

Title	Decreased concentration of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in peripheral mononuclear cells of patients with X-linked hypophosphatemic rickets : effect of phosphate supplementation
Author(s)	中島, 滋郎
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/37525">http://hdl.handle.net/11094/37525</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	なか	じま	しげ	お
学位の種類	中	島	滋	郎
学位記番号	医	学	博	士
学位授与の日付	第	9	5	6
学位授与の要件	第	9	5	6
学位論文題目	号			
	平成3年3月5日			
	学位規則第5条第2項該当			
	Decreased concentration of 1, 25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> receptors in peripheral mononuclear cells of patients with X-linked hypophosphatemic rickets : effect of phosphate supplementation			
	(低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病患者の末梢血単核球におけるビタミンD受容体の減少)			
	(主査)			
論文審査委員	教授	岡田伸太郎		
	(副査)			
	教授	宮井 潔	教授	吉川 邦夫

### 論文内容の要旨

#### (目 的)

低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病(以下XLH)は著明な低リン血症と通常量のビタミンD治療に抵抗するクル病あるいは骨軟化症を呈する遺伝疾患である。諸家の検討より、腎尿細管のリン再吸収障害による低リン血症が本症の本態であると考えられている。しかしながら、骨病変の治療に大量のビタミンDを必要とし、また大量投与にもかかわらず高カルシウム血症が出現しにくいこと、さらにリン投与により正常とは逆に血中1, 25-(OH)<sub>2</sub>D濃度が上昇するなど、様々なビタミンD代謝異常が報告されている。一方、ビタミンDは標的細胞の核内に存在するビタミンD受容体を介してその作用を発現することが知られているが、従来は患者において適当な検討材料を得ることが困難であった。しかし、幼弱化ヒト末梢血単核球におけるビタミンD受容体の存在が明らかとなり、1985年に KorenらがビタミンD依存症2型患者においてその異常を報告した。著者は本症におけるビタミンD受容体異常の有無を検討する目的で、XLH患者の末梢血単核球を用いてビタミンD受容体濃度を測定した。

#### (方 法)

対象はXLH患者10例(男3例, 女7例)であり、うち4例はリン剤非投与、4例はリン剤投与中で、さらに2例についてはリン剤投与開始前後で検討した。対照として健常成人16例を用いた。比重遠心法にて分離した末梢血単核球を10μg/mlの phytohemagglutinin を加えたRPMI 1,640培地中で3日間培養した後、0.3M KCl-phosphate buffer 中で粉碎した。105,000Xgで50分間遠心し、得られた上清に400倍の非標識1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の存在下あるいは非存在下で0.3nMの [<sup>3</sup>H]-1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>を加え、4℃で24時間反応させた後、B/F分離を行なった。両者の放射活性の差より specific binding

を計算し、mg蛋白あたりのビタミンD受容体濃度を求めた。血清25-OHDおよび24, 25-(OH)<sub>2</sub>D濃度は competitive protein binding assay, 1, 25-(OH)<sub>2</sub>D濃度は radioreceptor assay によりそれぞれ測定した。血清カルシウムおよびリン濃度はリン剤投与2時間後に採血し測定した。

#### (成績)

リン非投与XLH患者におけるビタミンD受容体濃度は $21.7 \pm 5.1 \text{ fmol/mg protein}$  (mean  $\pm$  SEM)で、健常成人 ( $57.3 \pm 4.9 \text{ fmol/mg Pr}$ )と比べ有意に低値を示した ( $p < 0.001$ )。一方、リン投与患者では $58.3 \pm 2.7 \text{ fmol/mg Pr}$ であり健常成人と差を認めなかった。さらに、リン投与開始前後で検討した2例においては両者とも投与開始後にビタミンD受容体濃度の増加を認めた。また、ビタミンD受容体濃度は血清リン濃度と正の相関関係を示した ( $p < 0.05$ )。しかしながら、血清カルシウム濃度や25-OHD, 1, 25-(OH)<sub>2</sub>D, 24, 25-(OH)<sub>2</sub>D, あるいは副甲状腺ホルモンとの相関関係はいずれも認めなかった。

#### (総括)

XLH患者で認められるビタミンD抵抗性の原因については、従来より数々の検討がなされてきている。一つはビタミンD代謝自体の異常であり、本症における1, 25-(OH)<sub>2</sub>D産生調節の異常および1, 25-(OH)<sub>2</sub>Dの異化の亢進があることを共同研究者が既に報告した。一方、本症においてビタミンD受容体に何らかの異常が存在する可能性も示唆されてきた。本研究において著者は、XLH患者の末梢血単核球のビタミンD受容体濃度を検討し、リン非投与XLH患者では受容体濃度は減少しているがリン投与患者では健常人と差を認めないこと、さらに血中リン濃度とビタミンD受容体濃度の間に正の相関関係があることを明らかにした。著者らは、本疾患のモデル動物であるHyp miceを用いて、十二指腸粘膜細胞における1, 25-(OH)<sub>2</sub>Dの核への取り込みの減少とリンの補充によるその正常化を既に報告しており、今回の結果はモデル動物での成績を臨床的に裏付けると考えられる。以上の成績より、本症のビタミンD抵抗性の一因としてビタミンD受容体の異常が関与しており、さらにその異常には細胞外液のリン濃度が関与している可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病におけるビタミンD抵抗性の病因については、ビタミンD受容体の異常が関与している可能性が従来より示唆されていたが、その詳細は不明であった。本研究は、患者の幼若化末梢血単核球を用いて、ビタミンD受容体濃度の減少と、リン投与による正常化を証明した。このことは、本疾患におけるビタミンD代謝異常の解明のみならず、患者の治療上重要な手がかりを与えており、学位に値する。