

低亜鉛母乳による乳児亜鉛欠乏症、国内で予測より数多く発生していることを示唆

— これまで国内で報告の無かった低亜鉛母乳に関する遺伝的変異を複数確認 —

1.概要

神戸大 生命科学研究科准教授らの研究グループは、低亜鉛母乳をもたらす遺伝的変異のなかで、今まで国内で報告されていなかった変異を複数確認しました。低亜鉛母乳は乳児の亜鉛欠乏症の原因として知られており、その遺伝的要因も明らかにされてきましたが、症例の報告数が少なく、発症リスクの度合いなどは知られていませんでした。今回の研究では最近の症例から母親の DNA を解析したところ、これまでに国内では報告されていなかった低亜鉛母乳にかかわる遺伝的変異を複数確認しました。症例数から予測されている以上の乳児亜鉛欠乏症が発生していることを示唆する結果です。論文は 5 月 17 日、*Pediatric Research* 誌に掲載されました。

2.背景

亜鉛は生命活動に欠かせない微量栄養素です。特に乳児は成長のために体重あたりで成人の 2~3 倍量もの亜鉛を必要とします。そのため、摂取不足により容易に亜鉛欠乏に陥ることが知られており、欠乏した場合は皮膚炎や脱毛、下痢、成長障害といった重篤な症状を招きます。この傾向は、早産児や低出生体重児においては特に顕著です。

乳児の亜鉛欠乏症は、満期産児においても発症することが知られており、その原因の一つとして、低亜鉛母乳が挙げられます。母乳には、母親の血清の倍以上の濃度で亜鉛が含まれており(*1)、乳児の必要量を満たしています。そのため、母乳中の亜鉛量が著しく減少すると、乳児は容易に亜鉛欠乏へ陥ります。この疾患は一過性乳児亜鉛欠乏症・Transient Neonatal Zinc Deficiency (TNZD) として知られ、乳児へ亜鉛補充治療を行うと、症状は速やかに回復します。

TNZD の原因として、母親の乳腺において母乳中へ亜鉛を分泌している亜鉛トランスポーター *ZnT2 (SLC30A2)* 遺伝子の変異が、*ZnT2* タンパク質に機能障害を引き起こし、母乳中の亜鉛濃度を低下させることが 2006 年に明らかになりました。続いて当研究グループを含む複数の研究グループが、TNZD を引き起こす *ZnT2* 遺伝子上の変異を複数同定しました。しかしながら、*ZnT2* 遺伝子変異の発生率や TNZD の発症リスクに関する情報などは、症例報告数の不足もあって、これまで全く不明でした。

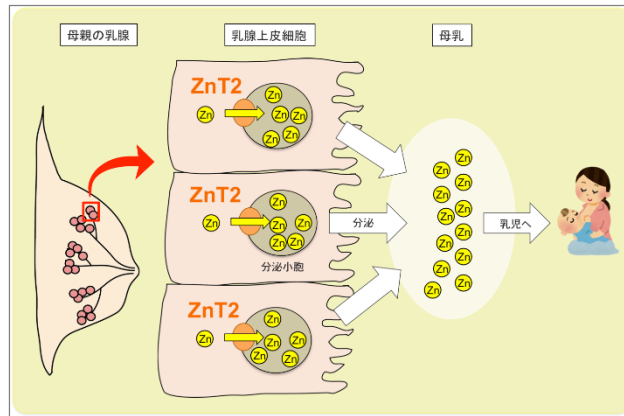


図1 亜鉛トランスポーターZnT2が、母乳中へ亜鉛を輸送している

3.研究内容と成果

日本国内におけるTNZDの症例報告数は、1981年から2006年の26年間に17例、2007年から2014年の8年間では20例と、顕著な増加を示しています。本研究では、最近の症例児の母親の協力を得て、血液から回収した母親ゲノムDNAを解析しました。その結果、いずれの母親においても、*ZnT2* 遺伝子上にそれぞれ異なる、これまで報告のなかった変異をヘテロ接合体で見出しました。さらに、培養細胞を用いた解析により、発見した変異がいずれもZnT2の亜鉛輸送機能を失わせ、低亜鉛母乳を招くことを明らかにしました。以上の結果から、TNZDを引き起こす*ZnT2* 遺伝子の変異は、日本人においてその数、種類の両面で従来の理解よりもはるかに多いことが示されました。今回の成果は、低亜鉛母乳による乳児の亜鉛欠乏症が、日本人においてこれまでの予想よりも数多く発生している可能性を強く示唆しています。

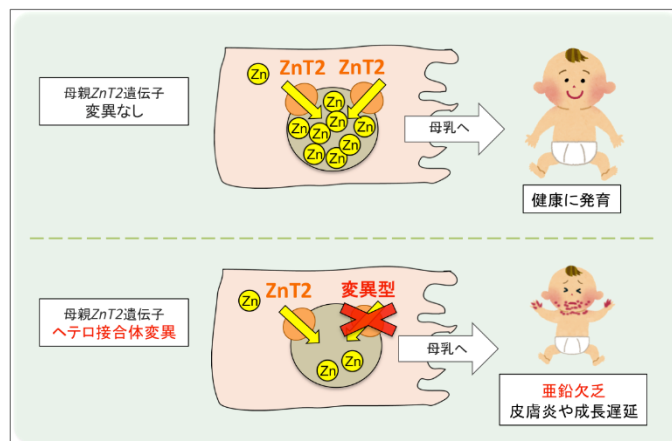


図2 母親 *ZnT2* 遺伝子のヘテロ接合体変異は、乳児にTNZDを招く

4.今後の予定

乳児への母乳哺育は WHO により世界的に推進されており(*2)、日本においては生後 6 ヶ月まで完全母乳栄養を続ける母親が、近年では 50%以上にまで増加しています。このように乳児に対する母乳栄養が推奨・拡大される中、TNZD の症例はさらに増加することが予想されます。従って、乳児の亜鉛欠乏の予防のために、本症に対する一層の認知度向上と、注意喚起が必要です。今後も、TNZD を引き起こす *ZnT2* 遺伝子の変異情報の蓄積と、解析を進めることで、乳児亜鉛欠乏の予防につながる知見を得ていきたいと考えています。

(*1) 血液の亜鉛濃度は約 80 µg/dL とされているが、母乳中の亜鉛濃度は初乳（授乳開始直後）で約 400 µg/dL と血液の 5 倍にも達し、3 ヶ月時にも約 200 µg/dL と、血液の 2 倍以上の値となる。

(*2)

http://www.who.int/nutrition/global-target-2025/infographic_breastfeeding.pdf?ua=1

<用語解説>

亜鉛トランスポーター

生体内の亜鉛恒常性を維持するために、亜鉛の膜輸送を行う膜タンパク質。輸送の方向性から ZIP と ZnT の 2 種類に分けられる。ZIP は細胞外から細胞質、あるいは細胞内小器官から細胞質へ亜鉛を輸送するのに対し、ZnT は細胞質から細胞外、あるいは細胞質から細胞内小器官の方向へ亜鉛を輸送する。

<論文タイトルと著者>

Itsumura N, Kibihara Y, Fukue K, Miyata A, Fukushima K, Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nishito Y, Ishida R, Narita H, Kodama H, Kambe T

“Novel mutations in SLC30A2 involved in the pathogenesis of transient neonatal zinc deficiency”
Pediatr Res. doi:10.1038/pr.2016.108.

本研究は、帝京大学医学部小児科、帝京平成大学健康メディカル学部、さいわいこどもクリニック、山陰労災病院小児科、京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学教室、京都女子大学との共同研究の成果です。