

## 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：國時 景子  
(ハーバード公衆衛生大学院、  
マサチューセッツ総合病院)

対応者：竹内 光  
(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)

研究費：物件費 20 万

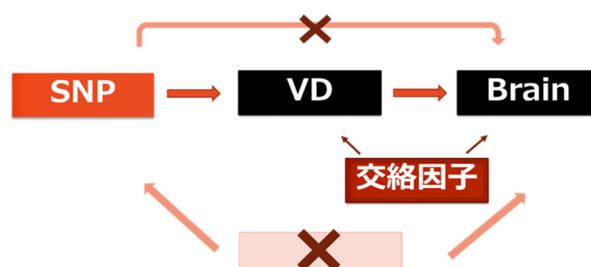
### [2] 研究経過

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、実際は食事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(OH)<sub>2</sub>D は活性型、25(OH)D は貯蔵型とされ、近年、25(OH)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、近年、ビタミン D が骨粗鬆症のみならず、脳梗塞の予後や自閉症、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可能性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。

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 キナーゼなどを介して全身に作用する。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)。

昨年度までに、血中 25(OH)D 濃度の ELISA 法による測定および頭部 MRI 画像を用いた相関解析を完了しており、右の縁上回及び両側の紡錘状回がビタミン D 欠乏群で、充足群に比べて体積が小さいことが明らかとなった。今年度は Mendelian Randomization に用いる操作変数となる遺伝子変異 (SNP: single nucleotide polymorphism) の選定、妥当性の検討、遺伝子解析及び変数の算出を行った。ジェノタイプングでは唾液を用いた遺伝子採取キットを用いてサンプルを取得した。遺伝子解析にはイルミナ社のアジア人用全ゲノム解析キットを用い、全ゲノム解析の結果から、先行研究でビタミン D 血中濃度との関連が示されている 8 つのステップを選定しメンデルランダム化における操作変数 n の算出に用いた。心理認知機能の指標として認知機能、

ADHD 傾向、うつ、抗不安傾向、自閉症傾向等を評価した。

今年度はコロナウイルス感染症の流行のため、対面による打ち合わせは行わず、メールおよびオンラインミーティングにて進捗の確認や意見交換を適宜実施した。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本コホートのサンプルに GWAS 解析を行い、先行研究でビタミン D 濃度との関連が示唆されている候補の SNP を同定した。今回の候補とした SNP は rs6013897、rs10741657、rs11234027、rs12785878、rs12794714、rs2060793、rs2282679、rs7041、rs4588、rs7944926 である。これらの各 SNP につき、被験者ごとに優位な塩基型から AA,AB,BB のパターンに分類し出力を得た。

本コホートは仙台の大学生を主な対象としているため、遺伝学的に非常に均質な集団によるデータ収集が実現されている。このため、Mendelian Randomization の前提として必要な仮定を侵害し得る Population stratification のリスクを回避することができている。

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。

メンデルランダム化を用いた因果関係の解析では、ビタミン D 濃度が高くなることで右縁上回の体積が増加することが明らかになった ( $\beta = 0.011$ ,  $p = 0.040$ )。また、自閉症傾向を図る D スコアも低下することが分かった ( $\beta = -0.22$ ,  $p = 0.079$ )。

右の縁上回は自閉症患者において自己中心性バイアスや自他認識を克服するうえで重要な社会

的判断にかかわる部位である。また、ビタミン D 濃度と D スコアとの因果関係が示され、ビタミン D の自閉症予防や治療としての可能性が示された。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本研究は Mendelian Randomization を用い、栄養素の脳の発達加齢への影響を検討した。ビタミン D は食事や日光暴露などの生活環境による介入、およびサプリメントによる補充といった介入可能な要因である。本研究により、ビタミン D による神経の形態変化への因果が明らかにされれば、自閉症、認知症といった神経疾患の予防策として、主に Population approach を想定し、実社会への導入、還元が期待できる。本研究成果は国際誌での発表を目指して準備中である。

### [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"