017)。

申請者らは、これまで成長期から高齢者あるいは妊婦・授乳婦のビタミン D 栄養調査を行い、いずれにおいてもビタミン D 欠乏の頻度は 50%~80% 程度存在し、骨密度低下や骨折率増加リスクを上げることを確認してきた。国内外でも多くの研究から骨折・骨密度低下のリスク低減におけるビタミン D 栄養改善の必要性が明らかにされ、また医療経済的にもロコモティブシンドロームにおけるビタミン D の栄養セルフケアの重要性が唱えられている。その一方、わが国におけるビタミン D 栄養改善は遅々として進まず、むしろ悪化の傾向を示すデータを得ていた。

これには以下に示す幾つかの原因が考えられた。まず、ビタミン D 栄養状態を知るためには血中 25(OH)D 濃度測定が必要となるが、一般健常人が血中 25(OH)D 濃度を知る機会はない。また、ビタミン D 不足・欠乏の健康影響は潜在的に進行するため、自らの問題として捉えにくい。食生活だけでなく日光を浴びる戸外活動がビタミン D 栄養に大きく影響するものの、その知識を持つものが少ない、あるいは知識があっても前述の通り自身の問題として捉えにくい。さらに、申請者は戸外活動など活発な生活スタイルは日常生活の精神状態に大きく影響されることにも配慮すべきであると考え。ストレスフルな現代社会ではうつや気分障害など精神疾患が増加しているが、通常の日常生活を送りつつも日々感じる疲労やスト

レスが健康増進行動を妨げる可能性は非常に高い。さらに、栄養改善が進まない大きな理由の一つに、ビタミン D を豊富に含む食材が限定されることが挙げられる。また、申請者が行ってきた疫学研究において、カルシウム摂取量が生体のビタミン D 需要に影響し、ビタミン D 栄養の低下を招く可能性がある予備的データを得ていた。世界的にもカルシウム摂取量が低いわが国において、ビタミン D 需要量とカルシウム摂取量との関係を詳細に検討することは重要と考えられた。ビタミン D の栄養研究はこれまでの現状調査研究の段階から、一歩進んだ積極的かつサステイナブルな栄養改善推進のステージに移行すべきであると考え、本研究が計画された。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は以下の ~ の検討を行い、国民のビタミン D 栄養改善に貢献することである。ビタミン D 栄養と日常生活および身体的・精神的疲労の関連性の検討、食事からの効率的ビタミン D 補給方法の検討（食品分析、介入研究）、ビタミン D 必要量におけるカルシウム摂取量の影響の検討（横断的研究、動物モデルによる基礎的研究）、積極的取り組みを促す効果的ビタミン D 栄養改善方法の探索。

## 3. 研究の方法

ビタミン D 栄養と日常生活および身体的・精神的疲労の関連性の検討：20 代から 60 代の健常成人男女について、血中 25(OH)D 濃度、血中 PTH 濃度の測定を行うとともに、食習慣、ビタミン D に関連する日常生活スタイル、身体的・精神的疲労度および骨密度、筋力、血圧等の身体測定データを収集した。これをもとに、ビタミン D 栄養と日常生活スタイル、身体的・精神的疲労度との関連を中心に健康指標を網羅的に統計解析した。

食事からの効率的ビタミン D 補給方法の検討：日本で一般的に食される数種のキノコ類に日光照射を行い、ビタミン D<sub>2</sub> 含量測定とともに性状変化（水分量、味、におい、鮮度関連指標）を観察した。食に適し、かつ効果的にビタミン D<sub>2</sub> が摂取できる条件を検討した後、調理方法を指定したうえで被検者に 4~8 週間摂取させ、血中 25(OH)D<sub>2</sub> 濃度と血中 PTH 濃度の変化を検討した。

ビタミン D 必要量におけるカルシウム摂取量の影響の検討：ラットにカルシウム含量の異なる飼料を摂取させ、一定量のビタミン D を経口的に投与し、血中 25(OH)D 濃度ならびに骨計測を行った。またこの飼育条件下、重水素でラベルした  $\alpha$ -25(OH)D<sub>3</sub> を静脈投与し、25(OH)D<sub>3</sub> の血中濃度半減期を測定した。これに平行して、研究 で集積したデータをもとに、各年代におけるカルシウム摂取量と血中 25(OH)D 濃度の関係を統計解析した。解析には、年齢、性別、戸外活動時間、日光を避ける行動、食事、疲労度、喫煙などビタミン D 栄養に関連する因子を予測因子とした重回帰分析を行った。

積極的取り組みを促す効果的ビタミン D 栄養改善方法の探索： ~ の結果を踏まえた食事提案を含む「ビタミン D 栄養改善マニュアル(Yes/No チャート形式による提案を含む)」の作成に取り組んだ。また、授乳婦の栄養改善の対策も重要と考え、授乳婦に対するビタミン D 補給効果を詳細に調べるために、単回補給後 3 日間の経時的な母乳採取を行い、解析を行った。

#### 4. 研究成果

ビタミン D 栄養と日常生活および身体的・精神的疲労の関連性の検討：20代から60代の健常成人男女の血中 25(OH)D 濃度と食習慣、ビタミン D に関連する日常生活スタイル、身体的・精神的疲労度および骨密度、筋力、血圧等の身体測定値との関係を解析した結果、ビタミン D 栄養には外出頻度や紫外線回避行動のみならず身体的・精神的疲労度が影響することを確認した。また、コロナ禍での若年女性の夏のビタミン D 栄養状態を検討した結果、真夏でも冬と同程度の血中 25(OH)D 濃度レベルしかないことが確認できた。

食事からの効率的ビタミン D 補給方法の検討：日本で一般的に食されるキノコ類（マイタケ、シイタケ、エノキタケ）に日光照射を行い、ビタミン D<sub>2</sub> 含量増加に最適の条件を決定した。その条件で日光照射したマイタケをスープに入れて4週間摂取した若年女性の血中 25(OH)D<sub>2</sub> 濃度を測定した結果、血中 25(OH)D 濃度が有意に上昇してビタミン D 欠乏状態が改善されたとともに、血中 PTH 濃度の有意な低下を確認した。この結果より、家庭においてマイタケを短時間天日に当てるだけでもビタミン D 栄養改善に十分役立つことを検証することができた。また、ビタミン D 栄養改善方法の一つとして新たなビタミン D 含有食品を LC-MS/MS 分析により探索した結果、これまで知られていなかった新規ビタミン D 含有食品と、キノコ類以外にも紫外線照射によってビタミン D 含量を増加させることができる食品の存在を見出した。

#### ビタミン D 必要量におけるカルシウム摂取量の影響の検討：

課題 で集積した疫学データをもとに、各年代におけるカルシウム摂取量と血中 25(OH)D 濃度の関係を解析した。年齢、性別、戸外活動時間、日光を避ける行動、食事、疲労度、喫煙などビタミン D 栄養に関連する因子を予測因子とした重回帰分析を行った結果、カルシウム摂取量が血中 25(OH)D 濃度に対する重要な影響因子となるエビデンスを得た。これに加えて、ラットの実験においても、カルシウム摂取量の違いが体内のビタミン D 代謝に影響し、血中 25(OH)D 濃度の半減期短縮により血中濃度低下を招くメカニズムを確認することができた。ビタミン D とカルシウムの関係は、ビタミン D が腸管からの能動的カルシウム輸送を促進するという「ビタミン D 摂取 カルシウム吸収」の方向でしか捉えられていなかったが、「カルシウム摂取量 ビタミン D の栄養状態・要求量へ影響」という方向があることがわかった。

#### 積極的取り組みを促す効果的ビタミン D 栄養改善方法の探索：

ビタミン D 栄養簡易調査表や ~ の結果を反映した「ビタミン D 栄養改善マニュアル」の作成に取り組んだ。一方、申請者はこれまで母乳中ビタミン D 濃度が約 30 年前に比べて約 1/2 に低下していることを明らかにしており、授乳婦および乳児の栄養改善の対策も重要と考え、授乳婦に対するビタミン D 補給(25 $\mu$ g)による母乳分泌を詳細に調べるために、単回補給後3日間の経時的な母乳解析を行った。その結果、母乳中へのビタミン D および 25(OH)D の分泌量は乳児への補給量としては十分量ではなかったが、ビタミン D の血中濃度上昇に付随して母乳中濃度も5~10時間目にピークを示すことを確認した。分泌量は少ないながら、ビタミン D 含有食あるいはサプリメント摂取後、5~10時間目の授乳が乳児への補給に最も効果的であると推察された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takase T, Tsugawa N, Sugiyama T, Ikesue H, Eto M, Hashida T, Tomii K, Muroi N.	4. 巻 49
2. 論文標題 Association between 25-hydroxyvitamin D levels and COVID-19 severity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition ESPEN	6. 最初と最後の頁 256 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnesp.2022.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Tsugawa N, Kuwabara A, Ogasawara H, Nishino M, Nakagawa K, Kamao M, Hasegawa H, Tanaka K	4. 巻 68
2. 論文標題 Vitamin D Status in Japanese Young Women in 2016-2017 and 2020: Seasonal Variation and the Effect of Lifestyle Including Changes Caused by the COVID-19 Pandemic	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 172 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.68.172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsugawa N, Kuwabara A, Ogasawara H, Nishino M, Nakagawa K, Kamao M, Hasegawa H, Tanaka K	4. 巻 68
2. 論文標題 Vitamin D status in Japanese young women in 2016-2017 and 2020: Seasonal variation and the effect of lifestyle including changes caused by the COVID-19 pandemic	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Sciences and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 172-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Tsugawa N, Nishino M, Kuwabara A, Ogasawara H, Kamao M, Kobayashi S, Yamamura J, Higurashi S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparison of Vitamin D and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Human Breast Milk between 1989 and 2016-2017	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13020573.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 津川尚子	4. 巻 56
2. 論文標題 こどものためのサプリメントーション こどものビタミンD摂取の現状と展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 食品と開発	6. 最初と最後の頁 8-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 津川尚子	4. 巻 109
2. 論文標題 健康食品・サプリメントを知る「ビタミンD」	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 診断と治療	6. 最初と最後の頁 1061-1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 津川尚子	4. 巻 59
2. 論文標題 ビタミン・ミネラルの温故知新 日本人のビタミンD不足・欠乏の実態 骨および種々の疾患リスクとの関連	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 622-629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsugawa N, Nishino M, Kuwabara A, Ogasawara H, Kamao M, Kobayashi S, Yamamura J, Higurashi S	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparison of Vitamin D and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Human Breast Milk between 1989 and 2016-2017	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 573 ~ 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13020573	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 津川尚子
2. 発表標題 ビタミンDと新型コロナ感染症
3. 学会等名 第25回日本骨粗鬆症学会 教育研修講演（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津川尚子
2. 発表標題 ビタミンD栄養を取り巻く環境変化と食事摂取基準
3. 学会等名 第70回日本栄養改善学会学術総会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西野真由, 善方裕美, 小笠原帆南, 中川公恵, 栗原晶子, 田中清, 津川尚子
2. 発表標題 授乳婦におけるvitamin D3サプリメント単回補給後の母乳中vitamin D3/25-hydroxyvitamin D3濃度の経時変化
3. 学会等名 日本ビタミン学会第75回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小笠原帆南, 中川瑛美, 西田菜央, 東本祐佳, 平野愛果, 森川日向, 吉田綾恵, 中川公恵, 津川尚子
2. 発表標題 ラットの25-Hydroxyvitamin D3代謝に与えるカルシウム摂取の影響
3. 学会等名 日本ビタミン学会第75回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津川尚子, 柴原晶子, 浦千尋, 小笠原帆南, 田中清, 水野敬, 渡辺恭良
2. 発表標題 カルシウム摂取不足が血中25-hydroxyvitamin D濃度に与える影響：横断的疫学調査による検討
3. 学会等名 日本ビタミン学会第74回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西野真由, 小笠原帆南, 柴原晶子, 田中清, 津川尚子
2. 発表標題 日光紫外線照射マイタケ摂取によるVitamin D栄養改善効果の検討
3. 学会等名 日本ビタミン学会第74回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津川尚子, 柴原晶子, 浦千尋, 小笠原帆南, 田中清, 水野敬, 渡辺恭良
2. 発表標題 カルシウム摂取不足と血中25-hydroxyvitamin D濃度の関係
3. 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津川尚子, 柴原晶子, 小笠原帆南, 西野真由, 田中清
2. 発表標題 コロナ禍による外出制限が若年女性の血中25-hydroxyvitamin D濃度に与える影響
3. 学会等名 日本ビタミン学会第73回大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 津川尚子
2. 発表標題 骨粗鬆症実臨床におけるミネラル代謝・ビタミンDの再考～ミネラル代謝の変動と生物への影響：カルシウム～
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川尚子
2. 発表標題 ビタミンD栄養低下を招く諸要因：コロナ禍での生活をあらためて考える
3. 学会等名 ビタミン学会第73回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川尚子
2. 発表標題 栄養管理におけるビタミンの役割：Overview
3. 学会等名 第25回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津川尚子， 栗原晶子， 浦 千尋， 小笠原帆南， 西野真由， 水野 敬， 渡辺恭良， 田中 清
2. 発表標題 日本人のビタミンD栄養調査： 疲労および自粛生活の影響と 栄養改善への取り組み
3. 学会等名 第366回脂溶性ビタミン総合研究委員会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津川尚子
2. 発表標題 日本人のビタミンD栄養と疲労要因との関係
3. 学会等名 第16回日本疲労学会総会・学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小笠原帆南, 清原朱璃, 納谷瑞帆, 西松由紀穂, 福井麻友, 津川尚子
2. 発表標題 カルシウム摂取量の違いが血中25-hydroxyvitamin D濃度に与える影響~vitamin D3,25-hydroxyvitamin D3投与効果の比較~
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西野真由, 長岡鈴実, 堀西美那, 津川尚子
2. 発表標題 きのご類への日光紫外線照射とvitamin D2含量の関係
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------