

氏名（本籍）	小 多 沙 知	（愛知県）
学位の種類	博 士（医学）	
学位授与番号	甲第 1220 号	
学位授与日付	令和 5 年 2 月 15 日	
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	Associations of plasma 25 - hydroxy vitamin D and dietary vitamin D intake with insulin resistance in healthy Japanese women	
審査委員	（主査）教授	道上 知美
	（副査）教授	土井 潔
		教授 矢部 大介

論文内容の要旨

ビタミンD欠乏の割合は、世界的に多いことが問題となっている。血中のビタミンDを評価する指標として25-ヒドロキシビタミンD（25(OH)D）が知られており、欠乏症の基準値は20ng/mL未満と設定されている。また、ビタミンD欠乏は糖尿病リスクの上昇に関連しているが、これは因果関係ではなく、肥満などの交絡因子の影響が示唆されている。よって、交絡因子を考慮した上で血中25(OH)D濃度と2型糖尿病の評価基準の1つであるインスリン抵抗性との関連を調べることは有用である。

健康な者を対象としたメタアナリシスでは、血中ビタミンDとインスリン抵抗性の間に逆相関が示され、日本人を対象とした同様の研究においても有意な逆相関が示されている。一方、先行研究で食事由来のビタミンD摂取量とインスリン抵抗性の関連を認めたものは数少ないが、カルシウム摂取や脂質摂取がビタミンDの吸収に関係するため、血中および食事由来のビタミンDとインスリン抵抗性の関係はこれらの栄養成分によって左右される可能性があるといえる。

よって本研究では、潜在的な交絡因子を考慮した上で健康な日本人女性における血漿25(OH)DおよびビタミンD摂取量とインスリン抵抗性の関連を評価した。ビタミンD摂取量については、日光曝露を共変量として検討した。また、BMI、カルシウム、脂質の摂取量による修飾効果の可能性の検討を行った。

【対象と方法】

対象者は2003年10月から2006年3月までに岐阜県の総合病院で実施された健康診断に参加した日本人女性406名とした。健康診断の際に生活習慣、食習慣、病歴などの質問票を記入してもらい、身長と体重は同日に測定した。また、午前8時頃に空腹時採血を行い、血漿サンプルは分析するまで-80℃で保存した。血漿25(OH)D測定を含むホルモンに関する研究に参加した者のうち、ホルモン剤や糖尿病薬を服用しておらず、がん、虚血性心疾患、脳卒中の既往がない者であること、さらに妊娠や授乳をしておらず月経周期が定期的な閉経前女性または閉経後の女性であることを条件とし、食事に関するアンケートに回答しなかった者、インスリンおよびグルコース測定に参加しなかった者は除外した。

食事摂取量は、169項目の食品および料理を半定量的に調査できる食物摂取頻度調査票（FFQ）を用いて評価した。身体活動は、過去1年間の各種の活動について週当たりの平均時間を調査し、代謝当量（METs-hours）を算出して評価した。日光曝露は、対面式のインタビューにより情報収集を行い、平日と週末に屋外で日光を浴びる時間数を調査した。また、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR

は血漿中のインスリンとグルコースの値を用いて算出した。

【結果】

低ビタミンD群 (25(OH)D < 20ng/mL) の女性は215名、高ビタミンD群 (25(OH)D ≥ 20ng/mL) の女性は191名であった。高ビタミンD群の中でもビタミンDが充足している状態である女性 (25(OH)D ≥ 30ng/mL) は30名のみであった。低ビタミンD群は高ビタミンD群と比較して空腹時血漿インスリン値とHOMA-IRが有意に高値を示した。血漿25(OH)Dは、年齢、季節、閉経状況、BMI、喫煙、アルコール摂取、身体活動、脂質及びカルシウム摂取で補正した後、血漿インスリン値、HOMA-IRと有意な逆相関がみられた。食事由来のビタミンD摂取量は、前述の共変量に加え日光曝露の時間で補正した後、HOMA-IRとの関連はみられなかった。また、低BMI、低脂質摂取、高カルシウム摂取の女性において、血漿25(OH)DとHOMA-IRの有意な逆相関がみられたが、交互作用項は統計的に有意ではなかった。

【考察】

血中の25(OH)Dとインスリン抵抗性の逆相関については、日本以外の健康な集団を用いた先行研究において観察されているが、本研究は日本人を対象とした数少ない研究のひとつである。ビタミンDがインスリン抵抗性を改善するメカニズムはいまだ明らかとなっていないが、ビタミンDによるインスリン受容体の発現刺激によりグルコース輸送に対するインスリン応答性が高まることが示されている。一方、食事由来のビタミンD摂取量については、HOMA-IRと関連がみられなかったが、この結果はいくつかの先行研究と一致していた。

また、層化解析では、脂質摂取量が少ない女性において、血漿25(OH)DとHOMA-IRは有意な逆相関がみられたが、脂質摂取量が多い女性では関連がみられなかった。有意な交互作用は認められなかったものの、脂質の摂取によりビタミンDの吸収が高まるといわれていることから、高脂質摂取は血漿ビタミンDとHOMA-IRの関連を減弱させる可能性がある。

【結論】

健康な日本人女性において、食事由来のビタミンDではなく血漿中のビタミンDが空腹時血漿インスリン値およびHOMA-IRと逆相関することが示された。

論文審査の結果の要旨

申請者 小多沙知は、健康な日本人女性において、血中ビタミンDを評価する指標である血漿25-ヒドロキシビタミンD (25(OH)D) およびビタミンD摂取量とインスリン抵抗性の関連について、様々な交絡因子を考慮した上で評価した。その結果、血中のビタミンDが空腹時血漿インスリン値およびインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRと逆相関することが示された。本研究の成果は、今後の疫学予防医学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Sachi Koda, Keiko Wada, Michiyo Yamakawa, Yuma Nakashima, Makoto Hayashi, Noriyuki Takeda, Keigo Yasuda, Chisato Nagata : Associations of plasma 25-hydroxy vitamin D and dietary vitamin D intake with insulin resistance in healthy Japanese women
Journal of Nutritional Science and Vitaminology 69, 46–52 (2023).