

トピックス

ビタミン D 栄養状態と自閉スペクトラム症 (ASD) リスク

The effects of vitamin D status on the risk of autism spectrum disorder

はじめに

我々は最近、自閉スペクトラム症 (ASD: Autism Spectrum Disorder) 患者において、ウェルニッケ (Wernicke) 脳症、ビタミン B₁₂・葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血、ビタミン A 欠乏による眼球乾燥症・角膜潰瘍、ビタミン C 欠乏による壊血病、ビタミン D 欠乏によるくる病などが報告されていることを紹介した。その中には、現在では先進国においてみられないような、生命に関わるような重症例も含まれていた¹⁾。ASD 患者においては、特定の食品しか摂取しない極度の偏食がしばしばみられ、このためビタミンなど特定の栄養素欠乏状態に陥ったものと考えられる。

一方最近胎生期・新生児期のビタミン D 欠乏が ASD 発症のリスクであることが報告されている。近年 ASD 患者数が急増しており、ビタミン D 欠乏/不足者の割合が世界的に非常に高いことも大きな社会問題となっている。この両者の関係は、胎生期・新生児期におけるビタミン D の意義について、重要な示唆を与えるものと考えられるので紹介する。

ASD 患者のビタミン D 栄養状態 (横断研究)

ASD 患者において、ビタミン D 栄養状態が低いことが多数報告されている。最近のメタアナリシスにおいて、Wang らは、症例対照研究 24 報の結果より、ASD 児の血液中 25(OH)D 濃度は、非 ASD 児に比して、 -7.46 ($-10.26 \sim -4.66$) ng/mL であり、サブグループ解析の結果、緯度が 30° 未満では -13.3 ($-20.83 \sim -5.76$) であり、30° から 40° の間では -3.81 ($-5.83 \sim -1.79$) と、ASD 児で有意に低かったが、40° 以上では差を認めなかったと述べている²⁾。

コホート研究の結果

上記のように、ASD 患者においてビタミン D 栄養状態が低いことは、多くの論文において示されているが、このような横断調査だけからでは、因果関係を示

すことはできない。欧米からいくつかのコホート研究が報告されているので、代表的なものを紹介する。

Generation R Study は、ロッテルダム (オランダ) におけるコホート研究であり、7,935 名の妊婦に対し、妊娠中期 (20.6 ± 1.2 週) および出産時に臍帯血から採血し、血清 25(OH)D 濃度が測定された³⁾。血清 25(OH)D 濃度は、欠乏: <10 ng/mL, 不足: $10 \sim 20$ ng/mL, 充足: 20 ng/mL とされた。ASD 関連指標としては対人応答性尺度 (Social Responsiveness Scale; SRS) が用いられた。これは保護者など、対象者の日常をよく知る人が回答し、検査者が採点するものであり、ASD に関連した社会的障害の重症度を量的に評価できる。

児の 6 歳時に SRS による評価が行われ、母親のベースライン時の血清 25(OH)D 濃度が充足していた群に対して、欠乏群・不足群において、有意に高い SRS 得点 (障害が強い) であり、臍帯血の 25(OH)D 濃度においても充足群に対して、欠乏群で有意に高い SRS 得点であった。また SRS 得点を基準値以上・未満により 2 分割した場合、ベースライン時 (妊娠中期) の母親がビタミン D 欠乏を示す群では、充足群に比べて、児の SRS が異常値となる可能性が 3.8 倍高かった。さらにベースライン時の血液・臍帯血の双方がビタミン D 欠乏レベルにある群では、どちらか一方のみがビタミン D 欠乏例より、有意に高い (悪い) SRS 得点であり、著者らは、胎生期において継続的に、ビタミン D 欠乏環境にさらされることが、ASD のリスクとなるものと考えしている。

Stockholm Youth Cohort は、スウェーデンのストックホルム周辺に在住の 0~17 歳の対象者におけるコホート研究である⁴⁾。妊婦の血清 25(OH)D 濃度 20 ng/mL 以上を基準とした場合、血清 25(OH)D 濃度低値群 ($10 \sim 20$ ng/mL 未満) の児の ASD 発症のオッズ比 (95% 信頼区間) は 1.58 ($1.00 \sim 2.49$) であり、血清 25(OH)D 濃度が 10 ng/mL 増加するごとのオッズ比は 0.65 ($0.43 \sim 0.96$) であった。新生児期の血清 25(OH)D についても、 20 ng/mL 以上を基準とした場合、著しい低値 (10

ng/mL未満)群ではASD発症のオッズ比(95%信頼区間)は、1.33(1.01～1.74)であり、血清25(OH)D濃度が10 ng/mL増加するごとのオッズ比は0.86(0.74～0.99)であった。また妊婦・新生児期の血清25(OH)D濃度において、それぞれの中央値以上を基準としてこれらを組み合わせた群でASD発症リスクを検討した。その結果、新生児期のみ中央値未満群におけるASD発症のオッズ比は1.04(0.62～1.75)と有意ではなかったが、妊婦のみ中央値未満群では1.78(1.04～3.06)、妊婦・新生児期とも中央値未満群では、1.94(1.11～3.41)であった。

Wangらは、上で紹介した論文を含む、妊婦と新生児に関する前向き研究の分析結果も報告している。妊婦・新生児期の血液中25(OH)D低値の、ASD発症に対するオッズ比は、1.54(1.12～2.10)であり、個別に解析したところ、母体の血液中25(OH)D低値群のオッズ比は、2.72(1.61～4.59)であるものの、新生児期の血液中25(OH)D低値によるオッズ比は、1.20(0.94～1.54)と有意ではなかった²⁾。

脳におけるビタミンDの作用

横断調査において、ASD児の血液中25(OH)Dが低いことについては、我々が最近紹介したように、ASD児ではしばしば極端な偏食が見られることが大きく影響しているものと考えられるが¹⁾、それ以外にも、ASD児は屋外で過ごす時間が短く、そのことが皮膚でのビタミンD産生低下につながる可能性や²⁾、ビタミンD受容体(VDR)やビタミンD代謝酵素の遺伝子多型とASDのリスクが関係する可能性も指摘されている³⁾。

一方、母体あるいは新生児期のビタミンD栄養状態とASDのリスクに関しては、ビタミンDの神経系への作用が考えられる⁶⁾⁷⁾。脳にはビタミンD活性化酵素である1 α 水酸化酵素(CYP27B1)が発現しており、ビタミンD受容体(VDR)は、オリゴデンドロサイト・アストロサイト・ミクログリア・ニューロンに発現している。脳においてビタミンDは、細胞の分化、神経栄養因子の遺伝子発現、サイトカインの調節、神経伝達物質の生成、細胞内カルシウムシグナル伝達、抗酸化作用など、多くの作用を持つことが知られている。このため、胎生期・新生児期のビタミンD欠乏が、脳の発育に影響するものと考えられる。本稿で紹介したASD以外にも、胎生期・新生児期のビタミンD欠乏と、統合失調症の関連を示す報告もある⁸⁾。

まとめ

近年新生児において、低ビタミンD栄養状態の例が少なくないことが報告されており、これに伴ってくる病の増加も、社会的に注目されている。しかし本稿において紹介した報告などを考えると、胎児期・新生児期の低ビタミンD栄養状態は、脳の発達に対しても影響を及ぼすことが懸念される。胎児期・新生児期のビタミンD栄養状態の重要性について、新たな視点から、再検討が必要である。

Key words :autism spectrum disorder, vitamin D deficiency, cohort study, brain development, pregnancy

¹Faculty of Nutrition, Kobe Gakuin University

²Research Support Center, Shizuoka General Hospital

³Department of Food and Nutrition, Kobe Shoin Women's University

⁴Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University

⁵Department of Clinical Nutrition, Graduate School of Comprehensive Rehabilitation, Osaka Prefecture University

Kiyoshi Tanaka^{1,2}, Ikuko Edazawa^{1,3}, Junko Ohta¹,

Misora Ao⁴, Akiko Kuwabara⁵

¹神戸学院大学 栄養学部

²静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター

³神戸松陰女子学院大学 食物栄養学科

⁴大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部

⁵大阪府立大学地域保健学域 総合リハビリテーション学類 栄養療法学専攻

田中 清^{1,2}, 枝澤 育子^{1,3}, 太田 淳子¹, 青 未空⁴, 栗原 晶子⁵

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2021.10.18 受付)

文 献

- 1) 枝澤育子, 太田淳子, 青未空, 栗原晶子, 田中清 (2021) 自閉スペクトラム症 (ASD) 者におけるビタミンD欠乏症. *ビタミン* **95**, 509-511
- 2) Wang Z, Ding R, Wang J (2020) The association between vitamin D status and autism spectrum disorder (ASD): A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* **29**, 13(1):86.

- 3) Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, Jaddoe VW, Tiemeier H, McGrath JJ (2018) Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Mol Psychiatry* **23**, 240-246
- 4) Lee BK, Eyles DW, Magnusson C, Newschaffer CJ, McGrath JJ, Kvaskoff K, Ko P, Dalman C, Karlsson H, Gardner RM (2021) Developmental vitamin D and autism spectrum disorders: findings from the Stockholm Youth Cohort. *Mol Psychiatry* **26**, 1578-1588
- 5) Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Sconberg JL, Schmidt LC, Volk HE, Tassone F (2015) Selected vitamin D metabolic gene variants and risk for autism spectrum disorder in the CHARGE Study. *Early Hum Dev* **91**, 483-9.
- 6) Lisi G, Ribolsi M, Siracusano AC (2020) Maternal vitamin D and its role in determining fetal origins of mental health. *Curr Pharm Des* **26**, 2497-2509
- 7) Eyles DW (2020) Vitamin D: Brain and behavior. *JBMR Plus* **18**, 5(1):e10419.
- 8) McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen PB (2010) Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* **67**, 889-94