

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09045

研究課題名(和文) 幼児のO脚に影響する胎児期から出生後の栄養学的因子および遺伝的因子の解明

研究課題名(英文) Relationship between genu varum of toddler's and nutritional antenatal or postnatal factor and genetic foator

研究代表者

坂本 優子 (Sakamoto, Yuko)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：90465047

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究BABY-LAB (Lower extremity Alignment and Bone metabolism) Studyの結果、対象者の妊婦も生まれた児も大半がビタミンD(VitD)欠乏だった。妊娠期の血中VitD濃度は、VitD結合蛋白遺伝子の種類が影響していた。生後18ヶ月でO脚の児は、すでに生後3ヶ月でO脚の傾向があった。O脚となることに影響する因子は、生後3ヶ月のO脚の程度と、日光の紫外線レベルの低い月の出生であること、生後3ヶ月から18ヶ月でO脚の改善が悪いことであった。生理的と呼ばれ、原因がわからなかったO脚は出生ごろからのVitD欠乏が関係していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

東京の大学病院に通う妊婦とその妊婦から生まれたこどものビタミンD欠乏率の高さ、そして、それは紫外線からの合成量の低さに由来することも明らかとなった。紫外線が少ない時期に生まれた子どもはO脚になりやすかった。ビタミンDは骨だけでなく神経や免疫にも関わると言われている大事な栄養素であるため、欠乏させることのないよう摂取を勧めることが社会的急務である。食事からの接種だけでなく、日光からの摂取を見直すべきだろう。

研究成果の概要(英文)：Our BABY-LAB (Lower extremity Alignment and Bone metabolism) Study revealed high incidence of vitamin D deficiency among Japanese pregnant women and babies. The blood level of vitamin D was influenced by gene polymorphism of vitamin D binding protein. Eighteen months old genu varum babies showed bowed leg already at their three month. The risk factors of leg bowing at 18 months were level of bowing at three months, born on low ultraviolet seasons and level of improvement of leg bowing. We clarified that physiologic leg bowing was associated with vitamin D deficiency around birth.

研究分野：ボーンヘルスケア

キーワード：ビタミンD 妊婦 O脚 遺伝子多型 乳幼児 紫外線

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児のビタミン D(VitD)不足が社会的問題となっており、骨脆弱性だけでなく、精神疾患・免疫疾患・脂質代謝異常など様々な状態を引き起こしている可能性が示唆されている。1歳から2歳ごろの「生理的 physiologic」と扱われているO脚は多く存在するが、背景にくる病発症と同じようなVitD欠乏リスクを有している可能性があることに気づいた。まず、O脚で来院する児のうち、血液検査上のくる病所見を示す症例でも、単純レントゲン(Xp)所見は生理的O脚と区別がつかず(坂本 優子 日本小児整形外科学会雑誌 24(2):225-229 2015)、Xp正常のO脚児全体をみても非O脚児と比較して基準範囲内ではあるが、25(OH)Dを含む血液所見に差があることを明らかにした(Sakamoto Y Calcif Tissue Int 106(2):95-103 2020)。つまり、幼児期のO脚は、「生理的」ではなく、VitDが不足する生活環境もしくは体質が表面化する現象なのではないかと考え、リスク因子を明らかにすべきだと考え、本研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究では、胎児の時期から幼児までを前向きに検討し、児のO脚の度合いに影響する、母体及び本人の遺伝子および環境的背景を検討し、幼児期のO脚の原因を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

当施設で出産を予定した妊娠28週の妊婦304人をリクルートし、出生児を1歳半まで追跡調査した。具体的には、当施設で2018年8月-2019年1月に検診を受けた妊婦に対し、妊娠28週の時点で、以下の検査を行なった。食事からのVitD摂取量:簡易型自記式食事歴法質問票(BDHF: J Epidemiol 2012)から計算。紫外線からのVitD生成量:対象者が外出した時刻と場所の紫外線量観測値と外出時間、皮膚の露出部面積から(宮内ら、J Nutr Sci Vitaminol 2013)調査日前14日間の平均値を算出。

採血で25(OH)D、アルカリフォスファターゼ(ALP)、インタクト副甲状腺ホルモン(i-PTH)、カルシウム、リン、亜鉛、マグネシウム、鉄を測定。血清free 25(OH)Dは2段階の免疫測定法に基づく方法を用いてFuture Diagnostics Solution B.V.(Wijchen, Netherlands)の市販キットで測定した。VitD結合タンパク(VDBP)のisoformはrs4588とrs7041の組み合わせからGc1-1群(Gc1f-1f, Gc1s-1s, Gc1f-1s)とそれ以外の(Gc1s-2, Gc1f-2, Gc2-2)(other)群に分けて検討。出産後、Web形式のアンケートサイトを通して、生後3ヶ月・6ヶ月に下肢全長の写真を撮影したものを送信してもらい、写真上で大腿骨と下腿骨の軸の角度(O脚の程度:Tibiofemoral angle TFA)を計測した。生後12ヶ月には、独自に作成した、下肢全長の写真の送信に加えて、食事内容のアンケートからVitDとカルシウムの摂取量を計測し、と同様のアンケートも行った。生後18ヶ月には、生後12ヶ月の調査に加えて、病院に来院していただき 同内容の血液検査も行った。

4. 研究成果

(1) 妊婦のVitD摂取について

妊婦の年齢34.7歳、食事からのVitD摂取量は9.0(8.4-9.6)ug/日、紫外線からの摂取量は25.4ug/日だった。体重増加量 5.7 ± 3.8 kgであった。推定必要エネルギー量2209kcalに対し71.2%しか満たされていなかった。食事からのVitD摂取量は基準値以上にもかかわらずtotal 25(OH)Dは平均11.9ng/mLで、VitD欠乏(<20ng/mL)は全体の92%、充足(>30ng/mL)はわずか1.6%であった。free

25(OH)D は 2.7 pg/mL であり、total 25(OH)D と free 25(OH)D 共に有意に相関したのが i-PTH で、食事からの vitD 摂取量は total 25(OH)D のみ相関があり、Ca は free 25(OH)D とのみ相関があった。よって、妊婦においては free25(OH)D を計測した方が、通常の total25(OH)D よりもカルシウムの吸収を良くするという VitD の機能をよく反映している可能性があった。

25(OH)D の中央値で2群に分けると、年齢、BMI、エネルギー充足率、食事からの VitD やカルシウム摂取量に差はなかったが、紫外線からの VitD 生成量は中央値以上群(23.6 ± 5.4 ug/日)で中央値未満群(8.5 ± 1.8 ug/日)より有意に多かった($p < 0.05$)ため、VitD 欠乏の背景には紫外線からの VitD 生成量が少ないことが関係している可能性があった。

(2) 妊婦の遺伝子多型と VitD 摂取について

Gc1-1 群($n=182$)は other 群($n=79$)より 25(OH)D が高かった(12.6 vs 10.8 ng/mL, $p < 0.01$)。食事からと紫外線からの VitD 摂取量の合計が摂取基準の 15ug/日以上の場合(Gc1-1 群 $n=119$ other 群 $n=50$)、両群に 25(OH)D の差はなかったが、15ug/日未満の場合(Gc1-1 群 $n=63$ other 群 $n=29$)は Gc1-1 群の 25(OH)D が有意に高かった(11.3 vs 8.4 $p < 0.01$)。よって、日本人妊婦は、VDBP の種類が Gc1-1 以外の場合、VitD 摂取量が摂取基準に満たないと Gc1-1 より血中 VitD 濃度が低くなる可能性があった。

(3) 乳幼児の下肢アライメントについて

全症例の 3,6,12,18 ヶ月の TFA の平均はそれぞれ 15.5, 17.5, 14.7, 11.3 度だった。25(OH)D 12ng/mL 未満の欠乏症例をのぞいても、同等だった。12 ヶ月の TFA を 3 分位にし、Q1 と Q3 で比較すると、児、母親の 25(OH)D は共に Q1 が有意に高値だった(それぞれ $p < 0.03$, $p < 0.01$)。その他の月齢では有意差はなかった。18 ヶ月の下肢の写真で O 脚群と非 O 脚群に分類したところすでに生後 3 ヶ月で両群の tibiofemoral angle(TFA)には差があった。出生月 18 ヶ月時に O 脚となることに影響する因子は、生後 3 ヶ月の TFA、紫外線レベルの低い月の出生、生後 3 ヶ月から 18 ヶ月の TFA 変化量であった。

つまり、正常児の下肢アライメントは 6 ヶ月をピークに O 脚が改善していた。生後 12 ヶ月の O 脚に胎児期及び乳児期の 25(OH)D が関係している可能性があり、生後 18 ヶ月の O 脚には生まれた時期の紫外線からの VitD 摂取量が影響している可能性があった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 坂本優子	4. 巻 11
2. 論文標題 骨粗鬆症関連診療ガイドupdate 活性型ビタミンD治療 単なる栄養素補充にあらず	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Joint Nerve	6. 最初と最後の頁 115-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 坂本優子	4. 巻 73
2. 論文標題 ビタミンDの新知見 生理的O脚とビタミンD不足	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児科臨床	6. 最初と最後の頁 977-980
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuko Sakamoto, Yuka Honda, Natsuko Sakurai, Hideaki Nakajima, Daiki Ogishima, Shozo Matsuoka, Mitsuyoshi Suzuki, Akifumi Tokita, Toshiaki Shimizu, Kazuo Kaneko, Sung-Gon Kim
2. 発表標題 28週妊婦のビタミンD不足は紫外線からの生成量不足である -Baby LAB studyから-
3. 学会等名 日本整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuko Sakamoto, Yuka Honda, Natsuko Sakurai, Hideaki Nakajima, Daiki Ogishima, Shozo Matsuoka, Mitsuyoshi Suzuki, Akifumi Tokita, Yuka Igeta, Toshiaki Shimizu, Kazuo Kaneko, Sung-Gon Kim
2. 発表標題 妊婦においてfree 25-hydroxy vitamin Dは血中カルシウム濃度と相関する -Baby LAB studyから-
3. 学会等名 日本骨代謝学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島英彰、佐々木徹、坂本優子、本田由佳
2. 発表標題 紫外線計測データに基づく体内ビタミンD生成量の定量化と実際の妊婦の体内で生じるビタミンD量との関係
3. 学会等名 第73回日本ビタミン学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本優子, 櫻井夏子, 荻島大貴, 松岡正造, 中島英彰, 本田由佳, 鈴木光幸, 時田章史, 清水俊明, 金勝乾
2. 発表標題 妊婦のビタミンD充足に及ぼす生活因子の検討
3. 学会等名 日本骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本優子, 櫻井夏子, 荻島大貴, 松岡正造, 中島英彰, 本田由佳, 鈴木光幸, 時田章史, 清水俊明, 金勝乾
2. 発表標題 生後3ヶ月の下肢アライメントと胎児期の骨代謝との関係
3. 学会等名 日本小児整形外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Natsuko Sakurai, Yuko Sakamoto, Hideaki Nakajima, Daiki Ogishima, Shozo Matsuoka, Yuka Honda, Mitsuyoshi Suzuki, Akifumi Tokita, Toshiaki Shimizu, Kazuo Kaneko, Sung-Gon Kim
2. 発表標題 The association between free and total 25(OH)D levels in 28 weeks pregnant women
3. 学会等名 American Society of Bone Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 英彰, 佐々木 徹, 坂本 優子, 本田 由佳
2. 発表標題 紫外線計測データに基づく体内ビタミンD生成量の推定と妊婦の血液中ビタミンD濃度との関係
3. 学会等名 第74回日本ビタミン学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 優子
2. 発表標題 幼児のO脚に影響する栄養学的因子および遺伝的因子の解明と幼児期の血中25(OH)Dを推定するためのアルゴリズム構築
3. 学会等名 第39回 日本骨代謝学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本優子, 井下田有芳, 本田由佳, 中島英彰, 荻島大貴, 松岡正造, 鈴木光幸, 時田章史, 清水俊明, 金勝乾, 石島旨章
2. 発表標題 ビタミンD不足のない正常乳児の下肢アライメント変化 Baby LAB studyから
3. 学会等名 第32回日本小児整形外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井下田有芳, 坂本優子, 本田由佳, 中島英彰, 荻島大貴, 松岡正造, 鈴木光幸, 時田章史, 清水俊明, 金勝乾, 石島旨章
2. 発表標題 ビタミンD不足のない正常乳児の下肢アライメント変化への影響因子の考察 Baby LAB studyから
3. 学会等名 第31回日本成長学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 優子, 本田 由佳, 中島 英彰, 荻島 大貴, 松岡 正造, 鈴木 光幸, 時田 章史, 清水 俊明, 金 勝乾, 石島 旨章
2. 発表標題 妊婦のビタミンD結合蛋白のphenotypeが及ぼすビタミンD摂取量と血中25-ヒドロキシビタミンD濃度の関係への影響 Baby LAB studyから
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	本田 由佳 (Honda Yuka) (40749553)	順天堂大学・医学部・非常勤助教 (32620)	
研究分担者	時田 章史 (Tokita Akifumi) (60260890)	順天堂大学・医学部・非常勤講師 (32620)	
研究分担者	鈴木 光幸 (Suzuki Mitsuyuki) (90449059)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	荻島 大貴 (Ogishima Daiki) (90327784)	順天堂大学・医学部・先任准教授 (32620)	
研究分担者	松岡 正造 (Matsuoka Shozo) (70437466)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------