

課題番号 16

Mendelian Randomization 法を用いた 血中ビタミン D の脳形態への影響の検討

[1] 組織

代表者：兪 志前

(東北大学 災害科学研究所)

対応者：竹内 光 (東北大学加齢医学研究所)

武藤 達士 (東北大学加齢医学研究所)

瀧 靖之 (東北大学加齢医学研究所)

分担者：富田 博秋 (東北大学病院 精神神経学)

國時 景子 (東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 3 万

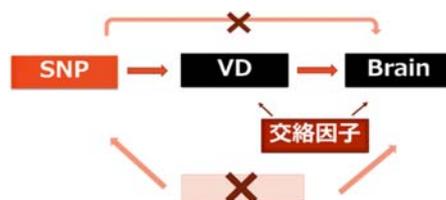
[2] 研究経過

ビタミン D は古くからカルシウム代謝にかかわるビタミンとして知られている。しかしながら、ビタミンの定義を外れ、食物からの摂取からだけでなく、体内でコレステロールから合成できることが明らかになり、現在ではホルモンの一種として位置づけられている。ビタミン D は体内で様々な変換を受けるが、中でも $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は活性型、 $25(\text{OH})\text{D}$ は貯蔵型とされ、近年、 $25(\text{OH})\text{D}$ の測定によるビタミン D の充足度が明らかにされることとなった。

先行研究では、ビタミン D 濃度が脳梗塞の予後や自閉症の発症、パーキンソン病や深部白質病変といった多様な神経疾患と関連することが明らかにされてきた。また、認知症に関して、ビタミン D 欠乏が発症リスクを上昇させることや、認知機能、実行機能を低下させることも示されてきている。認知機能の中でも特に四角認知機能の低下が知られている。

こうした神経への作用の背景として、ビタミン D 受容体が細胞膜及び核内に存在していることが考えられる。細胞膜受容体では、細胞内のセカンドメッセンジャーを介してカルシウムチャンネルを制御し、即時作用が引き起こされる。一方、核内受容体では、レチノイド受容体と共同して遺伝子発現を制御し、サイトカインや MAP キナーゼなどを開始、全身に作用する。これらの多様な働きにより、ビタミン D は骨のみでなく、脳や全身のホメオスタシスの維持に関与していると考えられる。

これまで、ビタミン D 欠乏症と脳形態について検討した報告は少なく、Al-Amin らが軽度認知機能障害患者において、ビタミン D 不足による右海馬体積の減少を示したのみである。ところが、先に述べたようにビタミン D は認知症以外にも多様な疾患と関連しており、脳への多面的な影響が想定される。そこで、本研究では、健常成人を対象に、ビタミン D 血中濃度と脳形態について検討を行った。少子高齢化を迎える現代社会において、こうした幼少期及び高齢期の生活の質を左右する神経疾患の予防にかかわるという点で、ビタミン D と脳神経系の研究は意義深いものといえる。



19 歳から 27 歳の健常若年日本人の男女 294 名を対象とした。本研究は東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号：2018-1-270)。

予備的検討として、3T の MRI (Philips Intera Achieva) を用いて撮像した頭部の T1 強調形態画像から算出する局所灰白質容量と、血液サンプルから測定した血中ビタミン D 濃度の相関解析を行った。

次に、SNP 解析の手法について、メディカルメガバンク施設にて打ち合わせ、研修を含め 3 回ミーティングを行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

血中 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度の ELISA 法による測定では、294 人のうち 57.5%にあたる 160 名がビタミン D 欠乏状態であった。一方、充足状態であったのは 48 名 (16.3%) にとどまった。

充足群と欠乏群の患者背景を Table 1 に示す。年齢、Body Mass Index (BMI)、全脳体積には 2 群間で有意な差を認めなかった。男性と、ビタミン D 変動の中期が充足群において有意に多数であった。

全脳比較では、右の縁上回がビタミン D 欠乏群で有意に小さいことが分かった (uncorrected

$p < 0.001$, FEW-corrected $p < 0.05$) (Figure 1a)。また、両側の紡錘状回が欠乏群において小さい傾向にあることが分かった (右: uncorrected $p < 0.001$ 、左: uncorrected $p < 0.001$) (Figure 1b)。さらに、左の縁上回も欠乏群において体積が小さい傾向があった (uncorrected $p = 0.001$)。ビタミン D 充足群において欠乏群に比べて小さい脳領域は検出されなかった。

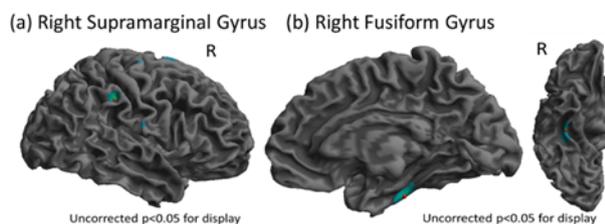
紡錘状回は視覚認知にかかわる領域であり、認知機能低下の関連が示唆されることから、両側の紡錘状回を関心領域 (ROI) として追加解析を行った。両側の紡錘状回は有意にビタミン D 欠乏群にて体積が小さいことが示された (右: $p = 0.024$ 、左: $p = 0.043$)。

Table 1. Characteristics of the sufficient and deficient group.

	Deficient	Sufficient
Participants	160	48
(male/female)	(93/67)	(36/12)
Age	20.7±1.5	20.6±1.9
BMI	20.9±2.3	20.9±2.4
Season	Middle:21	Middle:17
	Low::139	Low:31
25(OH)D	17.6±7.4	64.7±14.8
TBV	1520.7±132.6	1573.3±145.6

BMI: Body Mass Index, TBV: Total Brain Volume

Figure 1.



本研究では、健常若年成人において約半数がビタミン D 欠乏状態であることが明らかとなった。そのうち特に女性において欠乏者の割合が多かった。これは、魚食の減少、日焼けを避ける習慣などが影響していると予想される。先行研究では妊娠中のビタミン D 補充により自閉症の発症や程度を軽減できる可能性も示唆されており、若年女性のビタミン D 不足は大いに介入の余地があると考えられる。

右の縁上回はビタミン D 欠乏群で有意に小さいことが明らかとなった。この領域は下頭頂小葉を構成し、社会判断や自己中心性とかかわり、自閉症患者においても発達の過程で健常人と異なる過程をたどることが知られている。また、認知症患者においても言語機能と関連して変性がみられる部位であり、こうした疾患の背景にビタミン D を介した作用がある可能性が示唆された。

両側の紡錘状回もビタミン D 欠乏群で体積が小さいことが分かった。この領域は側頭葉下面に位置し、視覚認知の中核とされている。このことから、先行研究で示されたビタミン D 欠乏者における視覚を中心とした認知機能の低下と矛盾しない結果が得られている。さらに、健忘性の軽度認知障害患者において、縁上回および紡錘状回は機能的結合 (resting state functional connectivity) が異常となっていることも知られている。本研究の結果はこうした認知症及び自閉症といった神経疾患に関連する要因としてビタミン D 欠乏が存在している可能性を支持する内容であった。

本研究の限界として、横断研究であることから、ビタミン D 欠乏の脳神経系への作用の因果関係を証明できていないことがあげられる。これはすなわち、臨床的に「より健康な」被験者が、脳形態的にもビタミン D 濃度の点でも「より良好な」結果を示したという可能性を排除できない点である。この点において、今後計画している SNP 解析を使用したメンデルランダム化を用いることで、ビタミン D が作用していることをより確かに示すことが可能となる。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究の成果は、国際学会 Neuroscience2018 においてポスター発表を行った。また、SNP 解析の結果を踏まえて論文化の予定であり、現在準備中である。

本研究では、若年健常人でのビタミン D 欠乏の実態及び、脳形態との関連を明らかにした。ビタミン D は現在、様々な神経疾患の発症及び増悪の一要因として、世界的に注目が集まっている。ビタミン D の大きな利点として、重篤な副作用の懸念がない点、食事またはサプリメントから比較的容易に補充が可能である点があげられる。今後、こうした知見を集約し、疾患の予防または症状の軽減効果が明らかになれば、集団単位での認知症、自閉症をはじめとする疾患に対する影響は大きくなるものと期待される。

[4] 成果資料

国際学会発表 Kunitoki, et al. Neuroscience 2018, San Diego (poster) “Vitamin D deficiency and temporal lobe morphology associated to visual memory in healthy young people”