

## 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(OH)<sub>2</sub>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(OH)<sub>2</sub>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(OH)<sub>2</sub>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(OH)<sub>2</sub>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、体で產生される生理活性物質である。しかし、皮膚でのD产生量は日照量、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。

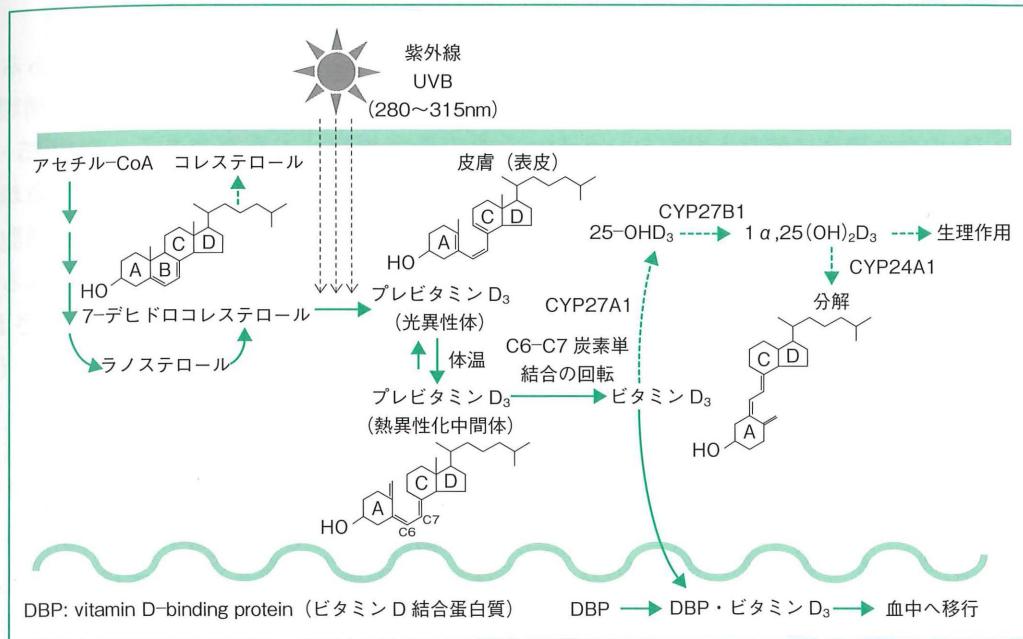
Dは、肝臓および腎臓で代謝され $1\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD( $1\alpha$ , 25-D)に変換される。 $1\alpha$ , 25-Dは、細胞核内に存在するD受容体(VDR)と結合し、D依存性蛋白質の遺伝子発現を誘導する。VDRにはさまざまな遺伝子多型が存在するが、D作用の表現型となるVDRは1種類のみであり、

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-ジエ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D<sub>2</sub>～D<sub>7</sub>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<sub>2</sub>とD<sub>3</sub>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<sub>2</sub>(エルゴステロール)は酵母やシイタケなどの菌類が产生するものであり、一

図 1-3-1 皮膚におけるビタミンD<sub>3</sub>の合成

方、プロD<sub>3</sub>(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D<sub>3</sub>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D<sub>3</sub>の一部は1 $\alpha$ ,25-D<sub>3</sub>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D<sub>3</sub>を中心に論述する。

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D<sub>3</sub>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D<sub>3</sub>を基質とする<sup>1)</sup>。CYP2R1遺伝子の変異でくる病が発症すること、また、CYP27A1遺伝子の欠損で脳膜黄色腫症(CTX)が発症するものの<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。

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-D<sub>3</sub>はその大部分が血中に移行し循環する。25-D<sub>3</sub>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-D<sub>3</sub>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-D<sub>3</sub>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 $\alpha$ ,

## II. ビタミンD代謝とその調節機構

### 1. 肝臓における代謝

D<sub>3</sub>は、まず肝臓で25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(25-D<sub>3</sub>)に代謝される。ヒトでは、お

25-D<sub>3</sub>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-D<sub>3</sub>に代謝される（図1-3-2）。1 $\alpha$ , 25-D<sub>3</sub>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。

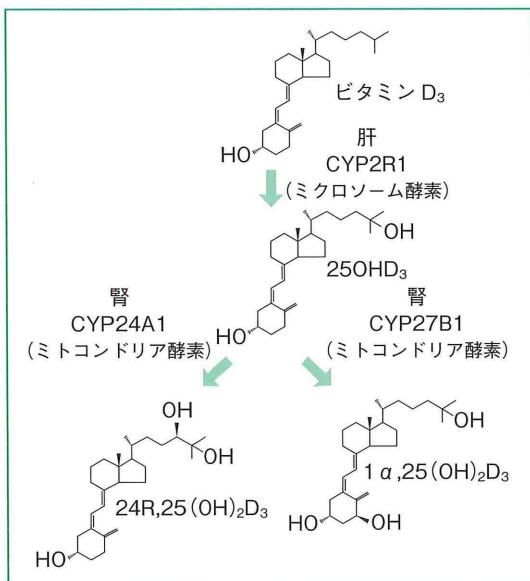


図1-3-2 肝臓および腎臓におけるビタミンD代謝

## 2. 腎臓における代謝

腎臓は、25-D<sub>3</sub>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-D<sub>3</sub>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<sup>4)</sup>。その後、DBPはライソゾームで分解され、遊離した25-D<sub>3</sub>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 $\alpha$ , 25-D<sub>3</sub>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<sup>5)</sup>。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）。

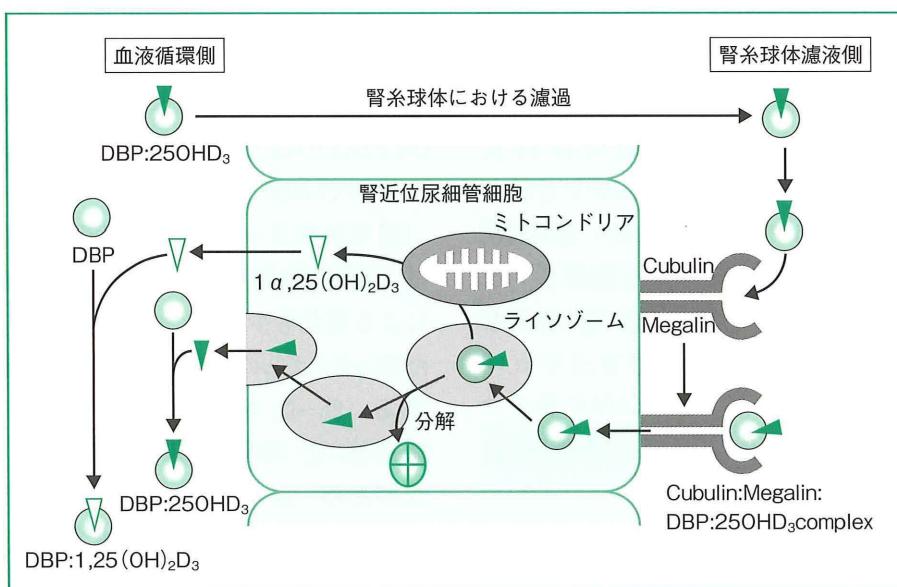


図1-3-3 腎臓における25(OH)D<sub>3</sub>の循環と1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>産生

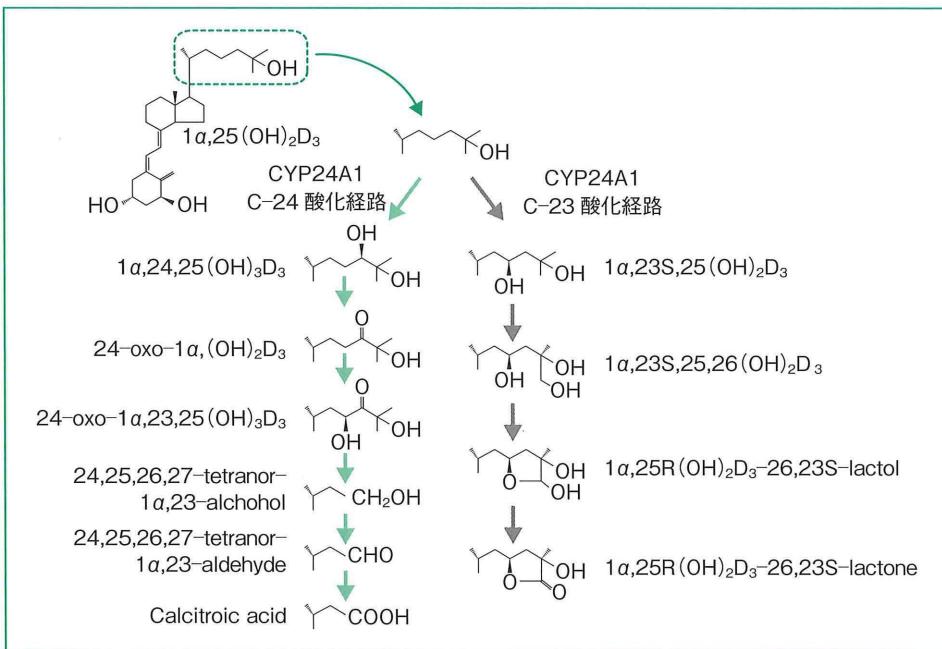
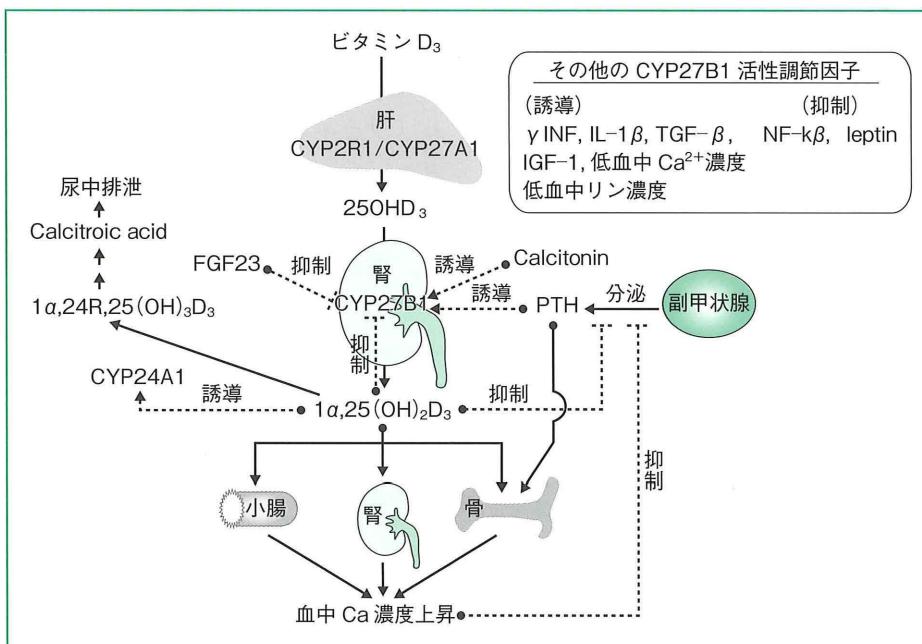
図 1-3-4 標的細胞における  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の異化代謝

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<sup>6)</sup>。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<sup>7),8)</sup>。一方、 $1\alpha$ , 25-D<sub>3</sub>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-D<sub>3</sub>産生も低下する。また、 $1\alpha$ , 25-D<sub>3</sub>はCYP27B1の遺伝子発現を直接抑制し<sup>9),10)</sup>、CYP24A1の遺伝子発現を誘導して $1\alpha$ , 25-D<sub>3</sub>を不活性化・排泄の方向へ導く<sup>11)</sup>。

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 $\alpha$ 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<sup>12)</sup>。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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>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-D<sub>3</sub>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-D<sub>3</sub>は多様な生理作用を有すると考えられる。 $1\alpha$ , 25-D<sub>3</sub>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-D<sub>3</sub>は腫瘍細胞の増殖・分化、ホルモン产生・分泌<sup>13)</sup>、免疫・感染防御<sup>14),15)</sup>などCa代謝を介さない作用を有する(図1-3-6)。

$1\alpha$ , 25-D<sub>3</sub>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-D<sub>3</sub>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

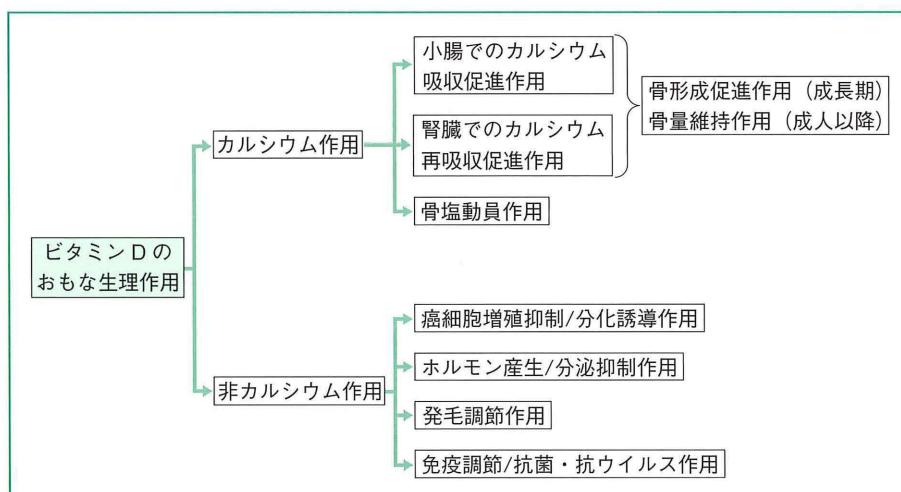


図1-3-6 ビタミンDのおもな生理作用

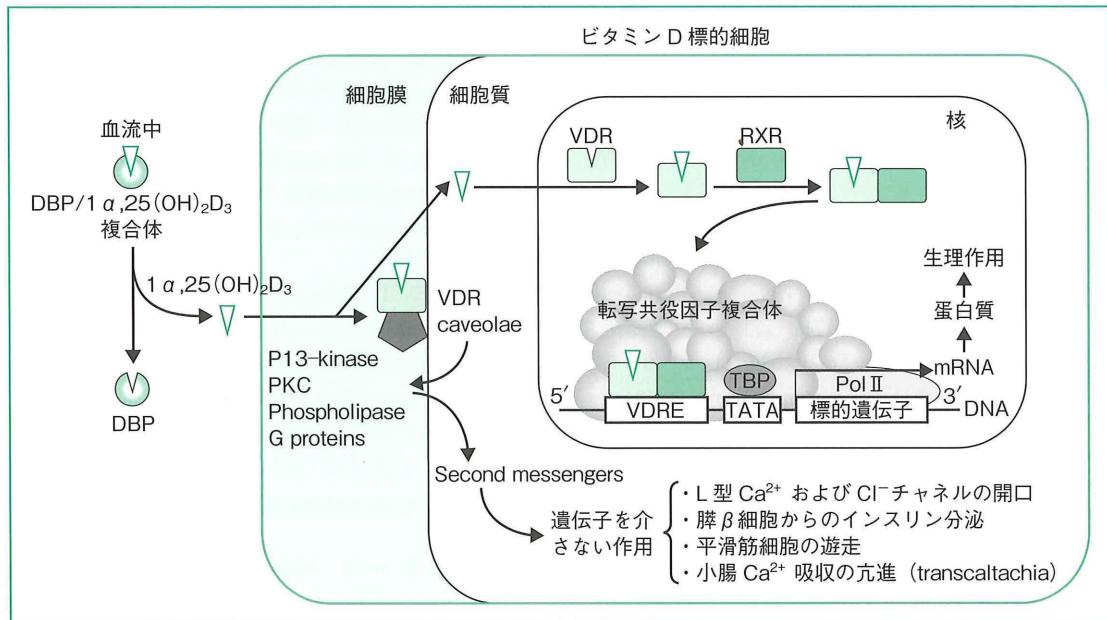


図1-3-7 ビタミンD作用の発現機構

 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ :  $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>

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

PI3-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<sup>16)</sup>（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<sup>17)</sup>。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 $\text{Ca}^{2+}$ および $\text{Cl}^-$ チャネルの開口、臍β細胞からのインスリン分泌、平滑筋細胞の遊走、小腸 $\text{Ca}^{2+}$ 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PI3-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<sup>18)</sup>。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

- Jones G, Prosser D : Chapter 3 : The activating enzymes of vitamin D metabolism (25- and  $1\alpha$ -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) 柳 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 D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -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 D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -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 D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene confers positive and negative responsiveness to PTH, calcitonin, and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 249 : 11–16
  - 10) Kim M-S, Kondo T, Takada I, et al : 1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-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)