

3 ビタミンDの代謝と生理作用

POINT

- ビタミンDは、肝臓でCYP2R1により25OHDに代謝され、次いで腎臓でCYP27B1により $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ に代謝される。
- 血中25OHD濃度は、ビタミンD栄養状態を反映する指標となり、血中 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度はカルシウム・骨代謝異常を反映する指標となる。
- $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ は、標的組織に移行し、細胞核内に存在するビタミンD受容体(VDR)との結合を介して遺伝子発現を転写レベルで制御する。
- $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ は、標的組織の細胞内でCYP24A1により側鎖のC-23酸化経路またはC-24酸化経路により不活性代謝物へ変換される。
- ビタミンDは、小腸、腎臓、骨に対するカルシウム作用のみならずホルモン産生調節、感染防御、免疫調節などカルシウムを介さない生理作用を示す。

はじめに

ビタミンD(D)は、魚やきのこ類などに含まれており、また、日照を浴びると皮膚でプロビタミンD(プロD)から生成する。したがって、Dは必須栄養素ビタミンの名を冠しているものの、体で産生される生理活性物質である。しかし、皮膚でのD産生量は日照量、皮膚メラニン含量、UVケア化粧品の使用などによって大きく左右されるので、食物から必要量を摂取することが望ましい。このため、Dの食事摂取基準が設定されている。

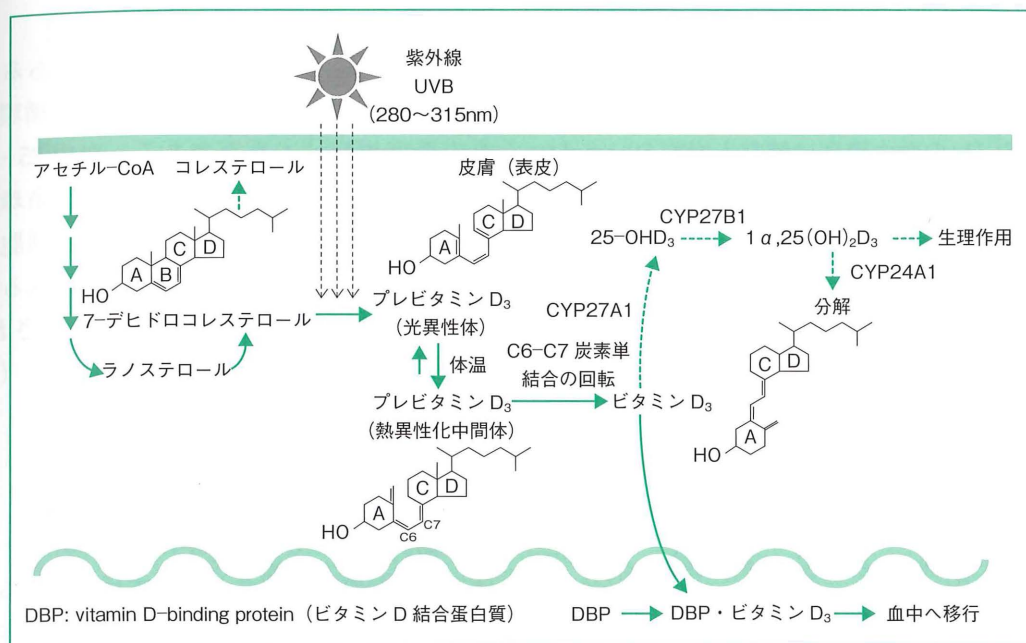
Dは、肝臓および腎臓で代謝され $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD($1\alpha, 25\text{-D}$)に変換される。 $1\alpha, 25\text{-D}$ は、細胞核内に存在するD受容体(VDR)と結合し、D依存性蛋白質の遺伝子発現を誘導する。VDRにはさまざまな遺伝子多型が存在するが、D作用の表現型となるVDRは1種類のみであり、

これがほぼ全身の組織・細胞で発現している。このため、Dはカルシウム(Ca)・骨代謝のみならずホルモン産生・分泌、免疫・感染防御など幅広い生命反応に関与すると考えられている。

I. ビタミンDの構造的特徴と供給源

ビタミン学において、Dとは「5,7-ジェンステロール骨格を有するプロDの紫外線照射によって生成するすべての抗くる病活性を有する化合物」と定義される。天然には、環構造が共通で側鎖構造のみが異なる $\text{D}_2 \sim \text{D}_7$ が存在する。これらのうち、ヒトにおいて栄養学的に重要なものは D_2 と D_3 のみである。両者は分子量、代謝様式、生理作用がほぼ等しいため、通常、総称名「D」が用いられる。

プロ D_2 (エルゴステロール)は酵母やシイタケなどの菌類が産生するものであり、一

図 1-3-1 皮膚におけるビタミン D₃ の合成

方、プロ D₃ (7-デヒドロコレステロール) はコレステロール合成経路の最終中間体である。いずれのプロ D も紫外線によりステロール骨格の B 環が開裂しプレビタミン D (プレ D) となり、次いで熱エネルギーによって C6-C7 単結合で A 環が回転し D が生成する。プロ D からプレ D を経て D が生成するまでの光開環反応と熱異性化反応は純粋な化学反応であり、酵素は一切関与しない。

皮膚で生成した D₃ は D 結合蛋白質 (vitamin D-binding protein ; DBP) と結合し、血中へ移行する。また D₃ の一部は 1 α , 25-D₃ に代謝され、生理作用を発揮し、その後、速やかに分解される (図 1-3-1)。なお、本稿では D₃ を中心に論述する。

II. ビタミン D 代謝とその調節機構

1. 肝臓における代謝

D₃ は、まず肝臓で 25-ヒドロキシビタミン D₃ (25-D₃) に代謝される。ヒトでは、お

もに CYP2R1 と CYP27A1 がこの反応を担う。前者はミクロソーム酵素であり、生理的濃度の D₃ を基質とする。一方、後者はミトコンドリア酵素であり、薬理的濃度の D₃ を基質とする¹⁾。CYP2R1 遺伝子の変異でくる病が発症すること、また、CYP27A1 遺伝子の欠損で脳髄黄色腫症 (CTX) が発症するものの²⁾、目立った骨形成異常はみられなかったとの報告がある。これらの知見から、CYP2R1 のほうが生理的に重要であると考えられている³⁾。

肝ミクロソームにおける 25 位水酸化反応は、薬剤による影響をほとんど受けず、加齢による変化も少ない。また、肝臓で合成された 25-D₃ はその大部分が血中に移行し循環する。25-D₃ の血中濃度は健常人で約 50 nmol/L、血中半減期は約 30 日である。このため、血中 25-D₃ 濃度は比較的長期間にわたる D 栄養状態を反映する。血中 25-D₃ は、血中 Ca 濃度が正常より低い場合に CYP27B1 (ミトコンドリア酵素) により 1 α ,

25-D₃に代謝され、正常またはそれ以上になるとCYP24A1（ミトコンドリア酵素）により24R, 25-D₃に代謝される（図1-3-2）。1 α , 25-D₃の血中濃度は健常人で約60 pmol/L、血中半減期は約1日である。

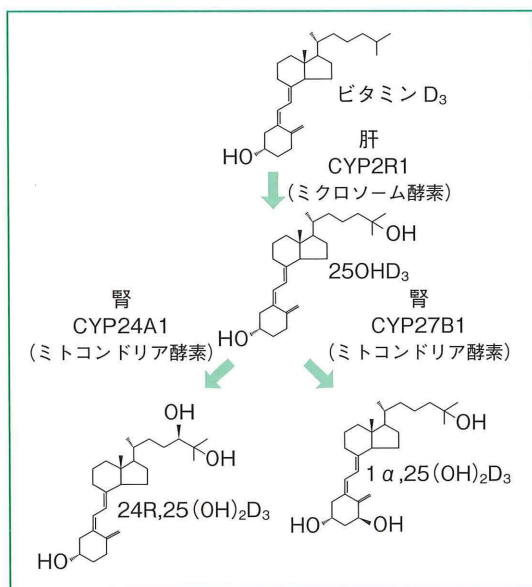


図1-3-2 肝臓および腎臓におけるビタミンD代謝

2. 腎臓における代謝

腎臓は、25-D₃を代謝的に活性化あるいは不活性化するのみならず、その体内循環と血中濃度維持にも重要である。血中25-D₃の一部は、DBPとの複合体の形で腎糸球体から絶えず濾過され、腎近位尿細管細胞でmegalinとcubulinを介して再吸収される⁴⁾。その後、DBPはライソゾームで分解され、遊離した25-D₃は血中を再び循環する（図1-3-3）。

3. 標的細胞における代謝

標的細胞で、CYP24A1により1 α , 25-D₃は二つの経路で代謝される。主反応であるC-24酸化経路では、側鎖の24位水酸化体からカルボン酸体までの6種の代謝物が生成する。副反応のC-23酸化経路では、側鎖の23位水酸化体からラクトン体までの4種の代謝物が生成する⁵⁾。C-24酸化経路の代謝物はいずれも不活性であるが、C-23酸化経路で生成するラクトン体は骨形成促進作用を示す（図1-3-4）。

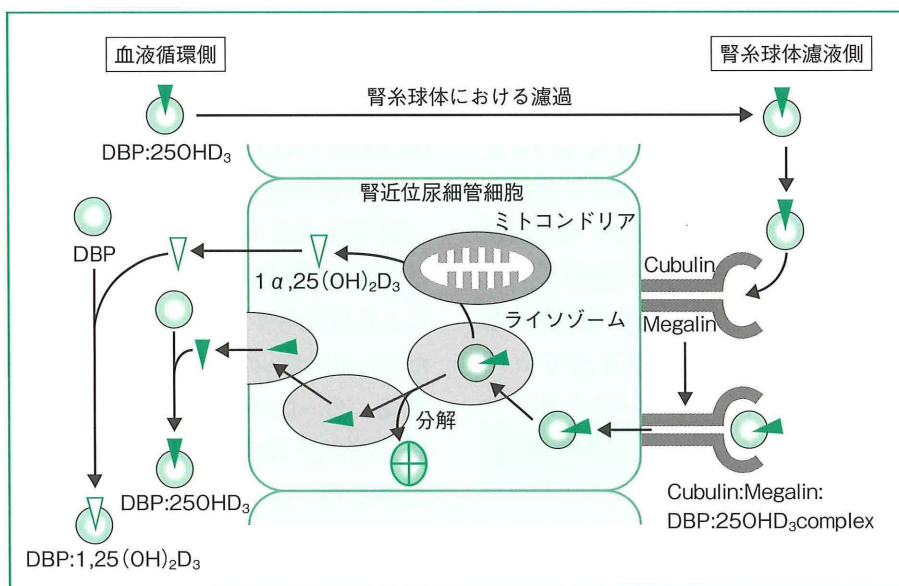


図1-3-3 腎臓における25OH-D₃の循環と1 α , 25(OH)₂D₃産生

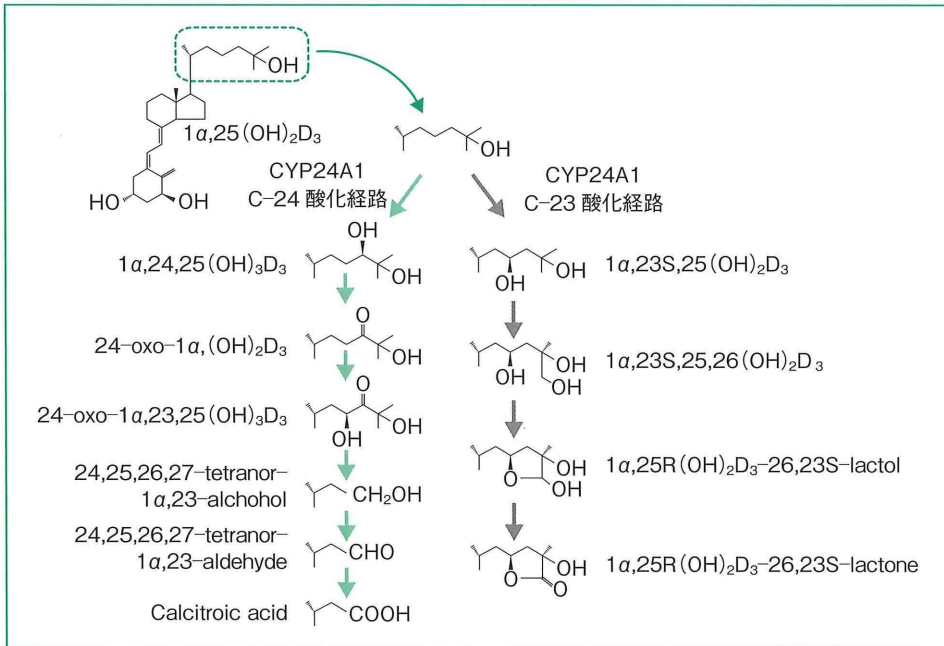
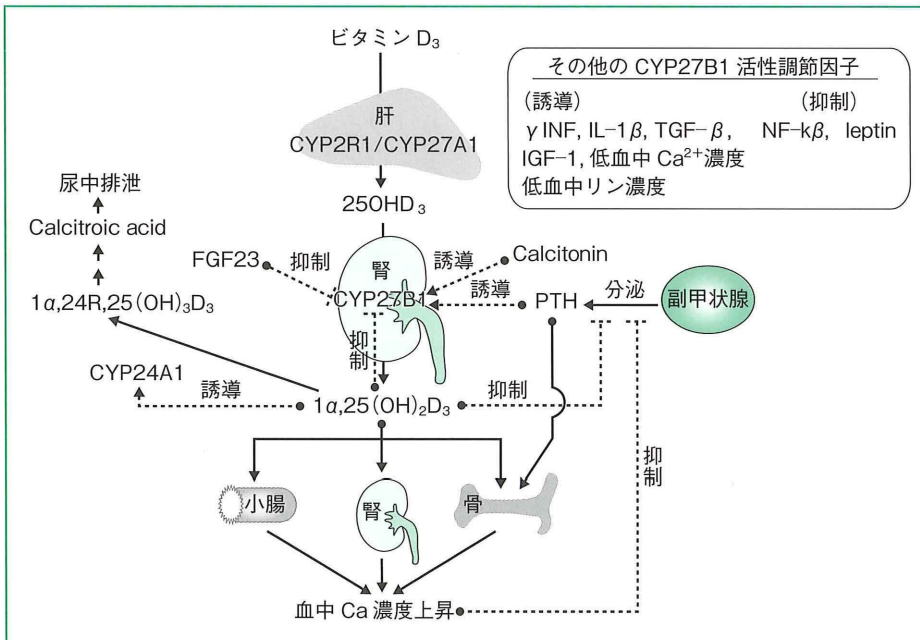
図 1-3-4 標的細胞における $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の異化代謝

図 1-3-5 ビタミンD代謝とその調節機構

4. ビタミンD代謝調節におけるPTHの役割

D代謝は、体内のCa恒常性維持機構を介

して巧妙に調節されている。腎のCYP27B1は、副甲状腺ホルモン(PTH)の刺激により遺伝子発現が誘導される⁶⁾。また、生理的

な血中 Ca 濃度ではカルシトニンが PTH と同様の役割を果たす^{7),8)}。一方, $1\alpha, 25\text{-D}_3$ 産生が高まり, 血中 Ca 濃度が上昇してくると, PTH 分泌は抑制され, $1\alpha, 25\text{-D}_3$ 産生も低下する。また, $1\alpha, 25\text{-D}_3$ は CYP27B1 の遺伝子発現を直接抑制し^{9),10)}, CYP24A1 の遺伝子発現を誘導して $1\alpha, 25\text{-D}_3$ を不活化・排泄の方向へ導く¹¹⁾。

高リン酸血症に晒された骨では FGF23 が高発現し, 血中 FGF23 濃度が上昇する。FGF23 は, 腎において α Klotho との二量体を形成し, FGF 受容体を介して CYP27B1 の遺伝子発現を抑制し, CYP24A1 の遺伝子発現を亢進させる¹²⁾。生理的条件下での FGF23 による D 代謝調節機構については十分に解明されていない (図 1-3-5)。

疫学研究で, 25-D_3 と PTH の血中濃度の間に有意な負の相関が認められている。D 栄養の低下が PTH 分泌を亢進させ, 骨密度低下と骨脆弱化から骨折リスクが高まることを示唆するものであるが, 血中 25-D_3 と PTH 濃度が負の相関を示す理由については明らかでない。

Ⅲ. ビタミン D の生理作用と作用メカニズム

ほぼ全身の組織・細胞に VDR が存在し, $1\alpha, 25\text{-D}_3$ によってさまざまな遺伝子の発現が変動することから, $1\alpha, 25\text{-D}_3$ は多様な生理作用を有すると考えられる。 $1\alpha, 25\text{-D}_3$ のおもな生理作用は, 小腸, 腎臓, 骨における Ca 代謝調節である。一方, $1\alpha, 25\text{-D}_3$ は腫瘍細胞の増殖・分化, ホルモン産生・分泌¹³⁾, 免疫・感染防御^{14),15)} など Ca 代謝を介さない作用を有する (図 1-3-6)。

$1\alpha, 25\text{-D}_3$ は, 転写レベルで遺伝子発現を調節する。すなわち, 標的細胞で $1\alpha, 25\text{-D}_3$ は VDR と結合し, さらにレチノイド X 受容体 (RXR) とヘテロ二量体を形成する。これが染色体 DNA 上の D 応答配列 (VDRE) へ結合すると, ヒストン蛋白修飾酵素複合体やコアクチベーター複合体がリクルートされ, プロモーター上で RNA への転写が開始され, D 依存性蛋白質が合成される。この D 依存的な転写調節には正と負の制御があり, 大部分の D 依存性蛋白質は正の制御を

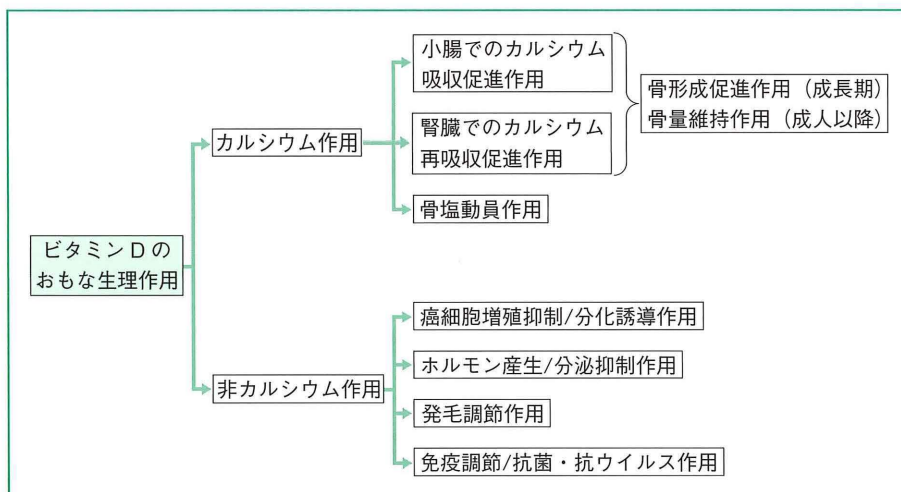


図 1-3-6 ビタミン D のおもな生理作用

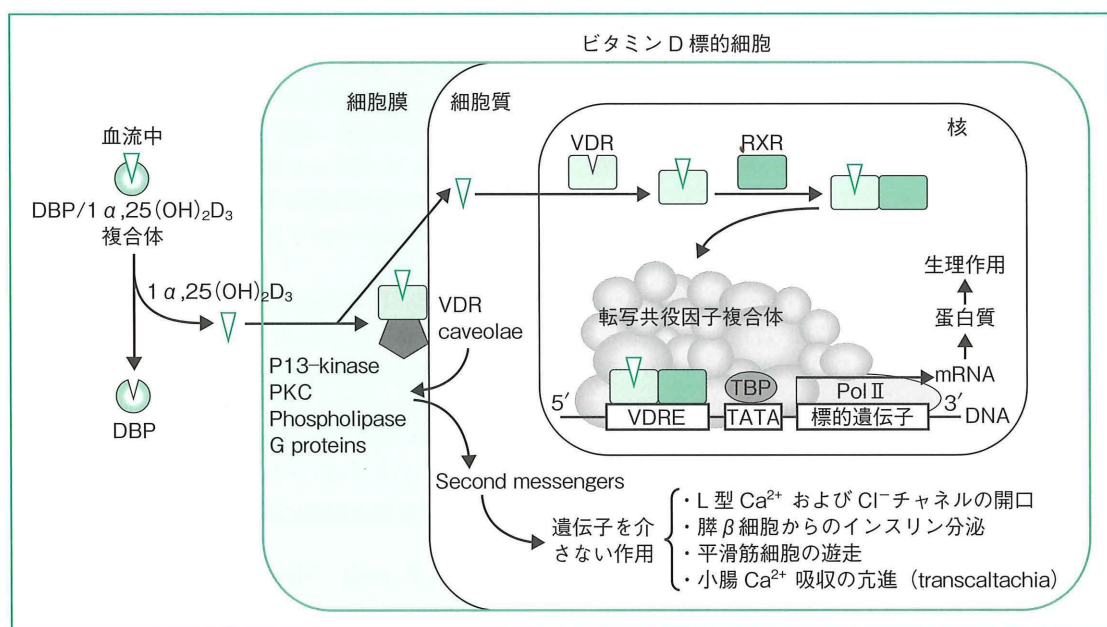


図1-3-7 ビタミンD作用の発現機構

$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$: $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D_3
 VDR: ビタミン D 受容体
 RXR: レチノイド X 受容体
 VDRE: ビタミン D 応答配列
 TATA: 転写開始点上流の TATAAA 類似塩基配列
 P13-kinase: フォスファチジルイノシトール 3-キナーゼ

DBP: ビタミン D 結合蛋白質
 PKC: プロテイン C キナーゼ
 G proteins: G 蛋白質
 TBP: TATA-box 結合蛋白質
 pol II: RNA ポリメラーゼ II

受ける¹⁶⁾ (図 1-3-7)。

最近、ヒストン DNA のメチル化やヒストン蛋白質のメチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化などの構造修飾を介した染色体構造変化を伴う遺伝子発現調節（エピゲノム制御）が次第に明らかになってきた¹⁷⁾。また、 $1\alpha, 25\text{-D}_3$ によって早期に誘導される反応として、L 型 Ca^{2+} および Cl^- チャンネルの開閉、膵 β 細胞からのインスリン分泌、平滑筋細胞の遊走、小腸 Ca^{2+} 吸収の亢進などがある。これらの反応は細胞膜成分である caveolae や P13-kinase, PKC, phospholipase, G 蛋白などの second messengers を介して起こるにもかかわらず、VDR の存在が必須である¹⁸⁾。Non-genomic action と呼ばれるこれらの反応の詳細については、その生理的意義も含めて不明な点が多い。

おわりに

D は、タラ肝油に含まれる抗くる病活性を有する栄養因子（ビタミン）として発見されたが、肝臓および腎臓で代謝的に活性化され、標的細胞に運ばれ特異的受容体と結合し、遺伝子発現を誘導することから、ステロイドホルモンの一つと見做することができる。D の Ca 作用についてはその全貌が解明されつつあるが、非 Ca 作用についてはその生理的意義も含めて今後の解明が待たれる。

文献

- 1) Jones G, Prosser D: Chapter 3: The activating enzymes of vitamin D metabolism (25- and 1α -hydroxylases). Feldman D, Pike JW, Adams JS (eds): Vitamin D. 3rd ed. 2011,

- 23-42, Academic Press, Tokyo
- 2) Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, et al : Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 7779-7783
- 3) Chen JB, Levine MA, Bell NH, et al : Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 7711-7715
- 4) Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al : An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid hormone 25(OH) vitamin D-3. *Cell* 1999 ; 96 : 507-515
- 5) 榑 利之 : 2. ビタミン D 2,3 吸収, 代謝と体内輸送. 日本ビタミン学会 編 : ビタミン総合事典. 2010, 51-54, 朝倉書店, 東京
- 6) Gray RW, Omdahl JL, Ghazarian JG, et al : 25-Hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase. Subcellular location and properties. *J Biol Chem* 1972 ; 247 : 7528-7532
- 7) Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K, et al : Calcitonin selectively stimulates 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in the proximal straight tubule of the rat kidney. *Nature* 1981 ; 291 : 327-329
- 8) Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, et al : Calcitonin is a major regulator for the expression of renal 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 8253-8258
- 9) Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, et al : The promoter of the human 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene confers positive and negative responsiveness to PTH, calcitonin, and 1 α , 25(OH)₂D₃. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 249 : 11-16
- 10) Kim M-S, Kondo T, Takada I, et al : 1 α , 25(OH)₂D₃-induced DNA methylation suppresses the human CYP27B1 gene. *Molec Cell Endocr* 2007 ; 265-266 : 168-173
- 11) Tanaka Y, DeLuca HF : Stimulation of 24,25-dihydroxyvitamin D₃ production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Science* 1974 ; 183 : 1198-1200
- 12) Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al : FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 429-435
- 13) Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al : Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 2009 ; 209 : 823-825
- 14) Baeke F, et al : Vitamin D : modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* 2010 ; 10 : 1-15
- 15) Liu PT, Stenger S, Wenzel L, et al : Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006 ; 311 : 1770-1773
- 16) Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al : Chapter 8 : Nuclear vitamin D receptor : Natural ligands, molecular structure-function, and transcriptional control of vital genes. Feldman D, Pike JW, Adams JS (eds) : Vitamin D. 3rd ed. 2011, 137-170, Academic Press, Tokyo
- 17) 加藤茂明 : ビタミン D のエピゲノム制御を介した分子作用メカニズム. 腎と骨代謝 2011 ; 25 : 191-198
- 18) 岡野登志夫, 中川公恵 : ビタミン D による non-genomic action. 西澤良記 編 : ビタミン D と腎. 2010, 65-70, 医薬ジャーナル社, 大阪

(岡野登志夫)