

ビタミンDとサルコペニア

細山 徹

国立長寿医療研究センター

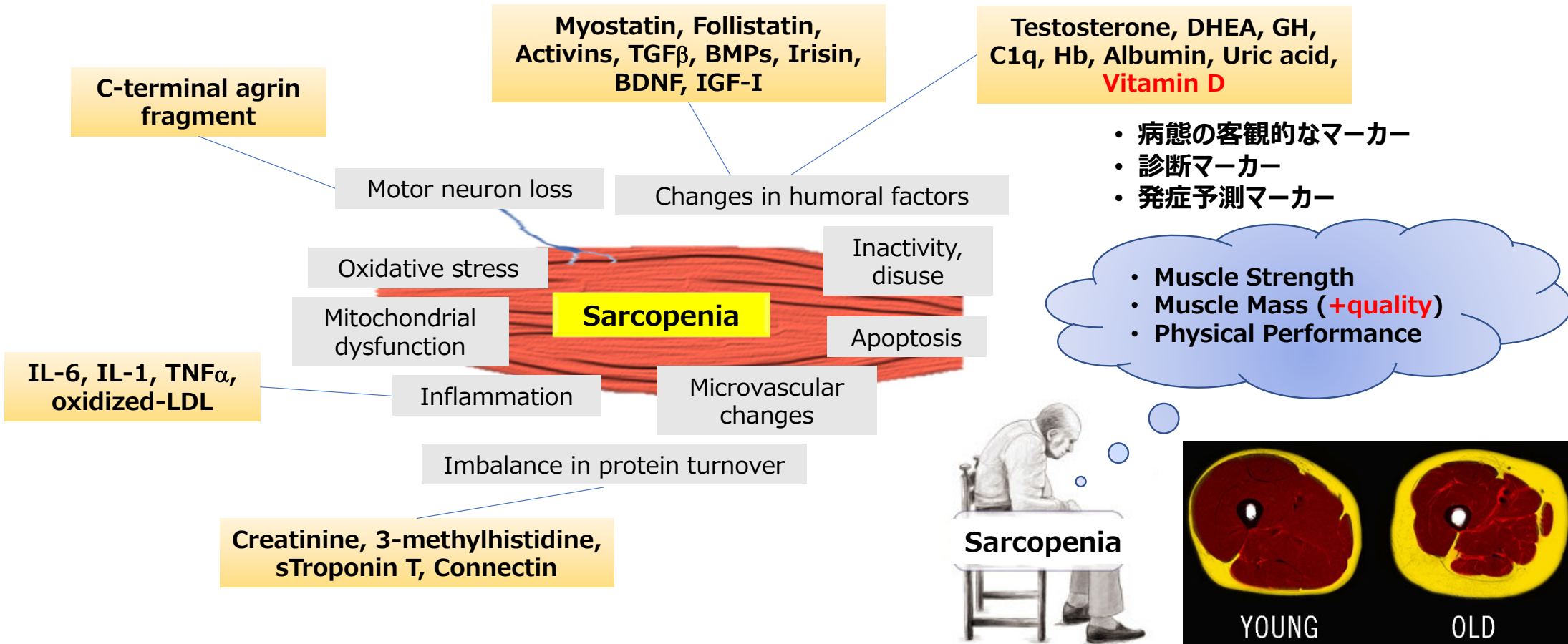
運動器疾患研究部



国立研究開発法人

国立長寿医療研究センター

Sarcopenia

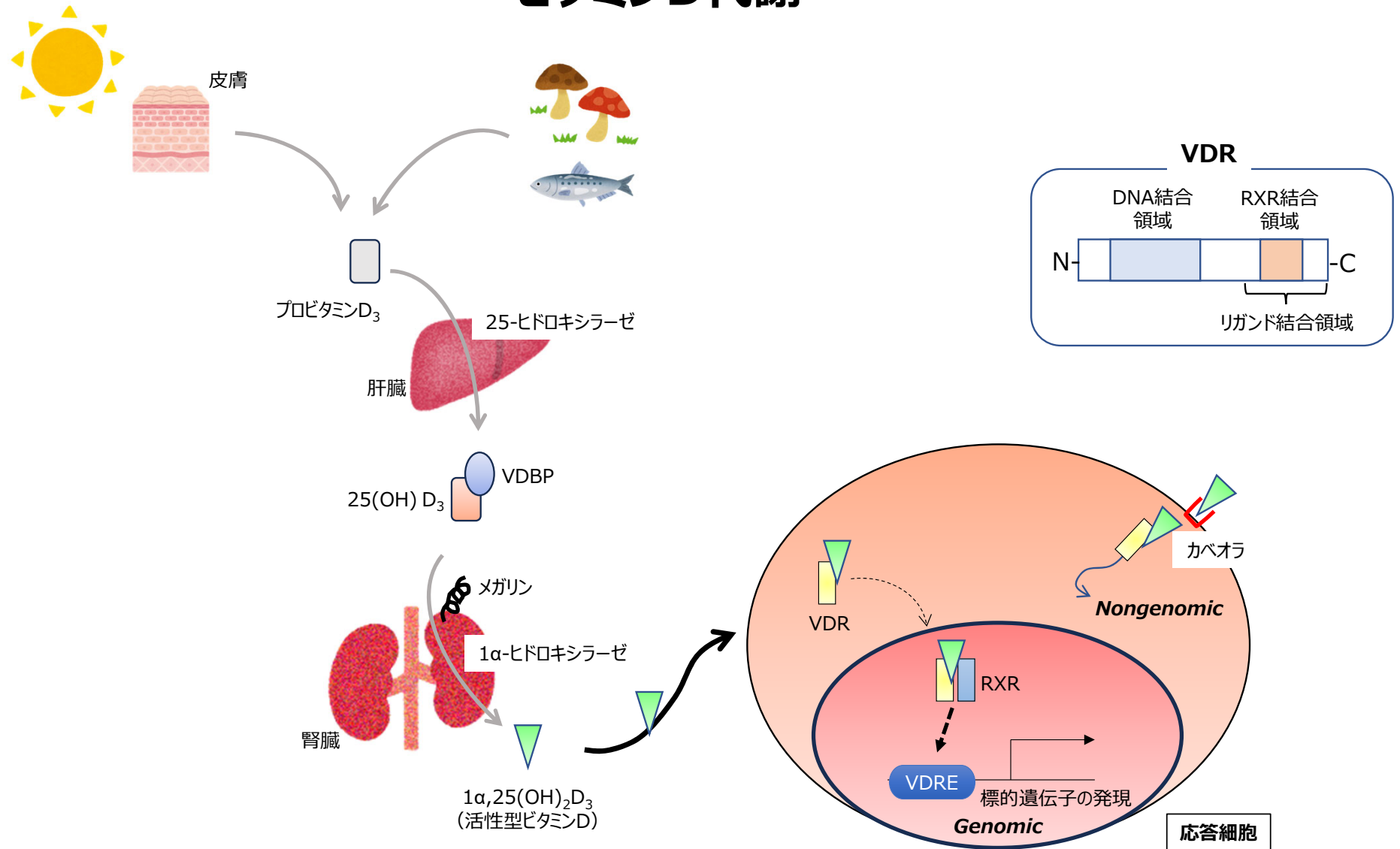


Nelke et al., **EBioMedicine**. 2019.

Meynial-Denis. **Sarcopenia**. 2020.

modified from Cruz-Jentoft and Sayer. **Lancet**. 2019. and Curcio et al., **Exp Gerontol**. 2016.

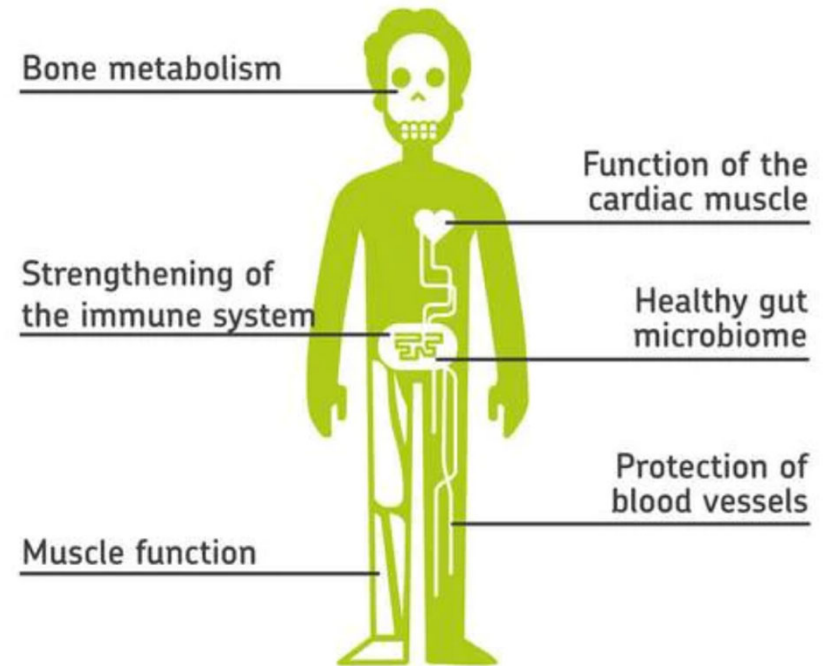
ビタミンD代謝



ビタミンDは多彩な機能を有する

- 脂溶性ビタミンであるビタミンDは、小腸におけるカルシウムの吸収を制御し、骨の形成や維持に関与する。
- ビタミンDは、免疫系や神経に対しても作用することが知られている。
- 骨格筋に対しても・・・？

How vitamin D affects the body



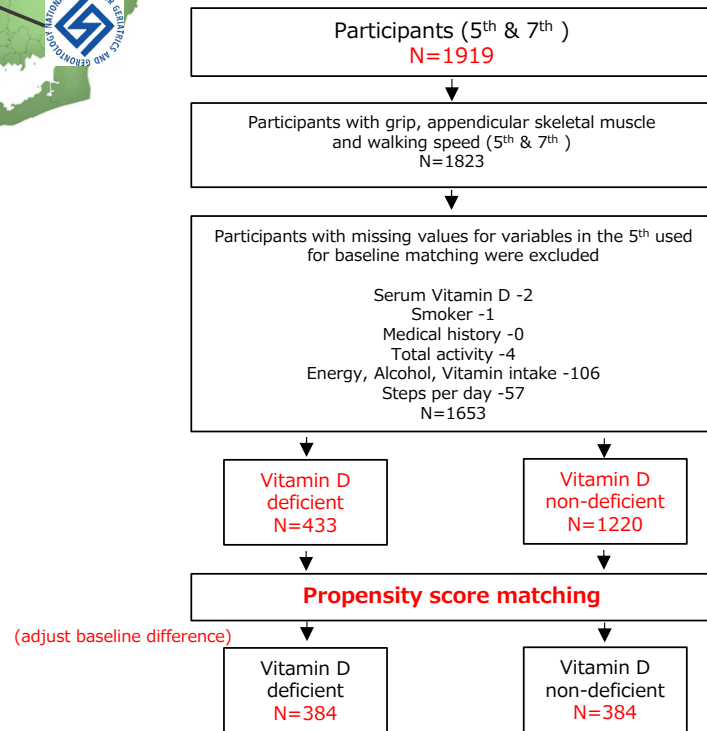
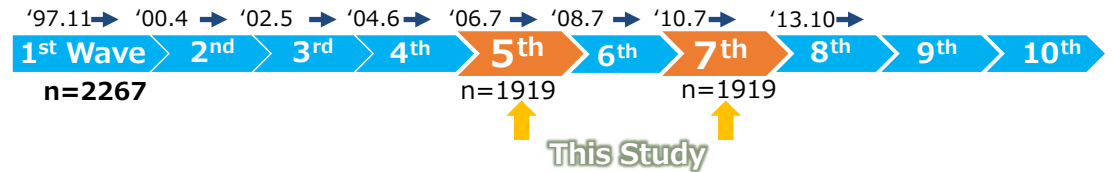
[Vitamin D deficiency: symptoms & supplements | cerascreen](#)

ビタミンD欠乏者は筋力が低下し、サルコペニア発症率が増加する

the
National
Institute for
Longevity
Sciences-
Longitudinal
Study of
Aging



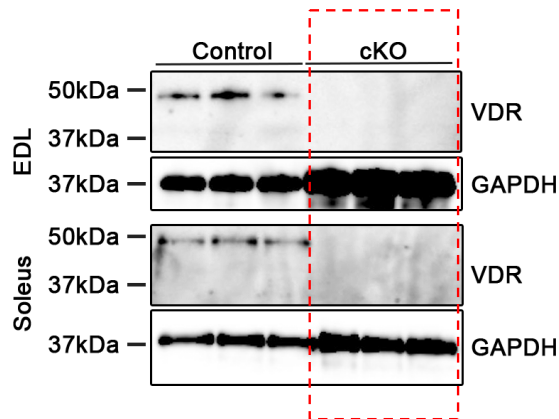
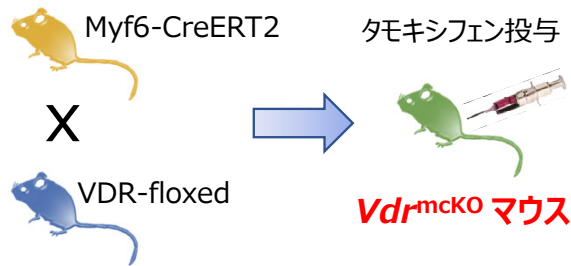
**NILS-LSA
study**



Vitamin D-deficiency : 25OHD<20ng/mL

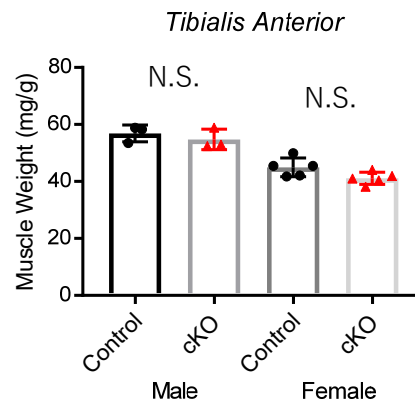
		Vitamin D non-deficient	Vitamin D deficient	P value
N		384	384	
Grip 7th (kg)		28.55 ±9.14	27.83 ±9.25	0.278
ASM 7th (kg)		16.67 ±4.24	16.37 ±3.99	0.307
SMI 7th (kg/m ²)		6.55 ±1.13	6.48 ±1.03	0.367
ΔGrip		-1.13 ±2.47	-1.55 ±2.47	0.019
ΔASM		-0.01 ±0.74	-0.05 ±0.79	0.423
ΔSMI		0.02 ±0.29	0.02 ±0.29	0.743
Sarcopenia classification 7th (%)				
	Normal	266 (69.3)	263 (68.5)	0.299
	Dynapenia	26 (6.8)	29 (7.6)	
	Presarcopenia	75 (19.5)	64 (16.7)	
	Sarcopenia	14 (3.6)	26 (6.8)	
	Severe sarcopenia	3 (0.8)	2 (0.5)	
New sarcopenia (%)		5 (1.3)	15 (3.9)	0.039

成熟筋線維特異的Vdr欠損マウスは筋力が低下する

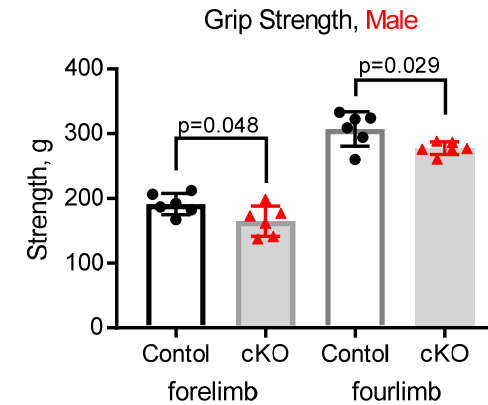


成熟筋線維でVdrが欠損

VDR欠損は筋量に影響を及ぼさない

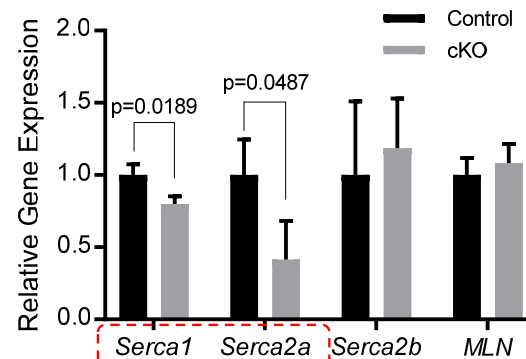


筋力の有意な低下

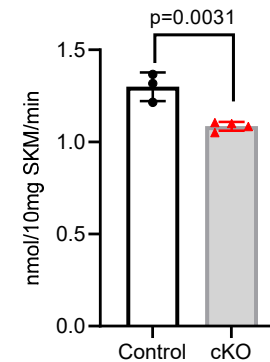


筋力の低下

筋収縮関連因子SERCAの発現が低下



SR Ca²⁺ ATPase activity

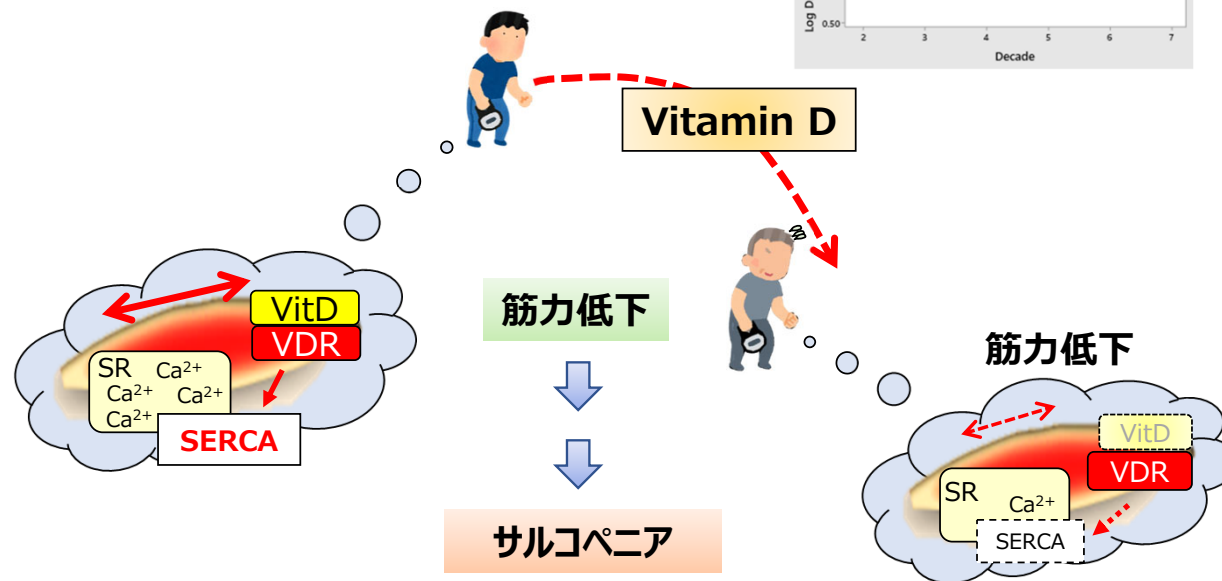
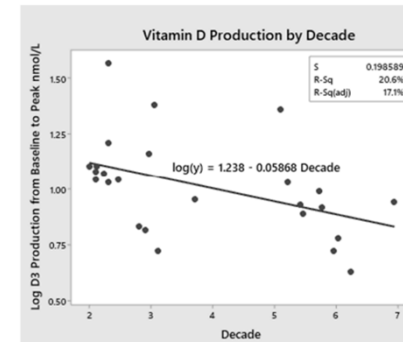


筋小胞体内のCa²⁺ATPase活性が低下

• SERCA: sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase

加齢に伴うビタミンDの低下は 筋力低下とサルコペニア発症を導く可能性がある

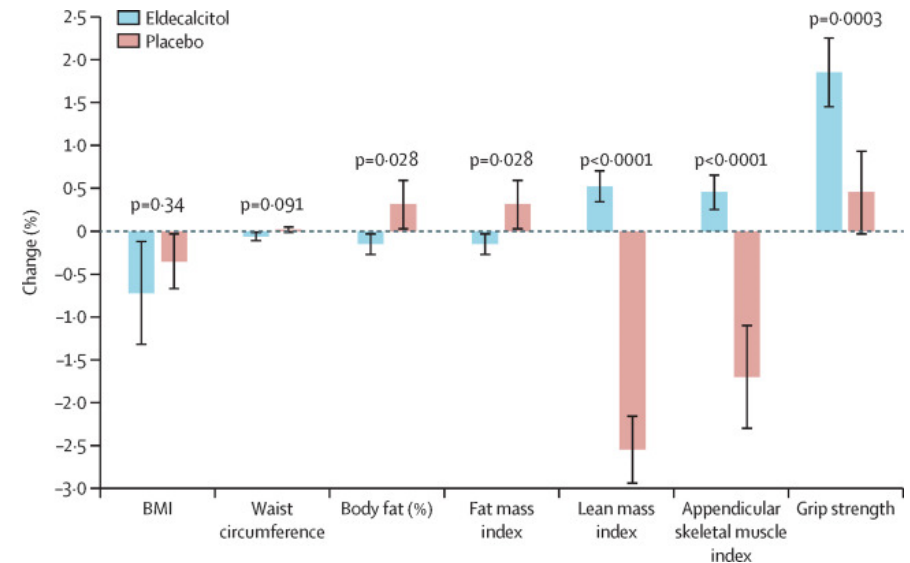
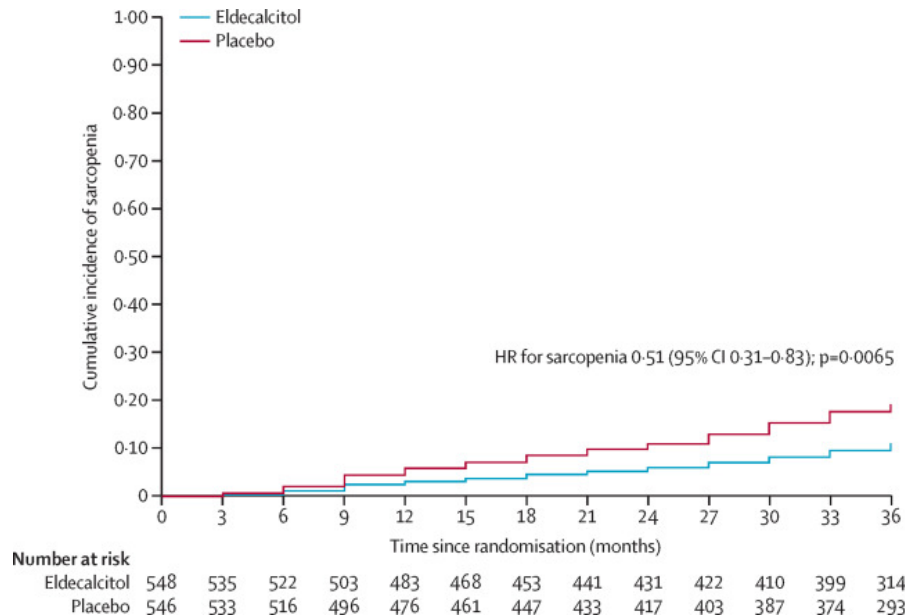
Chalcraft et al., Nutrients. 2020.



サルコペニア予防におけるビタミンDの効果

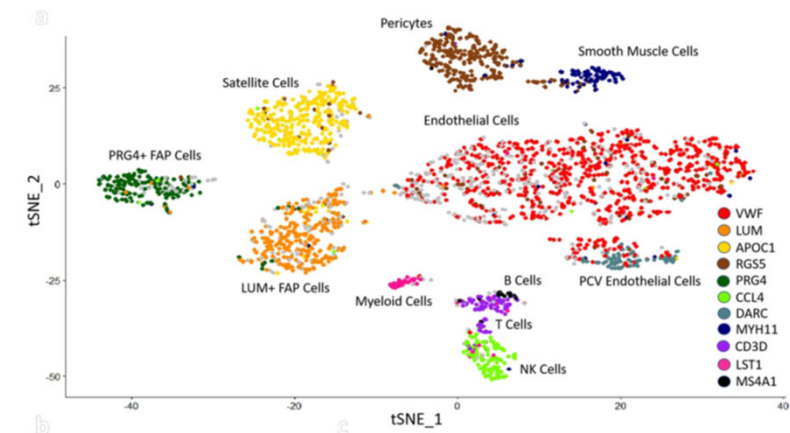
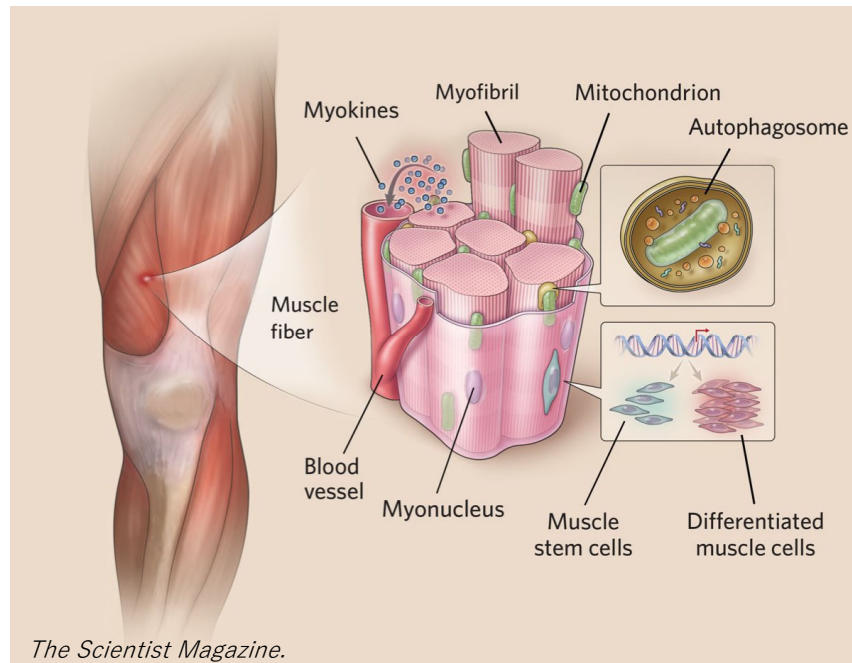
産業医科大学からの報告

- 2型糖尿病に対する活性型ビタミンDの効果を検証するDPVDスタディに付随するランダム化比較試験
- 前糖尿病患者**に活性型ビタミンD₃（エルデカルシトール）を3年間投与（0.75μg/day）
- エルデカルシトール投与群548例、プラセボ群546例（平均年齢60.8歳）
- 筋量および筋力低下の抑制、体脂肪量の減少
- サルコペニア発症率；エルデカルシトール群4.6%、プラセボ群8.8%
- 転倒の発生率；エルデカルシトール群24.6%、プラセボ群32.8%



Kawahara et al., Lancet Healthy Longev. 2024.

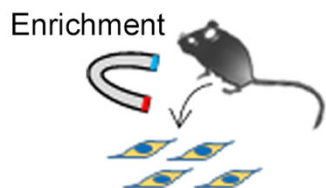
ビタミンDの作用点って筋線維だけなの？



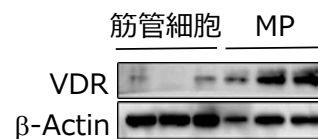
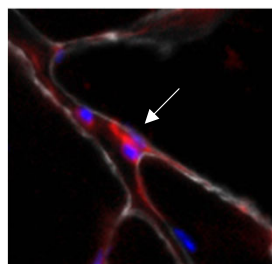
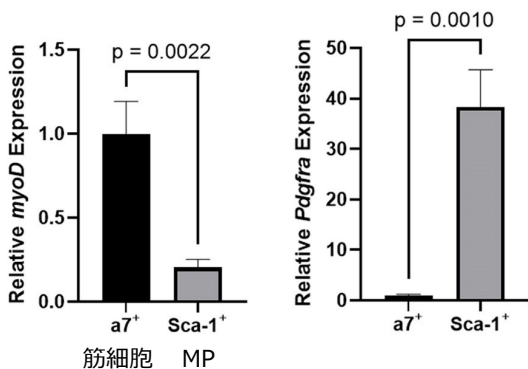
Robenstein et al., **Sci Rep.** 2020.

間葉系前駆細胞（MP）でVDRが高発現している

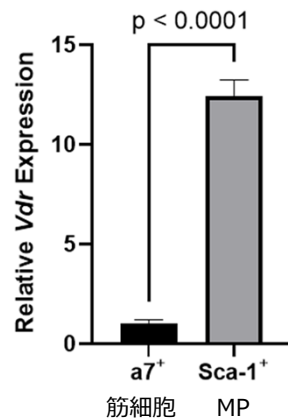
MP（非筋細胞）



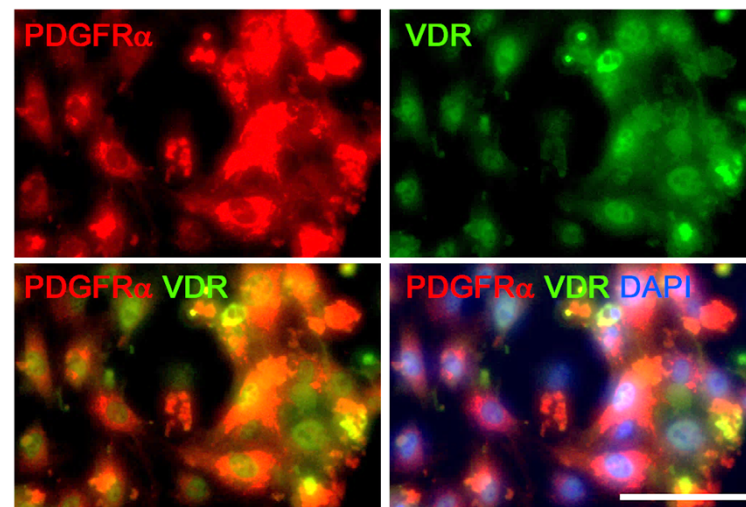
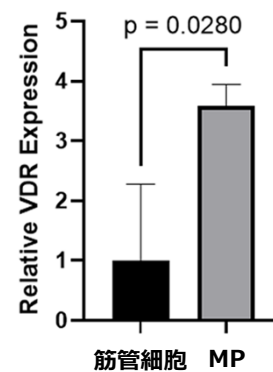
$\alpha 7$ -integrin⁺/Sca-1⁻ (MuSCs)
 $\alpha 7$ -integrin⁻/Sca-1⁺ (MPs)



Vdr (gene)



VDR (protein)



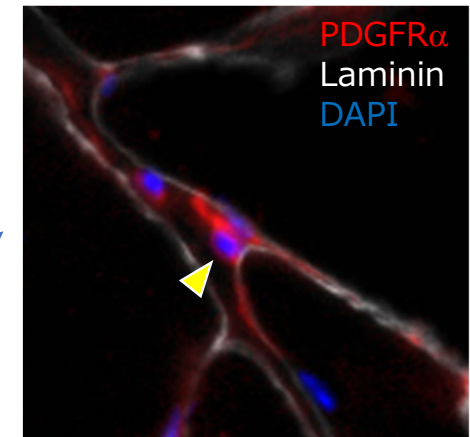
- MPでVDRが発現
- 筋細胞よりもFAPにおいて高発現

Mesenchymal Progenitor (MP) (間葉系前駆細胞)

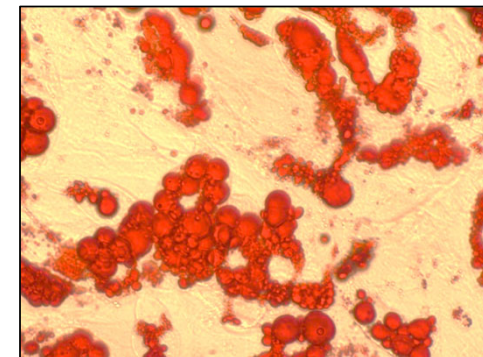


上住先生（九州大学）が同定
(Nat Cell Biol. 2010)

- 間質に存在する単核の細胞
- PDGFR α やSca-1を発現している（細胞表面マーカー）
- 脂肪細胞、線維芽細胞、骨細胞、軟骨細胞に分化し得るポテンシャルを有する（多分化能）
- IMAT（霜降り肉の脂肪）の起源細胞であると考えられている

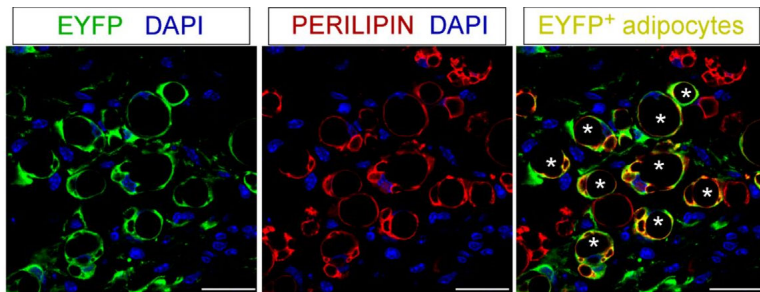


脂肪細胞に分化し得る

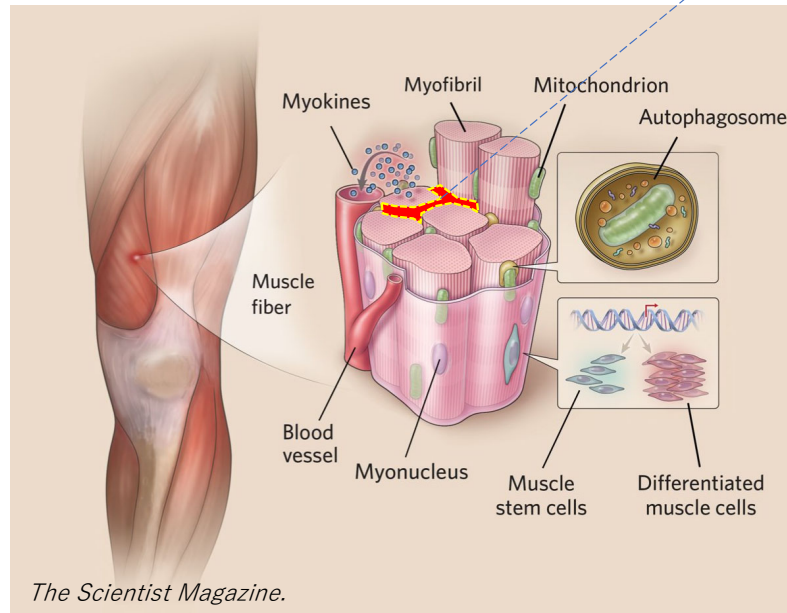


Oil Red O staining

蛍光標識したMPが骨格筋内で脂肪細胞に分化する様子



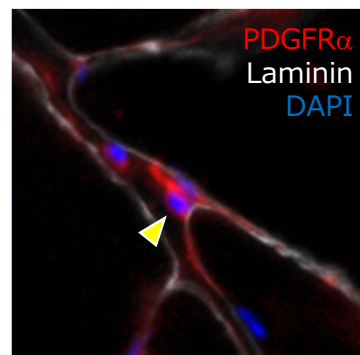
Johnson et al., J Vis Exp. 2022.



The Scientist Magazine.

間葉系前駆細胞（MP）は新しいビタミンD標的細胞？

MP（非筋細胞）



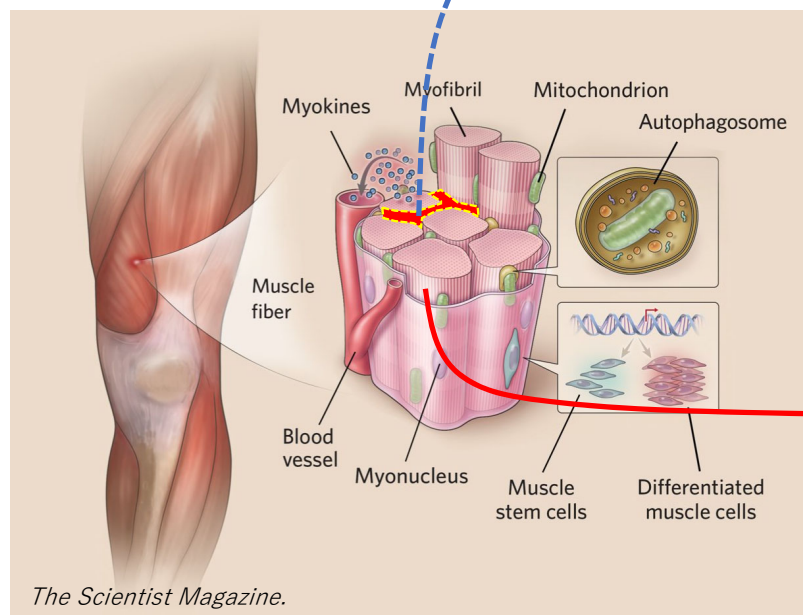
- 作用や役割??
- サルコペニアとの関わりは？

ビタミンD

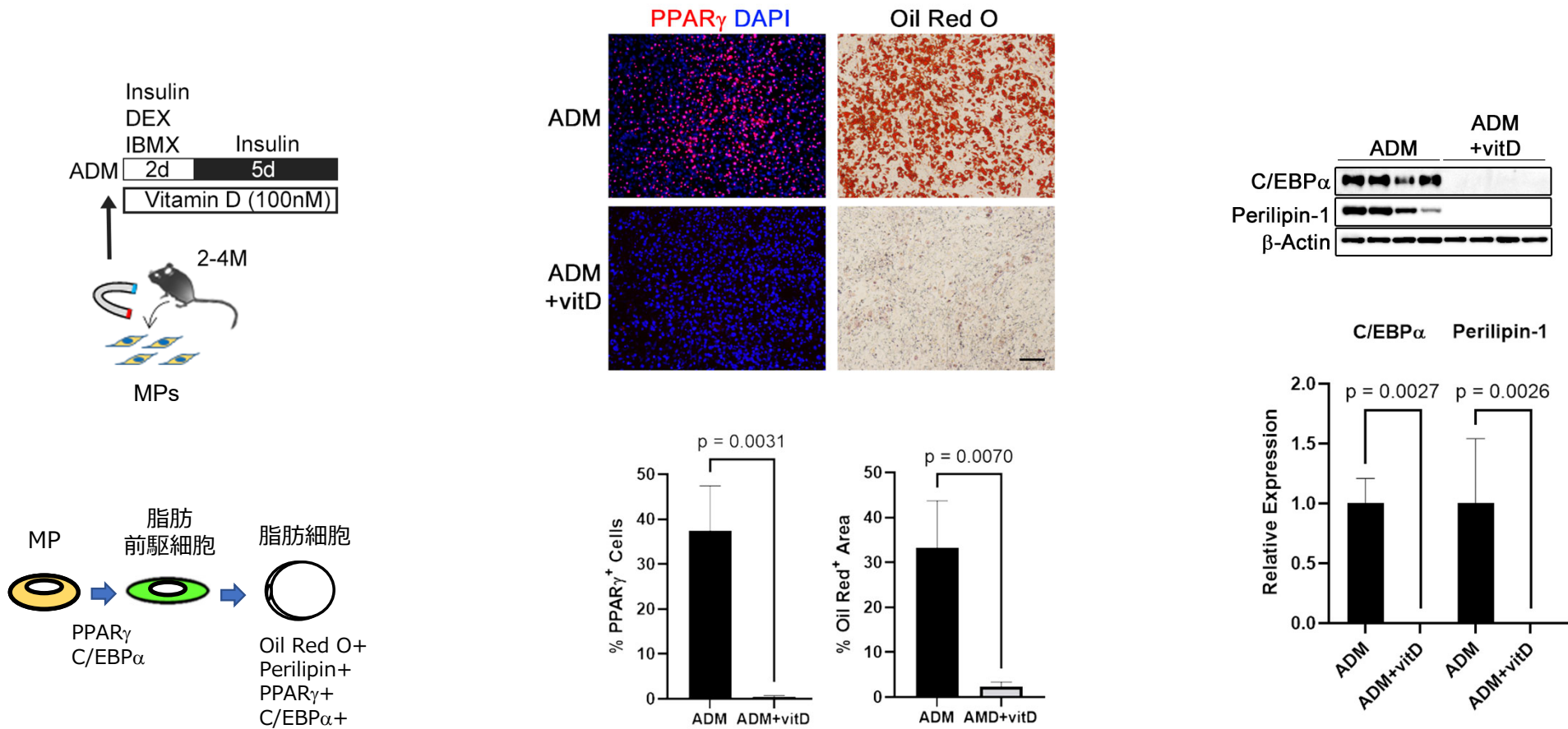
筋線維

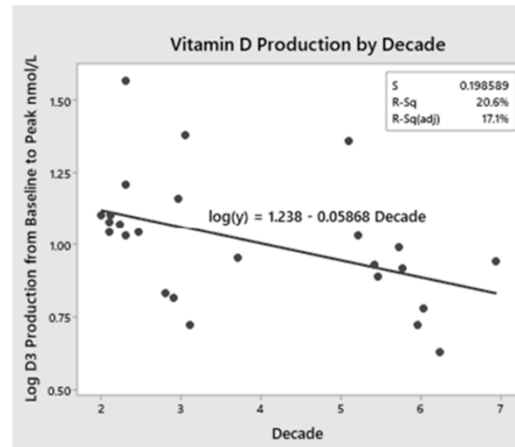
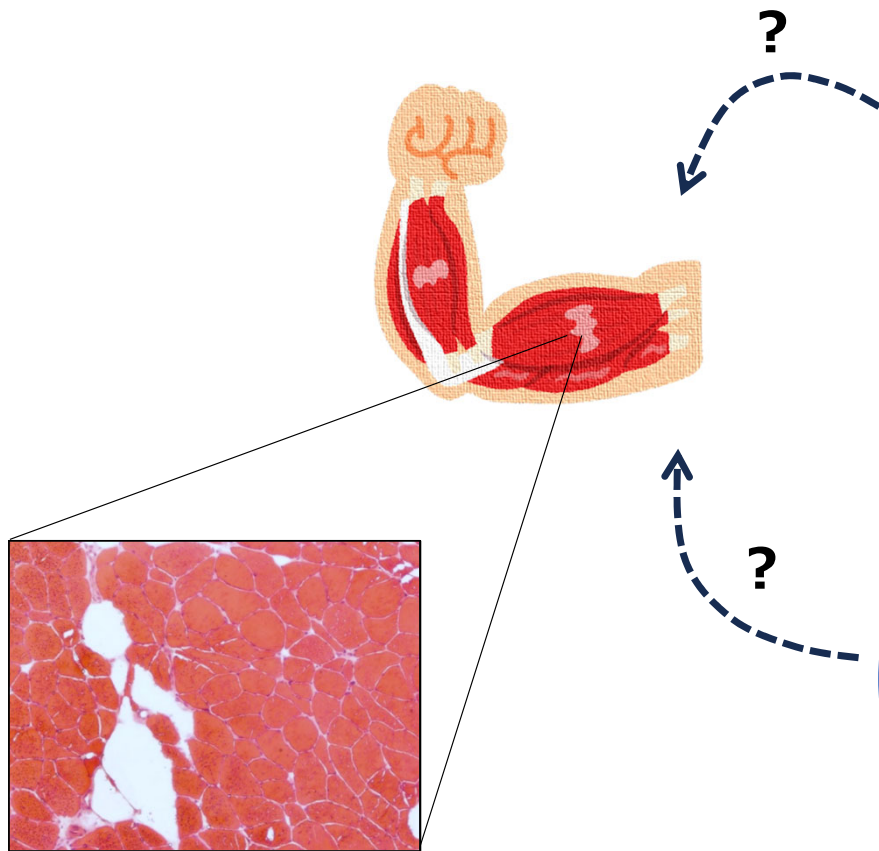


- 筋力発揮
- 欠乏で筋力低下・サルコペニア増

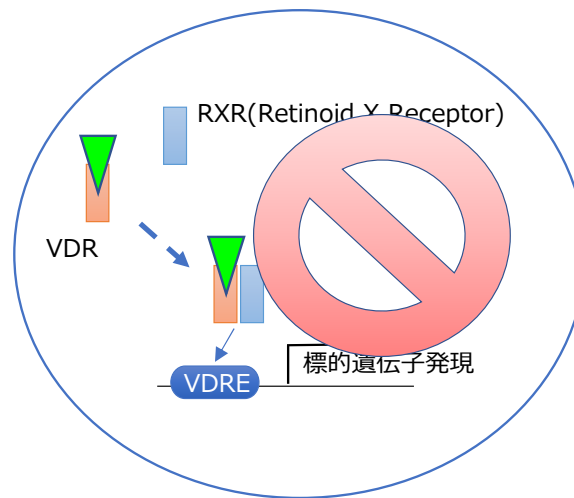


ビタミンDはMPの脂肪分化を抑制する





⇒ ビタミンD不含飼料を与えた野生型マウス

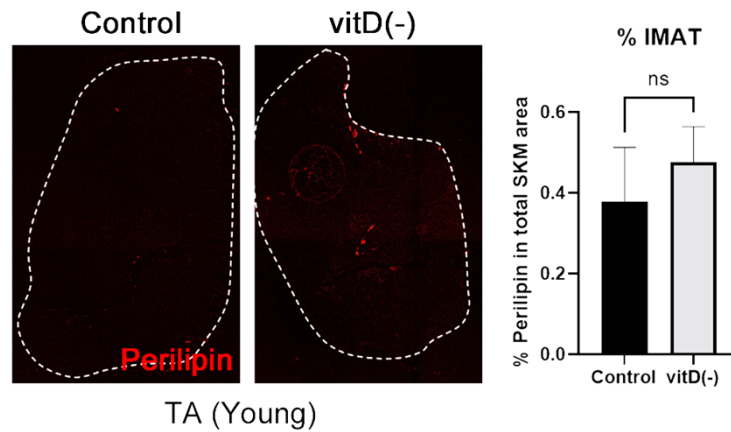
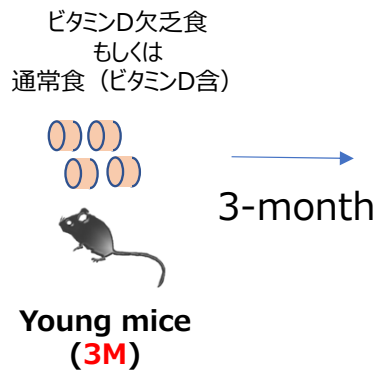


⇒ MP特異的VDR欠損マウス

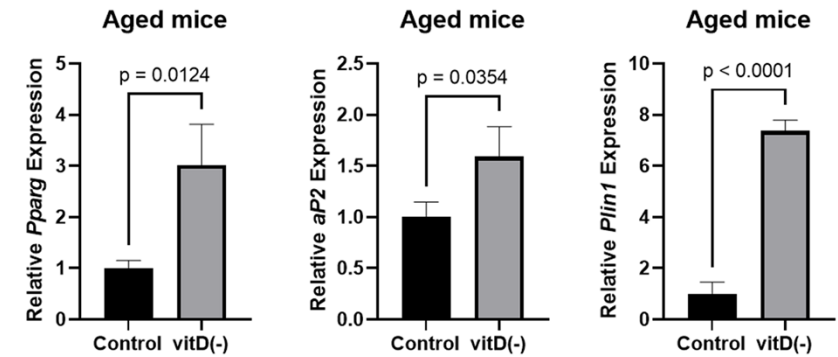
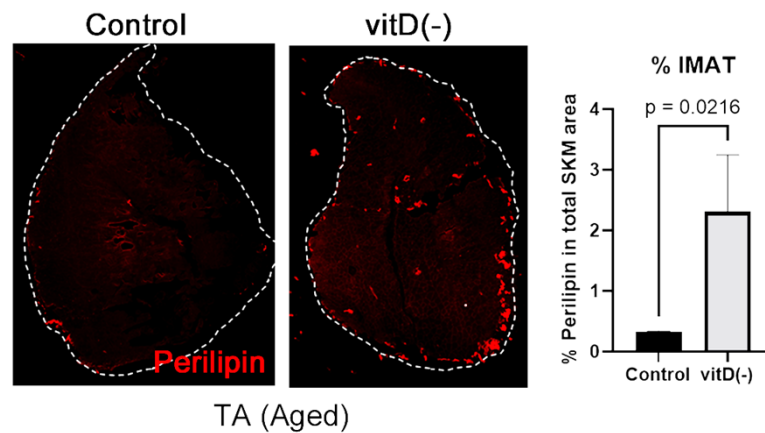
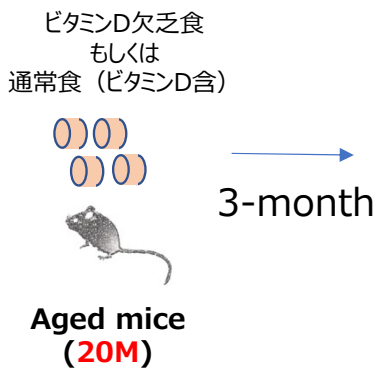
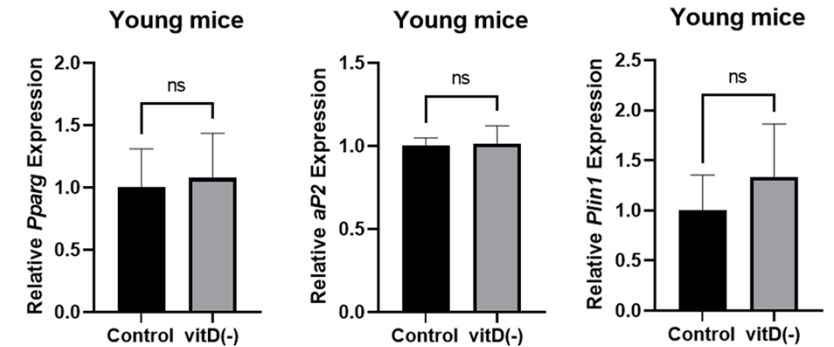
ビタミンD欠乏やビタミンDシグナル阻害がIMATを導くか？

ビタミンD欠乏食は老齢マウス骨格筋に脂肪浸潤を誘導する

IMAT形成



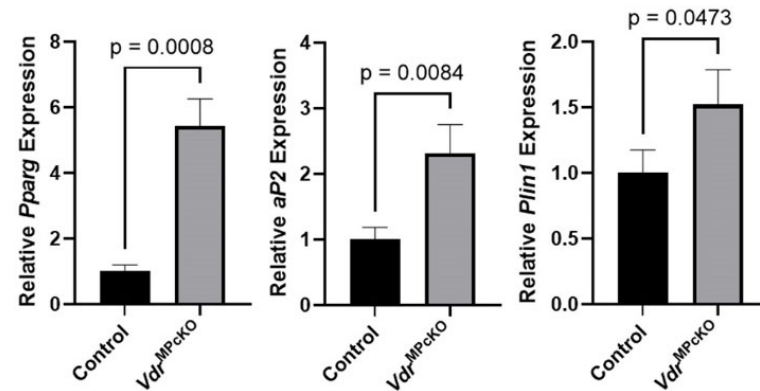
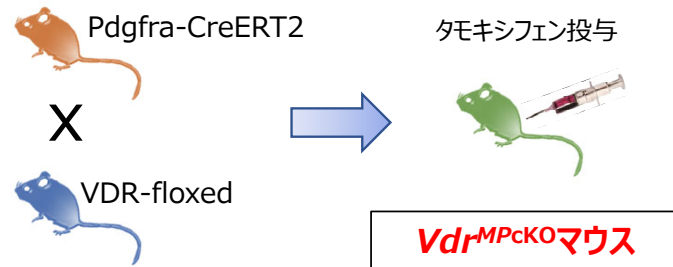
脂肪マーカーの発現



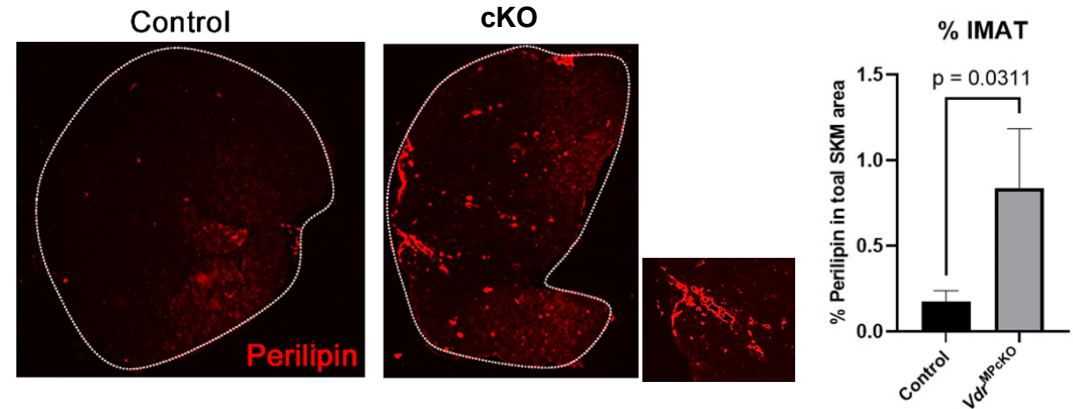
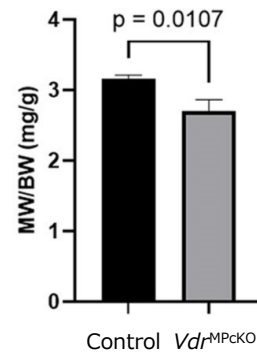
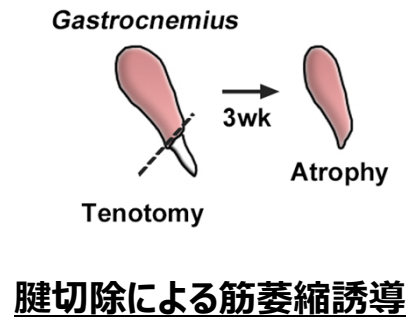
MP特異的Vdr欠損マウスは萎縮筋にIMATが形成される

脂肪マーカーの発現

MP特異的Vdr欠損マウスの作出



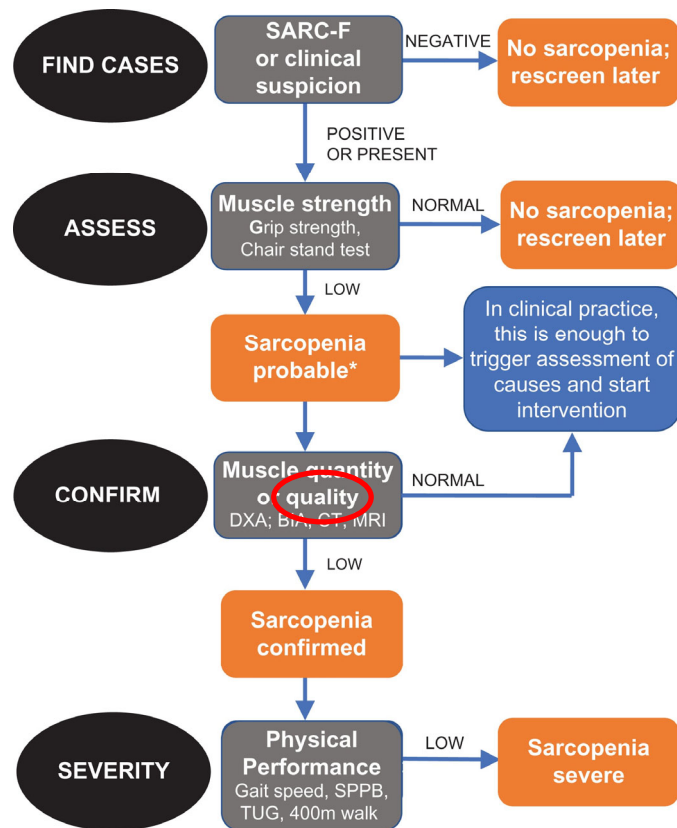
IMAT形成



骨格筋内脂肪浸潤（IMAT）は筋質低下の要因である

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People

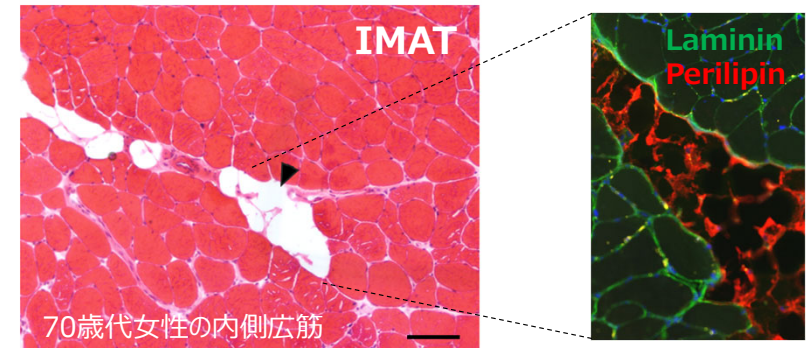
EWGSOP2 (2019) (consensus for Sarcopenia definition)



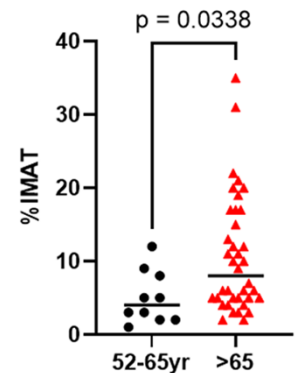
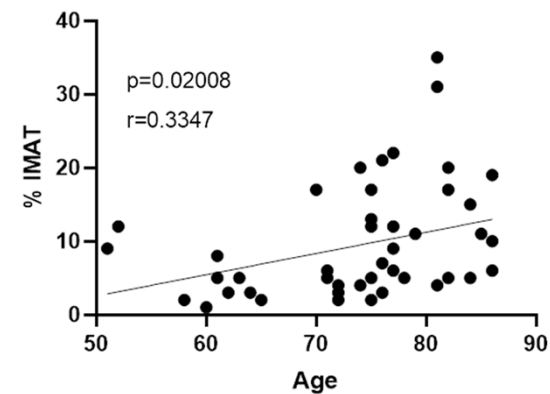
筋質低下の
要因



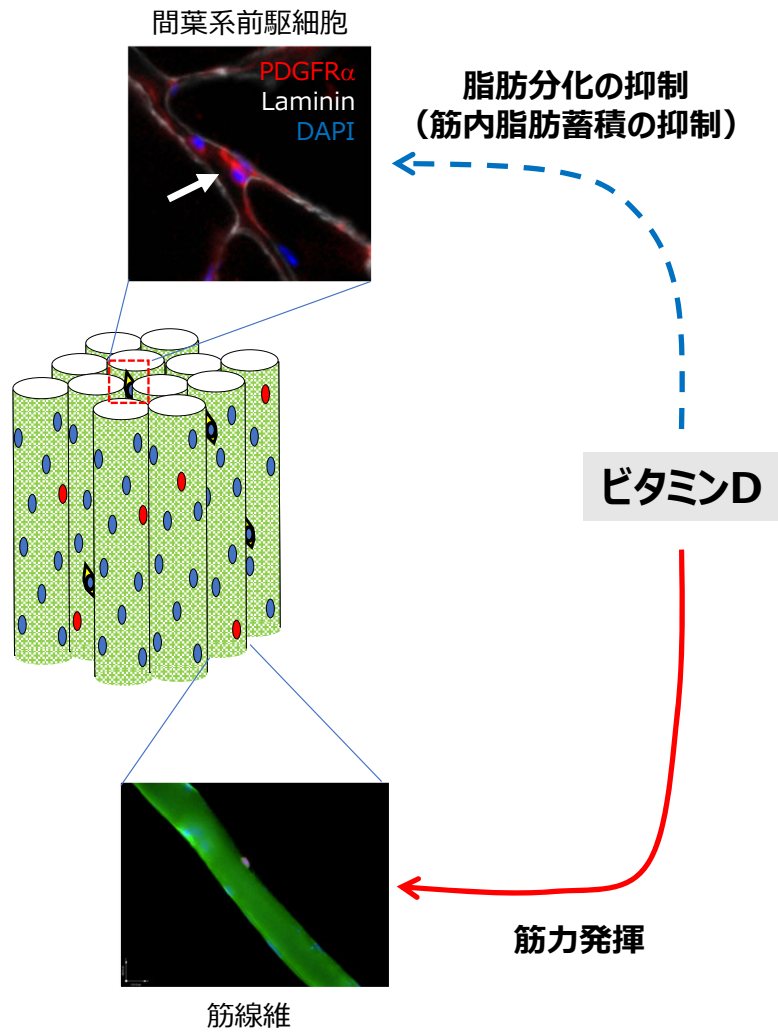
骨格筋内脂肪浸潤は加齢に伴い増加する



Age difference in IMAT area



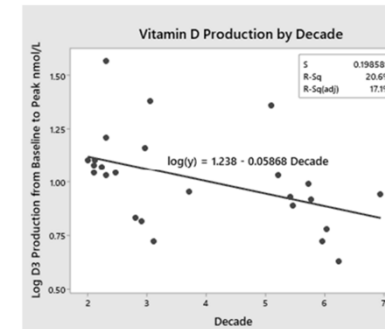
まとめ



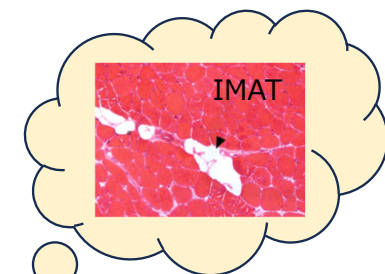
the
National
Institute for
Longevity
Sciences-
Longitudinal
Study of
Aging



Chalcraft et al., Nutrients. 2020.



筋内脂肪浸潤



Vitamin D

筋力低下

霜降り化

サルコペニア

筋力低下

