

令和 5 年 4 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K21251

研究課題名（和文）慢性疼痛の発症とビタミンDの関連についてのゲノム疫学研究

研究課題名（英文）Genomic epidemiological study of the association between the development of chronic pain and vitamin D

研究代表者

鈴木 啓太（SUZUKI, Keita）

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：40758504

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）： ビタミンD受容体遺伝子の転写活性にかかわる5種類の一塩基多型に着目し、それらで対象者を層別化し、慢性疼痛と25水酸化ビタミンDの関連を解析した。その結果、ビタミンD受容体遺伝子のプロモーター領域における転写因子CDX2結合部位の一塩基多型（rs11568820）に変異アレルを有する場合のみ、25水酸化ビタミンD濃度が低いことと慢性疼痛の有病が関連す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

25水酸化ビタミンDと慢性疼痛の関連については世界的に多くの先行研究がなされているが、国内においては我々のグループからの報告に限られる。また、我々の研究成果は25水酸化ビタミンDと慢性疼痛の関連が対象者の特性によって異なることを示す世界で唯一のものである。得られた知見は、ビタミンDを用いた慢性疼痛の治療・予防法の発展と遺伝子情報を用いた慢性疼痛のオーダーメイドアプローチの確立につながる。

研究成果の概要（英文）： We focused on five single nucleotide polymorphisms involved in the transcriptional activity of the vitamin D receptor gene in the present study. The association between chronic pain and 25-hydroxyvitamin D was examined according to the genotypes of the five single nucleotide polymorphisms. The results showed a significant association between the prevalence of chronic pain and low 25-hydroxyvitamin D concentrations in the participants with a mutant allele in the binding site for the intestinal-specific transcription factor CDX2 in the promoter region (rs11568820) of the vitamin D receptor.

研究分野：疫学

キーワード：慢性疼痛 ビタミンD ビタミンD受容体 ゲノム疫学

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初、ビタミン D 摂取の慢性疼痛(Chronic Pain, CP)に対する効果が多くの先行研究において調べられていたが、一貫した結果が得られていない状況であった(Cochrane Database Syst Rev CD007771: 2015)。また、血中のビタミン D 濃度の指標として用いられる 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)濃度と CP の関連についても一貫した結果が得られていなかった(Public Health Nutr 21: 2022-37, 2018; J Steroid Biochem Mol Biol 188: 17-22, 2019)。

我々は以前からビタミン D 摂取量・25(OH)D 濃度と CP の関連に影響を与えることが予想される因子で対象者を層別化したうえでの検討が必要と考え解析を行っていた。アルコール摂取が 25(OH)D 濃度と CP の発症のどちらにも影響することが先行研究で示されていたことから、我々は対象者の飲酒習慣の有無に着目した。対象者を飲酒習慣の有無によって層別化し解析した結果、飲酒習慣がある対象者においてのみ、血中の 25(OH)D の欠乏と CP の有病が関連するという知見を得ていた。この結果は、25(OH)D 濃度と CP の関連を検討するうえで、対象者を層別化し、詳細な検討を行う必要性を裏付けていた。

ビタミン D は生体内でほとんどの場合においてビタミン D 受容体(Vitamin D Receptor, VDR)に結合することでその作用を発揮するとされている。VDR 遺伝子の一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)の代表的なものとして TaqI, ApaI, BsmI, FokI, CDX2 の 5 種類があり、これらの SNP によって、VDR のタンパク質構造が変化し、生体内でのビタミン D 作用に影響するとされている。そこで本研究では、VDR 遺伝子の SNP によって、CP とビタミン D 摂取量・25(OH)D の関連が異なると仮説を立てた。

2. 研究の目的

VDR 遺伝子の SNP が、CP と血清 25(OH)D 濃度・ビタミン D 摂取量の関連に与える影響を明らかにすることである。

3. 研究の方法

申請者のグループは、石川県志賀町の住民を対象として、2011 年からコホート研究を継続している。そのコホートは主に、生活習慣病のテララーメイド型予防法の確立を目的とし、質問票調査や健診を実施してきた。従って、研究開始時点で横断的解析を実施するに十分なデータを有していた。従って、2021 年度は VDR 遺伝子の SNP が、CP の有病と 25(OH)D・ビタミン D 摂取量の関連に与える影響についての横断的解析を実施した。さらに、2021 年度は縦断解析にむけて、質問票を用いた追跡調査を行った。質問票調査では、現在の CP の有無と追跡期間中の CP の既往をはじめ、生活習慣や食生活について調査した。対象者数は約 14,000 名で、質問票の配布、回収は郵送によって実施した。質問票の回収は 2021 年度中に完了しており、現在は縦断的解析に取り組んでいる。

4. 研究成果

VDR 遺伝子における 5 種類の SNP のそれぞれで対象者を層別化し、CP 有り無し間で 25(OH)D の値を比較した結果、CDX2 にマイナーアレルを有する場合のみ、CP 群の 25(OH)D が有意に低い値を示した(表 1)。さらに、ロジスティック回帰分析の結果、CDX2 のマイナーアレルを有する場合のみ、25(OH)D が低いことと CP の有病が関連することが明らかになった(表 2)。この知見は研究代表者が筆頭著者として国際誌に論文を出版した(Suzuki K, et al. J Pain Res 15; 1475-1485, 2022)。

先行研究において、日本人とヨーロッパ人では CDX2 の変異アレルを有している者の割合が大きく異なることが示されていることから、CDX2 の変異アレル頻

表 1 CP 有無間の 25(OH)D 値の SNP 別の比較

| SNPs | Genotypes | without CP | CP | p-value |
|------------|-----------|------------|------------|--------------|
| rs731236 | TT | 24.4 (8.8) | 23.3 (7.6) | 0.062 |
| | TC/CC | 25.1 (8.4) | 23.4 (6.0) | 0.468 |
| rs7975232 | CC | 24.7 (9.1) | 23.5 (7.1) | 0.170 |
| | CA/AA | 24.5 (8.5) | 23.1 (7.6) | 0.108 |
| rs1544410 | GG | 24.4 (8.8) | 23.3 (7.6) | 0.071 |
| | GA/AA | 25.2 (8.4) | 23.4 (6.0) | 0.364 |
| rs2228570 | CC | 24.7 (8.8) | 22.7 (7.4) | 0.085 |
| | CT/TT | 24.4 (8.7) | 23.7 (7.3) | 0.109 |
| rs11568820 | GG | 24.4 (9.0) | 24.4 (8.3) | 0.485 |
| | GA/AA | 24.6 (8.6) | 22.8 (6.8) | 0.022 |

rs11568820 にマイナーアレルを有する場合のみ、CP 有り群の 25(OH)D が CP なし群より有意に高かった。

度の人種間差が 25(OH)D と CP の関連が研究ごとで一貫しない一つの要因であると考えられた (図 1)。従って、本研究はビタミン D と CP の関連を検討するうえで CDX2 の遺伝子型を考慮することの重要性を示す知見といえる。また、CP のテーラーメイド型治療の発展に寄与する知見となる。

上記の横断的解析と並行して、縦断解析に向けた質問票による追跡調査を実施した。対象者数は約 14,000 人であり、7,000 人を超える方から回答を得た。現在、得られたデータを使用した縦断解析に取り組んでおり、VDR 遺伝子の SNP 別に CP と 25(OH)D の因果関係を明らかにした結果を報告予定である。

表 2 CP と 25(OH)D の関連についてのロジスティック回帰分析

| Genotypes of rs11568820 | OR | 95%CI | | p-value |
|-------------------------|-------|-------|-------|--------------|
| | | Lower | Upper | |
| Total (n = 551) | 0.975 | 0.951 | 1.000 | 0.048 |
| GG (n = 206) | 0.990 | 0.952 | 1.030 | 0.627 |
| GA/AA (n = 345) | 0.961 | 0.929 | 0.994 | 0.020 |

従属変数：CP の有無

説明変数：血清 25(OH)D 濃度

共変量：年齢、性別、BMI

CDX2 のマイナーアレルを有する場合、25(OH)D が低いことと CP の有病が関連した。

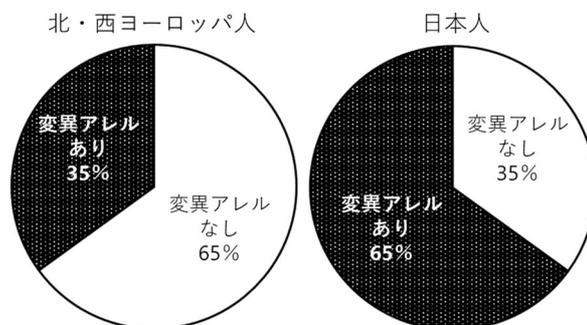


図 1 rs11568820 の変異アレルの頻度
変異アレルを有する人の割合はヨーロッパ人で、35%であるのに対して、日本人では 65% が変異アレルを有している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Suzuki Keita, Tsujiguchi Hiromasa, Hara Akinori, Pham OK, Miyagi Sakae, Nguyen TTT, Nakamura Haruki, Suzuki Fumihiko, Kasahara Tomoko, Shimizu Yukari, Yamada Yohei, Kambayashi Yasuhiro, Tsuboi Hirohito, Sato Takehiro, Kannon Takayuki, Hosomichi Kazuyoshi, Tajima Atsushi, Takamura Toshinari, Nakamura Hiroyuki | 4. 巻 Volume 15 |
| 2. 論文標題 Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations, CDX2 Polymorphism in Promoter Region of Vitamin D Receptor Gene, and Chronic Pain in Rural Japanese Residents | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pain Research | 6. 最初と最後の頁 1475 ~ 1485 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JPR.S356630 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Suzuki Keita, Tsujiguchi Hiromasa, Hara Akinori, Nakamura Hiroyuki, Kotani Kazuhiko, Noda Mitsuhiro, Yamakage Hajime, Satoh Asahara Noriko, Takamura Toshinari | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Cystatin C based eGFR predicts cardiovascular disease in patients with overweight/obesity and hyperglycemia | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Obesity Science & Practice | 6. 最初と最後の頁 4 ~ 14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osp4.630 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Suzuki Keita, Tsujiguchi Hiromasa, Hara Akinori, Miyagi Sakae, Nguyen Thao Thi Thu, Kambayashi Yasuhiro, Shimizu Yukari, Suzuki Fumihiko, Takazawa Chie, Nakamura Masaharu, Tsuboi Hirohito, Kannon Takayuki, Tajima Atsushi, Nakamura Hiroyuki | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Bone Strength of the Calcaneus Is Associated with Dietary Calcium Intake in Older Japanese Men, but Not Women | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 5225 ~ 5225 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14245225 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木啓太, 辻口博聖, 原章規, Kim Oanh Pham, 鈴木史彦, 笠原友子, 山田陽平, 中村勝治, 神林康弘, 宮城栄重, Thao Thi Thu Nguyen, 中村治紀, 清水由加里, 坪井宏仁, 佐藤丈寛, 観音隆幸, 細道一善, 田嶋敦, 中村裕之 |
| 2. 発表標題 慢性疼痛と血清25 水酸化ビタミンD 濃度の関連に対する Cdx- 2 遺伝子多型の影響 |
| 3. 学会等名 第18 回日本予防医学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鈴木 啓太, 辻口 博聖, 原 章規, 中村 裕之, 小谷 和彦, 野田 光彦, 山陰 一, 浅原 哲子, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 空腹時血糖高値を有する肥満症患者ではシスタチンeGFRが心血管疾患発症を予知する |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keita Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura, Toshinari Takamura |
| 2. 発表標題 Cystatin C-based eGFR as a predictor for cardiovascular disease in patients with hyperglycemia and obesity: Comparison study between Germany and Japan |
| 3. 学会等名 4th Japan-Germany Symposium on Advanced Preventive Medicine (国際学会) |
| 4. 発表年 2022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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

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 |
|---------|---------|
| | |