

## トピックス

## 炎症性腸疾患に対するビタミン D 摂取の意義 Significance of vitamin D intake for inflammatory bowel disease

## はじめに

近年の疫学研究進展により、ビタミン D (VD) 欠乏が炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease, IBD) の発症や悪性化リスクと相関することが明らかになっている<sup>1)2)</sup>。しかしながら、IBD の発症機序は未だ完全に理解されておらず、そこに VD がどのように関わるのかは、ほとんど明らかになっていない。VD が IBD 治療に効果的であることを示唆する報告がある一方<sup>3)</sup>、IBD 患者に VD 補充を行っても、あまり効果はないという報告もある<sup>4)</sup>。VD 摂取は IBD の治療や予防に効果的であるのであろうか。本稿では、筆者の研究も参考に、共に考えていきたい。

## 炎症性腸疾患 (IBD) とは

炎症性腸疾患 (IBD) とは、免疫機構の異常により腸が炎症を起こし、腹痛と下痢を繰り返す疾患であり、主に潰瘍性大腸炎とクローン病の 2 種がある。潰瘍性大腸炎およびクローン病は厚生労働省により難病に指定されている難治性腸疾患であり、日本には約 29 万人 (潰瘍性大腸炎: 約 22 万人, クローン病: 約 7 万人) の患者がいるとされる<sup>5)</sup>。IBD はもともと欧米、特に白人に多い疾患で、日本では希少疾患と考えられてきたが、1970 年代後半より患者数が急増している。また、近年では、アジアやアフリカ諸国においても増加しており、その患者数は世界で 600 万人以上と言われている。IBD の発症要因は未だ特定されてはいないが、遺伝的素因、食事や衛生状態などの環境的因子、腸管における免疫状態のバランス不全、飽和脂肪酸の過剰摂取や抗生物質への曝露、腸内細菌叢の変化などが複合的に関わっていると示唆されている<sup>6)-9)</sup>。IBD は 20 ~ 30 歳代に発症者が多く、また、一度発症すると完治せず、寛解と再燃を繰り返し、慢性的な経過をたどるため、就労・結婚・妊娠・出産といったライフイベントに大きな影響を与える疾患である。このため副作用が少なく安価な新規治療薬・予防薬の開発は意義深いと

考えられる。

近年、疫学研究の進展により、VD 欠乏が IBD 発症や病態の悪性度と相関することが明らかとされている<sup>1)2)</sup>。このことは、VD 補充が IBD の予防や治療に効果的であることを示唆している。このような背景より、VD と IBD の関連について、数多くの研究報告がなされてきた。

## VD と IBD の関連研究報告

VD と IBD の関連については、これまでに様々な研究報告がなされている。そのうちのいくつかを紹介する。

Kabbani ら<sup>10)</sup>は IBD 患者を 5 年間追跡調査し、血清中 VD 濃度が低い群において、強い薬や外科的治療が必要なリスクが有意に高く、生活の質に関する点数が有意に低いことを報告した。Du ら<sup>3)</sup>は IBD 患者の炎症患部において、VD の 1 $\alpha$  位を水酸化し活性型 VD に変換する酵素 (CYP27B1) の発現が亢進していること、大腸炎モデル動物の大腸でも同様に CYP27B1 発現亢進が認められること、大腸がん由来培養細胞において、LPS 刺激による TNF- $\alpha$  発現を活性型 VD が抑制することなどを報告した。これらの結果は、大腸炎患部において活性型 VD が炎症抑制に寄与している可能性を示唆している。また、寛解状態にあるクローン病患者に 1200 IU/day の VD を 1 年間、経口投与すると、プラセボ群と比して血清中の 25(OH)D 値が改善し、有意ではないが再発率の減少が認められた<sup>11)</sup>。

一方で、寛解期のクローン病患者に 2000 IU/day の VD を 3 か月間投与したが、腸管の透過性や疾患の活動度の点数、炎症マーカーの測定値に有意な変化は認められなかった<sup>4)</sup>。また、クローン病患者に 1000 ~ 5000 IU/day の VD を 24 週間経口投与すると、生活の質の点数は改善したが、サイトカインや臨床検査の値は変化せず、IBD に VD 摂取はほとんど効果がないとする報告もある<sup>12)</sup>。動物実験では、高 VD 食飼育したマウスに腸炎を誘発してもコントロールマウスと病態

に差異は認められないが、高脂肪食負荷条件下ではコントロールマウスの腸炎病態が高VD食飼育マウスより有意に悪化し、VD摂取の効果は限定的だとする報告もある<sup>13)</sup>。

上記のように、様々な研究報告がなされているが、IBDに対するVD摂取の有効性は未だ明確に結論付けられてはいない。

### VD摂取はIBDに効果的か？

IBDに対するVD摂取は効果的であるとする報告がある一方、あまり効果的でない、あるいは効果は限定的であるとする報告も数多い。なぜこのようなバラつきが認められるのだろうか。筆者は、VDの代謝様式より仮説を立て、検証を行った。

食事により摂取されたVDは小腸の上皮細胞より体内へと吸収される。小腸より吸収されたVDおよび紫外線により皮膚で合成されたVDは、肝臓で25位が水酸化されて25-ヒドロキシビタミンD(25(OH)D)に、さらに腎臓で1 $\alpha$ 位が水酸化されて1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD(活性型VD)へと代謝される。このようなVD代謝機構を踏まえると、大腸炎患部(大腸管腔内の上皮細胞)にVDはほとんど作用しないと推察し、「VDが大腸炎患部に作用すれば、IBD治療効果が得られるのではないか？」という仮説を立てた。実際にIBD治療に用いられている抗炎症剤：メサラジンは、小腸上部で大部分が吸収されることが知られており、メサラジンを含有するIBD治療薬(商品名：ペンタサなど)は、メサラジンが大腸まで送達されるよう特殊なコーティング加工がなされている。以上のような仮説の元、デキストラン硫酸ナトリウム飲水投与による誘導性大腸炎モデルに、生理的濃度のVD(100 nM 25(OH)D, 100 pM 活性型VD)を注腸投与する実験を行った。注腸投与されたVDにより、大腸の炎症進展は大きく抑制された。同様の実験を経口投与で行っても、炎症は全く抑制されなかったことから、炎症の抑制には、VDが大腸上皮に作用することが肝要であり、VDはIBDに対する薬剤となり得ることを日本ビタミン学会第73回大会(2021年東京)にて報告した。

### おわりに

VD摂取がIBD治療あるいは予防に有効であるか否か、その結論は未だはっきりと出されてはいない。しかしながら、筆者は誘導性大腸炎モデルを用いた*in vivo*解析により、VDがIBDに対する薬剤となり得ることを示した。VDは日常的に食事やサプリメントとして摂取されるのみならず、くる病や乾癬の治療薬と

して既に活用されている。そのため、副作用や安全性、体内動態に関する知見も蓄積しており、IBDに対する新規薬剤として活用するためのハードルも低く、安価で安全な薬剤となり得ると期待される。VDを大腸上皮に作用させる必要があるため、坐剤や注腸剤として、あるいは大腸送達を目的とした加工剤やプロドラッグとしての開発が想定される。筆者の研究成果が、IBDに対する新規薬剤開発および臨床応用への一助となることを目指し、今後も研究を推進していきたい。

**Key words** :vitamin D, Inflammatory bowel disease, vitamin D deficiency, rectal administration, therapeutic agent

Department of Food and Nutrition, Okayama Gakuin University

Tadashi Okada

岡山学院大学食物栄養学科

岡田 只士

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2023.9.20 受付)

### 文 献

- 1) Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuichi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT (2012) Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* **142**, 482–489
- 2) Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A (2016) Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition* **32**, 505–514
- 3) Du J, Wei X, Ge X, Chen Y, Li YC (2017) Microbiota-Dependent Induction of Colonic Cyp27b1 Is Associated With Colonic Inflammation: Implications of Locally Produced 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Inflammatory Regulation in the Colon. *Endocrinology* **158**, 4064–4075
- 4) Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, Meddings J, O'Sullivan M (2015) Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J* **3**, 294–302
- 5) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)(2020)潰瘍性大腸炎の皆さんへ知っておきたい治療に必要な基礎知識第4版

- 6) Loddo I, Romano C (2015) Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol* **6**, 551
- 7) Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM (2023) Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci* **24**, 1526
- 8) Li X, Wei X, Sun Y, Du J, Li X, Xun Z, Li YC (2019) High-fat diet promotes experimental colitis by inducing oxidative stress in the colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **317**, G453–G462
- 9) Faye AS, Allin KH, Iversen AT, Agrawal M, Faith J, Colombel JF, Jess T (2023) Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut* **72**, 663–670
- 10) Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, Regueiro M, Barrie A, Schwartz M, Hashash JG, Baidoo L, Dunn MA, Binion DG (2016) Association of Vitamin D Level With Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol* **111**, 712–719
- 11) Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, Bartels LE, Kelsen J, Christensen LA, Dahlerup JF (2010) Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* **32**, 377–383
- 12) Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT (2013) Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol* **4**, e33
- 13) Yoo JS, Park CY, Seo YK, Woo SH, Kim DY, Han SN (2019) Vitamin D supplementation partially affects colonic changes in dextran sulfate sodium-induced colitis obese mice but not lean mice. *Nutr Res* **67**, 90–99