

魚摂取および日光照射が 血中ビタミンD値に与える影響について —魚摂取・日光照射とビタミンD—

小川恒夫*・本部優佳・冷牟田咲

南九州大学 管理栄養学科 生理学研究室
〒880-0032 宮崎市霧島5丁目1-2

Effects of fish intake and sun exposure on plasma vitamin D levels

Tsuneo Ogawa*, Yuka Honbu, Saki Hiyamuta

Laboratory of Physiology
Department of Nutrition Management,
Minami Kyushu University
5-1-2 Kirishima, Miyazaki, 880-0032 Japan

Vitamin D is brought into the human body by dietary intake and also is produced in the human skin by receiving ultraviolet-B radiation (UV-B), although quite a lot of people are deficient or insufficient of vitamin D. In the present study, the effects of fish intake on serum 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D), and seasonal differences of 25(OH)D were investigated. In the first experiment, nine female university students who study nutritional management were asked to eat 80 g of fish for lunch every day for 14 consecutive days, and serum 25(OH)D levels were measured at the beginning of the experiment and the end of the fish intake periods. In the second experiment, serum 25(OH)D levels were measured four times a year in eight female university students at the same faculty, and UV-B levels were also measured at the same time. In the first experiment, 14 days of fish intake increased serum 25(OH)D levels from 13.0 ng/mL to 15.9 ng/mL significantly. In the second experiment, UV-B in June was 2.4 times higher than those in December, although serum 25(OH)D in June, which was 16.5 ng/mL, was only 1.3 times higher than those in December. From the results above, fish intake and UV-B indeed increased serum 25(OH)D levels although they did not reach satisfactory levels. As is done in foreign countries such as the USA and Finland, fortification of vitamin D in dairy products or promotion of vitamin D supplements should be considered to improve the current situation of vitamin D deficiency or inefficiency in Japan although the risk and the benefits of these strategies also should be evaluated.

Key words: 25-hydroxy vitamin D, fish intake, ultraviolet-B radiation

緒言

ビタミンDはカルシウム(Ca)・リン(P)代謝を調節する脂溶性ビタミンの1つであり、欠乏するとくる病や骨軟化症を引き起こす^{1,2)}。ビタミンDは魚やキノコ類に多く含まれ、食物として摂取すると消化管から吸収されるが、日光照射により皮膚でも合成される(図1)。消化管から吸収されたビタミンDと皮膚で合成されたビタミンDは肝臓で25位が水酸化され25-ヒドロキシビタミンD(25(OH)D)となり、さらに腎臓で1 α 位が水酸化され、1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD(1,25(OH)₂D)となり、これが活性型ビタミンDとして生理作用を示す。ビ

タミンDは植物由来のビタミンD₂と動物由来のビタミンD₃に分けられるが、両者は側鎖構造が異なる同族体で、ほぼ同等の生理効力を有する事から、両者をあわせてビタミンDと表記されることが多い。活性型ビタミンDは消化管でのCaとP吸収促進作用、腎臓でのCaとPの再吸収促進作用、副甲状腺でのパラトルモン(PTH)分泌抑制作用などを有し、骨代謝に関わっているが、2型糖尿病、高血圧、悪性腫瘍、感染症などの発症に関連している可能性も指摘されている³⁾。活性型の1,25(OH)₂Dの血中濃度はPTHやCaにより厳密に調節されているため、ほとんど変動しないことから、ビタミンDの充足状況を判定するには血中25(OH)Dを測定するのが一般的である⁴⁾。全国的にビタミンDが不足していると言われているが、本学科は管理栄養士養成施設であり、栄養

*連絡著者:E-mail: togawa@nankyudai.ac.jp

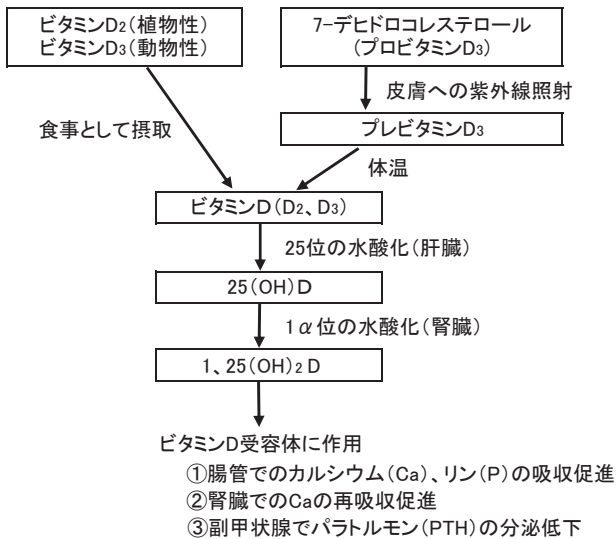


図1. 体内でのビタミンDの代謝。(文献5より引用)
25(OH)D:25-ヒドロキシビタミンD.
1,25(OH)₂D:1α, 25-ジヒドロキシビタミンD

に関心のある学生が集まっていること、宮崎県は日照時間が長く紫外線照射量が多いことから、本学科学学生のビタミンD不足はそれほど深刻ではないだろうと考えていた。そこで本学科の女子学生96名の血中25(OH)Dを測定したところ、平均値は15.3 ± 6.0ng/mL(平均±標準偏差)となった⁹⁾。血中25(OH)Dは30ng/mL以上を充足状態、20~30ng/mLを不足、20ng/mL未満を欠乏と判定される⁹⁾が、本学学生の96名中81名がビタミンD欠乏となった。そこで今回、ビタミンDが多く含まれる魚を2週間にわたり毎日昼食に摂取する事により、血中25(OH)Dがどの程度増加するかを調べた。また日光として照射される紫外線のうち皮膚でビタミンD合成作用を有するのは紫外線B波(UV-B)である⁷⁾。夏と冬では日光照射による紫外線量が異なることから、年4回季節ごとに血中25(OH)Dを測定し、季節による変化を検討した。同時に季節ごとのUV-B強度も測定し、血中25(OH)Dとの関連を調べた。

方法

1. 対象

【実験1】は管理栄養学科の女子学生(21歳から22歳)9名、【実験2】は同学科の女子学生(21歳から22歳)8名を対象とした。いずれの学生も大学での血液検査を含めた健康診断を受けており、「異常あり」あるいは「要精密検査」と判定された者はおらず、サプリメントを摂取している者もいなかった。全員が研究内容の説明を受け研究に参加することを文書で同意した。本研究はヘルシンキ宣言の精神に則り、南九州大学倫理委員会の承認を経て実施した。

2. 実験プロトコール

【実験1】前日夜9時より絶食の状態に登学し、朝9時に肘静脈より採血した。その後2週間にわたり、毎日、昼食時に鮭、あじ、いわし、さば、さんまのいずれか

の魚を80g摂取することとした。刺身、煮付け、焼き魚、缶詰など調理方法は指定せず自由とした。朝食、夕食、間食の内容や、運動などの生活習慣に関しては、実験開始前と変えないこととした。2週間の魚摂取期間が終了した翌日の朝9時に空腹の状態です静脈より採血した。なお実験1は4月~5月にかけて行った。

【実験2】3月、6月、9月、12月のそれぞれ1日~10日のうち都合のよい日を1日選び、前日夜9時より絶食の状態です静脈より採血した。採血した各月の1~10日のうちで、晴天の日に直射日光のUVB強度を紫外線測定器(UVB Meter; Model 6.2. Solarmeter社)を使用して測定した。

3. 採血管および血液の処理

採血はベノジャケット II 血清分離剤入の採血管(テルモ)を使用した。採血した血液を30分間室温で放置した後、3000回転で15分間遠心分離し、血清を複数のチューブに分け、-20℃で保存した。実験1については、血清中の血糖、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、脂肪酸4分画、カルシウム、25(OH)Dを測定し、実験2についてはカルシウム、25(OH)Dを測定した。いずれも測定はビー・エム・エル(株)に依頼し、25(OH)DはECLIA法で測定した。

4. 統計処理

【実験1】については魚摂取前後のデータを比較し、Student t-testを用いて有意差を検討した。【実験2】の血中濃度については4回分のデータを比較し、一元配置分散分析を用いて有意差を検討した。季節毎の25(OH)D平均値と12時のUV-B強度との相関図を作成し相関係数を求めた。統計解析にはエクセル統計(Ver. 6.0)(株式会社エスミ)およびエクセル多変量解析(Ver. 7.0)を使用した。p<0.05を有意差ありとした。

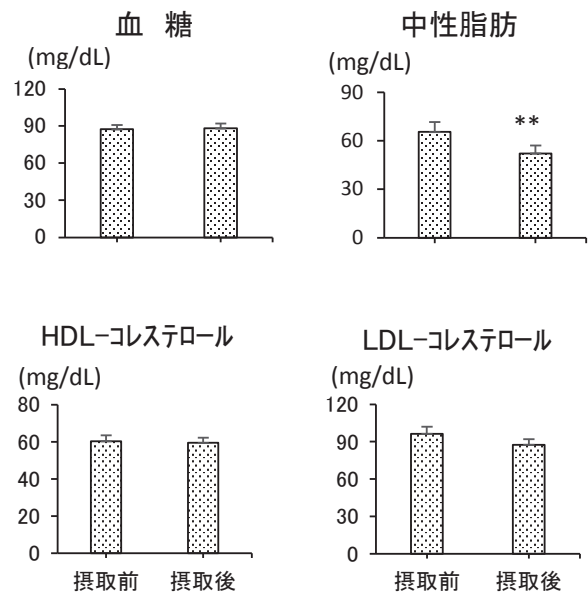


図2. 魚摂取前後の血糖および血中脂質。
n=9. **p<0.01 vs. 摂取前.

結果

1. 血糖, 血清脂質(図2): 2週間の魚摂取期間終了後では摂取前に比べ, 中性脂肪は有意に低下し, LDLコレステロールは低下傾向が見られた. 血糖, HDLコレステロールは魚摂取前後で変化は認めなかった.
2. 血中脂肪酸(図3): 2週間の魚摂取期間終了後では摂取前に比べ, ジホモ- γ -リノレン酸(DGLA)は有意に減少し, エイコサペンタエン酸(EPA), ドコサヘキサエン酸(DHA)およびEPA/アラキドン酸(AA)比は有意に増加した. AAは魚摂取で変化は認めなかった.
3. 魚摂取前後の血中25(OH)DおよびCa(図4): 2週間の魚摂取期間終了後では摂取前に比べ, 25(OH)Dは有意に増加した. 血中Caは魚摂取により変化は認めなかった.
4. 季節毎の血中25(OH)DおよびCa(図5): 25(OH)Dは6月・9月では3月・12月に比べ増加傾向を認めたが, 分散分析では有意差は認めなかった. 血中Caは季節による変動は認めなかった.
5. UV-B強度(図6): いずれの月も昼12時が最も強かった. UV-B強度はいずれの時刻も6月が最も強く, 9月, 3月, 12月の順に弱くなっていった. 6月の昼12時のUV-B強度($304\mu\text{W}/\text{cm}^2$)は12月の同時刻のUVB強

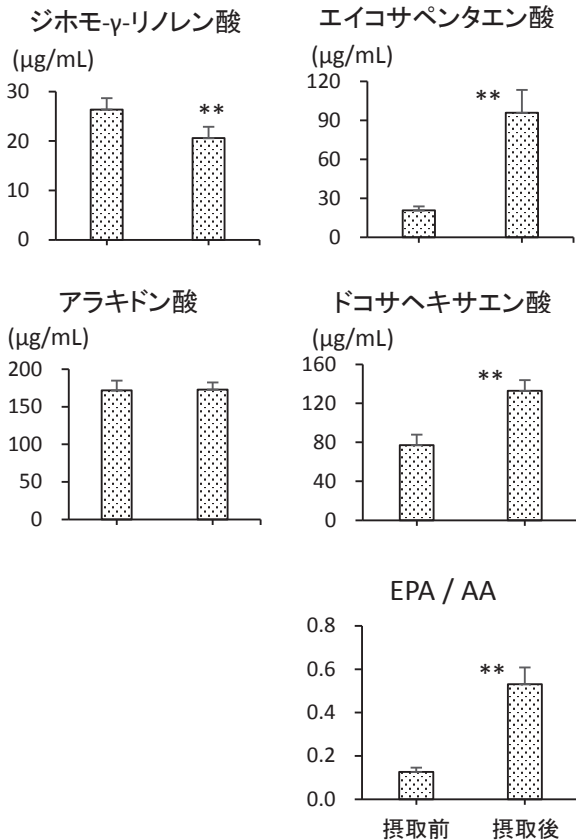


図3. 魚摂取前後の血中脂肪酸. EPA: エイコサペンタエン酸, AA: アラキドン酸. n=9. **p<0.01 vs. 摂取前.

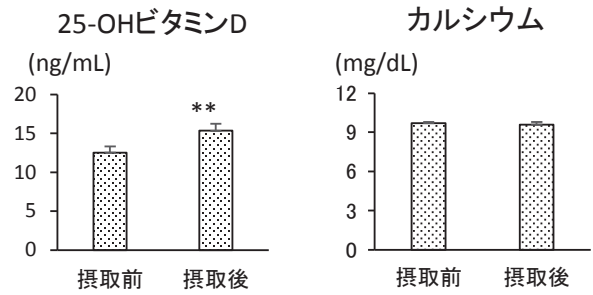


図4. 魚摂取前後の血中25-OHビタミンDとカルシウム. n=9. **p<0.01, vs. 摂取前.

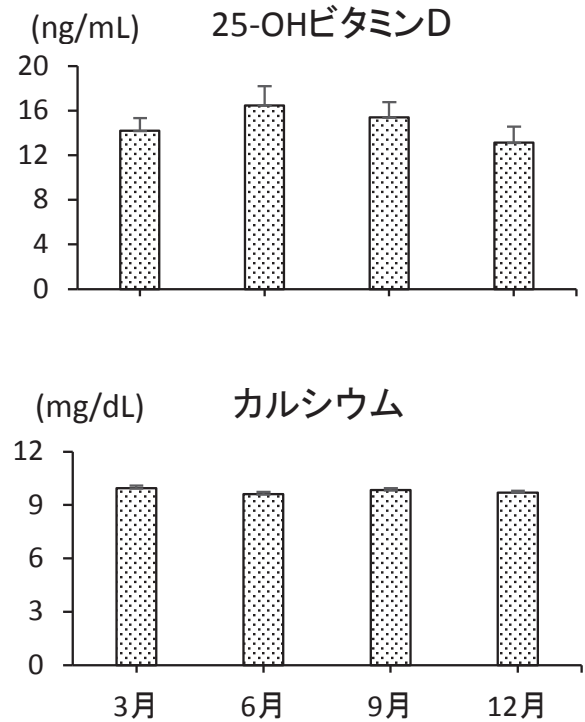


図5. 3ヶ月毎の血中25-OHビタミンDとカルシウム. n=8.

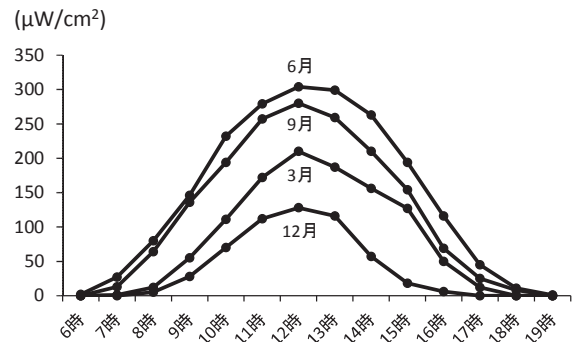


図6. 3ヶ月毎の紫外線B波(UV-B)強度. 3, 6, 9, 12の各月の1~10日のうちで晴天の日に直射日光のUV-B強度を紫外線測定器で測定した.

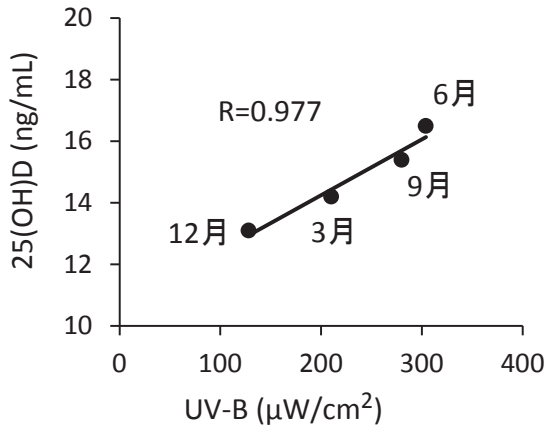


図7. 血中25-OHビタミンD(25(OH)D)と紫外線B波(UV-B)強度との相関。3ヶ月毎の血中25(OH)Dの平均値と12時に測定したUV-Bとの値を使用した。

度(128μW/cm²)の約2.4倍であった。

6. 血中25(OH)DとUV-B強度との相関(図7): 3ヶ月毎に測定した血中25(OH)Dの平均値と、3ヶ月毎の12時のUV-B強度の値を使って相関図を作成した。相関係数は0.977と高い相関を示した。サンプル数が少ないため有意差検定は行わなかった。

考 察

鮭、あじ、いわし、さば、さんまのいずれかの魚80gを毎日昼食に2週間摂取したところ、血中EPA, DHA, 25(OH)Dが有意に増加し、DGLA, 中性脂肪が有意に低下した。実験方法として缶詰、焼き魚、刺身など調理方法は指定しないと被験者に説明したが、実際に摂取したのは魚の缶詰のみであった。そこで、これらの魚のEPA, DHA, ビタミンDの可食部80gあたりの含有量を食品成分表で調べて表1に示した^{8,9)}。2週間の魚摂取期間に摂取した魚の具体的な内容を記録していなかったため正確には計算できないが、表1の5種類の魚の各栄養素の含有量を単純平均すると、EPAは469mg, DHAは697mg, ビタミンDは10.1μgとなり、こ

表1 ビタミンD, EPA, DHAの含有量(可食部80gあたり)

	ビタミンD (μg)	EPA (mg)	DHA (mg)
まあじ(皮つき)水煮	8.8	312	568
まいわし 水煮	10.6	560	728
まさば 水煮	3.4	744	1120
さんま 缶詰(あじ付き)	10.4	800	1360
しろさけ 水煮缶詰	27.4	400	408

文科省: 日本食品標準成分表2015年版(七訂)日本食品標準成分(文献8)および脂肪酸成分表(文献9)より引用

の量が、今回の実験で昼食時に摂取した量におおむね相当すると考えられる(表2)。以前、我々が女子学生110名に対して行った研究では、通常の1日のEPAおよびDHAの摂取量の平均値は、EPA187mg, DHA340mgであった¹⁰⁾。今回の実験では、普段摂取している量の2~3倍量を余分に摂取したことになるが、その結果、EPAの血中濃度は20.7μg/mLから95.8μg/mLと4.6倍に、DHAの血中濃度は77.1μg/mLから133μg/mLと1.7倍に増加した。一方、ビタミンDについては、女子学生96名に対して以前行った別の研究では、通常の1日のビタミンDの摂取量の平均値は9.3μgであった⁵⁾。今回の魚摂取では、普段の摂取量とほぼ同じ量のビタミンD(10.1μg)を余分に摂取したにもかかわらず、25(OH)Dの血中濃度は13.1ng/mLが15.9ng/mLとわずか1.2倍程度にしか増加しなかった。

上述した様に食事として摂取した場合、ビタミンDは脂肪酸に比べて血中濃度が上昇しにくいことが分かったが、これは腸管での消化吸収のメカニズムの違いが関係していると考えられる。腸管内の脂肪酸はfatty acid binding proteinやCD36などの膜輸送蛋白および単純拡散によって腸管上皮細胞内に吸収される¹¹⁾。一方、ビタミンDはサプリメント投与時など高濃度のビタミンDが腸管内にあるときは受動拡散によって、ビタミンD含有食品摂取時など低濃度のビタミンDが腸管内にあるときにはNiemann-Pick C1 like 1やScavenger Receptor class B type Iとよばれる膜輸送蛋白によって腸管上皮細胞に吸収される¹²⁻¹⁴⁾。ビタミンD吸収に関わるこれらの膜輸送蛋白は、他の脂溶性ビタミン、コレステロール、植物ステロールの吸収にも関わっており、これらの物質が膜輸送蛋白を取り合うことになる。他の脂溶性ビタミン、コレステロール、植物ステロールが腸管内に多く存在すると、膜輸送蛋白に結合できるビタミンDが少なくなり、ビタミンDの吸収量が減ってしまう。腸管吸収のモデルとして使われるCaco-2 TC-7培養細胞を用いてビタミンDの細胞への取り込みを調べた実験では、ビタミンAまたはビタミンEと一緒に投与すると、ビタミンDの取り込みが有意に抑制されたと報告されている¹⁵⁾。吸収に関わる膜輸送蛋白の他に、栄養素が吸収されすぎるのを防ぐために、コレステロールなどを腸管上皮細胞から腸管へ逆輸送するABCG5/G8とよばれる膜輸送蛋白があり、ビタミンDもABCG5/G8により調節されていることが分かっている¹⁶⁾。ビタミンDは過剰に摂取すると高カルシウム血症、精神神経障害、不整脈などを起こす¹⁷⁾ため、腸管から過剰に吸収されるのを防ぐ機構が存在していると考えられる。

健康な人にビタミンDを投与した研究論文8編の結果より、投与したビタミンDと血中25(OH)Dの変化量を求め表3に示した。投与したビタミンDの10μgあたりの25(OH)Dの増加量を計算したところ、1~7ng/mLとなった。研究によって、参加人数、男女比、年齢、投与期間などが異なるため正確な数字は出せないが、8編の結果を単純に平均すると4.1ng/mLとなり、10μgのビタミンDの経口投与により血中25(OH)Dが4.1ng/mL増えるという結果となった。一方、今回の我々の研究で

表2. 脂肪酸およびビタミンDの摂取量と血中濃度

	通常の摂取量 (1日摂取量)	魚摂取による摂取量 (昼食のみ)	魚摂取期間前の 血中濃度	魚摂取期間終了後の 血中濃度
エイコサペンタエン酸	187mg	469mg	20.7 μ g/mL	95.8 μ g/mL
ドコサヘキサエン酸	340mg	697mg	77.1 μ g/mL	133 μ g/mL
ビタミンD	9.3 μ g	10.1 μ g	13.1ng/mL	15.9ng/mL

エイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸の1日摂取量は文献10より引用。ビタミンの1日摂取量は文献5より引用。ビタミンDの血中濃度は25-ヒドロキシビタミンDの値を示す。

表3. ビタミンDのサプリメント投与研究における血中25(OH)Dの変化

論文著者	投与量(μ g)	投与期間	血中25(OH)D (ng/mL)			投与10 μ gあたりの 25(OH)Dの増加量 (ng/mL)
			投与前	投与後	増加量	
Arora, P. ³²⁾	100	6ヶ月	15.6	33.2	17.6	1.8
Arora, P. ³²⁾	10	6ヶ月	16.0	18.0	2.0	2.0
Bolton-Smith, C. ³³⁾	10	2年	25.2	30.0	4.8	4.8
Bressendorff, I. ³⁴⁾	75	4ヶ月	12.4	35.2	22.8	2.9
Cangussu, L.M. ³⁵⁾	25	9ヶ月	15.2	27.6	12.4	5.0
Gepner, A.D. ³⁶⁾	63	4ヶ月	30.4	46.0	15.6	2.5
Seibert, E. ³⁷⁾	20	3ヶ月	15.2	28.8	13.6	6.8
Wood, A.D. ³⁸⁾	25	1年	12.8	30.4	17.6	7.0

表4. 日光照射によるビタミンDの生成

宮崎市の昼12時の値	3月	6月	9月	12月
10分間の日光照射で生成されるビタミンD量(μ g)	11	17	14	5
10 μ gのビタミンDを合成するのに必要な日光照射時間(分)	6	3.5	4	15
最小紅斑紫外線照射時間(分)	35	20	25	70

国立環境研究所・地球環境研究センターのホームページ(文献18)より引用(すべて長袖着用時の値)

は、摂取した魚のビタミンDの大きな含有量を食品成分表から求めると10.1 μ gとなった⁸⁾。そしてビタミンDを10.1 μ g含むと考えられる青魚を2週間毎日摂取すると、摂取前に比べて血中25(OH)Dは2.8ng/mL増加した。サプリメントとして摂取した場合に比べ食品として摂取した場合、ビタミンDの吸収効率が低下する事を考えると、今回の血中25(OH)Dの変化は予想された結果に近いものとなった。魚を毎日摂取することにより血中25(OH)Dは15.9ng/mLにしか増えず、ビタミンDは充足状態からはほど遠い事を考えると、魚を多めに食べるなど、食事に気をつけるだけでは、ビタミンDを充足させる事は非常に難しいと考えられる。

血中25(OH)Dは、12月、3月と比べて6月、9月では増加傾向を示したが、その差はわずか2~3 ng/mLで、最も高い6月では最も低い12月に比べて1.25倍程度しか増えなかった。一方UV-Bの強さは、6月では12月に比べ2.4倍に増えている。ただ血中25(OH)DとUV-Bの間に強い相関を認めている事より、一定量のビタミンDがUV-Bにより産生されていることは間違いのないと言える。国立環境研究所・地球環境研究センターでは、宮崎を含む全国13カ所の紫外線量を毎日測定し、測定結果より10分間に日光照射で生成されるビタミンD量、ビ

タミンDを10 μ g生成するのに必要な日光照射時間、最小紅斑紫外線照射時間(これ以上長く日光に浴びると有害と考えられる時間)を計算し、過去10年分をホームページに掲載している¹⁸⁾。我々がUV-B濃度を測定した同じ月の昼12時の宮崎におけるこれらのデータを上記のホームページより転記し表4に示した。例えば6月の皮膚でのビタミンD生成量は12月に比べて3.4倍となっている。しかし血中25(OH)Dは冬期に比べ夏期にはわずかに1.3倍に増えただけである。40年前に血中25(OH)Dを夏と冬に測定した報告を見ると、日本では27.9ng/mLと16.6ng/mL、アメリカでは31.1ng/mLと13.1 ng/mL、フィンランドでは33.0ng/mLと14.5ng/mL(それぞれ夏と冬の平均値)となっており、夏の25(OH)Dの血中濃度は冬の2倍程度となっている¹⁹⁻²¹⁾。当時は日光照射による障害はあまり認識されず、くる病・骨軟化症予防のため日光浴が推奨されていたため、人々の日光照射時間が長く、日焼け止めクリームや日傘などの使用が多くなかったと考えられる。しかし現在では紫外線の効果よりも障害の方が重視されている。環境省の「紫外線 環境保健マニュアル 2020」によると、「短時間の日光浴は必要だが、一方で紫外線には発がん作用などの好ましくない作用がある」としている。日光浴の時間について「季節、時刻、天候、服装、皮膚色など多くの要因で左右され

るため、一律に何分と表現することはできない」と記載されている。例えば7月の正午の東京での日光浴時間として、長袖なら10分、半袖なら5分などと細かく日光浴の時間を決めている²²⁾が、季節やその日の天候に左右されるため非常に複雑で、毎回時間を気にしながら日光浴を続けることは難しいと考えられる。

上述したようにビタミンDを豊富に含む食品摂取や日光照射時間を増やすだけではビタミンDを充足状態にすることは難しいことが分かった。海外では食料品へのビタミンD強化が行われている国もある。例えば、アメリカでは1カップ(240mL)の牛乳に3 μ gのビタミンDをビタミンD₃として強化することが推奨されている²³⁾。カナダでは牛乳100mLあたり2 μ g、マーガリン100gあたり26 μ gのビタミンDを含有することが推奨されており、その結果、現在、カナダの血中25(OH)Dの平均は、男性で24.4ng/mL、女性で26.8ng/mLとなっている^{24,25)}。フィンランドは高緯度に位置し、以前より子供のくる病が多かったため、政府主導で2003年よりビタミンDの強化を開始し、2010年よりサプリメントの使用を推奨している。現在では、牛乳100mLあたり2 μ g、ファットスプレッド(マーガリン類似食品)100gあたり26 μ gのビタミンDをビタミンD₃として強化し、サプリメント摂取も推奨している。その結果、血中25(OH)Dは19.2ng/mLから26.4ng/mLまで増加し、ビタミンDのサプリメント摂取者は11%から41%に増加している²⁶⁾。しかし、ビタミンDは過剰摂取にも注意が必要であり、1日の摂取量が100 μ gを超える場合、あるいは血中25(OH)Dが50ng/mlを超える場合、健康障害が起こる可能性があると言われている²⁷⁾。欧州食品安全機関(EFSA)の主導でおこなわれたビタミンDのサプリメントまたは強化食品の摂取群とプラセボ群を比較した20種類のランダム化比較試験を検討した結果、総参加者3353名のうち、血中25(OH)Dが50ng/mlを超えていた者が320名であった。しかしビタミンD摂取によると考えられる健康障害の報告はなく、心血管病や糖代謝異常の病的状態を反映する検査に変化は認めなかった事から、EFSAはビタミンD補充の安全性を認めている²⁸⁾。一方、ビタミンD補充の骨折予防効果の有無に関しては、報告によって結論は一定していない^{29,30)}。また25000人以上が参加したランダム化比較試験では、ビタミンDのサプリメント投与群はプラセボ群に比べて、癌や心筋梗塞・脳梗塞などの心血管イベントを減らす効果はなかったと結論づけている³¹⁾。欧米では血中25(OH)Dの正常化を目指して、食品強化やサプリメント投与を政府主導で行っている国が多い。我が国の現状をみると、ビタミンDの摂取量、血中濃度は非常に低い。ビタミンDの供給源である魚の摂取や日光照射を増やすことだけで、ビタミンDを充足状態にすることは難しいとなると、我が国でもビタミンDの食品への強化あるいはサプリメントの摂取について検討することが必要と思われるが、同時に危険性と有効性を評価する事も大切であると考えられる。

まとめ

ビタミンDは魚などの摂取および皮膚での紫外線照射により体内にもたらされるが、ビタミンDが不足、欠乏している人が多い。そこで魚摂取による血中25(OH)Dの変化および血中25(OH)Dの季節ごとの変化を調べた。**実験1**では管理栄養学科の女子学生9名に対して2週間毎日昼食に80gの魚を摂取し、摂取前後の血中25(OH)Dを測定した。**実験2**では同学科の女子学生8名に対し、年4回血中25(OH)Dを測定し、UV-Bの強度と比較した。**実験1**では2週間の魚摂取で血中25(OH)Dは13.0ng/mLから15.9ng/mLへと有意に増加した。**実験2**ではUV-B強度は12月に比べて6月は2.4倍に増加したが、血中25(OH)Dは12月(13.1ng/mL)に比べて6月(16.5ng/mL)は1.3倍にしか増加しなかった。今回の実験結果より、魚摂取および紫外線照射により、血中25(OH)Dは増加することが分かったが、ビタミンDの欠乏あるいは不足状態を改善するほどではなかった。海外で行われているようにビタミンDの食品への強化あるいはサプリメントの摂取について考慮する必要があると思われるが、同時に危険性と有効性を評価する事も大切であると考えられる。

文献

- 1) Nair, R., and Maseeh, A. (2012) Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *The Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 3: 118-26
- 2) Lips, P. (2006) Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*. 92: 4-8
- 3) Spedding, S., Vanlint, S., Morris, H., and Scragg, R. (2013) Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients*. 5: 5127-5139
- 4) Cashman, K.D., van den Heuvel, E.G., Schoemaker, R.J., Prévéraud, D.P., Macdonald, H.M., and Arcot, J. (2017) 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population. *Advances in Nutrition*. 8: 947-957
- 5) 小川恒夫・本部優佳・冷牟田咲(2023)女子学生におけるビタミンDについて。南九州大学研究報告。53巻:1-7
- 6) 一般社団法人日本内分泌学会, 一般社団法人日本骨代謝学会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班(2017)ビタミンD不足・欠乏の判定指針(2017)日本内分泌学会雑誌。93 Suppl:1-10
- 7) Hawk, J.L.M. (2020) Safe, mild ultraviolet-B exposure: An essential human requirement for vitamin D and other vital bodily parameter adequacy: A review. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. 36: 417-423
- 8) 日本食品標準成分表2015年版(七訂)>第2章 日本

- 食品標準成分表 PDF(日本語版)第2章魚介類(正誤表11反映1222)
<https://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/_icsFiles/fieldfile/2017/12/20/1365343_1-0210r11.pdf>, 2023年8月3日参照
- 9) 日本食品標準成分表2015年版(七訂)脂肪酸成分表編 第2章 第1表 PDF(日本語版)魚介類(正誤表11反映1222)
<https://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/_icsFiles/fieldfile/2017/12/20/1365491_3-0210-1r11.pdf>, 2023年8月3日参照
- 10) 小川恒夫・川北久美子・竹之山愼一・二宮るみ子・小松洋一(2015)女子学生における血清n-3系多価不飽和脂肪酸について. 南九州大学研究報告. A, 自然科学編45:1-7
- 11) Wang, T.Y., Liu, M., Portincasa, P., and Wang, D.Q. (2013) New insights into the molecular mechanism of intestinal fatty acid absorption. *The European Journal of Clinical Investigation*. 43: 1203-1223
- 12) Kiourtzidis, M., Kühn, J., Schutkowski, A., Baur, A.C., Hirche, F., and Stangl, G.I. (2020) Inhibition of Niemann-Pick C1-like protein 1 by ezetimibe reduces uptake of deuterium-labeled vitamin D in mice. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 197: 105504
- 13) Reboul, E., and Borel, P. (2011) Proteins involved in uptake, intracellular transport and basolateral secretion of fat-soluble vitamins and carotenoids by mammalian enterocytes. *Progress in Lipid Research*. 50: 388-402
- 14) Reboul, E., Goncalves, A., Comera, C., Bott, R., Nowicki, M., Landrier, J.F., ... Borel, P. (2011) Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Molecular Nutrition & Food Research*. 55: 691-702
- 15) Goncalves, A., Roi, S., Nowicki, M., Dhaussy, A., Huertas, A., Amiot, M.J., and Reboul, E. (2015) Fat-soluble vitamin intestinal absorption: absorption sites in the intestine and interactions for absorption. *Food Chemistry*. 172: 155-160
- 16) Antoine, T., Le May, C., Margier, M., Halimi, C., Nowicki, M., Defoort, C., ... Reboul, E. (2021) The Complex ABCG5/ABCG8 regulates vitamin D absorption rate and contributes to its efflux from the intestine. *Molecular Nutrition & Food Research*. 65: e2100617
- 17) Lim, K., and Thadhani, R. (2020) Vitamin D Toxicity. *Journal Brasileiro de Nefrologia*. 42: 238-244
- 18) 国立環境研究所, 地球環境研究センター. ビタミンD生成・紅斑紫外線量情報
<https://db.cger.nies.go.jp/dataset/uv_vitaminD/ja/>, 2023年8月3日参照
- 19) Kobayashi, T., Okano, T., Shida, S., Okada, K., Sugino, T., Nakao, H., ... Matsuo, T. (1983) Variation of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 levels in human plasma obtained from 758 Japanese healthy subjects. *The Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 29: 271-281
- 20) Savolainen, K., Mäenpää, P.H., Alhava, E.M., and Kettunen, K. (1980) A seasonal difference in serum 25-hydroxyvitamin D3 in a Finnish population. *Medical biology*. 58: 49-52
- 21) Stryd, R.P., Gilbertson, T.J., and Brunden, M.N. (1979) A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D3 serum levels in normal humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 48: 771-775
- 22) 環境省 紫外線 環境保健マニュアル 2020
<<https://www.env.go.jp/chemi/matsugaisen2020/matsugaisen2020.pdf>>, 2023年8月3日参照
- 23) National Institutes of Health Office of Dietary Supplements: Vitamin D <<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#:~:text=Fortified%20foods%20provide%20most%20of,vitamin%20D3%20%5B23%5D>> Accessed on 3rd Aug 2023
- 24) Notice of Intent regarding the Minister of Health's intention to publish a Marketing Authorization to permit increased vitamin D levels in milks and margarine: Government of Canada <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/public-involvement-partnerships/notice-intent-marketing-authorization-increased-vitamin-d-milks-margarine.html>> Accessed on 3rd Aug 2023
- 25) Vitamin D blood levels of Canadians: Statistics Canada <<https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-624-x/2013001/article/11727-eng.htm>> Accessed on 3rd Aug 2023
- 26) Jääskeläinen, T., Ikonen, S.T., Lundqvist, A., Erkkola, M., Koskela, T., Lakkala, K., ... Lamberg-Allardt, C. (2017) The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 105: 1512-1520
- 27) Carlo, A., Jean-Louis, B., Susan, F.-T., Albert, F., Ines, G., Hannu, K., ... Hans, V. (2012) Vitamin D, supplements, hypercalcaemia, UL, safety. *EFSA Journal*. 10: 2813
- 28) Adebayo, F.A., Ikonen, S.T., Öhman, T., Kiely, M., Cashman, K.D., and Lamberg-Allardt, C. On behalf of The Odin consortium. (2021) Safety of vitamin D food fortification and supplementation: evidence from Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Foods*. 10: 3065
- 29) Weaver, C.M., Alexander, D.D., Boushey, C.J., Dawson-Hughes, B., Lappe, J.M., LeBoff, M.S., ... Wang, D.D. (2016) Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*. 27: 367-376
- 30) Zhao, J.G., Zeng, X.T., Wang, J., and Liu, L. (2017) Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and Meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*. 318: 2466-2482

- 31) JoAnn, E.M., Nancy, R.C., I-Min, L., William, C., Shari, S.B., Samia, M., ... Julie, E.B., VITAL Investigators. (2019) Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 380: 33–44
- 32) Arora, P., Song, Y., Dusek, J., Plotnikoff, G., Sabatine, M.S., Cheng, S., ... Wang, T.J. (2015) Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 131: 254-262
- 33) Bolton-Smith, C., McMurdo, M.E., Paterson, C.R., Mole, P.A., Harvey, J.M., Fenton, S.T., ... Shearer, M.J. (2007) Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *The Journal of Bone and Mineral Research*. 2: 509-519
- 34) Bressendorff, I., Brandi, L., Schou, M., Nygaard, B., Frandsen, N.E., Rasmussen, K., ... Hansen, D. (2016) The effect of high dose cholecalciferol on arterial stiffness and peripheral and central blood pressure in healthy humans: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 11: e0160905
- 35) Cangussu, L.M., Nahas-Neto, J., Orsatti, C.L., Bueloni-Dias, F.N., and Nahas, E.A. (2015) Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporosis International*. 26: 2413-2421
- 36) Gepner, A.D., Ramamurthy, R., Krueger, D.C., Korcarz, C.E., Binkley, N., and Stein, J.H. (2012) A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One*. 7: e36617
- 37) Seibert, E., Lehmann, U., Riedel, A., Ulrich, C., Hirche, F., Brandsch, C., ... Stangl, G.I. (2017) Vitamin D3 supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. *European Journal of Nutrition*. 56: 621-634
- 38) Wood, A.D., Secombes, K.R., Thies, F., Aucott, L., Black, A.J., Mavroei, A., ... Macdonald, H.M. (2012) Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97: 3557-3568