

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20591215

研究課題名 (和文) ビタミンD欠乏症の疾患感受性遺伝子の解析

研究課題名 (英文) Association of gene polymorphism with vitamin D deficiency.

研究代表者

北中 幸子 (KITANAKA SACHIKO)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30431638

研究成果の概要 (和文)：小児期にビタミンDが不足すると、乳児けいれん、O脚、低身長、発達障害などを呈するビタミンD欠乏症を発症する。我々は本疾患発症には遺伝性素因の関与もあると考え、ビタミンD欠乏症の疾患感受性遺伝子を同定することを目的として研究を行った。その結果、ビタミンD受容体、ビタミンD結合蛋白等の遺伝子多型において、疾患群と対象群に有意差がみられた。このことからビタミンD欠乏症の発症には、遺伝因子の関与があることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：Vitamin D deficiency resulting in hypocalcemic seizures or rickets in children is increasing worldwide, due to an insufficient intake of vitamin D and a lack of sunshine exposure. Since the prevalence of vitamin D deficiency is low compared to the large number of breastfed children with low serum levels of 25OHD, we speculated that some genetic predisposition may be concerned with the onset of vitamin D deficiency. In this study, we analyzed polymorphisms in vitamin D related genes in patients with vitamin D deficiency and controls in Japan. We found differences in the polymorphisms, suggesting that genetic factors may predispose to vitamin D deficiency to some extent.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：小児科学

キーワード：ビタミンD欠乏症、くる病、疾患感受性遺伝子、ゲノム、遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

ビタミンDは生体に欠かすことができない因子である。小児期にビタミンDが不足すると、血中のカルシウムレベルを維持できなくなり、低カルシウム血症や骨の石灰化障害によりくる病となる。くる病の症状は、O脚や関節部膨大などの骨の変形、低身長、運動発達遅延である。しかし乳児期には、それらの症状がみられる前に、突然の全身性けいれんで発症するため、診断が適切に行われないこともある。ビタミンD欠乏症は、昔は多くみられたが、日光浴の推奨と栄養状態の改善に伴い減少した。ところが近年、世界的にビタミンD欠乏症が増加していることが話題となっている。その原因として、母乳栄養の推進、紫外線の害が強調されるための紫外線不足、アレルギーなどによる食事制限が三大環境要因である。我が国でもビタミンD欠乏症は増加しており、全国的に発症が相次いでいる。また一方で、ビタミンD欠乏と関連する疾患は次々と明らかになっている。ビタミンD欠乏状態が、骨粗鬆症のみならず、大腸癌・乳癌・前立腺癌などの悪性腫瘍を始め、糖尿病や多発性硬化症などの自己免疫疾患、結核などの感染症、精神疾患など多くの疾患の発症に関与する。そのため、生涯をとおしてビタミンD欠乏をなくすことが、くる病だけでなく悪性腫瘍などの疾患発症の予防になると考えられている。紫外線の害がいわれる現在、ビタミンD欠乏は、世界的に、そして全年齢を通して重要な課題であり、発症の機序や予防法がわかれば、多くの疾患の発症予防につながる可能性がある。

2. 研究の目的

ビタミンD欠乏症には、臨床的に環境要因だけでは説明できないところがあること、多くの環境要因に起因する疾患で疾患感受性遺伝子が明らかになっていることから、ビタミンD欠乏症にも遺伝性素因が関与するのではないかと考え、ビタミンD欠乏症の疾患感受性遺伝子を同定することを目的とした。本

研究により、ビタミンD欠乏症となりやすい遺伝的素因を同定することができれば、その素因を持った児に対して、乳児期からビタミンDを補充することなどにより、容易にくる病の発症を予防することが可能である。

3. 研究の方法

全国よりビタミンD欠乏症の症例と正常対照を集積する。その臨床情報から、ビタミンD欠乏症の診断を確認し、他の疾患による二次性のビタミンD欠乏性くる病や遺伝性くる病を除外する。骨代謝関連遺伝子の遺伝子多型について検索し、候補とする遺伝子多型を選定する。また、一部の遺伝子では全遺伝子配列の解析を行う。遺伝子多型解析については、なるべく簡便で確実な解析法を確立する。結果が得られたら、症例と正常対照に有意差があるか統計的に解析する。

4. 研究成果

ビタミンD受容体、ビタミンD結合蛋白等の遺伝子多型において、疾患群と対象群に有意差がみられた。ビタミンD結合蛋白の多型は、成人の大規模研究により、血中ビタミンD濃度との関連が示された多型と近傍である。またこれとは別に、25水酸化酵素の翻訳調節領域に一塩基置換を認めた。この塩基置換があった症例は、臨床的に治療抵抗性である特徴を有することから、本遺伝子置換が遺伝的背景として関与している可能性が示唆された。このように、本研究により環境因子によると考えられていたビタミンD欠乏症の発症には、遺伝因子の関与があることが示唆された。今後さらに関連性を明らかにしていくことにより、ビタミンD欠乏症のみならず関連する糖尿病やがんなど多くの疾患の予防につながると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

1. 北中幸子 乳幼児のビタミンD欠乏 診断の指針・治療の指針 総合臨床 60: 306-307, 2011 (査読無)
2. 北中幸子 骨を丈夫にするためには～骨を丈夫にする運動はあるのか～ チャイルドヘルス 14: 1034-1037, 2011 (査読無)
3. Numakura C, Kitanaka S, Kato M, Ishikawa S, Hamamoto Y, Katsushima Y, Kimura T, Hayasaka K. Supernumerary impacted teeth in a patient with SOX2 anophthalmia syndrome. Am J Med Genet Part A 152A:2355-2359, 2010. (査読有)
4. 北中幸子 成長障害 小児科学レビューー2010 総合医学社 pp 147-152, 2010. (査読無)
5. 北中幸子 遺伝性くる病 Clinical Calcium 20:1238-1244, 2010. (査読無)
6. 北中幸子 幼児の低身長 小児科 51, 1469-1474, 2010. (査読無)
7. Kitanaka S. Role of HNF-1 \cdot and HNF-1 \cdot on insulin, IGF-1, and other potential target genes. Expert Rev. Endocrinol. Metab. 3 (4), 441-452, 2008. (査読有)
8. Kitanaka S, Sato U, Igarashi T. Regulation of human insulin, IGF-I, and multidrug resistance protein 2 promoter activity by hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 \cdot and HNF-1 \cdot and the abnormality of HNF-1 \cdot mutants. Journal of Endocrinology 192: 141-147, 2007. (査読有)

[学会発表] (計6件)

1. 北中幸子他 ビタミンD欠乏症の発症に関連する遺伝子の解析 第114回日本小児科学会学術集会、東京、2011. 8. 12-14
2. 北中幸子他 ビタミンD欠乏症と関連する遺伝子多型の解析 第84回日本内分泌学会学術集会、神戸、2011. 4. 21-23
3. S. Kitanaka, et al. Molecular analyses

- of vitamin D 25-hydroxylase gene in patients with vitamin D deficiency. International Symposium on Pediatric Endocrinology. Tokyo 2010. 3. 31-4. 1.
4. S. Kitanaka, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with vitamin D deficiency. 14th International Congress of Endocrinology. Kyoto 2010. 3. 26-30.
5. 北中幸子 他: ビタミンD欠乏症におけるビタミンD 25 水酸化酵素遺伝子解析 第27回小児代謝性骨疾患研究会、東京、2009. 12. 5
6. 北中幸子 他: ビタミンD欠乏症の疾患感受性遺伝子の解析 第42回日本小児内分泌学会、米子、2008. 10. 2-4.

[図書] (計3件)

1. 北中幸子 新生児内分泌学 カルシウム代謝 小児内分泌学 日本小児内分泌学会編 診断と治療社 pp 141-144, 2009.
2. 北中幸子 ビタミンD依存性くる病 「小児の骨の発達とその異常性」藤枝憲二、田中弘之編、診断と治療社pp160-166(320 ページ), 2008
3. 北中幸子 成長障害と体重増加不良、低身長と身長増加不良 一目でわかる小児科学 第2版 五十嵐隆監訳 メディカルサイエンスインターナショナル (151 ページ)2008。

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北中 幸子 (KITANAKA SACHIKO)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30431638

(2) 研究分担者

沼倉 周彦 (NUMAKURA CHIKAHIKO)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：00400549

(3) 連携研究者

()

研究者番号：