

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	ビタミンD結合蛋白 (DBP)遺伝子多型が透析患者の予後に与える影響についての検討
所属機関	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
氏名	中島 章雄

ビタミンDは生体内で様々な役割を担っており、骨・ミネラル代謝における主要な因子であると同時に、心保護作用・感染症予防作用などの多面的な役割を有している。ビタミンDは血中では特異的結合蛋白質 (DBP)と結合する。その後、肝臓が主体となり代謝を受け 25(OH)D となり、大部分が DBP と結合する。一般的に 25(OH)D は生理活性を有さないと考えられていたが、DBP と結合しない free 25(OH)D およびアルブミンやリポ蛋白と結合している 25(OH)D はビタミンD受容体への結合能を有し生体へ各種影響をもたらす。近年 25(OH)D の生体内での働きは DBP の遺伝子多型により異なることが近年明らかになってきている。DBP には頻度の高い2種類の遺伝子多型によって3つの表現型が存在し、その表現型により 25(OH)D との結合能がことなることが報告されている。個々人の DBP 遺伝子多型を考慮しない限り、ビタミンDの状態を正確に評価できないと近年考えられている。しかしながら DBP の遺伝子多型を基にしたビタミンDの充足状態が長期的な予後を経験する透析患者で反映するか調査した研究は未だになされていない。今回血液透析患者を対象とし、ビタミンDおよびDBPの遺伝子多型が予後に関与するか明らかにする研究を計画した。1350名の血液透析患者を対象とした施設共同前向きコホート研究を行い、同コホートを対象に研究を実施した。対象者は登録時に全例白血球から分離したDNAおよび血清を採取し冷凍保存している。同保存検体を用いてDBP濃度を測定し、DBPの遺伝子多型を解析する。そして全死亡、心血管イベントの発症をアウトカムとし調査を行い予後に影響するか解析を行う。DBPはELISAを用いて測定した。透析歴、血清Alb濃度、血清P濃度、血清iPTH濃度、血清β2-mg濃度、シナカルセトの使用、血清FGF23濃度が有意な因子であった。全死亡をアウトカムにCox比例ハザードモデルで解析を行ったところ、年齢、透析歴糖尿病の既往、ビタミンD製剤の使用などは有意に関与する因子であったがDBP濃度は有意な相関を認めなかった。心血管疾患の発症および骨折についても同様の解析を行ったがDBPは明らかな相関を認めず、遺伝子多型を加味した解析を施行したがその結果に変化は見られなかった。DBP遺伝子多型を含めた解析を行っても同様であった。本研究ではDBPやDBPの遺伝子多型では各種アウトカムと有意な関係性を認めなかったが、DBPを用いたbioavailable25OHDの解析を進め、DBPの遺伝子多型の解析を引き続き行い、透析患者におけるビタミンDの有用性について明らかにしていく。