

肥満者の脂肪組織における ビタミンD代謝関連因子の発現

萩原 真

はじめに

ビタミンDはホルモン作用を有する脂溶性ビタミンの一種である。ビタミンDは非常に多くの遺伝子発現に関わっており、その機能は、カルシウムとリンの恒常性維持、免疫機能の調節、ガン予防、循環器疾患の予防などの多岐にわたる。近年、脂肪細胞は、ビタミンDを貯蔵し、血中ビタミンD濃度を調節している可能性や脂肪細胞中にビタミンD代謝関連因子が発現していることが報告されている。Wambergら¹⁾とJonasら²⁾は、脂肪細胞においてビタミンD代謝関連因子が発現していることに着目し、それらの解析を行った。本稿では、WambergらとJonasらの研究に基づき、肥満者の脂肪組織におけるビタミンD代謝関連因子の発現について紹介する。

ビタミンD代謝

ビタミンDは、ビタミンD2（エルゴカルシフェロール）とビタミンD3（コレカルシフェロール）の2つの化合物に大別される。ビタミンD2は、キノコ類に含まれるが、その他の多くの植物性食品には含有されておらず、ビタミンD3は、サケ、マグロ、サバなどの脂肪性の魚や魚類の肝臓、牛のレバー、バター、チーズ、卵黄などの動物性食品に多く含まれている。従って、ビタミンD2とビタミンD3ともに、食事から摂取することが可能である。また、ビタミンD3は、食事から摂取するもの他に、生体内における合成経路が存在することから、体内で合成することが可能なビタミンである。なお、ビタミンD1は、ビタミンD2を主成分とする混合物に間違っつけられた名前であって、現在は用いられていない。

図1に、ヒトにおけるビタミンD代謝を示した。まず、皮膚で紫外線の作用によって7-デヒドロコレステロールからビタミンD3が合成され、ビタミンD3はビタミンD結合タンパク質と結合し、肝臓へと輸送される。次に、主に肝臓でコレカルシフェロールの一部が酸化還元酵素で

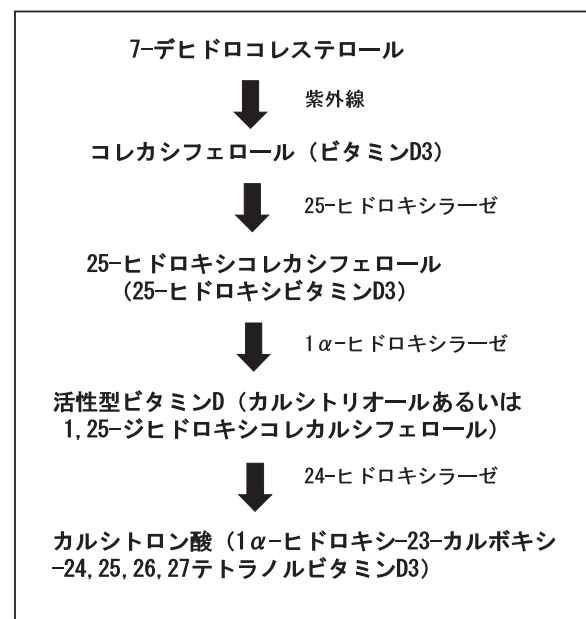


図1 ヒトにおけるビタミンD代謝

ある25-ヒドロキシラーゼの作用によってヒドロキシ化（ヒドロキシル基-OHが付加する反応）され、25-ヒドロキシコレカルシフェロール（25-ヒドロキシビタミンD³⁾が合成される。

肝臓で合成された25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、主に腎臓で25-ヒドロキシコレカルシフェロールが1 α -ヒドロキシラーゼの作用によってヒドロキシ化され、活性型ビタミンD（カルシトリオールあるいは1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール）になる。活性型とは、特定の因子が細胞内で機能を発揮する状態になることであり、活性型ビタミンDは、小腸でのカルシウムの吸収を促進させ、骨量の減少を抑えるなどの機能が知られている。

血中の活性型ビタミンD濃度が高くなると24-ヒドロキシラーゼの作用によって、活性型ビタミンDは不活性物質のカルシトロン酸（1 α -ヒドロキシ-23-カルボキシ-24,25,26,27-テトラノルビタミンD³⁾）に分解される。近年、25-ヒドロキシラーゼは肝臓だけではなく、様々な組織にも発現していることが報告されており³⁾、また、1 α -ヒドロキシラーゼは腎臓だけではなく、他の組織にも発現していることが報告されている⁴⁾。

はぎわら まこと

〒950-8680 新潟県新潟市東区海老ヶ瀬471
新潟県立大学 人間生活学部 健康栄養学科
hagimako@unii.ac.jp

脂肪細胞におけるビタミンD

脂肪細胞は、細胞質内に脂肪滴を有する細胞であり、脂肪の合成や分解ならびに貯蔵を担うが、ビタミンDを貯蔵する重要な細胞でもある。脂肪細胞は、ビタミンDが不足すると、必要に応じてビタミンDを放出し、血中ビタミンD濃度を調節しているものと考えられている⁵⁾。

25-ヒドロキシラーゼと1 α -ヒドロキシラーゼは、脂肪組織中にも発現していることから、脂肪細胞は貯蔵しているビタミンDを活性型ビタミンDに変換できる可能性を示唆している。また、脂肪組織中には、核内受容体であるビタミンD受容体(VDR)も発現している⁵⁾。核内受容体とは、細胞の核に存在する受容体であり、VDRは活性型ビタミンDと結合し、遺伝子発現を調節するタンパク質である。脂肪組織にVDRが発現していることより、脂肪組織は単にビタミンDを貯蔵するだけではなく、オートクライン/パラクラインによって、脂肪細胞自体がビタミンDによる遺伝子の発現制御を受けるものと考えられる(オートクラインとは、細胞から分泌された因子が分泌した細胞自身に作用することであり、また、パラクラインとは、細胞から分泌された因子が比較的近くの細胞に直接的に拡散することなどで作用することである)。

肥満者における炎症とビタミンD

肥満者は、やせ型の人と比べて、内臓脂肪における炎症性サイトカインの発現が過剰になっている。炎症性サイトカインとは、生体内において、様々な炎症反応を引き起こすタンパク質であり、細胞から分泌される。肥満者は、血液中にTNF α やIL-6などの炎症性サイトカインが多量に分泌されるため、骨粗しょう症、ガンなどの生活習慣病のリスクが高い。肥満者にビタミンDを投与することによって、炎症性サイトカインの発現が抑制され、それらの病気のリスクが下がることが報告されている⁶⁾。従って、ビタミンDには抗炎症作用があるものとされている。興味深いことに、多くの疫学的な調査で、肥満者は血中ビタミンD濃度が慢性的に低下していることが報告されている⁷⁾。肥満者においては、血中ビタミンD濃度の低下が炎症を促進し、生活習慣病の発症リスクを上昇させている可能性がある。

肥満者における脂肪組織のビタミンD代謝関連因子

Wambergらは、体重とビタミンD濃度の関連性を明らかにするために、やせ型女性と肥満型女性から採血し、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度を解析した。なお、「低ビタミンD」と判定される基準値について、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度50nmol/L以下あるいは

75nmol/L以下とする場合が多く、Wambergらは血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が50nmol/L以下を低ビタミンDと定義している。その結果、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が50nmol/L以下の被験者はやせ型女性で45%、肥満型女性では90%であり、肥満型女性の大部分でビタミンDが不足していた。また、血漿中の25-ヒドロキシビタミンD濃度と体重と身長の関係から算出されるボディマス指数(BMI)には負の相関が認められた。

Wambergらが、やせ型女性と肥満型女性における内臓脂肪組織と皮下脂肪組織中の活性型ビタミンD合成に関与する25-ヒドロキシラーゼ(CYP2R1、CYP2J2、CYP27A1、CYP3A4)と1 α -ヒドロキシラーゼ(CYP27B1)、活性型ビタミンDの分解を促進する24-ヒドロキシラーゼ(CYP24A1)について解析したところ、やせ型女性と肥満型女性ともに内臓脂肪と皮下脂肪の両方で25-ヒドロキシラーゼ(CYP2R1、CYP2J2、CYP27A1)、1 α -ヒドロキシラーゼ(CYP27B1)、24-ヒドロキシラーゼ(CYP24A1)が発現していたが、25-ヒドロキシラーゼ(CYP3A4)の発現は検出限界以下であった。また、皮下脂肪において、肥満型女性と比較して、やせ型女性では25-ヒドロキシラーゼ(CYP2J2)が約3倍、1 α -ヒドロキシラーゼ(CYP27B1)が約2倍高く発現していた。このことについて、筆者は興味深く感じており、肥満型女性の皮下脂肪と比較して、やせ型女性の皮下脂肪組織中では、活性型ビタミンDの産生が亢進している可能性があると考えている。

また、やせ型女性の内臓脂肪と比較して、肥満型女性の内臓脂肪ではビタミンD受容体(VDR)の発現量は約1.3倍高かった。血中の25-ヒドロキシビタミンD濃度が低下するとVDRの発現が高まるとの報告があることから⁸⁾、肥満型女性では血中のビタミンD濃度の低下によって、内臓脂肪におけるVDRの発現量が高まった可能性が考えられる。

Jonasらの報告では、普通体重の人と比較して、肥満者は、内臓脂肪と皮下脂肪における1 α -ヒドロキシラーゼ(CYP27B1)の発現量は有意に低下し、VDRの発現量は有意に上昇していたが、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度は、普通体重では平均値が41.48nmol/l、肥満者は平均値が39.65nmol/lで有意な差はなく、両グループともに50nmol/l以下のため平均値がビタミンD不足の範囲であった。

一方、Wambergらは、血中の25-ヒドロキシビタミンD濃度が低下するとCYP27B1の発現は低下し、VDRの発現が高まるとの主張をしている。この違いについての原因は不明であるが、これまでの報告では、普通体重の

人は、肥満者と比較して、ビタミンDが高い傾向にある場合が多いので⁷⁾、Jonasらは、被験者の選抜方法について、ビタミンDの摂取量が低すぎないかなど検討しなおす必要がある。

肥満者における脂肪組織のビタミンD受容体 (VDR) とマイクロRNA

Jonasらは、ビタミンD受容体 (VDR) の発現を抑制することが知られている3種類のマイクロRNA (miR-125a-5p、miR-125b-5p、miR214-3p) の発現量を解析した。マイクロRNA (miRNA) とは、小さな一本鎖RNA (18塩基から25塩基程度のもが多いが、30塩基前後のものもある) であり、マイクロRNAはタンパク質をコードしないDNA領域から転写されるRNAであるため、タンパク質に翻訳されないノンコーディングRNAに分類される。マイクロRNAは、塩基配列相補性を示すメッセンジャーRNA (mRNA) を標的として、メッセンジャーRNAの分解を導くか、あるいは翻訳を抑制することによって、タンパク質の産生を阻害する。

Jonasらは、肥満者における内臓脂肪と皮下脂肪に限定して解析している。Jonasらの結果では、肥満者における内臓脂肪と皮下脂肪におけるVDRとマイクロRNA (miR-125a-5p、miR-125b-5p、miR214-3p) の発現量には負の相関性が認められた。これらのことより、内臓脂肪においては、マイクロRNA (miR-125a-5p、miR-125b-5p、miR214-3p) によって、VDRの発現が制御されている可能性が示唆された。一方、皮下脂肪においては、VDRとマイクロRNA (miR-125a-5p、miR-125b-5p、miR214-3p) の発現量に相関は認められなかった。内臓脂肪と皮下脂肪におけるこの違いは、細胞によってマイクロRNAの発現メカニズムが異なっている可能性などが考えられるが、詳細については不明である。

減量による血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度とビタミンD代謝関連因子

Wambergらは、肥満者に対する減量が血漿25-ヒドロキシビタミンD濃度と脂肪細胞におけるビタミンD代謝関連因子の発現にどのような影響を及ぼすか検討するために、9人の肥満型男性と8人の肥満型の女性に1日あたり8 μ gのビタミンDを含む低カロリー食を8週間摂取させ、その後4週間体重を維持した後、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度と脂肪細胞におけるビタミンD関連因子の発現量について解析した。その結果、体重の減少率と血漿中の25-ヒドロキシビタミンD濃度には正の相関が認められ、BMIと血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度には負の相関が認められた。また、実験開始前と比

較して脂肪細胞における25-ヒドロキシラーゼ (CYP24A1) の発現量は7割ほど上昇していた。血漿中ビタミンD濃度が上昇するとCYP24A1の発現が上昇し、ビタミンDを分解することによって血中ビタミンD濃度が上昇しすぎないように調節する機構が知られており、体重減少による血中ビタミンD濃度の上昇により、脂肪細胞におけるCYP24A1の発現が上昇したものと考えられる。

一方、Jonasらの解析では、普通体重の人と比較して、肥満者は、CYP24A1の発現量に差はなかった。この実験ではビタミンDを含む低カロリー食を摂取させたWambergらの報告とは異なり、普通体重と肥満者を比較しただけであり、結果の違いは、試験方法の違いによるものであることが考えられた。

やせ型における脂肪組織中のビタミンD代謝関連因子

さらに、Wambergらは、やせ型女性から間質血管細胞群と成熟脂肪細胞 (正常脂肪細胞) を採取し、ビタミンD代謝関連因子の発現パターンについて解析した。間質血管細胞群とは、脂肪組織をコラゲナーゼなどの酵素で処理し、遠心分離することにより得られる細胞で、脂肪前駆細胞、上皮細胞、免疫細胞、繊維芽細胞などを含んでいる。また、成熟脂肪細胞とは、脂肪細胞へ脂肪酸の輸送を促す転写因子であるPPAR γ などによって、脂肪前駆細胞が刺激されることによって成熟した脂肪細胞で、形態学的には、中性脂肪 (トリグリセリド) やコレステロールなどの脂質を貯蔵する細胞小器官である脂肪滴の巨大化が観察される。

ビタミンD代謝関連因子の発現を解析した結果、ビタミンD受容体 (VDR)、活性型ビタミンD合成に関与する25-ヒドロキシラーゼ (CYP2R1、CYP2J2、CYP24A1) の発現量は、間質血管細胞群と成熟脂肪細胞との間で有意差はなかったが、成熟脂肪細胞と比較して、間質血管細胞群で25-ヒドロキシラーゼ (CYP27A1) の発現量が2.7倍、25-ヒドロキシラーゼ (CYP27B1) の発現量は1.2倍高かった。筆者は、間質血管細胞群において、CYP27A1とCYP27B1の発現が高まっていることを興味深く感じており、脂肪前駆細胞を含む間質血管細胞群で、活性型ビタミンDの産生が高まっている可能性があると考えている。しかし、間質血管細胞群には、様々な細胞が含まれているため、脂肪前駆細胞のみを取り出すなどして詳細に検討をしていく必要がある。

Jonasらの報告では、肥満者の内臓脂肪におけるビタミンD受容体 (VDR) や炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、IL-8) の発現量について解析している。内臓脂肪におけるVDRの発現量とIL-1 β 、IL-6、IL-8の発現量

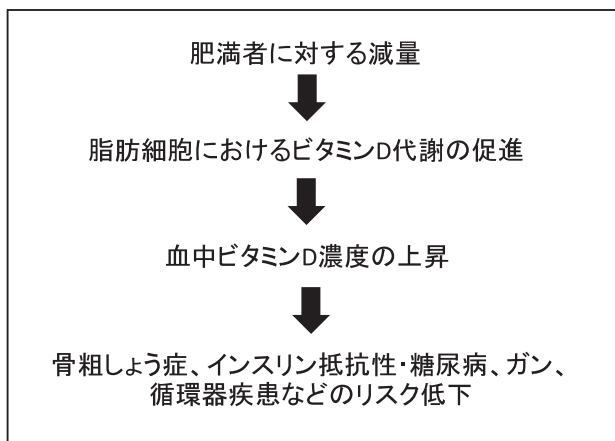


図2 肥満の改善は、脂肪組織におけるビタミンD代謝を促進し、様々な疾患のリスクを低下させる仮説

はいずれも正の相関性を示した。一方、皮下脂肪では、VDRとIL-1 β の発現量には相関が認められなかったものの、VDRの発現量とIL-6、IL-8の発現量は正の相関性が認められた。この報告では、普通体重の被験者におけるVDRの発現量やIL-1 β 、IL-6、IL-8の発現量のデータを示していないが、肥満者における脂肪細胞では、VDRの発現量と炎症は関連がありそうである。

おわりに—今後の課題

本稿では、肥満者の脂肪細胞におけるビタミンD代謝関連因子の発現について紹介した。今後の課題を挙げておく。

脂肪細胞で合成された活性型ビタミンDが脂肪細胞周辺域のみに影響するのか、それとも全身に影響するのかなど、体にどの程度影響を及ぼすのか興味深いところである。今後、肥満者に対する減量が血中ビタミンD濃度を上昇させるメカニズムについて、他の組織との関連性を踏まえながら検討することが必要であると考えられる。

肥満者に対する減量は、骨粗しょう症、インスリン抵抗性・糖尿病、ガン、循環器疾患などの様々な病気のリスクを下げる事が知られている。肥満者が適正な体重にまで減量しそれを維持していくことは、体内でのビタミンD量を増やす観点からも重要であろう。Jonasらの報告では、普通体重と肥満者の被験者の両方がビタミンD不足であったことから、普通体重の被験者の選抜方法について、ビタミンDの摂取量などを考慮し検討しなおす必要があるが、この論文における肥満者も、減量することによって、脂肪細胞におけるビタミンD代謝が改善され、さらには炎症が抑制される可能性が十分にある。肥満者に対する減量が生活習慣病のリスクを下げる理由の一つに、脂肪細胞におけるビタミンD代謝が促進し、ビタミンD不足の改善に寄与している可能性が考えら

れ(図2)、研究の進展が期待される。

Jonasらは、肥満者におけるビタミンD受容体(VDR)の発現量と炎症関連因子の発現量の関連性やマイクロRNAによるVDRの発現制御の可能性を示唆している。これらの詳細なメカニズムについて、今後の研究によって明らかにされることを望む。

文献

- 1) Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue -- the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)* . 2013; 37: 651-7.
- 2) Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, et al. Vitamin D Receptor Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Individuals is Regulated by miRNA and Correlates with the Pro-Inflammatory Cytokine Level. *Int J Mol Sci*. 2019; 20.
- 3) Zhu J, DeLuca HF. Vitamin D 25-hydroxylase - Four decades of searching, are we there yet? *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523: 30-6.
- 4) Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d (3) -1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 888-94.
- 5) Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 165: 369-81.
- 6) Mutt SJ, Hypponen E, Saarnio J, et al. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Front Physiol*. 2014; 5: 228.
- 7) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911-30.
- 8) Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 325-49.