

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者； 松本 俊夫

疾 患 名； ビタミン D 受容機構異常症

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	昭和 55 年 井村	ビタミン D 受容体の精製	
2	平成 10 春日	25 水酸化ビタミン D1 水酸化酵素遺伝子のクローニングとビタミン D 依存症 1 型における変異の同定	
3	平成 13 清野	腫瘍性低リン血症性骨軟化症の原因としての FGF23 の同定	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	昭和 55 年 井村	血清 1,25 水酸化ビタミン D 測定法の確立	
2	平成 9 年 春日	VDRKO の作出	
3	平成 16 年 清野	FGF23 の低リン血症性ビタミン D 抵抗性くる病における関与	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（ 3 ）治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び	内容	備考
--	-------	----	----

	班長名(当時)		
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 54 年 井村	アルファカルシドールの大量投与による家族性低リン血症性くる病の治療	
2	平成 6 年 春日	24,25 水酸化ビタミン D3 大量投与によるモデル動物 Hyp の治療	
3	平成 10 年 春日	新規ビタミン D アナログ ED71 投与によるモデル動物 Hyp の治療	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 11 年 清野	低リン血症性ビタミン D 抵抗性くる病のモデルマウスにおける骨髄移植	
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について
 (1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1984	ビタミン D 依存性くる病 2 型の病態におけるビタミン D 受容体の機能解析	1
2	1988-1990	ビタミン D 受容体遺伝子のクローニングと遺伝子変異の同定	2; 3; 4
3	1995-2000	家族性低リン血症性ビタミン D 抵抗性くる病の原因遺伝子 PHEX の同定	5; 6

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1990-1994	ビタミン D による転写調節機構の解明 (正のビタミン D 応答配列の同定)	7; 8
2	1999-2002	1 水酸化酵素遺伝子 KO マウス、24 水酸化酵素遺伝子 KO マウスの作出	9
3	2000 以降	各種のリン調節因子の同定	10; 11

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1986-1995	各種ビタミン D 受容機構異常における治療	12; 13; 14

2			
3			

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1	2000	Phex 遺伝子の強制発現	15
2	2006	FGF23 と Klotho 蛋白との会合	12
3	2007	PTH, PTHrP 上流の nVDRE に対する VDIR の結合	17
4	2007	リガンド特異的なビタミン D 受容体活性化機構の解析	18
5	2007	FGF23 異常症による低リン血症の鑑別	投稿中

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	高 Ca 尿症を伴う低リン血症性くる病の原因	Npt2c か？	症例が十分蓄積されれば 5 年以内に
2	ビタミン D 受容体遺伝子に異常を持たない VDDRII の原因	転写共役因子や VDR の局在	症例が十分蓄積されれば 5 年以内に
3	Tumoral calcinosis における FGF23 変異の関与	FGF23 遺伝子 S129P 変異か？	症例が十分蓄積されれば 5 年以内に

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール

1	各種ビタミンD抵抗性くる病に認められるビタミンD抵抗性の発生機序		5年以内にFGF23を中心に解明する。
2	各臓器におけるビタミンDの作用発現機構の解明	一部5年以内に可能	臓器特異的KOマウスの作出に時間を要するため、5年以内に皮膚、骨など症状と直接関係する臓器について明らかにする。
3	ビタミンD反応性遺伝子の転写調節機構の解明	一部5年以内に可能	

(3) 治療法(予防法を含む)の開発

	課題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	より副作用の少ないビタミンDアナログによる治療法の開発	一部は既に解決済	動物モデルによる投与実験と機序の解明を行う。
2	機能喪失VDRをバイパスしうる薬剤の開発	一部可能	胆汁酸の解析から新たな特性を持つVDRリガンドを開発する。
3	XLHなどの根治		FGF23に対する抗体療法等いくつかの方法が既に研究中である。

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法(重症化防止のための治療法)の確立

重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
---------------------------	---------------	-------------	-------------------

1	既に解決しており、今後の研究はより根治に近い治療法の確立が重要である。			
2	成人 XLH の治療法の確立	否	成人 XLH の実態が不明である	疫学調査による実態把握を早急に行う
3				
4				
5				

文献

1. Malloy, P. J., Hochberg, Z., Pike, J. W. & Feldman, D. (1989). Abnormal binding of vitamin D receptors to deoxyribonucleic acid in a kindred with vitamin D-dependent rickets, type II. *J Clin Endocrinol Metab* **68**, 263-9.
2. Sone, T., Marx, S. J., Liberman, U. A. & Pike, J. W. (1990). A unique point mutation in the human vitamin D receptor chromosomal gene confers hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Mol Endocrinol* **4**, 623-31.
3. Baker, A. R., McDonnell, D. P., Hughes, M., Crisp, T. M., Mangelsdorf, D. J., Haussler, M. R., Pike, J. W., Shine, J. & O'Malley, B. W. (1988). Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* **85**, 3294-8.
4. Hughes, M. R., Malloy, P. J., Kieback, D. G., Kesterson, R. A., Pike, J. W., Feldman, D. & O'Malley, B. W. (1988). Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science* **242**, 1702-5.
5. Du, L., Desbarats, M., Viel, J., Glorieux, F. H., Cawthorn, C. & Ecarot, B. (1996). cDNA cloning of the murine Pex gene implicated in X-linked hypophosphatemia and evidence for expression in bone. *Genomics* **36**, 22-8.
6. (1995). A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet* **11**, 130-6.
7. Ohyama, Y., Ozono, K., Uchida, M., Shinki, T., Kato, S., Suda, T., Yamamoto, O., Noshiro, M. & Kato, Y. (1994). Identification of a vitamin D-responsive element in the 5'-flanking region of the rat 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase gene. *J Biol Chem* **269**, 10545-50.

8. Liao, J., Ozono, K., Sone, T., McDonnell, D. P. & Pike, J. W. (1990). Vitamin D receptor interaction with specific DNA requires a nuclear protein and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**, 9751-5.
9. St-Arnaud, R. (1999). Targeted inactivation of vitamin D hydroxylases in mice. *Bone* **25**, 127-9.
10. Quarles, L. D. (2003). FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **285**, E1-9.
11. Rowe, P. S., de Zoysa, P. A., Dong, R., Wang, H. R., White, K. E., Econs, M. J. & Oudet, C. L. (2000). MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics* **67**, 54-68.
12. al-Aqeel, A., Ozand, P., Sobki, S., Sewairi, W. & Marx, S. (1993). The combined use of intravenous and oral calcium for the treatment of vitamin D dependent rickets type II (VDDRII). *Clin Endocrinol (Oxf)* **39**, 229-37.
13. Balsan, S., Garabedian, M., Larchet, M., Gorski, A. M., Cournot, G., Tau, C., Bourdeau, A., Silve, C. & Ricour, C. (1986). Long-term nocturnal calcium infusions can cure rickets and promote normal mineralization in hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* **77**, 1661-7.
14. Glorieux, F. H. (1990). Calcitriol treatment in vitamin D-dependent and vitamin D-resistant rickets. *Metabolism* **39**, 10-2.
15. Liu, S., Guo, R., Tu, Q. & Quarles, L. D. (2002). Overexpression of Phex in osteoblasts fails to rescue the Hyp mouse phenotype. *J Biol Chem* **277**, 3686-97.
16. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T.
Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006 Dec 7;444(7120):770-4.
17. Kim MS, Fujiki R, Murayama A, Kitagawa H, Yamaoka K, Yamamoto Y, Mihara M, Takeyama K, Kato S.
1Alpha,25(OH)2D3-induced transrepression by vitamin D receptor through E-box-type elements in the human parathyroid hormone gene promoter. *Mol Endocrinol*. 2007 Feb;21(2):334-42.
18. Igarashi M, Yoshimoto N, Yamamoto K, Shimizu M, Ishizawa M, Makishima M, DeLuca HF, Yamada S.
Identification of a highly potent vitamin D receptor antagonist: (25S)-26-adamantyl-25-hydroxy-2-methylene-22,23-didehydro-19,27-dinor-20-epi-vitamin D₃ (ADMI3). *Arch Biochem Biophys*. 2007 Apr 15;460(2):240-53.