

7. ビタミンD依存症

Vitamin D dependency

北中 幸子

Sachiko Kitanaka (准教授) / 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座

key words

ビタミンD
くる病
1 α 水酸化酵素
ビタミンD受容体

ビタミンD依存症は、先天性の異常による疾患であり、ビタミンDの生体内活性化の異常によるビタミンD依存症1型と、ビタミンD受容体機構の異常によるビタミンD依存症2型がある。両者とも通常は常染色体劣性遺伝形式をとり、乳幼児期から、低カルシウム血症やくる病を呈する。禿頭は2型の特徴的所見であるが、症状の多様性や遺伝形式の多様性もある。稀な疾患であり、治療法が疾患や遺伝子型により異なるため、遺伝子診断が有用である。

病因

ビタミンD依存症 (vitamin D dependency), あるいは、ビタミンD依存性くる病 (vitamin D dependent rickets: VDDR) には、活性型ビタミンDの生合成の異常によるビタミンD依存症1型 (VDDR1) と、活性型ビタミンDに抵抗性を示すビタミンD依存症2型 (VDDR2) の2種類がある。以下それぞれの病因を述べる。

1. ビタミンD依存症1型(1 α 水酸化酵素欠損症) (VDDR 1)

ビタミンD依存症1型は、ビタミンDの生体内活性化の先天性異常による疾患である。ビタミンDは、経口摂取されたり、皮膚で紫外線により合成さ

れたりした後、生体内で25水酸化と1 α 水酸化という2段階の水酸化過程を経て、初めて活性型となる。このうちカルシウム調節の要となっているのが、主に腎臓で働く1 α 水酸化酵素である。ヒト1 α 水酸化酵素の遺伝子CYP27B1は、染色体12q14.1に位置する。1 α 水酸化酵素は、508アミノ酸からなる、ミトコンドリアP450酵素ファミリーの一種である。

ビタミンD依存症1型のうち、1 α 水酸化酵素異常によるVDDR 1Aは、ビタミンD水酸化欠損性くる病 (vitamin D hydroxylation-deficient rickets), 遺伝性選択性活性型ビタミンD欠損症 [hereditary selective deficiency of 1 α ,25(OH) $_2$ D] あるいは、1 α 水酸化酵素欠損症と呼ばれる。VDDR1A以外に、

25水酸化酵素であるCYP2R1異常によるVDDR 1Bが海外で報告されている¹⁾。最近報告されたVDDR1Bの症例は、ビタミンD欠乏症と類似した病像であり、ホモ接合体のほうがヘテロ接合体より重度で、カルシウム欠乏状態で発症し、ビタミンD治療に対する反応性の低下が認められた²⁾。

ビタミンD依存症1型のほとんどの患者には、1 α 水酸化酵素遺伝子の両アレルの変異が認められる³⁾。変異は、わが国および海外から併せて50種類ほど報告されており、全長にわたってミスセンス、ナンセンス、挿入欠失、スプライシング変異が認められ、多様性に富んでいる⁴⁾。ミスセンス変異は、P450酵素に保存されたステロール結合領域やヘム結合領域以外にも多数みつかっ