

【審査論文】

**ビタミンDサプリメントの心身の健康維持改善効果と
ビタミンD結合タンパク質遺伝子一塩基多型の影響**

高野 栞、金子健彦、鈴木敏和

**Mental and physical health maintenance and improvement effects of
vitamin D supplements and the effect of
vitamin D binding protein gene single nucleotide polymorphism**

TAKANO Shiori, KANEKO Takehiko, SUZUKI Toshikazu

要旨

【目的】 ビタミンDはカルシウム代謝に関わる脂溶性ビタミンとして知られている。近年、ビタミンDの不足者と心の健康の関連や、ビタミンD結合タンパク質をコードするgroup-specific component (GC) 遺伝子の一塩基多型 (SNP) と血中25-ヒドロキシビタミンDレベルの関連が報告された。そこで、心身的な健康状態やビタミンDサプリメントの心身的な健康状態改善効果にビタミンDの栄養状態が関連するか、さらにGC遺伝子の一塩基多型とビタミンDサプリメントの心身的な健康状態改善効果の関連について見出すことを本研究の目的とした。

【方法】 本試験に同意した若年女性健常者76名を対象に、食物摂取頻度調査票を用いた栄養調査、外出時間や日よけ対策に関するアンケート調査、2か所 (rs7041、rs4588) のGC遺伝子SNP型の調査、および4種の心身的な健康状態に関するアンケート調査 (ベックの抑うつ質問票-II: BDI-II、特性不安尺度: STAI、知覚されたストレス尺度: PSS、Cook-Medleyの敵意スケール: Ho) を行った。その後90日間ビタミンDサプリメント (ビタミンD₃として25 µg/日) 摂取させ、90日後に再び精神的な健康状態に関するアンケート調査を行った。

【結果】 栄養調査および外出時間や日よけ対策調査から試験参加者をビタミンD充足群と不足群に分けると、不足群において、心身的な健康状態のうち、BDI-IIのスコアが充足群と比較して1.5倍高かった。90日間のビタミンDサプリメント摂取により、不足群でBDI-IIスコアが有意に低下した。2か所のSNP型を合わせ、白人に多いSNP型所有者をグループ1、その他の者をグループ2と2群に分け、心身的な健康状態に関するアンケート調査の結果を比較したところ、サプリメント摂取前ではグループ1の方がグループ2よりもBDI-IIスコアが有意に高かった。また、ビタミンDサプリメント摂取によるBDI-IIスコア低下はグループ1でのみ観察された。

【考察】 若年女性において、ビタミンDが不足している人では抑うつ度が高まること、ビタミンDサプリメントによるうつ症状改善効果は、特にビタミンDが不足している人に有効である可能性が示唆された。また、グループ1の若年女性は抑うつ度が高く、ビタミンDサプリメント摂取によるうつ症状改善効果は、グループ2の者よりも高いことが示唆された。

キーワード: ビタミンD、メンタルヘルス、ビタミンD結合型タンパク質、GC遺伝子、SNP

1. 緒言

脂溶性ビタミンの1つであるビタミンD (VD) は、魚類やキノコ類から摂取できるほか、紫外線を浴びることで人の体内でも合成されるビタミンである。VDは摂取後、肝臓で25-ヒドロキシビタミンD [25(OH)D] に代謝され、その後腎臓で1 α , 25-ヒドロキシビタミンDに代謝される。血中25(OH)D濃度は、食事由来のVDと紫外線により皮膚で産生されたVDの量を反映することが報告されている[1]。日本人の食事摂取基準2020年版では、成人における食事からのVD摂取目安量は8.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ となっている[2]。この数値は、アメリカ・カナダの食事摂取基準(2011)の推奨量である15 $\mu\text{g}/\text{日}$ を基準にし、日照による皮膚でのVD産生量を日本国内で最も少ないと考えられる冬季の北海道(札幌)で見積もった産生量である5 $\mu\text{g}/\text{日}$ と全国4地域における16日間の半秤量法式食事記録を取った調査[3]の中央値の平均である8.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ を考慮した上で策定された。VDの食品からの摂取量の7割程度が魚介由来であるが[4]、食用魚介類の消費量は2001年をピークに年々減少している[5]。また、令和元年国民健康栄養調査では20歳以上の女性におけるVD摂取量は、平均6.6 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、標準偏差7.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、中央値3.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ であったことから、個人差が非常に大きく、かつ過半数が不足していると推測される[6]。年代別では、20代、30代、40代、50代、60代、70代、および80代以上に分けると、中央値はそれぞれ、2.3、2.4、2.4、2.6、3.8、5.9、および4.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、50代以下は大多数の者で摂取量が不足していると予想される。また、日傘やサンスクリーンなどの日よけ対策をしていると体内での合成量も減少するため、食事からの十分量のVD摂取を意識する必要がある。VDはカルシウム代謝の調節について広く知られているが[7]、免疫応答や炎症を調節する働きも持ち、感染症の重篤化やがんの発症、および再発の予防の効果が期待されている[8]。近年では、VD不足者においては、心の健康度が低下していること[9-11]やうつ病発症リスクを上げることが報告され[12]、VDの栄養状態を良好に保つことが心身的健康の維持や低下の予防につながる可能性が示唆されている。一方で、うつ病と診断された者を対象としたVDサプリメント摂取の介入試験では、うつ症状の改善を示した結果と示さなかった結果が混在している[13、14]。筆者らは、種々のVD不足と心身的健康度との関連報告の中で多民族国家であるアメリカで実施された20-30代の若者を対象としたChenらの研究[15]に注目した。Chenらは、参加者全体に加えて、男女別および人種別で横断的な解析を実施し、VDの不足と心身的健康度低下の関連は女性でのみ見られること、そして白人と黒人では、VDの不足で生じる心身的健康度低下の種類が異なることを報告した。さらに興味深いことに、VDの栄養状態評価の指標である血清中25(OH)Dレベルの白人の平均値は、黒人と比べて男性では約1.6倍、女性では約1.7倍であった。

人種で血清25(OH)Dレベルが異なる理由のひとつとして、白人の血清中のビタミンD結合タンパク質(VDBP)の平均濃度が黒人の約2倍であること、その背景としてVDBPをコードするgroup-specific component(GC)遺伝子上にある2か所の遺伝子一塩基多型(SNP)、rs7041とrs4588の遺伝子型の分布が白人と黒人で異なることが示されている[16]。これら2つのSNPは、骨密度やがんを含む疾患リスク、さらにはVDサプリメントの肺がん外科手術後の再発予防効果の違いをもたらすことが報告されている[17-20]。

上記の背景より、筆者らはGC遺伝子上にある上記の2か所のSNPが、VD不足に伴う心身的健康度の低下や、VDサプリメントによる心身的健康の維持増進作用にも差をもたらす可能性があるのではないかと考えた。そこで本研究では、まずVDの栄養状態が心身的な健康状態と関連があるか、VD不足者がVDサプリメントの摂取により心身的な健康状態改善効果をもたらすかを調査した。その上で、GC遺伝子上の2か所のSNP型(rs7041、rs4588)とVDサプリメント摂取による心身的な健康状態の改善効果との関連について検討した。

2. 方法

2.1 対象者

「ビタミンDサプリメントの心身的健康状態改善作用とビタミンD結合タンパク質遺伝子一塩基多型の関連に関する研究（和洋女子大学人を対象とする研究倫理委員会 承認番号2127）」に参加した19-21歳の女性79名のうち、期間内のサプリメント摂取を継続できた76名を対象とした。

研究参加の募集は2021年9月から2021年11月にかけて行い、研究内容について説明の上、文書により研究参加の同意を得た。

2.2 研究デザイン

サプリメント摂取介入前に、各参加者に対してVD充足状況の把握のための食物摂取頻度調査 新 FFQg Ver.6と外出時間や日よけ対策に関するアンケート調査、4種の心身的な健康状態についてのアンケート調査（バックの抑うつ質問票-II：BDI-II[21]、特性不安尺度：STAI（Form X）[22]のうち特性不安に関する20問、知覚されたストレス尺度：PSS[23]、Cook-Medley敵意スケール：Ho[24]）と、VDBP遺伝子上の2か所のSNP型（rs7041、rs4588）の同定のために毛髪の採取を行った。その後、1日当たり25 µgのVDサプリメント[ネイチャーメイドスーパービタミンD、大塚製薬(株)、東京]を90日間、参加者に摂取させた。サプリメントは1日1回、朝食または夕食後に摂取することとした。摂取終了後、上記の心身的な健康状態についてのアンケート調査（4種）を再度実施した。

2.3 ポリメラーゼ連鎖反応—制限酵素断片長多型（PCR-RFLP）法によるSNP型の決定

毛根サンプルを用いたPCR-RFLP法によるSNP型の決定は、成書に従って次のように行った[25]。

最初に、毛髪の毛根部を18 µLの50 mmol/L NaOHに浸し、95℃ 10分間のインキュベーションにより可溶化し、これに2 µLの1 mol/L Tris-HCl（pH8.0）緩衝液を加え中和した。これを鋳型DNA溶液とし表1に示すPCR反応液を調製し、表2の条件でPCR反応を行った。Primer Fの塩基配列は5'-ATC TCG AAG AGG CAT GTT TCA C-3'、Primer Rの塩基配列は5'-GCC ATG TTA AGT GGA GGG TTA C-3'であり、これらプライマーで増幅される361bpの配列の中にrs7041とrs4588多型が含まれる。また、遺伝子断片の増幅にはKOD FX NEO耐熱性DNAポリメラーゼ[東洋紡(株)、大阪府大阪市]を用いた。PCR増幅反応後の溶液5 µLを用いてアガロース電気泳動を行い、361bpのDNA断片が増幅されていることを確認した。次いで、残りをNucleoSpin® Gel and PCR Clean-upキット[タカラバイオ(株)、滋賀県草津市]を用いてDNA断片の精製を行った。

rs7041（メジャー型アレル:T, マイナー型アレル:G, T>G）およびrs4588（メジャー型アレル:C, マイナー型アレル:A, C>A）の決定には、それぞれEco81I（マイナー型のGアレルを切断）とEcoT14I制限酵素（マイナー型のAアレルを切断）[ともにタカラバイオ(株)]を用いた。各制限酵素の切断場所は表3に示した。制限酵素消化は、10 µLの反応液中に2 µLの精製DNA断片と5 Uの制限酵素を加え37℃で一晩反応させた。制限酵素処理されたDNAサンプルは、2%アガロース21[(株)ニッポンジーン、東京]ゲル中で電気泳動を行い、制限酵素の切断パターンより個々のSNP型を決定した。図1にSNP型決定の例を示した。

表 1. PCR反応液の組成 (50 µl)

	量(µL)
滅菌蒸留水	11.4
2×PCR buffer for KOD FX Neo	25
2mM dNTPs	10
10pmol/µL Primer F	0.3
10pmol/µL Primer R	0.3
KOD FX Neo(1.0U/µL)	1
鋳型DNAサンプル	2

表 2. PCR条件

温度(°C)	時間(min:sec)
94	2:00
98	0:10
60	0:30
68	1:00
68	10:00
4	10:00

} × 40

表 3. 制限酵素の切断パターン

制限酵素	Sequence(5' to 3')
Eco81I(rs7041)	CCAT G AG
EcoT14I(rs4588)	CCA A GG

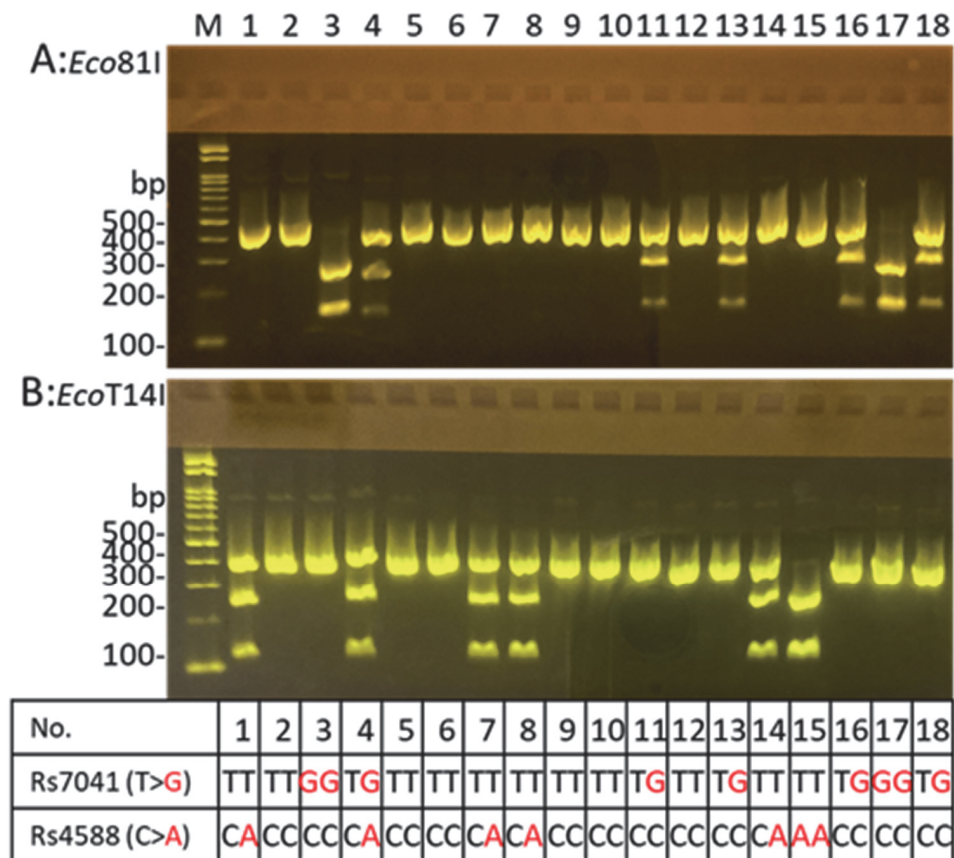


図 1. PCR-RFLP法によるrs7041およびrs4588の遺伝子型決定の例

A: Eco81I 切断反応後(rs7041 Tは切断されない、Gは切断される)、B: EcoT14I 切断反応後(rs4588 Cは切断されない、Aは切断される)

2.4 統計処理

統計解析はIBM SPSS Statistics ver.28を用いて繰り返しのある二元配置分散分析を行った。p<0.05のとき、交互作用の有意差があると判定した。また、データを平均値±標準偏差（SD）で表示した。

3. 結果

3.1 VDの充足度によるグループ分け

試験参加者76名における食物摂取頻度調査より見積もられた1日当たりの食事からのVD摂取量は、4.2±1.9 µg、中央値は3.9 µgであった。食事摂取基準の策定方法によると、VDの目安量はアメリカ・カナダの食事摂取基準の推奨量15 µg/日から日本における冬季の高緯度地域での日照への暴露によるVD合成量を考慮して決定されている[6]。本研究を行った千葉県の緯度において、10月では10時から14時に15分間日光に当たると約10 µgのVDが合成されると見込まれる[26]。そこで本研究では、まず食事からの見積もり摂取量より、5.5 µg/日（2015年食事摂取基準目安量）以上、3.9-5.5 µg/日、3.9 µg/日未満の3グループに分けた。また、日照の暴露量を外出時間と日よけ対策のアンケート回答から見積もり、外出時間が1時間以上、10分以上1時間未満、ほとんど外出しない（10分未満）の3グループに分けた。この際、日よけ対策を行った者に対しては、日照の暴露量が1/10になると仮定し、外出時間に0.1を乗じた値でグループ分けを行った。そして、食事から見積もったVD摂取量のグループ分けと外出時間や日よけ対策から見積もったVD合成量のグループ分けを組み合わせ、参加者を「充足群」と「不足群」の2群に分けた（表4）。充足群は34名、不足群は42名であった。

表4. VD摂取量と外出時間によるグループ分け

		昼間外出時間(VD合成量の目安)		
		1時間以上	1時間未満	ほぼ外出なし
VD 摂取量	≥5.5 µg/日	充足群 (n=7)	充足群 (n=10)	不足群 (n=1)
	3.9-5.5 µg/日	充足群 (n=6)	不足群 (n=14)	不足群 (n=1)
	<3.9 µg/日	充足群 (n=11)	不足群 (n=24)	不足群 (n=2)

3.2 VDの充足度による心身的な健康状態アンケート調査の比較

VDの充足度とVDサプリメント摂取に伴う4種類の心身的な健康状態のスコア変化の関連を二元配置分散分析により調査した（図2）。なお、4つの調査ともスコアの低いほど健康状態が低いことを示す。サプリメント摂取前におけるビタミンD不足群のBDI-IIスコアは、充足群の約1.5倍であった。一方で、STAI、PSS、Hoスコアは充足群よりも不足群の方がやや高い傾向が見られた。VDサプリメント摂取後においては、4種類の調査すべてでスコアが低下したが、VDの充足状況とVDサプリメント摂取に伴うスコア変化の交互作用はBDI-IIでのみ観察された（図2A、p=0.023）。これより、VD不足は抑うつ度と関連すること、VDサプリメントの摂取による抑うつ度の改善効果は不足群でより顕著にみられることが分かった。

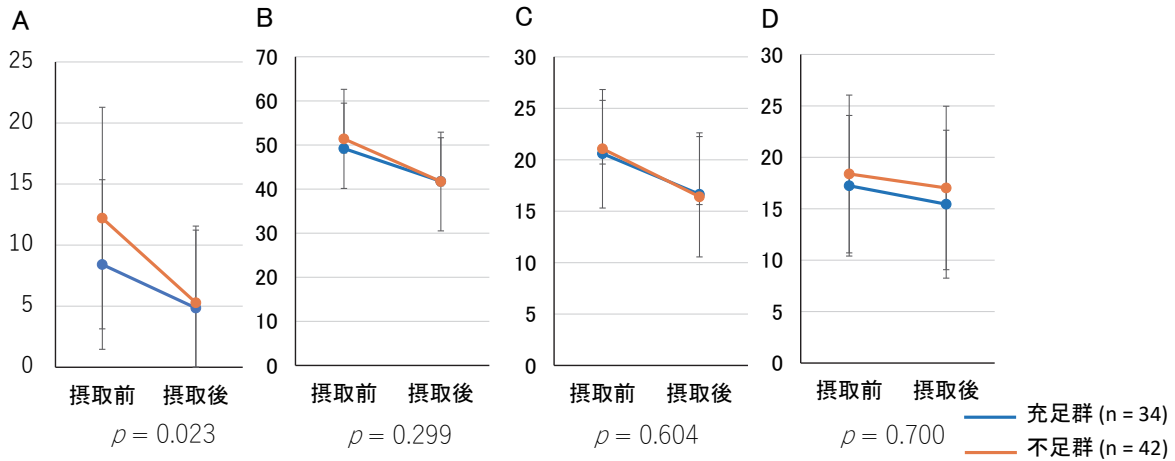


図2. VDの充足度とVDサプリメント摂取前後の心身的な健康状態調査スコアの交互作用

A: BDI-II, B: STAI-X, C: PSS, D: H。交互作用のp値を図下に示した。各々の値は平均値±標準偏差で示した。

3.3 SNP型の違いによるグループ分け

GC遺伝子のエキソン11にあるrs7041とrs4588の2つのSNPはそれぞれアミノ酸置換を伴う非同義置換タイプの多型である。互いに11塩基しか離れていないため連鎖不均衡の関係にあり、発現するVDBPタンパク質はGc1S、Gc2、およびGc1Fの3タイプに分類される(図3)。タイプ毎に血清中のVDBPタンパク質の発現量が異なり、Gc1Sが高発現型、Gc2は中発現型、Gc1Fは低発現型である[16]。また、Gc1Sかそれ以外を決定するrs7041のマイナーアレル頻度(MAF)は白人が43%に対し黒人が10%、Gc1かGc2を決定するrs4588のMAFは白人が29%に対し黒人が2%と大きく異なる[27]。そこで本研究においては、白人に多い高発現型Gc1Sホモ(Gc1S/Gc1S)と高発現型Gc1Sと中発現型Gc2のヘテロ(Gc1S/Gc2)遺伝子を所有する者をグループ1、それ以外の遺伝子を所有する者をグループ2とした(図3)。グループ1は9名、グループ2は67名であった。

rs7041	rs4588	VDBPタンパク質遺伝子型
…CCTGA G …	…GCCACACCC A …	Gc1S(白人に多い)、高発現
…CCTGA T …	…GCCACACCC A …	Gc2(白人に多い)、中発現
…CCTGA T …	…GCCACACCC C …	Gc1F(黒人に多い)、低発現

VDBPタンパク質遺伝子型	人数	グループ
Gc1S/Gc1S	5	グループ1
Gc1S/Gc2	4	
Gc1S/Gc1F	24	グループ2
Gc2/Gc2	5	
Gc2/Gc1F	15	
Gc1F/Gc1F	23	

図3. SNP型の違いによるグループの決定 (n=76)

3.4 SNP型のグループとサプリメント摂取前後の心身的な健康状態アンケート調査スコアの交互作用

GC遺伝子のSNP型によるグループ分けとVDサプリメント摂取に伴う4種類の心身的な健康状態のスコア変化の関連を二元配置分散分析により調査した(図4)。サプリメント摂取前において、グループ1はグループ2と比較して、BDI-II、STAI-X、PSS、およびHoのすべてにおいてスコアが高値を示した。VDサプリメント摂取後においては、4種類の調査すべてでスコアが低下したが、GC遺伝子のグループ分けと

VDサプリメント摂取に伴うスコア変化の交互作用はBDI-IIでのみ観察された（図4A, $p=0.036$ ）。これより、グループ1はグループ2よりも心身の健康度が低いこと、VDサプリメントの摂取による抑うつ度の改善効果はグループ1でより顕著にみられることが分かった。

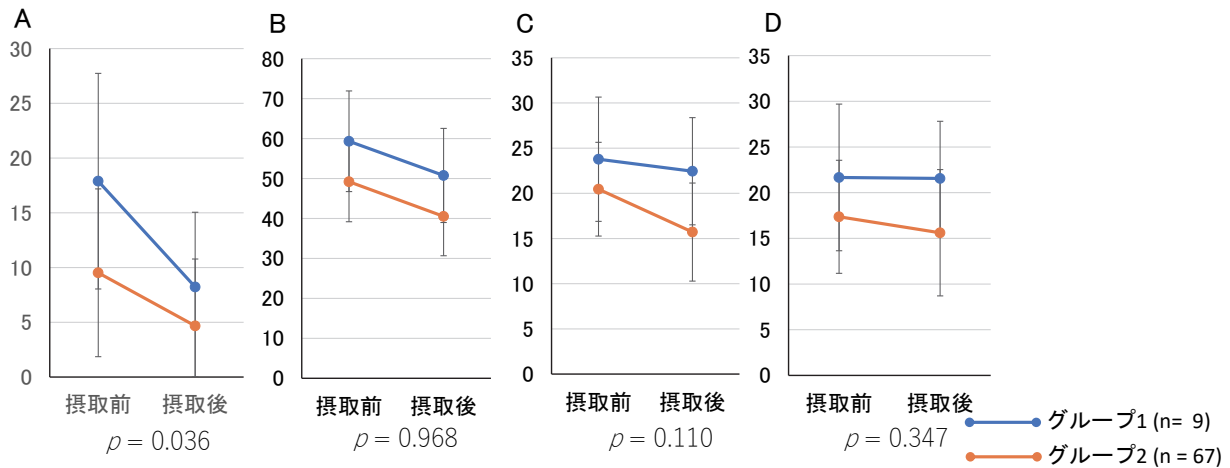


図4. GC遺伝子のSNP型をベースとしたグループとVDサプリメント摂取前後の心身的な健康状態調査スコアの交互作用

A: BDI-II, B: STAI-X, C: PSS, D: Ho A: BDI-II, B: STAI-X, C: PSS, D: Ho. 交互作用の p 値を図下に示した。各々の値は平均値±標準偏差で示した。

4. 考察

本研究では、76名の試験参加者を対象にVDサプリメントの摂取による心身的な健康状態アンケート調査のスコア改善効果とVDの充足度、およびVDBPをコードするGC遺伝子の2つのSNPとの関連について検討を行った。VDの充足度は、食事からの摂取量と日照暴露によるVD合成に関わる外出時間を合わせてVD充足群と不足群に分けた。不足群では、うつ指標であるBDI-IIスコアが充足群と比較して1.5倍高かった（図2）。また、VDの充足度とVDサプリメント摂取によるBDI-IIスコア変化に交互作用が見られた。2SNP型で分類した遺伝的なグループ分けと心身的な健康状態アンケート調査スコアの関連は、グループ1において、グループ2と比較してうつの指標であるBDI-IIのスコアが高く、また遺伝的なグループ分けとVDサプリメント摂取によるBDI-IIスコア変化に交互作用が見られた。

Rhondaらは、VDの不足が（脳内で）トリプトファンやセロトニンの合成量を低下させ、その結果精神疾患やうつ病を発症するリスクを上げることを見出した[28]。本研究においてもVDの不足群においては、充足群と比較してうつ指標であるBDI-IIのスコアが高かったのは、VD不足がトリプトファンやセロトニンの合成不足を引き起こし、抑うつ度が高くなった可能性が考えられる。

女性において、VDを70 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、8週間以上の投与でうつ症状の緩和や予防に効果があるとXieらは報告している[29]。本研究では25 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、90日間の投与でVD不足群のBDI-IIスコアがVD充足群よりも有意に低下した。日本人の食事摂取基準2020年版の策定基準によると[6]、食事からの摂取量と日照による皮膚でのビタミンD合成量を合わせて15 $\mu\text{g}/\text{日}$ 摂取することを目標としているが、その1.7倍量のVDをサプリメントで摂取し続けることは、特にVD不足の者でうつ症状の緩和や予防を期待できることが示唆された。また、VDにおいては耐容上限量の超過が懸念されるが、ビタミンDの耐用上限量は18歳以上の男女において100 $\mu\text{g}/\text{日}$ と設定されていることから、容量を守ったサプリメント摂取であれば継

続して摂取することに危険性はないと考えられる。

GC遺伝子の2SNPによるグループ分けでは、Gc1sのホモとGc1s/Gc2のヘテロからなる白人に多い高発現型のグループ1で、その他のグループ2よりもBDI-IIのスコアが高かった。Maddahiらの研究によれば[30]、血清VDの増加はストレスの減少と関連があるが、一方で血清VDBPレベルの高い者は低い者と比べてうつ病のリスクが高いことが示されている。本研究においても、VDBPが高発現のSNP型をもつグループ1においてはBDI-IIのスコアが高く、VDサプリメントの摂取によるスコアの低下程度は、グループ1の方がグループ2よりも有意に大きかった。このことよりVDBPが高発現している女性においては特にVDサプリメントの摂取がうつ症状の改善に有効であると考えられる。

一方で、VD充足度とVDBPのSNP型の違いは、VDサプリメント摂取によるBDI-IIスコアの変化でのみ交互作用を示した。被検者が本来持つ性格に由来する割合の大きいSTAIの特性不安スコア[22]、様々な環境要因が影響する包括的な知覚されたストレス指標のPSSスコア[23]、個人の性格や気質も大きく反映されるHoの敵意スコア[24]は、脳内でのVDを介した神経伝達物質合成の影響がBDI-IIと比較して小さい可能性が考えられる。

本研究の限界として、1) 若年女性のみを対象としており、全年代の男女による結果でないこと、2) VD栄養状況の指標となる血清25(OH)D濃度を測定していないこと、3) ランダム化比較試験ではないことがあげられる。本研究は2021年に実施したものであり、新型コロナウイルス感染症が流行して様々な制限がある中で参加者が安全に参加できる研究デザインとしたためなどの弁明もある。今後の同様な研究においては、研究成果の信頼性を高めるため、幅広い年代の被検者を対象とし、VD充足状況をアンケート調査に加えて血清25(OH)D濃度で評価することが必要である。

5. 結論

若年女性において、VDが不足している人は充足している人よりも抑うつ度が高く、うつ症状の改善にビタミンDサプリメントの摂取が有効である可能性が示唆された。また、GC遺伝子の2SNPによるグループ分けによる白人に多い遺伝子型のグループ1はその他のグループ2よりも抑うつ度が高く、VDサプリメントによるうつ症状改善効果も大きいことが示唆された。

6. 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

7. 謝辞

本研究に係る費用は、2021年度和洋女子大学研究奨励費（共同）より支出された。

参考文献

1. Brustad M.; Alsaker E.; Engelsen O.; Aksnes L, Lund E.; Vitamin D status of middle-aged women at 65–718N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr.* 2004, Apr;7(2), p.327-35, doi: 10.1079/PHN2003536. (accessed 2023-09-04)
2. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. <https://www.mhlw.go.jp/content/001066903.pdf> (参照 2023-08-23)
3. 田島諒子, 佐々木敏. 日本人成人における16日間食事記録法に基づく習慣的な栄養素摂取量の推定—比較のための参照データ—. *栄養学雑誌*. 2019, 77(6), p.176-182. (参照 2023-09-04)
4. 厚生労働省. 平成29年国民・健康栄養調査. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003224964> (参照 2023-09-04)
5. 水産省. 令和4年度水産白書. <https://www.jfa.maff.go.jp/j/kikaku/wpaper/R4/230602.html> (参照 2023-09-07)

6. 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準」(2020年版). <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> (参照 2023-08-23)
7. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006, 92(1), p.4-8. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016>. (accessed 2023-09-06)
8. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol.* 2012, 76, p.315-325. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x>. (accessed 2023-09-06)
9. Kim GM.; Jeon GH. Correlation between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Depression among Korean Women with Secondary Amenorrhea: A Cross-Sectional Observational Study. *Nutrients.* 2022, 14(14). <https://doi.org/10.3390/nu14142835>. (accessed 2023-09-06)
10. Anglin RE.; Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013. 202. p.100-7. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666. (accessed 2023-09-06)
11. Schaad KA.; Bukhari AS.; Brooks DL.; Kocher JD.; Barringer ND. The relationship between vitamin D status and depression in a tactical athlete population. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019, 16(40). <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0308-5>. (accessed 2023-09-06)
12. Ronaldson A.; Arias de la Torre J.; Gaughran F.; Bakolis I.; Hatch SL.; Hotopf M.; Dregan A. Prospective associations between vitamin D and depression in middle-aged adults: findings from the UK Biobank cohort. *Psychol Med.* 2022. 52(10), p.1866-1874. doi: 10.1017/S0033291720003657. (accessed 2023-09-07)
13. Libuda L.; Timmesfeld N.; Antel J.; Hirtz R.; Bauer J.; Führer D.; Zwanziger D.; Öztürk D.; Langenbach G.; Hahn D.; Ring S.; Peters T.; Hinney A.; Bühlmeier J.; Hebebrand J.; Grasemann C.; Föcker M. Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2020, 59(8), p.3415-3424. doi: 10.1007/s00394-020-02176-6. (accessed 2023-09-07)
14. Guzek D.; Kolota A.; Lachowicz K.; Skolmowska D.; Stachoń M.; Głąbska D. Effect of Vitamin D Supplementation on Depression in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Nutrients.* 2023, 15(4). doi: 10.3390/nu15040951. (accessed 2023-09-07)
15. Chen L.; Zhu H.; Harshfield GA.; Treiber FA.; Pollock JS.; Pollock D.; Okereke OI.; Su S.; Dong Y. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Mental Health and Psychosocial Stress in Young Adults. *Nutrients* 2020, 12(7). <https://doi.org/10.3390/nu12071938>. (accessed 2023-08-30)
16. Powe CE.; Evans MK.; Wenger J.; Zonderman AB.; Berg AH.; Nalls M.; Tamez H.; Zhang D.; Bhan I.; Karumanchi SA.; Powe NR.; Thadhani R. Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N Engl J Med.* 2013, 369(21), p.1991-2000. doi: 10.1056/NEJMoa1306357. (accessed 2023-09-07)
17. Chishimba L.; Thickett DR.; Stockley RA.; Wood AM. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax.* 2010, 65(5), p.456-62. doi: 10.1136/thx.2009.128793. (accessed 2023-09-07)
18. Akiba T.; Morikawa T.; Odaka M.; Nakada T.; Kamiya N.; Yamashita M.; Yabe M.; Inagaki T.; Asano H.; Mori S.; Tsukamoto Y.; Urashima M. Vitamin D Supplementation and Survival of Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Cancer Res.* 2018, 24(17), p.4089-4097. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0483. (accessed 2023-09-07)
19. Rozmus D.; Ciesielska A.; Płomiński J.; Grzybowski R.; Fiedorowicz E.; Kordulewska N.; Savelkoul H.; Kostyra E.; Cieślińska A. Vitamin D Binding Protein (VDBP) and Its Gene Polymorphisms-The Risk of Malignant Tumors and Other Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020, 21(21). doi: 10.3390/ijms21217822. (accessed 2023-09-07)
20. Rozmus D.; Płomiński J.; Augustyn K.; Cieślińska A. rs7041 and rs4588 Polymorphisms in Vitamin D Binding Protein Gene (VDBP) and the Risk of Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022, 23(2). doi: 10.3390/ijms23020933. (accessed 2023-09-07)
21. Kojima M.; Furukawa TA.; Takahashi H.; Kawai M.; Nagaya T.; Tokudome S. Cross-cultural validation of the Beck Depression Inventory-II in Japan. *Psychiatry Res.* 2002, 110(3) p.291-9. doi: 10.1016/s0165-1781(02)00106-3. (accessed 2023-09-07)
22. 中里克治, 水口公信. 新しい不安尺度STAI日本版の作成: 女性を対象とした成績. *心身医学.* 1982, 22(2), p.107-112. https://doi.org/10.15064/jjpm.22.2_107. (参照 2023-09-07)
23. 鷺見克典. 知覚されたストレス尺度 (Perceived Stress Scale) 日本語版における信頼性と妥当性の検討健康. *心理学研究.* 2006, 19(2), p.44-53. https://doi.org/10.11560/jahp.19.2_44. (参照 2023-09-07)
24. 大芦治. Cook-Medley の敵意スケール (Ho) に関する心理学的研究についての覚え書き. *千葉大学教育学部研究紀要.* 2007, 55, p.13-20. <https://opac.ll.chiba-u.jp/da/curator/900066801/>. (参照 2023-09-07)
25. 鈴木敏和, 杉浦千佳子, 高野 菜. 栄養科学イラストレイテッド 生化学実験. 羊土社. 2022年09月. 192p. ISBN 978-4-7581-1368-7.
26. 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/index.html. (参照 2023-09-07)
27. 竹谷 豊, 大南 博和, 中橋 乙起, 池田 翔子. ビタミンD結合タンパク質の遺伝子多型と疾患 (<特集>「ビタミンと遺伝子多型」—ビタミンD—). *ビタミン.* 2013, 87(9), p.506-513. https://doi.org/10.20632/vso.87.9_506. (参照 2023-09-07)
28. Patrick RP.; Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J.* 2015, 29(6), p.2207-22. doi: 10.1096/fj.14-268342. (参照 2023-08-23)

29. Xie F.; Huang T.; Lou D.; Fu R.; Ni C.; Hong J, Ruan L. Effect of vitamin D supplementation on the incidence and prognosis of depression: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Front Public Health*. 2022, 10. doi: 10.3389/fpubh.2022.903547. (参照 2023-08-23)
30. Maddahi N.; Setayesh L.; Mehranfar S.; Alizadeh S.; Yekaninejad MS.; Mirzaei K. Association of serum levels of vitamin D and vitamin D binding protein with mental health of overweight/obese women: A cross sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 2022, 47, p.260-266. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.11.034. (参照 2023-08-23)

高野 栞 (和洋女子大学 家政学部 健康栄養学科 助手)

金子 健彦 (和洋女子大学 家政学部 健康栄養学科 教授)

鈴木 敏和 (和洋女子大学 家政学部 健康栄養学科 教授)

(2023年11月14日受理)