

依頼総説

日本人のビタミンD栄養の現状と骨および筋肉における役割

津川 尚子

大阪樟蔭女子大学健康栄養学部健康栄養学科公衆衛生学

ビタミンDは食事あるいは皮膚に存在するプロビタミンD₃の日光紫外線照射により供給される。近年、日本人の半数以上はビタミンD欠乏状態（血中25-hydroxyvitamin D濃度 20 ng/mL未満）にある。ビタミンD欠乏はいまや世界的な問題であり、その対象にはアスリートも含まれる。ビタミンDの役割は正常な骨代謝だけでなく骨格筋においても認知されるようになった。骨格筋細胞には発現量は少ないもののビタミンD受容体（VDR）が発現しており、ビタミンDはVDRを介して骨格筋での役割を果たしていると考えられる。本総説では、ビタミンDの基礎、骨と筋肉における役割およびアスリートにおけるビタミンD補給効果についての知見を紹介する。

キーワード：ビタミンD 25-ヒドロキシビタミンD ビタミンD不足 骨 筋肉

I はじめに

ビタミンDは食事摂取あるいは皮膚の日光照射から供給される。ビタミンDの供給低下はビタミンD栄養の指標である血中25-hydroxyvitamin D (25OHD) 濃度を低下させ、栄養状態は不足から欠乏状態へと移行する。ビタミンDの極度な欠乏は、くる病や骨軟化症など顕著な骨病変を伴うビタミンD欠乏症として現れるが、ビタミンDの不足状態（軽度の欠乏）では血中カルシウム濃度に影響することなく副甲状腺ホルモン（PTH）の上昇が惹起される。このビタミンD不足状態は、骨の脆弱化や骨折リスクを上げるだけでなく、転倒や心血管疾患、免疫、感染などに関連することが報告されている。ビタミンDは、食事と紫外線照射による皮膚での産生によって供給されるため、季節変動は当然のことながら個人の食生活やライフスタイルに大きく影響される。日本人、特に女性では血中25OHD濃度は20 ng/mL未満（欠乏）が半数以上を占め、集団によっては8割以上の場合もある。日本人の食事摂取基準の目安量は、日常生活で適度な日光を浴びることを前提に策定されたものであるが、紫外線回避行動が積極的に行われている現状では10~20 µg/日以上以上の摂取が必要であろう。ビタミンDの不足・欠乏は高齢者だけでなく成長期の骨密度に影響することは言うまでもなく、同時にカルシウム摂取を充足させることも重要である。また、ビタミンD栄養低下は高齢

者の転倒に関連し、筋肉量や筋力との関係を検討する疫学研究が進められる一方、基礎研究ではビタミンDの作用メカニズムとしてミオスタチンおよびその他の筋関連タンパク質の発現や細胞内シグナル、酸化ストレスに関与することが報告されている。高齢者の転倒予防には、ビタミンD補給開始時の血中25OHD濃度が16 ng/mL未満である者に対して800~1,000 IU/日（20~25 µg/日）を補給することが望ましいとの報告があり、またビタミンDの栄養状態はアスリートのパフォーマンスにも関連することが報告されている。

本総説ではビタミンDの基礎から骨および筋肉に関する知見を中心に紹介したい。

II ビタミンDの供給源と代謝

食品に含まれるビタミンDには、きのこ類に含まれるビタミンD₂と魚類に多く含まれるビタミンD₃がある。日本人が摂取するビタミンDはその90%以上は魚から摂取されるビタミンD₃であり、他に卵から3%、肉類から1.7%の割合で摂取される。きのこ類から摂取されるビタミンD₂は4.4%であり、全体の摂取比率からみるとわずかである¹⁾。一方、生体内ではプロビタミンD₃である7-デヒドロコレステロール（7-DHC）が皮膚に存在し、これに日光の紫外線が照射されるとステロイド骨格B環の9-10位の炭素-炭素結合が切断され、プレビタミンD₃となり熱異性化を経てビタミ

ンD₃が生成する。ヒトにおいてビタミンD₂とビタミンD₃は吸収や代謝に違いがあることが報告されているが、体内での効果はほぼ同等と考えられる。

皮膚および食事から供給されたビタミンDは肝臓の25位水酸化酵素 (CYP2R1, CYP27A1) により代謝され、その大部分が25OHDとなる。25OHDはビタミンD結合蛋白質 (DBP) と結合して血中を循環し、腎臓で1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD (1, 25 (OH)₂D) に代謝され、核内のビタミンD受容体 (VDR) との結合を介して生理作用を発揮する。DBPと強く結合する25OHDは、近位腎尿細管に発現するメガリンによって能動的再吸収を受けるため、血中半減期は約3週間と長く、皮膚および食事から供給されるビタミンD量を最もよく反映する指標として重要である。通常、25OHDは10~50 ng/mL付近の血中濃度で存在する。

これに対して、腎臓における1, 25 (OH)₂Dの産生はカルシウムやリンの血中濃度に応じて副甲状腺ホルモン (PTH)、線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) などのカルシウム・リン代謝調節ホルモンによって厳密に調節されるため、種々の骨代謝・ミネラル疾患の臨床指標として重要になる。1, 25 (OH)₂Dの血中半減期は約1日と短く、その血中濃度も約50 pg/mLと低い。ビタミンDの活性本体は1, 25 (OH)₂Dであり、VDR結合能が低い25OHDは作用発現に直接関与しないと考えられてきたが、25OHDの血中濃度低下が血中1, 25 (OH)₂D濃度やCa濃度の低下を伴わずにして血中PTH濃度を上昇させる状態が存在することが明らかになった。

Ⅲ ビタミンDの生理作用と作用メカニズム

ビタミンDの主な生理作用は、VDRを介した1, 25 (OH)₂Dの作用である²⁾。VDRはほぼ全身の組織に検出され、その作用は小腸・腎臓・骨を標的組織としたCa代謝調節作用にとどまらず、様々な組織における細胞増殖・分化調節作用、免疫調節作用³⁾、骨格筋機能⁴⁾、血圧調節作用、心血管系疾患の関与など多岐にわたる。

1, 25 (OH)₂Dは、核内でVDRと結合したのちにレチノイドX受容体 (RXR) とヘテロ二量体 (VDR/RXR) を形成し、染色体DNA上のビタミンD応答配列 (vitamin D response element: VDRE) と結合する。この結合によって、活性型ビタミンD依存的にヒストン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、転写促進によりビタミンD依存性蛋白質が合成される。小腸や腎臓の細胞質内Ca輸送を担うCalbindin-D_{9k}、Calbindin-D_{28k}や刷子縁膜に局在するTRPV6とTRPV5は典型的なビタミンD依存性蛋白質で、これらの発現を介して能動的Ca輸送を促進す

る。骨芽細胞ではODF/RANKL (osteoclast differentiation factor/receptor activator of NF- κ B ligand) の発現が促進され、破骨細胞の分化・成熟を促す。ビタミンD依存的な転写調節にはPTHやCYP27B1にみられるような負の制御もあり、転写調節にはDNAのメチル化やヒストンのメチル化、アセチル化などのエピゲノム制御も関与する。

一方、25OHDは活性型ビタミンDではないが、25OHDのPTH分泌抑制作用や骨折・転倒予防、心血管系・免疫系疾患などとの関係が疫学研究で数多く報告されている。25OHD作用メカニズムについては、局所に存在するCYP27B1による活性化の関与が有力と考えられるが、VDRを介さない新たなメカニズムも報告されている⁵⁾。

Ⅳ ビタミンDの栄養状態の判定と現状

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、日本骨代謝学会、日本内分泌学会による「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」では、米国内分泌学会のガイドラインなどに準じて、比較的軽症のビタミンD非充足状態を不足 (insufficiency)、重症のビタミンD非充足状態を欠乏 (deficiency) と呼び、以下の判定基準が提案されている⁶⁾。

1. 血中25OHD濃度が30 ng/mL以上をビタミンD充足状態と判定する。
2. 血中25OHD濃度が30 ng/mL未満をビタミンD非充足状態と判定する。
 - a) 血中25OHD濃度が20 ng/mL以上30 ng/mL未満をビタミンD不足と判定する。
 - b) 血中25OHD濃度が20 ng/mL未満をビタミンD欠乏と判定する。

ただし、この指針で提案されている基準は「判定基準」であり「診断基準」ではなく、治療介入の必要性などを含めた診療指針の作成は今後の課題とされている。

ビタミンD栄養の現状であるが、世界的に見ても20 ng/mL未満のビタミンD欠乏は半数以上と考えてよい。日本人を対象とした疫学調査でも成人の血中25OHD濃度は平均的に20 ng/mL付近かそれ以下の場合がほとんどである。国民健康栄養調査結果では、日本人の平均ビタミンD摂取量は6.9 μ g/日 (2017年) であり、2001年の8.4 μ g/日に比べると年々徐々に低下している。平均的には日本人の食事摂取基準2015年版の成人ビタミンD目安量5.5 μ g/日を上回っている (2020年版目安量は8.5 μ g/日に引き上げられる) が、この程度の摂取で充分であるかという点と日光に当たりにくいあるいは避ける生活スタイルによっては全く不十分であることも多い。骨粗鬆症患者や日照の曝露機会が非常に乏しい施設入所高齢者では欠乏頻度がさら

に高く^{7, 8)}、また、ビタミンDを平均6.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ 摂取する30代の妊婦では血中25OHD濃度が平均10 ng/mL でかつ季節間差がなくなり、夏季でも最高濃度が27.2 ng/mL であった⁹⁾。また、平均ビタミンD摂取量が約10 $\mu\text{g}/\text{日}$ の妊婦調査でも、血中25OHD濃度が平均10.6 ng/mL 程度であったと報告されている¹⁰⁾。約30年前の日本人の血中25OHD濃度は血中25OHD濃度には明らかな季節変動があり、平均値として冬で約15 ng/mL 、夏では30 ng/mL を超えていたが、近年の日本人におけるビタミンD栄養低下は食生活や日光夏季の皮膚からのビタミンD供給をも疑わせるものである。

アスリートのビタミンD欠乏の頻度は、オーストラリアで33%¹¹⁾、中東で58%¹²⁾、イギリスで57%¹³⁾、アメリカでは32.3%¹⁴⁾程度と報告されている。勿論、スポーツの種類にもよるが、後述のようにベースラインのビタミンD栄養状態がビタミンD補給効果に影響することが報告されている。

V ビタミンD栄養と骨

血中25OHD濃度低下が骨吸収を亢進させる血中PTH濃度上昇や骨密度低下、骨折と関連することは数多く報告されている。日本人を対象とした研究では、Yokogoshi研究において頸部骨密度と血中25OHD濃度が正相関することが示され、20 ng/ml 未満群は28 ng/ml 以上群に比べて骨粗鬆症域になる対象が多くなると報告されている¹⁵⁾。一方、骨折との関係については、長野の閉経後女性における平均追跡期間7.2年間のコホート研究において血中25OHD濃度の25 ng/ml 以上群に対する25 ng/ml 未満群の長管骨骨折に対する相対危険度が2.20 (95% 信頼区間: 1.37–3.53)となり、骨粗鬆症性骨折リスクを増加させることが示された¹⁶⁾。また、Muramatsu研究では、773名の地域在住高齢女性における6年間の追跡調査において、血中25OHD濃度の第4四分位群 ($\geq 28.4 \text{ ng}/\text{mL}$) に対して、第1四分位群 ($< 19.1 \text{ ng}/\text{mL}$) の四肢および椎体骨折のハザード比 (HR) は2.82 (95% 信頼区間: 1.09–7.34)であったことが報告されている¹⁷⁾。一方、JPOSコホート研究では、5年の観察期間において血中25OHD濃度が20 ng/mL 以上群に対する20 ng/mL 未満群のHRは臨床骨折 (HR 1.72)、非椎体骨折 (HR 2.45)、脆弱性骨折 (HR 2.00) と有意に増大し、15年の観察期間でも非椎体骨折のHRが1.42となることが示された¹⁸⁾。さらに、血中25OHD濃度が30 ng/mL 以上群と10 ng/mL 未満群の5年間の比較では、臨床骨折のHRが4.93、非椎体骨折のHRが6.55となり、血中25OHD濃度が骨折リスク予知因子になることが強く示唆されている。思春期男女においても25OHD濃度が20 ng/mL 以上群の踵骨骨量は20 ng/mL 未満群より有意に高く、さらに推奨量以上のCa摂取量を摂取し

ているか否かで女子の踵骨骨量は大きく影響されることから、ビタミンD栄養の適正な維持はどのライフステージにおいても重要であることがわかる¹⁹⁾。

国際的には、米国医学研究所 (Institute of Medicine : IOM) は、類骨量を指標とする骨石灰化と血中25OHD濃度の関係から血中25OHD濃度が20 ng/mL をカットオフ値とした²⁰⁾。一方、国際骨粗鬆症財団 (International Osteoporosis Foundation : IOF) は、骨折予防には少なくとも血中25OHD濃度が30 ng/mL 必要であるとしている。Bischoff-Ferrariら²¹⁾によるメタ解析におけるベースラインの血中25OHD濃度と骨折の関係の解析では、血中25OHD濃度が24 ng/mL 以上になると12 ng/mL 未満群に比べて大腿骨頸部骨折リスクが37%低下、非椎体骨骨折リスクが31%低下し、17–24 ng/mL でも非椎体骨骨折リスクは約20%低下することが示されている。

VI 転倒予防・骨格筋における役割

転倒は高齢者において頻繁に起こる骨折の重要なリスク因子である。転倒の原因は、平衡維持機能や神経筋機能の低下であり、それらの機能低下は加齢や認知症をはじめとする疾患、薬剤服用、栄養低下などが原因となる。ビタミンDと筋肉の関係については、古くからくる病における筋肉の減少や筋力低下として報告されており、ビタミンD不足が筋力への影響を介して転倒と関連することが報告されている^{22), 23)}。重度のビタミンD欠乏症では筋力低下と筋肉痛があり²⁴⁾、ビタミンD補給によって回復する²³⁾。高齢者のビタミンD栄養に関する研究では、ビタミンD補給が筋力の増加と筋肉の機能および平衡機能の維持に働き、転倒リスクの減少に繋がるということが報告されている^{24)–27)}。2009年、Bischoff-FerrariらはビタミンD₃補給と転倒のメタ解析において、2–12か月の700–1,000 IU (17.5–25 μg) /日のビタミンD補給が転倒を19–26%減少させると報告した²⁸⁾。また、24 ng/mL の25OHDが転倒予防に必要で、そのためには少なくとも700 IUのビタミンD補給が必要としている。別のメタ解析では、ビタミンD (200–1,000 IU/日、5–25 $\mu\text{g}/\text{日}$) は、カルシウムあるいはプラセボと比較して転倒を14% (RR : 0.86, 95% CI : 0.79–0.93) 減少させるとしている²⁹⁾。一方、2014年、BollandらはビタミンD補給がカルシウム併用および非併用のいずれにおいても15%以上の転倒の減少を起こさないとメタ解析の結果を報告した³⁰⁾。疫学研究におけるアウトカムとしての「転倒」には様々な要因が絡むことから、その評価は十分に精査されなければならず、さらに検討が必要と思われる。

一方、転倒に深く関与すると考えられる骨格筋の増殖分化にビタミンDが関与することが、骨格筋細胞

C2C12やVDR遺伝子欠損マウスを用いた基礎研究で報告されている。筋細胞のVDRは腎臓や小腸の細胞に比べると非常にわずかにしか発現しないが、GirgisらはC2C12に発現するVDRがビタミンD依存的に応答し、25OHDと1, 25 (OH)₂Dが共にC2C12の増殖、分化と筋サイズを調節することを報告している³¹⁾。また彼らは、25OHDの筋細胞に対する影響はC2C12に発現するCYP27B1によって活性型に代謝された後で発現することや、G0/G1に関連する遺伝子誘導とG1/Sに関連するmyc、cyclin Dを含む遺伝子抑制、Rbタンパク質のリン酸化抑制およびmyostatinの低下により筋管の横断面を1.8倍増加させたことを報告している³¹⁾。ヒトでの筋力とビタミンDの関係については、末期腎臓病 (ESRD) 患者の筋力が年齢、性別と独立して血中25OHD濃度と関連する報告がある³²⁾。骨格筋の構造・機能に対するビタミンDの影響は非常に興味深い、未だ研究数が少なく、さらなる研究結果の蓄積が必要である。

VII ビタミンDとアスリートのパフォーマンス

アスリートにおけるビタミンD栄養とパフォーマンスについては幾つかの論文があるが、様々な背景因子もあることから未だ明確な結論を得るに至っていない。特に、ビタミンD補給による効果判定には試験開始時のビタミンD栄養状態やパフォーマンスの評価方法などの違いが種々の研究間の結果における違いを生み出しているように思われる。

例えば、男性アスリート61人と健康な男性非アスリート30人の研究では、5,000 IU (125 μg) /日のビタミンD₃補給により、8週間で10メートルのスプリントタイムと垂直ジャンプが大幅に改善された³³⁾。これらの対象者の補給前後の血中25OHD濃度の状態は、アスリート群で11.6から41.2 ng/mL、非アスリート群で21.2から29.6 ng/mLに上昇している。17の無作為化比較試験 (RCT) を用いたメタ解析では、全体としてビタミンD補給と筋力に有意な関係が見いだせないが、ベースライン濃度が10 ng/mL未満の研究では股関節筋力に対する効果が見つけられている³⁴⁾。

一方、532人のアスリート (ビタミンD補給 n = 311、プラセボ n = 221) を含む13のRCTのメタ解析では、補給前にはビタミンD欠乏者が含まれ、3,000 IU (75 μg) /日のビタミンD補給で血中25OHD濃度は充足に改善されるものの、身体的パフォーマンスとの有意な関係は見られなかった³⁵⁾。この論文で著者らは、研究間の不均一性が大きいことを指摘しており、スポーツの種類、緯度、民族、血中25OHD濃度、身体能力、および傷害に対するビタミンD補給の効果を調べるための適切なRCT計画と解析が必要であると述べている。

最近のアスリートに対するビタミンD補給効果を検討した8つのRCTのメタ解析では、ビタミンD補給は下肢筋力にプラスの影響を与えるが上肢筋力には影響しないことが報告された。また、ビタミンD補給は屋内でトレーニングするアスリートに対してより効果的であったと報告されている³⁶⁾。

また、アスリートの負傷との関係についても幾つか報告がある。平均年齢22.1歳のナショナルフットボールリーグの選手214名で検討された結果、低ビタミンD栄養状態 (< 32 ng/mL) は下肢筋緊張と体幹筋肉の負傷にオッズ比1.78で影響したと報告されている³⁷⁾。

VIII おわりに

ビタミンD不足・欠乏頻度はアスリートにおいても高頻度にみられる。ビタミンDの極度の欠乏症状から、ビタミンDの栄養不良が可逆的な筋肉機能の低下、筋力低下、筋肉痛をもたらすことは明らかであろう。しかし、栄養疫学研究から筋肉機能に対するビタミンDの効果を知るには、対象者の栄養状態、集団の特性 (アスリート・非アスリート、成長期・青年・高齢者など年齢要因、スポーツの種類)、ビタミンD補給計画、身体能力の測定方法、を厳密に比較しながら評価・実施しなければならない。また、骨や筋肉への影響だけでなく、心血管保護作用や免疫・感染防御、脂質代謝など全体的な健康管理の観点からアスリートのビタミンD栄養改善の意義が見いだされることが期待される。

利益相反

本研究内容に関して利益相反は存在しない。

文献

- 1) Nakamura, K., Nashimoto, M., Okuda, Y., et al.: Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet, *Nutr.*, 18, 415-416 (2002)
- 2) Haussler, M.R., Whitfield, G.K., Kaneko, I., et al.: Molecular mechanisms of vitamin D action, *Calcif. Tissue Int.*, 92, 77-98 (2013)
- 3) Sassi, F., Tamone, C., D'Amelio, P.: Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator, *Nutrients*, 10, 1656 (2018)
- 4) Dawson-Hughes, B.: Vitamin D and muscle function, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 173, 313-316 (2017)
- 5) Asano, L., Watanabe, M., Ryoden, Y., et al.: Vitamin D Metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, Regulates Lipid Metabolism by Inducing Degradation of SREBP/SCAP, *Cell Chem. Biol.*, 24, 207-217 (2017)

- 6) Okazaki, R., Ozono, K., Fukumoto, S., et al.: Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion], *J. Bone Miner. Metab.*, 35, 1-5 (2017)
- 7) Kuwabara, A., Tsugawa, N., Tanaka, K., et al.: Improvement of vitamin D status in Japanese institutionalized elderly by supplementation with 800 IU of vitamin D₃, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 55, 453-458 (2009)
- 8) Kuwabara, A., Himeno, M., Tsugawa, N., et al.: Hypovitaminosis D and K are highly prevalent and independent of overall malnutrition in the institutionalized elderly, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 19, 49-56 (2010)
- 9) Shiraishi, M., Haruna, M., Matsuzaki, M., et al.: Demographic and lifestyle factors associated with vitamin status in pregnant Japanese women, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 60, 420-428 (2014)
- 10) Yoshikata, H., Tsugawa, N., Watanabe, Y., et al.: 25-Hydroxyvitamin D profiles and maternal bone mass during pregnancy and lactation in Japanese women, *J. Bone Miner. Metab.*, Epub ahead of print (2019)
- 11) Lovell, G.: Vitamin D status of females in an elite gymnastics program, *Clin. J. Sport. Med.*, 18, 159-161 (2008)
- 12) Hamilton, B., Grantham, J., Racinais, S., et al.: Vitamin D deficiency is endemic in Middle Eastern sportsmen, *Public Health Nutr.*, 13, 1528-1534 (2010)
- 13) Close, G.L., Leckey, J., Patterson, M., et al.: The effects of vitamin D₃ supplementation on serum total 25 (OH) D concentration and physical performance: a randomised dose-response study, *Br. J. Sports Med.*, 47, 692-696 (2013)
- 14) Grieshaber, J.A., Mehran, N., Photopolous, C., et al.: Vitamin D Insufficiency Among Professional Basketball Players: A Relationship to Fracture Risk and Athletic Performance, *Orthop. J. Sports Med.*, 6, 2325967118774329 (2018)
- 15) Nakamura, K., Tsugawa, N., Saito, T., et al.: Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women:Yokogoshi Study, *Bone*, 42, 271-277 (2008)
- 16) Tanaka, S., Kuroda, T., Yamazaki, Y., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women, *J. Bone Miner. Metab.*, 32, 514-523 (2014)
- 17) Nakamura, K., Saito, T., Oyama, M., et al.: Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study, *Osteoporos Int.*, 22, 97-103 (2011)
- 18) Tamaki, J., Iki, M., Sato, Y., et al.: JPOS Study Group. Total 25-hydroxyvitamin D levels predict fracture risk: results from the 15-year follow-up of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study, *Osteoporos. Int.*, 28, 1903-1913 (2017)
- 19) Tsugawa, N., Uenishi, K., Ishida, H., et al.: Association between vitamin D status and serum parathyroid hormone concentration and calcaneal stiffness in Japanese adolescents: sex differences in susceptibility to vitamin D deficiency, *J. Bone Miner. Metab.*, 34, 464-474 (2016)
- 20) Priemel, M., von Demarus, C., Klatte, T.O., et al.: Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients, *J. Bone Miner. Res.*, 25, 305-312 (2010)
- 21) Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Orav, E.J., et al.: A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention, *N. Engl. J. Med.*, 367, 40-49 (2012)
- 22) Bischoff-Ferrari, H.A., Borchers, M., Gudat, F., et al.: Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age, *J. Bone Miner. Res.*, 19, 265-269 (2004)
- 23) Glerup, H., Mikkelsen, K., Poulsen, L., et al.: Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement, *Calcif. Tissue Int.*, 66, 419-424 (2000)
- 24) Schott, G.D., Wills, M.R.: Muscle weakness in osteomalacia, *Lancet*, 1, 626-629 (1976)
- 25) Bischoff, H.A., Stähelin, H.B., Dick, W., et al.: Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial, *J. Bone Miner. Res.*, 18, 343-351 (2003)
- 26) Pfeifer, M., Begerow, B., Minne, H.W., et al.: Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals, *Osteoporos. Int.*, 20, 315-322 (2009)
- 27) Pfeifer, M., Begerow, B., Minne, H.W., et al.: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women, *J. Bone Miner. Res.*, 15, 1113-1118 (2000)
- 28) Bischoff-Ferrari, H.A., Dawson-Hughes, B., Staehelin, H.B., et al.: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of

- randomised controlled trials, *B.M.J.*, 339, b3692 (2009)
- 29) Kalyani, R.R., Stein, B., Valiyil, R., et al.: Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: Systematic review and meta-analysis, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 58, 1299-1310 (2010)
- 30) Bolland, M.J., Grey, A., Gamble, G.D., et al.: Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2, 573-580 (2014)
- 31) Girgis, C.M., Clifton-Bligh, R.J., Mokbel, N., et al.: Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells, *Endocrinol.*, 155, 347-357 (2014)
- 32) Zahed, N., Chehraz, S., Falaknasi, K.: The evaluation of relationship between vitamin D and muscle power by micro manual muscle tester in end-stage renal disease patients, *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 25, 998-1003 (2014)
- 33) Close, G.L., Russell, J., Copley, J.N., et al.: Assessment of vitamin D concentration in non-supplemented professional athletes and healthy adults during the winter months in the UK: implications for skeletal muscle function, *J. Sports Sci.*, 31, 344-353 (2013)
- 34) Stockton, K.A., Mengersen, K., Paratz, J.D., et al.: Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis, *Osteoporos. Int.*, 22, 859-871 (2011)
- 35) Farrokhyar, F., Sivakumar, G., Savage, K., et al.: Effects of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Physical Performance in Athletes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Sports Med.*, 47, 2323-2339 (2017)
- 36) Zhang, L., Quan, M., Cao, Z.B.: Effect of vitamin D supplementation on upper and lower limb muscle strength and muscle power in athletes: A meta-analysis, *PLoS One.*, 14, e0215826 (2019)
- 37) Rebolledo, B.J., Bernard, J.A., Werner, B.C., et al.: The Association of Vitamin D Status in Lower Extremity Muscle Strains and Core Muscle Injuries at the National Football League Combine, *Arthroscopy.*, 34, 1280-1285 (2018)

Review

Vitamin D status in Japanese people, and the role of vitamin D in bone and muscle

Naoko TSUGAWA

Department of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University

ABSTRACT

The vitamin D requirement of the body is supplied by intake of vitamin D-rich foods and exposure to sunlight of provitamin D₃ in the skin. Recently, it was estimated that more than 50% of the Japanese people have vitamin D deficiency, defined by a serum 25-hydroxyvitamin D concentration of lower than 20 ng/mL. Vitamin D deficiency is now recognized as a global problem, including in athletes. Vitamin D is known to play an important role not only in normal calcium and bone metabolism, but also in normal muscle functions. The role of vitamin D in the skeletal muscle may be mediated via the vitamin D receptor (VDR) expressed in skeletal muscle cells. In this article, the basic science of vitamin D, the role of vitamin D in bone and muscle functions, and the effects of vitamin D supplementation on the performance of athletes will be reviewed.

Keywords: Vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, deficiency, bone, muscle