

Review article

Calcium and anti-aging medicine.

Yoshikazu Yonei¹⁾, Bagyevna Gulbahar Hadzaevja²⁾

1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan

2) Lithuanian University of Health Science, Vilnius, Lithuania

Glycative Stress Research 2019; 6 (2): 113-125

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

カルシウムとアンチエイジング

米井嘉一¹⁾, Bagyevna Gulbahar Hadzaevja²⁾

1) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

2) Lithuanian University of Health Science, ビリニュス、リトアニア

要旨

カルシウム (Ca) は全身の細胞および組織で重要な役割を果たす。しかし日本人の Ca・ビタミン D の摂取量は決して十分とは言えず、食事摂取基準に到達しない場合も多くみられる。Ca は骨、歯の主要構成成分であり、Ca 不足は骨塩減少、骨粗鬆症といった骨老化の原因となる。細胞内外で Ca²⁺ 濃度は厳格に制御され、1 万倍に及ぶ Ca²⁺ 濃度勾配が存在する。細胞内には小胞体や筋小胞体に Ca が貯蔵され、刺激によって放出され、筋収縮・神経伝達物質の放出・ホルモン開口分泌が実行される。Ca は皮膚の恒常性維持にも重要な役割を果たす。表皮においても Ca 濃度勾配が存在し、角層直下で最も Ca 濃度が高く、皮膚バリア形成に貢献している。基底層で生まれた角化細胞は分化・成熟の過程で Ca 濃度勾配に従って表層へ移行する。皮膚の知覚には温度感受性 TRP チャネルが関与し、Ca²⁺ チャネルによって内部の Ca²⁺ 濃度は制御され、刺激に対する感受性が変化する。加齢に伴う生体の変化はこれらの仕組みに大きな影響を及ぼす。Ca 吸収能の低下は慢性的 Ca 不足を起し、骨からの Ca 喪失、副甲状腺からの parathormon (PTH) 分泌増加は異所性石灰化を惹起する。老化や糖化ストレスによりチャネルの構成蛋白に構造変化が生じると Ca もれが惹起され、Ca²⁺ 濃度勾配は減弱し、細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇する。Ca²⁺ 濃度勾配を保ち身体の恒常性を維持するためには、① Ca 摂取不足に陥らないこと、②糖化ストレス対策など Ca²⁺ チャネル構成蛋白の修飾を防ぐことが肝要である。

連絡先：教授 米井嘉一
同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター／
糖化ストレス研究センター
〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
電話 & FAX : 0774-65-6394
メール : yyonei@mail.doshisha.ac.jp
共著者 : Hadzaevja BG, bagyeva@hbp-group.ru

Glycative Stress Research 2019; 6 (2): 113-125
本論文を引用する際はこちを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

KEY WORDS: Ca^{2+} 濃度勾配、 Ca^{2+} チャネル、副甲状腺ホルモン (parathormone; PTH)、皮膚バリア、温度感受性 TRP チャネル

はじめに

日本人の食生活においてしばしば見られるのがカルシウム (Ca) 摂取不足である。食物とともに摂取された Ca は腸管において消化・吸収の過程を経て体内に入り、細胞外液中に Ca^{2+} として溶解し、さらに細胞質、細胞内小器官内にも存在し、すべての細胞において重要な役割を果たす¹⁾。細胞内での働きはシグナル伝達、酵素活性の制御、細胞死の制御、神経伝達物質やホルモンの開口分泌、筋線維の収縮と多岐にわたる。これらの Ca 代謝は運動や食事など生活習慣や加齢に伴う身体機能の変化の影響を及ぼすが、反対に、加齢に伴う Ca 代謝異常が骨粗鬆症、血管の石灰化、筋収縮力の低下といった表現型として現れる。本稿では Ca 代謝異常の全身への影響とその予防について老化度、老化危険因子、皮膚老化の項にわけて述べる。

Ca 摂取と吸収

身体活動に必要な Ca は食事から供給され、胃酸存在下で Ca^{2+} 状態となり小腸粘膜から吸収される。ピロリ菌感染、萎縮性胃炎、胃酸分泌抑制剤の使用、加齢に伴う胃酸分泌の低下や無酸状態では Ca 吸収は減少する。そのため厚生労働省による 1 日 Ca 摂取基準は 30～49 歳 650 mg、50～69 歳 700 mg、70 歳以上 750 mg と若年者に比べ高齢者では高めに設定されている²⁾。実際の日本人の平均 Ca 摂取量は 500～600 mg であるが目標量に未到達の者が多い。許容上限 2,500 mg は、これを越えると過剰によるリスク (不整脈・結石など) が増加する。

Ca 摂取量の評価には蓄尿中 Ca 量がもっとも確実な指標である。毛髪中 Ca 含有量は加齢に伴い減少するが³⁾、加齢による Ca 摂取量の低下、Ca 吸収効率の低下を反映している可能性がある。

Ca 吸収にはビタミン D が重要な役割を果たす⁴⁾。ビタミン D は食事由来のものと体内で生合成される系がある。ビタミン D 供給源となるには脂質に富んだ肉類・魚類・卵類やきのこ類である。ビタミン D 推奨栄養所要量は 51～70 歳 600 IU、71 歳以上 800 IU と高齢者で高いことから、高齢者ではビタミン D 不足に陥りやすい。ビタミン D の合成は、皮膚で 7-デヒドロコレステロールが紫外線によりプレビタミン D3 へ転換され、肝臓で 25-OH-ビタミン D が生成され、腎臓で 1α 水酸化酵素により活性型 $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ ビタミン D に代謝される。この活性型ビタミン D が腸管 Ca 吸収を促進させる。加齢に伴い皮膚におけるプレビタミン D3 生成量は減少する。慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) や加齢に伴う腎機能の低下に伴い活性型ビタミン D 生成量は低下する。

細胞膜を介した Ca^{2+} 濃度勾配

Ca^{2+} シグナルが様々な生命現象を発揮するために、体内の Ca^{2+} 濃度は主に副甲状腺ホルモン (parathormone; PTH) とビタミン D により厳格に調節されている (Fig. 1)。 Ca^{2+} 濃度は細胞外で 10^{-3} M、細胞内で $10^{-8} \sim 10^{-7}$ M のレベルで細胞膜を介した濃度勾配が存在する (Fig. 2)⁵⁾。その細胞内 Ca^{2+} 動態を調節し、生体の恒常性を維持する上で本質的な役割を担っている蛋白が Ca^{2+} チャネル⁶⁾ と Ca^{2+} ポンプ⁷⁾ である。

電位依存性 Ca^{2+} チャネル (Voltage-dependent calcium channel; VDCC) は神経や筋など様々な細胞に分布し、骨格筋や平滑筋、心筋の収縮、心臓ペースメーカーの洞調律、神経伝達物質の放出に関与する。イオンチャネル内蔵型受容体として、小胞体 (endoplasmic reticulum; ER) や筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum; SR) のにはイノシトール三リン酸 (inositol trisphosphate; IP3) 受容体、T 管 (T tube) にはリアノジン受容体、細胞膜には容量依存性 Ca^{2+} チャネルが存在する。 Ca^{2+} チャネルはいくつかのサブユニットから構成されているが、サブユニット蛋白が糖化修飾など受け構造変化が生じたり、結合にゆるみが生じると Ca のもれが惹起される (Fig. 3)^{8,9)}。その結果、細胞 Ca^{2+} 濃度の上昇や Ca^{2+} 濃度勾配の減少が生じ、細胞機能が低下する。

Ca^{2+} ポンプは Ca^{2+} を濃度勾配に逆らって ATP エネルギーを使って運搬する蛋白である。SR の Ca ポンプは 994 個のアミノ酸残基がつらなった分子量約 110 k の一本のポリペプチド鎖によって構成されている⁷⁾。能動的 Ca^{2+} 輸送には α -klotho 遺伝子が関与する複合蛋白が存在する。 α -klotho 遺伝子は、ヒトの老化症状によく似た表現型を有する遺伝子変異マウスにおいて発現が著減している遺伝子として同定された¹⁰⁾。 α -Klotho 蛋白は電解質代謝の制御因子として機能しており、 Ca^{2+} 濃度の低下にすばやく応答して Na^+, K^+ -ATPase の細胞表面へのリクルートを亢進させ、作りだされた Na^+ 濃度勾配の変化、膜電位の変化が腎臓での Ca 再吸収、脈絡膜を介した脳脊髄液の Ca^{2+} 輸送、副甲状腺での PTH 分泌を誘導する¹⁰⁾。従って α -Klotho 遺伝子ノックアウトマウスでは Ca 喪失と続発性 PTH 分泌亢進による骨粗鬆症、異所性石灰化が顕著に表れる。

慢性的 Ca 不足に陥ると副甲状腺の PTH 分泌が刺激され、骨からの Ca 動員 (骨代謝回転の亢進)、ER 内 Ca^{2+} 濃度の上昇が生じ (濃度勾配の減少)、細胞の活動に悪影響を及ぼす (Fig. 4)^{11,12)}。動員され余剰となった Ca は骨以外の神経や血管壁に沈着する。過剰な PTH は骨をはじめ腎、脳神経系、心血管系、肺、筋肉、皮膚、リンパ球、

生殖器、内分泌系に悪影響を及ぼす。

加齢した細胞では細胞内 Ca^{2+} 制御機構が劣化している。例えば、受精時には卵子 ER から Ca^{2+} 放出、反復的な Ca^{2+} 上昇がみられ、これは Ca^{2+} オシレーションと呼ばれる。加齢した卵子では若い卵子に比べて振幅が小さく高周波の異常 Ca^{2+} オシレーションが生じるため受精の不具合が生じやすく、受精したとしても胚発育が悪化する¹³⁾。お

そらく加齢した細胞では ER 内 Ca^{2+} が減少しているのが原因であろう。また、加齢した卵子内のミトコンドリア数が減少している。ミトコンドリアは真核細胞に含まれる細胞内小器官であり、エネルギー産生、ATP 産生や、活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) 産生、アポトーシス制御に加え、細胞内 Ca^{2+} 濃度の調節に重要な役割を果たす¹⁴⁾。

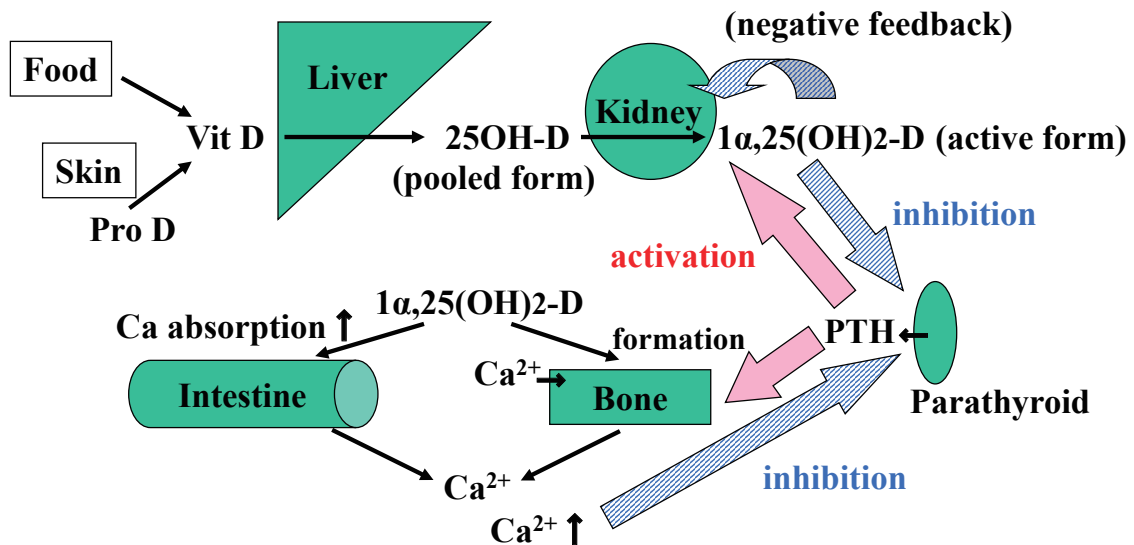


Fig. 1. Calcium metabolism regulated by vitamin D and parathormone.

Ca, calcium; Vit, vitamin; PTH, parathormone.

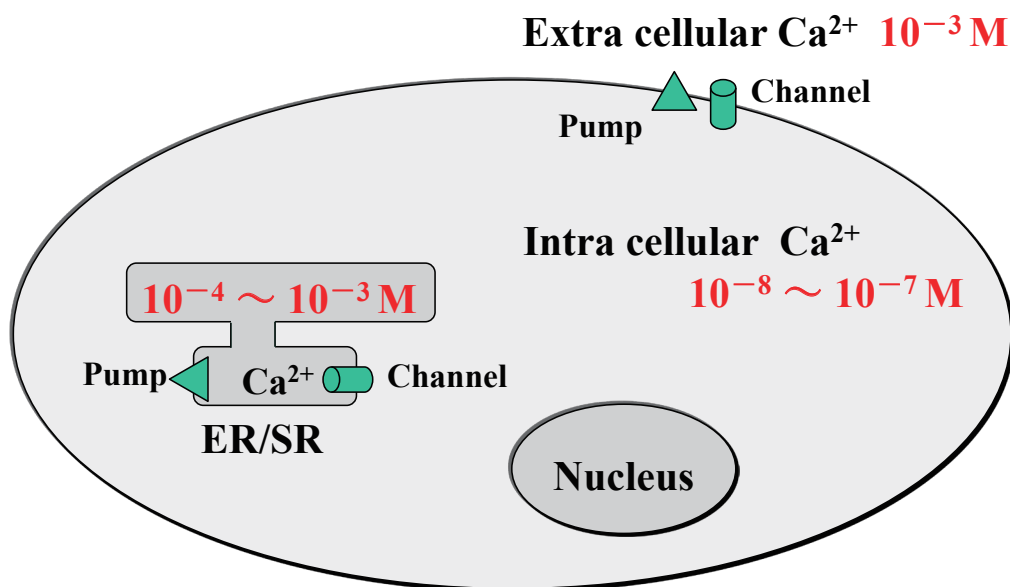


Fig. 2. Calcium concentration gradient in the cells.

ER, endoplasmic reticulum; SR, sarcoplasmic reticulum; Ca, calcium.

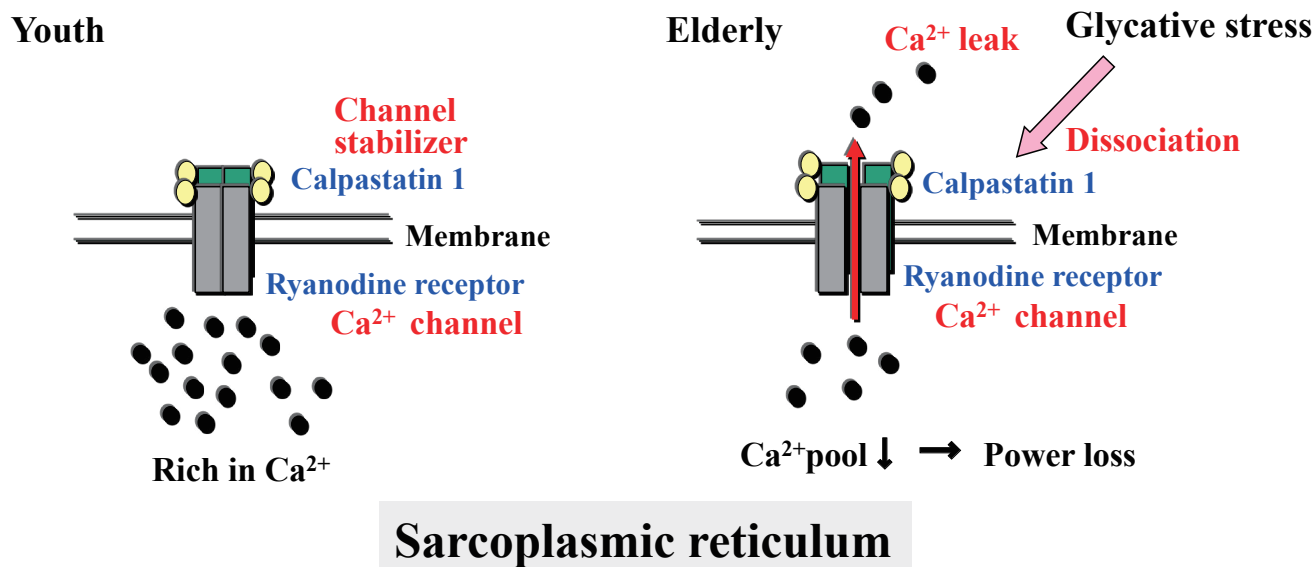


Fig. 3. Calcium leak from Ca²⁺ channels in the elderly.

Ca, calcium.

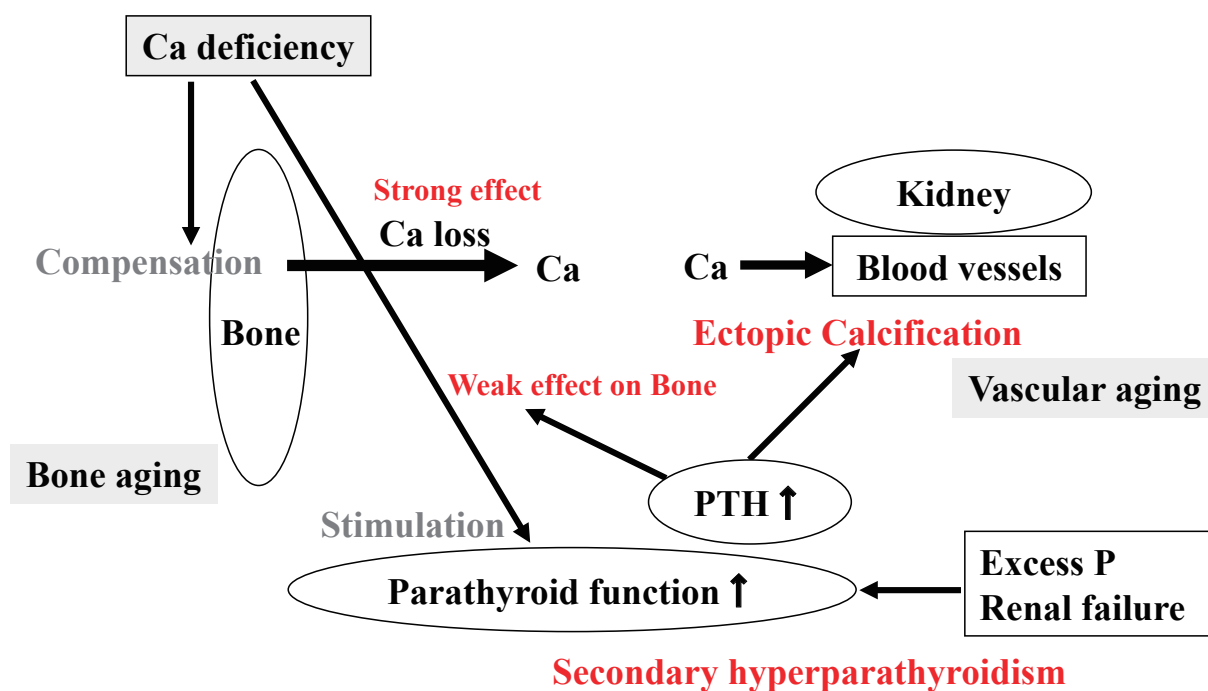


Fig. 4. Influence by chronic calcium deficiency.

Calcium deficiency causes Ca loss from the bone as compensation and stimulates parathyroid. PTH causes ectopic calcification while the bone calcification effect is weak under the chronic Ca deficiency condition. Ca, calcium; PTH, parathormone.

身体の高齢化とカルシウム

a) 骨年齢

成長期を過ぎた骨は加齢とともに骨塩量の低下と骨梁の劣化をきたし、進行すると骨粗鬆症に至る¹¹⁾。これが骨の高齢化である。体内のCaの99%は骨と歯に貯蔵され、骨塩は主にCaとリン(P)で構成される。骨は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収によって維持されており、これは骨リモデリングと呼ばれる。骨形成時にはCaは骨へ沈着し、骨吸収時にはCaは骨から喪失する。骨はCa貯蔵庫として働く。慢性的Ca不足に陥ると、骨からCaが動員され(骨代謝回転の亢進)、骨塩量は減少する。同時にCa不足は副甲状腺からPTH分泌を刺激する。PTHはビタミンD活性化を促進して、腸管でのCa吸収量を上昇させる。慢性的Ca不足、ビタミンD不足は骨高齢化の敵である¹⁵⁾。

近年、骨の新たな機能が注目されている。骨で産生されるfibroblast growth factor 23 (FGF23)は血中P濃度を制御する¹⁰⁾。これまでPはCaの能動的变化に対し受動的に変化すると考えられてきたが、FGF23はKlotho-FGF受容体複合体に作用し、腎近位尿細管でのP再吸収抑制、血中 $1\alpha,25-(\text{OH})_2$ ビタミンDの低下を介する腸管P吸収の抑制により、血中P濃度を低下させる。FGF23作用障害はP再吸収の亢進を伴う高P血症を惹起し、FGF23活性亢進は低P血症の原因となる。ちなみにCKDではP排出障害による高P血症、ビタミンD活性化障害による低Ca血症を生じる。

b) ホルモン年齢

加齢に伴い低下する代表的なホルモンとして成長ホルモン(growth hormone; GH)／インスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1; IGF-I)^{16,17)}、dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-s)¹⁸⁾、メラトニン¹⁹⁾、エストロゲンなどの性ホルモンが挙げられる。IGF-IはGHのセカンドメッセンジャーとして細胞増殖、蛋白合成、糖脂質代謝、中枢神経活動に関与する。GH/IGF-I分泌は糖化ストレスが強いと低下する²⁰⁾。低IGF-I血症を伴う高齢者骨粗鬆症患者にGHを1年間投与した成績では骨密度は著明に改善することから、GHは骨へのCa沈着も促進することがわかる²¹⁾。

細胞レベルでは、心筋細胞でIGF-Iはシグナル分子であるIP3を生成し、NCS-1 (neuronal calcium sensor 1)と呼ばれる Ca^{2+} センサー蛋白と細胞内 Ca^{2+} チャネルであるIP3受容体を刺激して、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる。過剰なIGF-I刺激は心肥大などの遺伝子発現に寄与する²²⁾。

GHなどのペプチドホルモンは、ER内 Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} 放出と続発する細胞内 Ca^{2+} 上昇を契機に、開口分泌される²³⁻²⁵⁾。従って極端なCa不足状態ではホルモン分泌に支障をきたす。Ca摂取不足の思春期女性では副腎アンドロゲンの分泌低下を認め、結果として骨密度の低下と思春期発育の遅延が生じる場合がある。

DHEA-sは加齢に伴い低下し、老化に伴う様々な退行性変化に関与する¹³⁾。副腎アンドロゲンであるDHEA-sは末梢組織におけるエストロゲンやテストステロンへの変換(intracrine調節)を介して骨量増加に寄与する²⁶⁾。更年期女性では卵巣からのエストロゲン分泌が低下して破骨細胞に対する抑制がはずれると、骨吸収が活発化し骨からCaが喪失する。閉経後女性では血中エストラジオール濃度が検出感度(10 pg/mL)以下になる場合が多くなる。一部女性でエストラジオールが検出されるのは、副腎由来のDHEA-sから転換されるためである。

睡眠に関わるメラトニン分泌も加齢に伴い低下する¹⁹⁾。メラトニンは骨代謝に深く関わり、松果体除去鶏は脊椎側彎を惹起する。メラトニン受容体は骨組織にも分布し骨吸収抑制を示すが、これは破骨細胞への直接作用ではなく骨芽細胞を介した間接的作用である。Ca代謝を健全に保つためにはホルモンバランスに十分に留意する必要がある。

c) 血管年齢

血管は加齢に伴い退行性変化を生じ、動脈硬化に至る。動脈硬化とは動脈が柔軟性を失い劣化した状態で、病理学的には、粥状(アテローム性)動脈硬化、メッケンベルグ型中膜硬化、血管壁の線維化の大きく三つに分けられる(Fig. 5)。

血管の部位や血管径、個体のもつ危険因子によって動脈硬化の病変部位・形態は異なり、上記の病理像が複合的に存在する場合が多い。粥状動脈硬化はアテロームと呼ばれる、コレステロール、Ca、炎症細胞の混合物が内膜に沈着して生じる。LDL-Cが酸化や糖化により修飾を受け、これをマクロファージがスカベンジャー受容体を介して貪食、過剰に取り込んで泡沫細胞(foam cell)に変化する。死滅した泡沫細胞は血管壁に付着してアテロームの芯(core)となる^{27, 28)}。

メッケンベルグ型中膜硬化は、中膜にCaが沈着して生じ、高齢者に多くみられる。細動脈硬化は、線維成分が増殖して(線維化)、血管内腔が狭くなる特徴があり、高血圧や脳出血の原因となる。大血管である胸部大動脈では弾性線維の断片化、再分布、細少化が生じ、弾性層の肥厚が著しく、弾性線維蛋白エラスチンのCa結合能が増大する。血管壁の石灰化は動脈硬化の大きな要素である。腎臓透析やP摂取過剰などで血清Ca×P積値が上昇すると、P上昇による副甲状腺機能亢進症とCa上昇による骨形成低回転化により、骨や血管のCa代謝に影響を与える。血管壁の石灰化は単なる受動的ミネラル沈着ではない。PはNa依存性P輸送機構を介して直接血管壁細胞に作用し、アポトーシスや骨・軟骨細胞への分化を促進することにより血管壁石灰化を誘導する^{29, 30)}。

平滑筋細胞内 Ca^{2+} 調節異常による過剰収縮は高血圧の病態に関与する。本態性高血圧症の患者では尿中へのCa排泄は増加し(高Ca尿症)、Caバランスは負に傾くため、尿路結石リスクが上がる。また続発性にPTH分泌を亢進

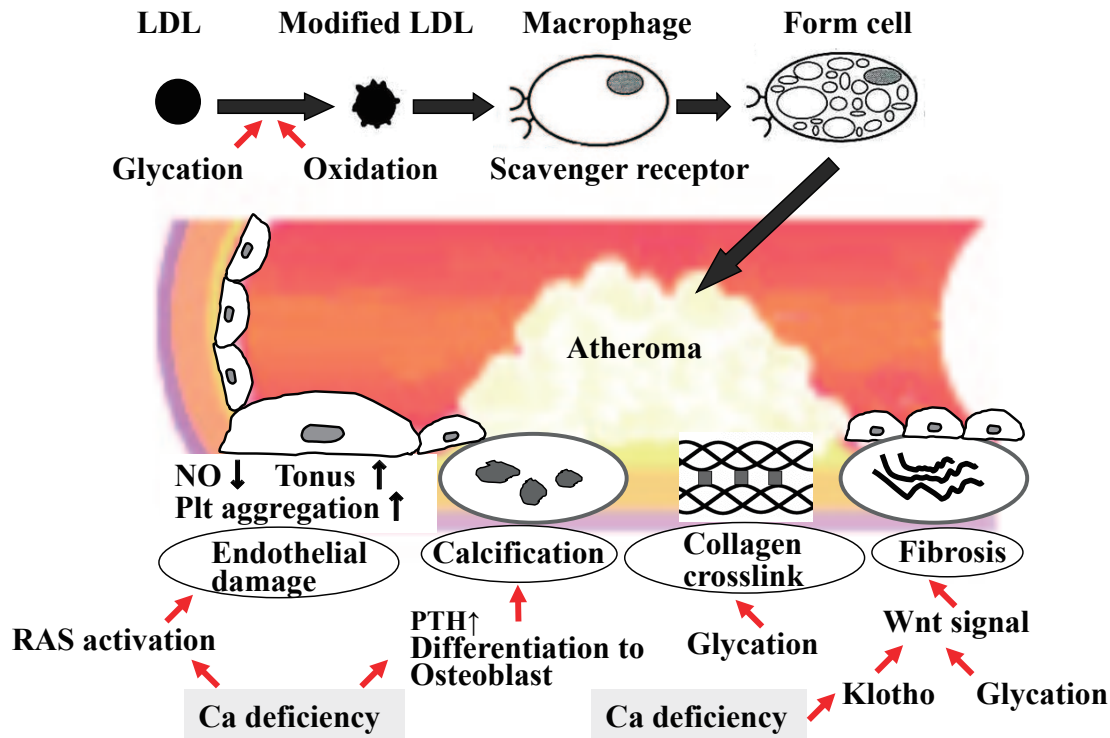


Fig. 5. Arteriosclerosis and chronic calcium deficiency.

LDL, low-density lipoprotein; NO, nitric oxide; Plt, platelet; RAS, renin angiotensin system; Ca, calcium; PTH, parathormone.

させるため異所性石灰化がさらに進む。逆説的であるが、慢性的な Ca 摂取不足は血管の石灰化を助長するのである³¹⁻³³⁾。

d) 神経年齢

Ca 代謝は神経伝達など神経活動に深く関わる。アルツハイマー病発症に関する食事因子の調査結果では、栄養素として Ca をはじめ ω -3 系多価不飽和脂肪酸、ビタミン C、カロテンの摂取が有意に低い³⁴⁾。Ca 代謝異常を伴う副甲状腺機能亢進症では、精神身体症状として強迫神経症、うつ、不安、妄想など多彩な神経症状を呈する³⁵⁾。躁うつ病(双極性障害)の原因としてセロトニンなどのモノアミンに対する細胞内情報伝達の変化に加え、ミトコンドリア遺伝子多型が関与する³⁶⁾。異常ミトコンドリアによる Ca 制御の障害は双極性障害の原因の一つである。

神経伝達は行動・学習・精神活動など様々な神経活動の基本反応である。神経伝達物質の放出は、前シナプスに達した活動電位が電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (voltage-dependent calcium channel; VDCC) を活性化し、VDCC を介して流入した Ca^{2+} 依存的にシナプス小胞が細胞膜に融合することで引き起こされる^{37,38)}。迅速な神経伝達には、 Ca^{2+} チャンネルに結合する SNARE 蛋白複合体と Ca^{2+} 結合蛋白の機能が重要である^{39,40)}。アルツハイマー病や加齢に伴って神経末端の Ca^{2+} チャンネルから Ca^{2+} 漏出が生じることが指摘されている⁹⁾。

アルツハイマー病ではアミロイド β ($\text{A}\beta$) やタウ蛋白の凝集体特徴的病変として脳内に蓄積する。神経の樹状突起において、 $\text{A}\beta$ は代謝賦活型グルタミン酸受容体 5 型 (metabotropic glutamate receptor 5; mGluR5) のシナプスへの集簇を促し、タウは NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体のリン酸化を強めることが知られている。これらの変化の結果として、mGluR5 と NMDA 受容体の連結強化と神経細胞内への Ca 流入が生じ、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇する⁴¹⁾。神経年齢と Ca の関係は興味深い課題である。

e) 筋年齢

加齢に伴い筋肉量の低下、筋収縮力の低下をきたし、こむら返りといった筋の不快症状の頻度は増加する。筋線維は遅筋線維と速筋線維から構成され、加齢によって主に速筋線維が減少する。筋収縮力の低下の原因として筋線維の量的減少の寄与が大きい、筋収縮機構が加齢により変化する可能性がある。

骨格筋が運動神経の刺激を受けると、細胞内 Ca^{2+} 放出チャンネルであるリアノジン受容体を介して SR からの Ca^{2+} の放出、 Ca^{2+} のトロポニンへの結合、トロポミオシンの立体構造変化、ミオシンへの ATP 結合が生じ、ミオシンとアクチンのスライディング、すなわち筋収縮が起きる。筋収縮が正常に遂行されるためには細胞内 Ca^{2+} を低く保ち、SR 内に Ca^{2+} を蓄える必要があり、そのために Ca^{2+} ポンプ、 Ca^{2+} チャンネルの働きが重要である。SR の Ca チャンネル

やCaポンプの働きを阻害すると、活動電位は存続するが、筋収縮は起きなくなる⁴²⁾。加齢に伴ってSRのCa²⁺チャネルからCa²⁺漏出が生じ、Ca²⁺濃度勾配が縮小することが指摘されている¹⁰⁾。

筋肉ではCa不足が収縮力の低下、こむら返りを起こす。極端なCa不足は筋の痙攣やテタニーを惹起する⁴³⁾。ビタミンD不足でも筋力低下を生じる。副甲状腺機能亢進症でPTHが過剰になると筋肉痛を起こす⁴⁴⁾。以上、筋肉においてもCaが重要な役割を果たしているのがわかる。

2. 老化危険因子

a) 免疫ストレス

Ca代謝は免疫応答細胞の活動に様々な形で関わる。リンパ球におけるDNA合成、増殖、活性化には細胞外液中のCa²⁺が必要であり、形質細胞では細胞外液Ca²⁺濃度が減少するとIgG産生は抑制される⁴⁵⁾。T細胞の活性化する過程やBリンパ球のウイルス感染時には細胞内Ca²⁺濃度が上昇する⁴⁶⁾。Ca不足は免疫機能の低下させる可能性がある。

アレルギー反応では肥満細胞からのヒスタミン遊離時に細胞外Ca取り込みが生じる⁴⁷⁾。慢性的Ca摂取不足やP過剰摂取は副甲状腺からPTH分泌亢進を招き、肥満細胞内Ca²⁺上昇させるため、アレルギー反応を促進する。

ヘリコバクター・ピロリ感染が長期にわたると萎縮性胃炎を形成し、その結果、壁細胞数が著減し、低酸・無酸状態に陥る。低酸・無酸ではCa吸収量が低下するため、慢性的なCa摂取不足に陥りやすい。

国立がんセンターによる疫学研究によれば、Ca摂取不足は大腸癌の発症リスクを上昇させる^{48,49)}。その詳細な機序は明らかでないが、胆汁酸由来発癌性物質のCaによる緩和、ビタミンDとCaによる腸粘膜細胞の異化抑制が想定されている。

b) 酸化ストレス

血管平滑筋による血管トーンスの調節は、細胞内Ca²⁺濃度の増減に反応してミオシン軽鎖(myosin light chain; MLC)のリン酸化レベルを増減させる経路と、Ca²⁺非依存性にMLCのリン酸化レベルを変化させCa²⁺感受性を増減させる経路の二つのバランスにより調節される^{50,51)}。酸化窒素(nitric oxide: NO)/cGMPシグナルはCa²⁺の低下、Rho/Rho-kinaseシグナルとの拮抗によりCa²⁺感受性を低下させトーンスの減弱をもたらす。酸化ストレスが加わるとRho/Rho-kinaseの亢進あるいはNO/cGMPシグナルの低下などシグナル伝達の破綻が生じ、血管の病的収縮や攣縮を起こす⁵²⁾。

神経細胞内のERはCaリザーバーとして機能し、ERからのCa放出により細胞膜Ca依存性カリウムチャネルが開放され、膜電位が維持される。酸化ストレスは細胞を傷害するだけでなく、細胞内Ca濃度を変化させ、細胞の興奮性が変化する^{53,54)}。心筋細胞ではSRへのCa²⁺取り

込みはCa²⁺-ATPaseおよびCa²⁺放出チャネル活性のバランスに依存する。酸化ストレスはER内カルモジュリン量を減少させCa²⁺放出を促進する⁵⁵⁻⁵⁷⁾。

このように血管の収縮と拡張、神経細胞の興奮、心筋や骨格筋といった身体の基本活動にCa代謝と酸化ストレスは互いに連携しながら関わっている。生体は少量のフリーラジカルを利用しているが、酸化ストレスが過大になるとこれらの機構に破綻をきたす。

c) 心身ストレス

高Ca血症や低Ca血症でいらいらなどのストレス症状を生じる場合があるが、心身ストレスの医学的定量的評価は決して容易ではない。心身ストレスの過剰負荷や視床下部-下垂体-副腎系の機能亢進に基づくコルチゾルの過剰分泌はCa代謝に影響を及ぼす^{58,59)}。脳由来神経栄養因子(brain derived nutrition factor; BDNF)は抑鬱症状などの気分障害の鍵分子であり、BDNFやその低親和性受容体p75NTR(p75 neurotrophin receptor)の遺伝子多型が気分障害と関連する可能性がある^{60,61)}。コルチゾルはBDNF起因性グルタミン酸放出を減少させ、BDNF添加後の細胞内Ca上昇を減弱させる。Caサプリメントは月経前緊張症の症状緩和の目的で用いられる^{62,63)}。

ストレスホルモンであるコルチゾル過剰分泌や副腎皮質ステロイド剤投与は、短期間に高度な骨強度の低下と重篤な脆弱性骨折を伴ういわゆる続発性ステロイド骨粗鬆症をきたす^{64,65)}。作用機構は、骨芽細胞の分化抑制とアポトーシスを増強して骨形成を阻害し、破骨細胞の寿命延長、腸管Ca吸収抑制、腎尿管Ca再吸収抑制、下垂体ホルモンGH産生低下を介して骨粗鬆化を促進する。ステロイド骨粗鬆症は海綿骨でも皮質骨でも骨密度が減少し、骨量のみならず骨質や微細構造も減衰するため、脆弱性骨折率が高い。

d) 糖化ストレス

糖化ストレスとは、還元糖、脂質、アルコールに由来する様々なアルデヒドが生体内で過剰に生成される状態を現わし、これらのアルデヒドが生体内物質と反応してカルボニル修飾蛋白やAGEsを生成する^{66,67)}。生体内に存在するすべて蛋白は糖化ストレスによる翻訳後修飾を甘受せざるを得ない。細胞内外あるいはER/SR内外のCa²⁺濃度勾配の維持にはCa²⁺チャネル、Ca²⁺ポンプの働きが必須であるが、これらの蛋白も糖化の影響を避けることはできない。加齢に伴いCa²⁺チャネルのCa²⁺もれが報告されているが^{8,9)}、その原因として糖化修飾による構造変化の影響が大きいと予想される。チャネルからのCa²⁺もれはCa²⁺濃度勾配を減弱し細胞内Ca²⁺濃度を上昇させ、細胞機能を劣化させる。

2型糖尿病やメタボリックシンドロームにおいて生じる高血糖、インスリン抵抗性増大と相対的インスリン欠乏、糖化最終生成物(advanced glycation endproducts; AGEs)増加などの糖代謝異常は副甲状腺からのPTH分泌を低下

させる⁶⁸⁻⁷⁰。さらに腎および腸におけるビタミンD受容体数の減少、腎のビタミンD活性化障害を介して、Ca代謝障害をもたらす⁷¹⁻⁷³。糖尿病時には多飲・多尿を呈するが、これには浸透圧利尿も関与する。尿細管からのCa排出量も増加するためCa不足に陥りやすい。

膵β細胞ERのCa²⁺チャネルはリアノジン受容体であり、刺激を受けるとERからCa²⁺が放出され、これを契機にインスリン分泌が起きる。環状アデノシン二リン酸リボース (cADPR) はCa²⁺シグナルを伝達する細胞内メッセンジャー (アロステリック分子) としてリアノジン受容体に作用し、刺激感受性を高める (Fig. 6)⁷⁴。cADPRはCD38ファミリーの酵素cADP ribose合成酵素により生成される。慢性的Ca不足があるとER内Ca²⁺貯留量が減り、インスリン分泌は低下し、さらに糖化ストレスが増強する。

慢性腎不全は低Ca血症、高P血症を惹起し、副甲状腺への刺激が持続するため続発性副甲状腺機能亢進症をきたす^{75,76}。高PTH血症は骨、心筋や骨格筋、脳神経系、血管系の退行性変化を助長し^{77,78}、老化危険因子についてはインスリン分泌障害、糖代謝、脂質代謝といった糖化ストレスを増大する⁷⁹⁻⁸¹。

e) 生活習慣

食事や運動などの生活習慣がCa代謝に及ぼす影響は大きい。偏食によるCaやビタミンDの不足は副甲状腺でのPTH分泌亢進を招き、骨におけるCaバランスは負に傾く^{11,12,15}。極端なCa不足は筋肉の痙攣 (テタニー)・こむら

返り⁸²、心筋に対し心室性不整脈を起こす⁸³。骨端への機械的刺激は骨のCa代謝に好影響をもたらす。反対に長期臥床や微小重力環境下での力学的負荷の低下は骨形成の抑制と骨吸収の亢進により、不動性骨粗鬆症をきたす。

アルコール摂取は骨吸収を刺激し骨からのCa喪失を促進する^{84,85}。慢性アルコール中毒の女性では卵巣機能低下に伴いエストロゲン分泌が低下、骨代謝がさらに増悪する⁸⁶。慢性のアルコール摂取は尿量減少、尿浸透圧上昇、尿中クエン酸排泄量減少をもたらす尿路結石症の危険因子となる^{87,88}。アルコール摂取が低Ca血症を助長してテタニーを誘発する場合がある⁸⁹。

タバコ煙に含まれるニコチン、タール、一酸化炭素、ホルムアルデヒド、ベンゾピレン、ニトロソアミン類などの有害物質は骨芽細胞機能を低下させる^{90,91}。その結果として骨へのCa沈着量も低下する。

皮膚老化とカルシウム

加齢に伴い様々な皮膚の退行性変化が生じる。皮膚の老化度はシワ年齢 (シワの増加)、シミ年齢 (シミや色調変化)、うるおい年齢 (保湿力の低下)、もちばだ年齢 (皮膚弾力性の低下)、糖化年齢 (AGEs蓄積量の増加) について評価する。皮膚老化の原因は7割が光老化 (酸化ストレス) とされてきたが^{92,93}、紫外線 (ultra violet; UV) ケアや抗酸化物質に使用により、対策方法は確立されつつある。その他の皮膚老化危険因子としては糖化ストレス、女性

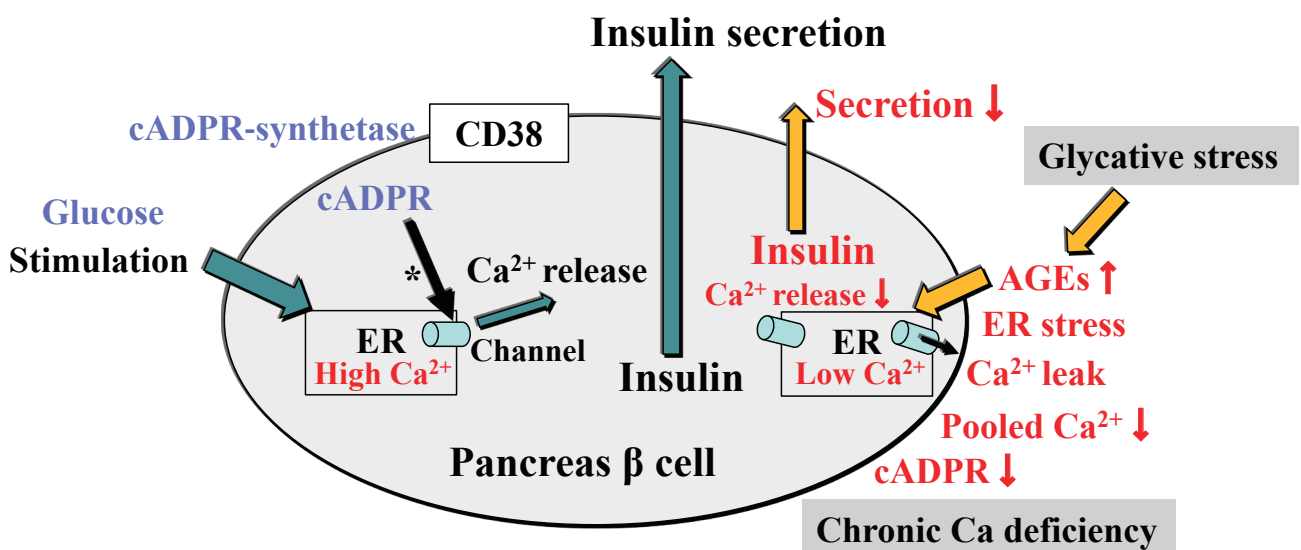


Fig. 6. Calcium metabolism and insulin secretion in the pancreatic β cell.

Once pooled Ca²⁺ in ER are decreased, insulin secretion reduces. * cADPR acts on Ca²⁺ channels (Ryanodine receptor) as an allosteric modulator. Ca, calcium; ER, endoplasmic reticulum; cADPR, cyclic adenosine diphosphate ribose; cADPR-synthetase belongs to CD38 family; AGEs, advanced glycation end products.

ホルモン（エストロゲン）分泌低下、腸内細菌叢の異常（ディスバイオーシス）、心身ストレス、生活習慣（喫煙・飲酒・睡眠の質低下・Ca不足・便秘）が挙げられる。慢性的Ca摂取不足があると、皮膚の恒常性維持に支障をきたし、皮膚老化を助長する可能性がある。

表皮の90%以上は角化細胞で構成されており、残りは免疫に関係するランゲルハンス細胞、メラニン色素を作る色素細胞、神経系に関連するメルケル細胞が占める（Fig. 7^{92, 93}）。

皮膚は、外界と体内を物理的に遮断し、外部の様々な刺激から体内を守るバリアとして働く重要な組織である。Caが皮膚バリア機能の恒常性維持に重要な役割を果たしている。Ca代謝が障害を受けると、バリア機能が損なわれ「うるおい年齢」の老化が顕著となる。基底層の角化細胞内のCa²⁺濃度はCa²⁺ポンプとCa²⁺チャネルによる制御を受けて低く保たれているが、Ca²⁺濃度は基底層から表層に向かって徐々に高くなり、Ca²⁺濃度勾配を形成する⁹⁴⁻⁹⁶。Ca²⁺濃度は角層直下、表層最上部（顆粒層）でもっとも高い。基底層で分裂増殖した角化細胞はこのCa²⁺勾配に従って表層に移行する。この過程で角化細胞内Ca²⁺濃度とケラチン含有量が増加し、細胞は核を失う。Ca²⁺濃度上昇の刺激を受けて分化した角化細胞はアシルセラミド⁹⁷などの脂質産生を産生し、これらの脂質が細胞間隙を充填し、強固な皮膚バリアを形成する⁹⁸。

皮膚におけるCa²⁺勾配は加齢に伴い低下する。またCa²⁺勾配はアトピー性皮膚炎、乾癬、乾燥肌で低下または消失する⁹⁹。乾燥肌になると皮膚が刺激に対して過敏になる。冬場の乾燥期に入浴後など皮膚掻痒感が顕著になるのはそのためである。

痛み、痒みなど皮膚の知覚には温度感受性 transient receptor potential (TRP) チャネルが関与する。侵害受容体の神経終末にはイオンチャネルや受容体が発現しており、機械刺激に対し piezo1 や acid-sensing ion channels (ASICs) などのイオンチャネルが、熱刺激に対し TRPV1 ~ 4 チャネルが、冷刺激に対し TRPM8 と TRPA1 チャネルが、化学刺激に対し ASICs、TRPV1、TRPV3、TRPM8、TRPA1 チャネル、ATP 受容体、B2 受容体がこれを受容する^{100, 101}。皮膚に存在する TRPV1 ~ TRPV4 の四つは温度を感知して開口し、Ca²⁺透過性の高いイオンチャネルとして機能する。TRPV1 はカプサイシン受容体、TRPA1 はワサビ受容体である。TRPV3、TRPV4 は表皮ケラチノサイトに強い発現が認められる。これらのチャネルは酸化ストレス、細胞内Ca²⁺濃度上昇、温度変化、pH 変化、機械刺激、浸透圧の変化などで活性化する。慢性的Ca摂取不足、加齢による退行性変化により細胞膜を介したCa²⁺濃度勾配が減ると、知覚が過敏となり、高齢者における皮膚掻痒感の原因となる。Ca²⁺チャネルはいくつかのサブユニットから構成されており、糖化修飾など

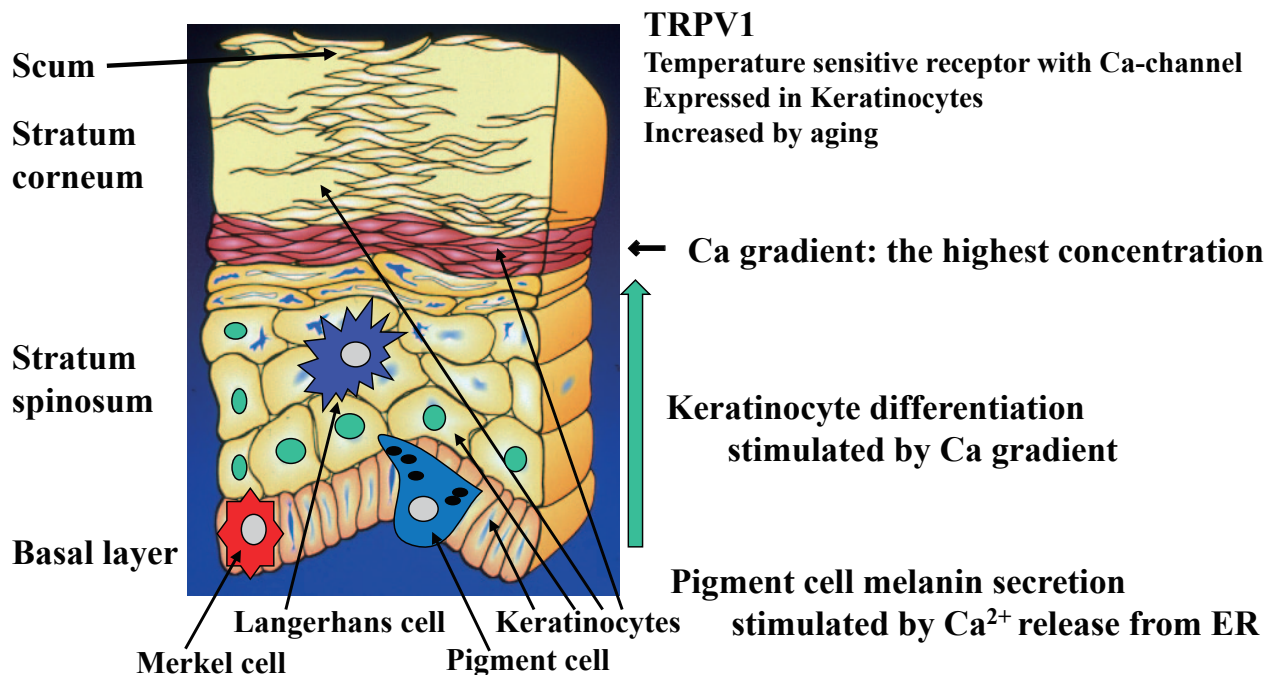


Fig. 7. The role of calcium in skin function.

TRPV1 is activated by temperature, acids, capsaicin, oxidative stress, glycation stress and Ca²⁺ depletion in ER. TRPV1, transient receptor potential cation channel subfamily V member 1; Ca, calcium; ER, endoplasmic reticulum.

により蛋白構造が変化すると、 Ca^{2+} 漏出が生じ、 Ca^{2+} 濃度勾配の減少、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が生じる。

シミ年齢に関わるシミ形成にも一部 Ca の関与が疑われる。紫外線照射により色素細胞のメラニン生成量が局所的に増加し、周辺角化細胞（基底層）へのメラニン移送が亢進する。シミは太陽紫外線により生じた DNA 損傷が正しく修復されずに、それぞれメラニン生成に関与する遺伝子と細胞増殖に関与する遺伝子群に変異を誘発したために形成される。紫外線は表皮角化細胞を刺激し、塩基性線維芽細胞成長因子（basic fibroblast growth factor; bFGF）、 α -メラノサイト刺激ホルモン（ α -melanocyte-stimulating hormone; α -MSH）やエンドセリン 1 などの生体活性物質（サイトカイン）を放出することによって、メラニン合成はさらに助長される^{92, 93)}。 α -MSH はサイクリック AMP を介してチロシナーゼ活性を亢進させてメラニン合成を促進し、さらにメラニン合成に関連するその他の遺伝子を活性化する。エンドセリン 1 は細胞内の Ca^{2+} を動員させ、細胞内の情報伝達系を介して遺伝子の転写活性をあげ、メラニン合成を亢進させる。従って色素細胞の細胞膜を介した Ca^{2+} 勾配が弱まり、細胞内 Ca^{2+} 濃度が増加すると、メラニン産生が増加し、シミ生成が助長する可能性がある。 Ca^{2+} チャネルである SERCA2b による細胞内 Ca^{2+} の調節

は、メラニン合成の調節作用を持っている¹⁰²⁾。このメカニズムを制御することによって、皮膚の色素沈着も制御できる可能性がある。

おわりに

Ca 代謝は厳格に制御され、細胞内外および ER/SR 内外の Ca^{2+} 濃度勾配が保たれ、Ca は身体の細胞・組織の機能維持に重要な役割を果たす。これに対し問題になるのが、Ca 摂取不足・吸収不良と Ca^{2+} チャネルからの Ca^{2+} 漏出である。その結果、 Ca^{2+} 濃度勾配の減弱と細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が生じ、筋収縮、神経伝達物質の放出、ホルモン開口分泌の機能低下が生じる。さらに皮膚のバリア機能、知覚感受性にも問題が生じると考えられる。Ca およびビタミン D 不足を防ぐこと、 Ca^{2+} チャネルなどの機能性蛋白を糖化修飾から守ることは健康維持・増進のために重要である。

利益相反申告

本研究については利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) 米井嘉一. カルシウム代謝異常に対するアンチエイジング療法. Clin Calcium. 2008; 18: 995-1005.
- 2) 宮腰尚久. ロコモティブシンドロームに対する予防・治療. Clin Calcium. 2017; 27: 1013-1020.
- 3) Yasuda H, Yoshida K, Tagai H, et al. Association of aging with minerals in male Japanese adults. Anti-Aging Med. 2007; 4: 38-42.
- 4) 宮本洋一, 新木敏正. 小腸でのカルシウム吸収とビタミン D. Clin Calcium. 2003; 13: 849-855.
- 5) 水谷英夫, 伊藤正明. 血管トームスの調節: Rho/Rho-kinase シグナルによる血管トームス調節. 医学のあゆみ. 223(13): 1151-1154, 2007.
- 6) 山村寿男. “チャネル機能”を視る: イメージングによるイオンチャネル分子機能解析. 日本薬理学雑誌. 2013; 142: 79-84.
- 7) Toyoshima C, Nakasako M, Nomura H, et al. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. Nature. 2000; 405: 647-655.
- 8) Lamboley CR, Wyckelsma VL, McKenna MJ, et al. Ca^{2+} leakage out of the sarcoplasmic reticulum is increased in type I skeletal muscle fibres in aged humans. J Physiol. 2016; 594: 469-481.
- 9) Lacampagne A, Liu X, Reiken S, et al. Post-translational remodeling of ryanodine receptor induces calcium leak leading to Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive deficits. Acta Neuropathol. 2017; 134: 749-767.
- 10) Maeda R, Imura A, Nabeshima Y. Complex regulation and diverse functions of alpha-klotho. Contrib Nephrol. 2013; 180: 25-46.
- 11) 細井孝之. 骨におけるカルシウム代謝異常とアンチエイジング. Clin Calcium. 2008; 18: 918-922.
- 12) Keung L, Perwad F. Vitamin D and kidney disease. Bone Rep. 2018; 9: 93-100.
- 13) 高橋俊文, 石田博美, 倉智博久. 酸化ストレスと卵の加齢. Hormone Frontier in Gynecology. 2012; 19: 149-155.
- 14) 桑野和善, 伊藤三郎, 原 弘道, 他. ミトコンドリアの動態と呼吸器疾患. 呼吸. 2015; 34: 25-31.
- 15) Fujita T, Palmieri GM. Calcium paradox disease: Calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. J Bone Miner Metab. 2000; 18: 109-125.
- 16) Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, et al. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. Endocr J. 2012; 59: 771-780.
- 17) Katsumata N. Standardization of growth hormone and insulin-like growth factor-I measurements. Pediatr Endocrinol Rev. 2017; 14(Suppl 1): 209-215.
- 18) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. A survey of fluorescence derived from advanced glycation end products in the skin of Japanese: Differences with age and measurement location. Anti-Aging Med. 2012; 9: 119-124.
- 19) Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, et al. Effects of melatonin: Basics studies and clinical applications. Anti-Aging Med. 2010; 7: 85-91.
- 20) Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, et al. The influence of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in hospitalized Japanese patients. Growth Horm IGF Res. 2016; 29: 4-10.

- 21) Sugimoto T, Kaji H, Nakaoka D, et al. Effect of low-dose of recombinant human growth hormone on bone metabolism in elderly women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 339-348.
- 22) Wu X, Zhang T, Bossuyt J, et al. Local InsP3-dependent perinuclear Ca^{2+} signaling in cardiac myocyte excitation-transcription coupling. *J Clin Invest.* 2006; 116: 675-682.
- 23) Takei T, Yasufuku-Takano J, Takano K, et al. Effect of Ca^{2+} and cAMP on capacitance-measured hormone secretion in human GH-secreting adenoma cells. *Am J Physiol.* 1998; 275: E649-654.
- 24) Matsuno A, Mizutani A, Takekoshi S, et al. Analyses of the mechanism of intracellular transport and secretion of pituitary hormone, with an insight of the subcellular localization of pituitary hormone and its mRNA. *Brain Tumor Pathol.* 2006; 23: 1-5.
- 25) 高野幸路. 下垂体の基礎研究 up date : 顆粒分泌の可視化による先端巨大症治療薬の作用機構の解析. *ホルモンと臨床.* 2008; 56: 20-28.
- 26) Yanase T, Suzuki S, Goto K, et al. Aromatase in bone: Roles of Vitamin D3 and androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 86: 393-397.
- 27) Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, et al. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res.* 2006; 45: 466-486.
- 28) Watanabe K, Nakazato Y, Saiki R, et al. Acrolein-conjugated low-density lipoprotein induces macrophage foam cell formation. *Atherosclerosis.* 2013; 227: 51-57.
- 29) Endo T. Molecular mechanisms of skeletal muscle development, regeneration, and osteogenic conversion. *Bone.* 2015; 80: 2-13.
- 30) Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21(Suppl 1): 53-63.
- 31) Fukuda-Tatano S, Yamamoto H, Nakahashi O, et al. Regulation of α -Klotho expression by dietary phosphate during growth periods. *Calcif Tissue Int.* 2019 Jan 23.
- 32) Ichikawa S, Gray AK, Padgett LR, et al. High dietary phosphate intake induces development of ectopic calcifications in a murine model of familial tumoral calcinosis. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 2017-2023.
- 33) Keung L, Perwad F. Vitamin D and kidney disease. *Bone Rep.* 2018; 9: 93-100.
- 34) Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2014; 10: 485-502.
- 35) Chiba Y, Satoh K, Ueda S, et al. Marked improvement of psychiatric symptoms after parathyroidectomy in elderly primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2007; 54: 379-383.
- 36) Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Apr 25.
- 37) Matsuno A, Mizutani A, Okinaga H, et al. Functional molecular morphology of anterior pituitary cells, from hormone production to intracellular transport and secretion. *Med Mol Morphol.* 2011; 44: 63-70.
- 38) Takada Y, Hirano M, Kiyonaka S, et al. Rab3 interacting molecule 3 mutations associated with autism alter regulation of voltage-dependent Ca^{2+} channels. *Cell Calcium.* 2015; 58: 296-306.
- 39) 持田澄子. 神経系の機能分子, 神経伝達物質の放出: シナプス小胞 TRPM7 チャンネル. 蛋白質・核酸・酵素. 2008; 53: 442-447.
- 40) Mochida S. Ca/Calmodulin and presynaptic short-term plasticity. *ISRN Neurol.* 2011; 2011: 919043.
- 41) 樋口真人. 分子神経イメージングとカルシウム. *Clin Calcium.* 2015; 25: 239-246.
- 42) 岡 久雄, 枝松幹也, Oberg P. Ake. 筋内プローブを用いた筋収縮メカニズムの解析: 活動電位と筋内圧. 電子情報通信学会技術研究報告 (ME とバイオサイバネティクス). 2004; 103: 29-32.
- 43) Young G. Leg cramps. *BMJ Clin Evid.* 2015 May 13; 2015.
- 44) Pappu R, Jabbour SA, Reginato AM, et al. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 3081-3087.
- 45) Nishizawa Y, Matsushita Y, Amakata Y. Effect of Ca^{2+} ion on the differentiation and proliferation of B-cells induced by anti-Ig and enhancing soluble factor. *Journal of Shiga University of Medical Science.* 1988; 3: 63-77.
- 46) Bertin S, Aoki-Nonaka Y, de Jong PR, et al. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4^{+} T cells. *Nat Immunol.* 2014; 15: 1055-1063.
- 47) Oda S, Uchida K, Wang X, et al. TRPM2 contributes to antigen-stimulated Ca^{2+} influx in mucosal mast cells. *Pflugers Arch.* 2013; 465: 1023-1030.
- 48) Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1576-1583.
- 49) Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal adenoma according to dietary calcium intake and vitamin D receptor polymorphism. *Am J Epidemiol.* 2012; 175: 236-244.
- 50) Azam MA, Yoshioka K, Ohkura S, et al. Ca^{2+} -independent, inhibitory effects of cyclic adenosine 5'-monophosphate on Ca^{2+} regulation of phosphoinositide 3-kinase $\text{C2}\alpha$, Rho, and myosin phosphatase in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 320: 907-916.
- 51) Sasahara T, Okamoto H, Ohkura N, et al. Epidermal growth factor induces Ca^{2+} sensitization through Rho-kinase-dependent phosphorylation of myosin phosphatase target subunit 1 in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 2015; 762: 89-95.
- 52) Khanna V, Jain M, Barthwal MK, et al. Vasomodulatory effect of novel peroxovanadate compounds on rat aorta: Role of rho kinase and nitric oxide/cGMP pathway. *Pharmacol Res.* 2011; 64: 274-282.
- 53) Wada-Takahashi S, Tamura K. Actions of reactive oxygen species on AH/type 2 myenteric neurons in guinea pig distal colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000; 279: G893-902.
- 54) Levko AV, Rakovich AA, Samoilenko SG, et al. Characteristics of the hypoosmosis-induced calcium response in isolated nerve terminals of rat brain. *Med Sci Monit.* 2003; 9: BR115-124.
- 55) Oba T, Maeno Y, Nagao M, et al. Cellular redox state protects acetaldehyde-induced alteration in cardiomyocyte function by modifying Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: H121-133.

- 56) Sun Y, Xu J, Minobe E, et al. Regulation of the Cav1.2 cardiac channel by redox via modulation of CaM interaction with the channel. *J Pharmacol Sci.* 2015; 128: 137-143.
- 57) Oda T, Yang Y, Uchinoumi H, et al. Oxidation of ryanodine receptor (RyR) and calmodulin enhance Ca release and pathologically alter RyR structure and calmodulin affinity. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 85: 240-248.
- 58) Nishikawa T, Suematsu S, Matsuzawa Y, et al. Guanosine triphosphate can directly regulate cortisol production by activating Ca^{2+} -messenger systems in bovine adrenal fasciculata cells. *Endocr J.* 2016; 63: 77-85.
- 59) Klaus K, Butler K, Gutierrez H, et al. Interactive effects of early life stress and CACNA1C genotype on cortisol awakening response. *Biol Psychol.* 2018; 136: 22-28.
- 60) Hashimoto K, Koizumi H, Nakazato M, et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: Recent findings and its pathophysiological implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29: 499-504.
- 61) Numakawa T, Adachi N, Richards M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: Reciprocal influence on the central nervous system. *Neuroscience.* 2013; 239: 157-172.
- 62) Shobeiri F, Arafte FE, Ebrahimi R, et al. Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Sci.* 2017; 60: 100-105.
- 63) Abdi F, Ozgoli G, Rahnemaie FS. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2019; 62: 73-86.
- 64) Okinaga H, Matsuno A, Okazaki R. High risk of osteopenia and bone derangement in postsurgical patients with craniopharyngiomas, pituitary adenomas and other parasellar lesions. *Endocr J.* 2005; 52: 751-756.
- 65) Komori T. Glucocorticoid signaling and bone biology. *Horm Metab Res.* 2016; 48: 755-763.
- 66) Nagai R, Jinno M, Ichihashi M, et al. Advanced glycation end products and their receptors as risk factors for aging. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 108-113.
- 67) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Glycative stress and sleep quality. *Prime: International Journal of Aesthetic & Anti-Ageing Medicine.* 2018; 8: 19-23.
- 68) Inaba M, Nagasue K, Okuno S, et al. Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1261-1269.
- 69) Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1277-1284.
- 70) Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, et al. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 461: 193-199.
- 71) Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Incidence of vitamin D deficiency and its relevance to bone metabolism in Japanese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med.* 2015; 54: 1599-1604.
- 72) Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, et al. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes.* 2016; 7: 89-100.
- 73) Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J.* 2017; 474: 1321-1332.
- 74) Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, et al. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sci.* 2012; 90: 206-211.
- 75) 矢島愛治, 土谷 健, 横田博樹, 他. CKD-MBDにおける骨病変. *Clin Calcium.* 2016; 26: 875-880.
- 76) Miyakogawa T, Kanai G, Tatsumi R, et al. Feasibility of photodynamic therapy for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure rats. *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21: 563-572.
- 77) Kohri K, Tozawa K, Hayashi Y, et al. Clinical features of primary hyperparathyroidism: Preoperative localization and parathyroidectomy. *Biomed Pharmacother.* 2000; 54: 69s-71s.
- 78) Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, et al. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016; 32: 58-66.
- 79) Furuto-Kato S, Shimatsu A, Kuzuya H, et al. Insulin sensitivity and glycemic control before and after parathyroidectomy in a diabetic patient with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J.* 1994; 41: 731-735.
- 80) Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 1136-1142.
- 81) Duran C, Sevinc B, Kutlu O, et al. Parathyroidectomy Decreases Insulin Resistance Index in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Indian J Surg.* 2017; 79: 101-105.
- 82) Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, et al. Vitamin D deficiency in adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18: S9-S16.
- 83) Zhang Z, Yang Y, Ng CY, et al. Meta-analysis of vitamin D deficiency and risk of atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2016; 39: 537-543.
- 84) 今井常彦, 大本美彌子. エタノール長期投与マウスの大腿骨骨量に及ぼす影響: Microdensitometry による観察. *日本アルコール・薬物医学会雑誌.* 2000; 35: 321-329.
- 85) Choi MJ, Chang KJ, Lee JW, et al. Beneficial function of taurine on bone metabolism in alcohol-fed OVX rat model. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 975 Pt 2: 1059-1069.
- 86) Moran-Santa Maria MM, Flanagan J, Brady K. Ovarian hormones and drug abuse. *Curr Psychiatry Rep.* 2014; 16: 511.
- 87) Wang X, Xu X, Wu J, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of alcohol intake on the risk of urolithiasis including dose-response relationship. *Urol Int.* 2015; 94: 194-204.
- 88) Detsyk O, Solomchak D. The impact of cigarette smoking, alcohol drinking and physical inactivity on the risk of urolithiasis occurrence and recurrence. *Wiad Lek.* 2017; 70: 38-42.
- 89) Adachi J, Asano M, Ueno Y, et al. Alcoholic muscle disease and biomembrane perturbations. *J Nutr Biochem.* 2003; 14: 616-625.
- 90) Ajiro Y, Tokuhashi Y, Matsuzaki H, et al. Impact of passive smoking on the bones of rats. *Orthopedics.* 2010; 33: 90-95.
- 91) Ko CH, Chan RL, Siu WS, et al. Deteriorating effect on bone metabolism and microstructure by passive cigarette smoking through dual actions on osteoblast and osteoclast. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96: 389-400.

- 92) Ichihashi M, Ando H, Yoshida M, et al. Photoaging of the skin. *Anti-Aging Med.* 2009; 6: 46-59, 2009.
- 93) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 23-29.
- 94) Denda M, Hosoi J, Asida Y. Visual imaging of ion distribution in human epidermis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 272: 134-137.
- 95) Denda M, Ashida Y, Inoue K, et al. Skin surface electric potential induced by ion-flux through epidermal cell layers. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 284: 112-117.
- 96) Denda M, Denda S, Tsutsumi M, et al. Frontiers in epidermal barrier homeostasis: An approach to mathematical modelling of epidermal calcium dynamics. *Exp Dermatol.* 2014; 23: 79-82.
- 97) Ohno Y, Kamiyama N, Nakamichi S, et al. PNPLA1 is a transacylase essential for the generation of the skin barrier lipid ω -O-acylceramide. *Nat Commun.* 2017; 8: 14610.
- 98) Watanabe R, Wu K, Paul P, et al. Up-regulation of glucosylceramide synthase expression and activity during human keratinocyte differentiation. *J Biol Chem.* 1998; 273: 9651-9655.
- 99) Denda M, Tomitaka A, Akamatsu H, et al. Altered distribution of calcium in facial epidermis of aged adults. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 1557-1558.
- 100) Numata T, Kozai D, Takahashi N, et al. Structures and variable functions of TRP channels. *The Journal of Japanese Biochemical Society (Seikagaku).* 2009; 81: 962-983. (in Japanese)
- 101) 沼田朋大, 香西大輔, 高橋重成, 他. TRP チャネルの構造と多様な機能. *生化学.* 2009; 81: 962-983.
- 102) Ushioda R, Miyamoto A, Inoue M, et al. Redox-assisted regulation of Ca^{2+} homeostasis in the endoplasmic reticulum by disulfide reductase ERdj5. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113: E6055-E6063.