

テニンシグナル制御因子の中でどの因子が骨形成を制御しているのかという疑問に関しては LRP5 以外には未だ重要な因子は同定されていない。さらにこのシグナルが骨芽細胞成熟のどの段階において、機能しているかという問いに対してもその詳細は明らかにされていない現状である。今回の解析から sFRP4 や Kremen1 といった Wnt $\beta$ カテニンシグナルを負に制御する因子が骨形成に大きく関与している可能性が考えられる。またこれら因子が初代培養骨芽細胞の系において ALP の発現がピークをむかえる分化中期以降に一致して発現亢進していることから分化のステージによって Wnt $\beta$ カテニンシグナルの活性が変化していることが示唆された。今後、これら遺伝子が骨形成ならびに骨代謝においてはたす役割に関してさらなる検討を行うことが骨形成の分子機構の解明に大いに役立つと考える。

他のグループから LRP5 遺伝子の発現は破骨細胞には無く、骨芽細胞に優位に発現していることが示されていたが、今回の我々の検討において、LRP5 以外の Wnt $\beta$ カテニンシグナルを制御する sFRP4 や Kremen1 といった遺伝子も骨芽細胞特異的に発現することが示唆された。したがって Wnt $\beta$ カテニンシグナル伝達因子は骨形成特異的な遺伝子マーカーを開発するにあたって有用な遺伝子群であることが示唆され、今後の骨粗鬆症のテーラーメイド医療の発展において重要な因子であることが示唆される。今回の遺伝子多型による解析から Wnt $\beta$ カテニンシグナル伝達因子には閉経後女性の骨量ならびに骨粗鬆症発症を規定する候補遺伝子が複数含まれており、今後これら制御因子に関してさらなる検索を重

ね、骨量を予測する遺伝子マーカー群を確立していく予定である。

#### E. 結論

骨形成を特異的に制御する遺伝子群である Wnt $\beta$ カテニンシグナル制御因子のなかからその遺伝子多型が閉経後女性の骨量を規定する遺伝子として、昨年報告した LRP5 に加え新たに Kremen1 ならびに sFRP4 を見出した。来年度以降、これら遺伝子群の骨粗鬆症診断における遺伝子マーカーとしての有用性を検討する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Urano T, Shiraki M, Ezura Y, Fujita M, Sekine E, Hoshino S, Hosoi T, Orimo H, Emi M, Ouchi Y, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density. *J. Bone Miner. Metab.* (in press)
2. Takahashi S, Urano T, Tsuchiya F, Fujimura T, Kitamura T, Ouchi Y, Muramatsu M, Inoue S. EBAG9/RCAS1 expression and its prognostic significance in prostatic cancer. *Int. J. Cancer* 2003; 106: 310-315.
3. Horie K, Urano T, Ikeda K, Inoue S. Estrogen-responsive RING finger protein controls breast cancer growth. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 85: 101-104.
4. Aoki T, Inoue S, Imamura H, Fukushima J, Takahashi S, Urano T, Hasegawa K, Ogushi T, Ouchi Y, Makuuchi M. EBAG9/RCAS1 expression in hepatocellular carcinoma:

Correlation with tumour dedifferentiation and proliferation. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 1552-1561.

2. 学会発表

1. Urano T, Fujita M, Hoshino S, Shiraki M, Ezura Y, Hosoi T, Emi M, Ouchi Y, Inoue S: Association of Single Nucleotide Polymorphisms in *Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5* Gene with Bone Mineral Density (2003. 11. 24-28) The 7<sup>th</sup> Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology (Tokyo, Japan)
2. 浦野友彦、星野真二郎、白木正孝、江面陽一、江見充、細井孝之、大内尉義、井上聡：骨粗鬆症における LRP5 遺伝子の関与(2003. 6. 18-20) 第 45 回日本老年医学会 (名古屋)
3. Fujita M, Urano T, Horie K, Ikeda K, Tsukui T, Fukuoka H, Tsutsumi O, Ouchi Y, Inoue S: Estrogen Activates Cyclin-Dependent Kinases 4 AND 6 through Induction of

Cyclin D in Rat Primary Osteoblasts (2003. 6. 3-7) 1st Joint Meeting of International bone and mineral society (IBMS) and the Japanese society for bone and mineral Research (JSBMR) 2003 (Osaka, Japan)

4. 藤田雅代、浦野友彦、堀江公仁子、池田和博、津久井通、大内尉義、井上聡：骨芽細胞におけるエストロゲンの分子標的の探索と機能解析 (2003. 12. 10-13) 第 26 回日本分子生物学会年会 (神戸)

G. 知的所有権の取得情報

なし

H. 健康危険情報

今年度の研究においては健康危険情報は得られなかった。

## 骨量決定遺伝子に関する検討

分担研究者 細井孝之 東京都老人医療センター内分泌科部長

### 研究要旨

骨粗鬆症の遺伝的素因を候補遺伝子の多型性を用いた連関解析を、とくに遺伝子産物の蛋白質構造の多様性に結びつく codingSNP(cSNP)について行った。今回我々は骨代謝において基幹的な役割を果たすと考えられる tissue·non·specific alkaline phosphatase (TNSALP)遺伝子を取りあげた。TNSALP は骨芽細胞の表面に存在し、石灰化部位へのリン酸、本遺伝子について、日本人集団における cSNP の探索、骨量との連関解析、遺伝子産物の機能解析をおこなった。

### A.研究目的

骨粗鬆症の発症には遺伝的素因と環境因子(生活習慣因子)の両方がかかわっている。我々は本疾患の遺伝的素因を候補遺伝子の多型性と臨床的指標との連関解析をおこなうことによって明らかにしようしてきた。遺伝子多型性にはいくつかの種類があるが、我々はとくに single nucleotide polymorphisms (SNPs)について検討している。なかでも、regulatory SNP(rSNP)と codingSNP(cSNP)は臨床に直結する生物学的意義を持つ可能性がある。rSNP は遺伝子の転写調節領域にあるもので、この多型性は転写量の多様性を介して、発現される蛋白質量の差をもたらす可能性がある。また、遺伝子産物中のアミノ置換をもたらす cSNP は蛋白質の質の差を介してその機能における多様性を発揮する可能性を秘めている。今回我々は骨代謝関連遺伝子のうち、 tissue·non·specific alkaline phosphatase (TNSALP)遺伝子を取りあげた。TNSALP は骨芽細胞の表面に存在し、石灰化部位へのリン酸、本遺伝子について、

日本人集団における cSNP の探索、骨量との連関解析、遺伝子産物の機能解析をおこなった。

### B.方法

- ① TNSALP 遺伝子内の SNP 検索：変性 HPLC法をもちいて TNSALP 遺伝子の 12エクソンすべてについて SNP s の検索を行った。
- ② 対象：日本国内のある地域において、検診を目的に独歩で集合した高齢女性を対象とした。書面によるインフォームド Consentを得たのち、DNAサンプルを目的とする採血を行った。
- ③ 骨量測定：骨量は dual energy X·ray absorptiometry (DXA)で前腕骨遠位端を測定した。
- ④ 遺伝子産物の酵素活性測定：TNSALP 遺伝子の多型性に対応する遺伝子産物を得るための発現ベクターを作成した。それぞれを COS 7 細胞に遺伝子導入し、発現させた後に形質膜分画を得た。このマイクロゾームを用いて alkaline phosphatase 活性を測定した。

### C.結果

TNSALP 遺伝子のエクソン内について SNP 検索を行った結果、4つの SNP が検出された(表 1)。このうちエクソン 7 のもの(787C>T)は 246 番目のアミノ酸である Tyr が His に置換する non-synonymous SNP であった。また、787C>T とエクソン 8 の 876A>G との間の連鎖不平衡係数は高く、完全に連鎖していることも明らかとなった(表 2)。787C>T の遺伝子型分布はにそれぞれのホモが全体の約 4 分の一を、ヘテロがほぼ半数を占めるかなり common な多型性である(図 1)。

高齢女性集団(平均 74 才)において前腕骨の骨量と 787C/T 多型性との関連を検討したところ、この集団全体では、CC 群で骨量が高い傾向にあったが統計的に有意ではなかった(図 2)。ところが、この集団の平均年齢である 74 才を境に年齢で層別した上で解析すると、74 才以上の集団では遺伝子型間で有意な骨量の差が見出された( $p < 0.002$ )。これらのことから、この遺伝子多型性は後期高齢女性において影響を及ぼす遺伝的素因を反映していることが示唆された。

787C または 787T の TNSALP 遺伝子について発現ベクターを作成し、COS 7 細胞に遺伝子導入した。遺伝子発現を確認した後、それぞれの細胞から plasma membrane 分画を調製した。これを酵素サンプルとし TNSALP の酵素活性を測定した。その結果、それぞれのサンプルがもつ  $V_{max}$  には差がないものの、787C の、 $K_m$  値は 787T に比較して有意に低いことが分かった(表 3)。

### D.考察

エクソン 7 の 787T/C SNP はいわゆる機

能的な SNP であり、その酵素としての特性の差を通して、高齢女性の骨量における個人差をもたらしていることが示唆された。 $K_m$  値が低いことは、より少ない基質においても効率よく反応が触媒されることを意味する。今回の結果は高齢女性の骨代謝におけるリン酸代謝の重要性を示唆するものでもあり、骨粗鬆症の予防と治療を目指した今後の研究に対して一つの方向性をしめすものとする。

### E.謝辞

本研究は日本女子大学五関正江博士、東京都老人総合研究所鈴木隆雄博士、吉田英世博士、日本医科大学折茂英夫博士、健康科学大学折茂肇博士らとの共同研究によって行われた。

### F.発表

1. Goseki-Sone M, Sogabe N, Fukushima-Irie M, Mizoi L, Hideo Orimo, Suzuki T, Nakamura H, Orimo H and Hosoi T  
Functional analysis of the single-nucleotide polymorphism (787T>C) in tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene associated with bone mineral density. *J Bone Miner Res* in press
2. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N; Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center; Japan Science and Technology Agency  
Developments of geriatric autopsy database and Internet-based database of Japanese single nucleotide polymorphisms for geriatric research (JG-SNP). *Mech Ageing Dev.* 2004 Aug;125(8):547-52.

3. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, Yamanouchi H, Murayama S. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004 Jul;63(7):742-9.
4. Ezura Y, Kajita M, Ishida R, Yoshida S, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Emi M. Association of multiple nucleotide variations in the pituitary glutaminy cyclase gene (QPCT) with low radial BMD in adult women. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1296-301.
5. Urano T, Shiraki M, Ezura Y, Fujita M, Sekine E, Hoshino S, Hosoi T, Orimo H, Emi M, Ouchi Y, Inoue S. Association of a single-nucleotide polymorphism in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(4):341-5.
6. Kazama H, Ruberu NN, Murayama S, Saito Y, Nakahara K, Kanemaru K, Nagura H, Arai T, Sawabe M, Yamanouchi H, Orimo H, Hosoi T. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with neurofibrillary tangles. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18(2):145-50.
7. Horiuchi T, Kazama H, Araki A, Inoue J, Hosoi T, Onouchi T, Mizuno S, Ito H, Orimo H. Impaired gamma carboxylation of osteocalcin in elderly women with type II diabetes mellitus: relationship between increase in undercarboxylated osteocalcin levels and low bone mineral density. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(3):236-40.
8. Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, Kuroda T, Ohta H, Hosoi T, Orimo H. Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese women. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(2):104-10
9. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Horiuchi T, Hosoi T, Orimo H, Nakamura K. Impact of degenerative spinal diseases on bone mineral density of the lumbar spine in elderly women. *Osteoporos Int.* 2004 Sep;15(9):724-8.

図1 TNSALP 787 C/T 遺伝型の分布

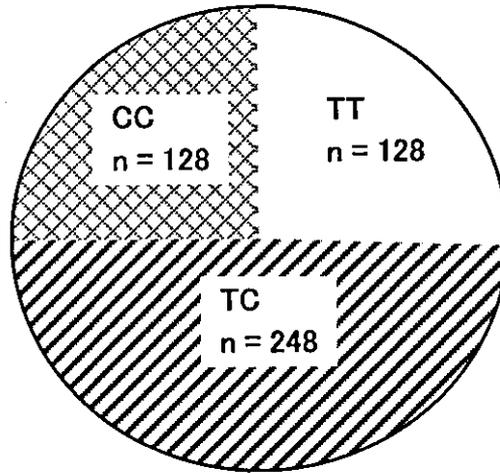


図2 TNSALP SNPs (787T, 787T>C)と高齢日本人女性の  
前腕骨骨量(Z score)との関連

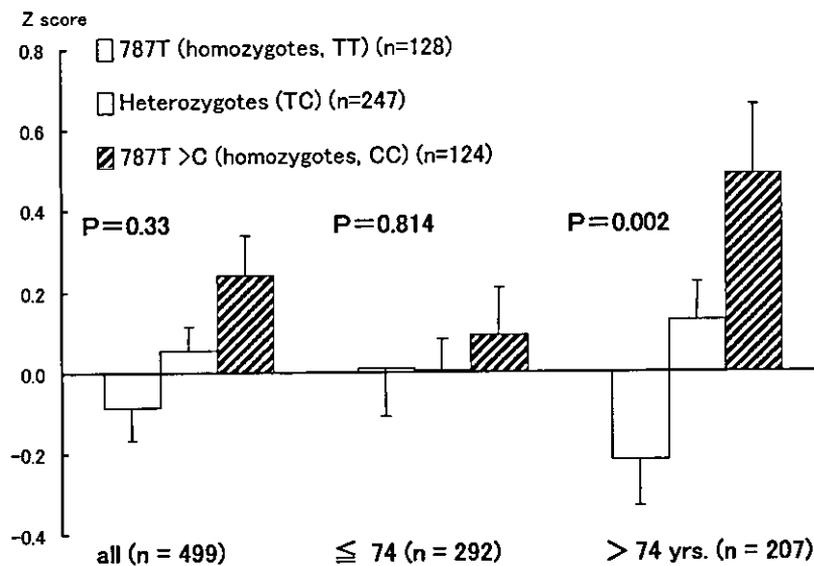


表1 日本人集団で認められたTNSALP遺伝子(NM 00478)のSNPs

Location	Nucleotide	Amino acid	Reference
	change	substitution	
Exon 5	330 (T>C)	Ser 93 Ser	Orimo et al.
Exon 6	534 (C>T)	Tyr 161 Tyr	In this study
Exon 7	787 (T>C)	Tyr 246 His	Henthorn et al. rs 3200254
Exon 9	876 (A>G)	Pro 275 Pro	Henthorn et al. rs 3200255
Intron	862+20 (G>T)		Orimo et al.
Intron	862+51 (G>A)		Orimo et al.
Intron	862+58 (C>T)		Orimo et al.
Intron	1309+46 (G>T)		Orimo et al.

表2 連鎖不平衡の検討

787 C>T (Tyr246His)      876 A>G (Pro 275 Pro)

$D' = 1.0000$ ,  $r^2 = 1.0000$ ,  $\chi^2 = 1002.00$ ,  $p < 0.001$

表3 787Tと787T>C TNSALP遺伝子を導入されたCOS-1細胞におけるALP活性のKm値 (基質にp-NPPを使用)

TNSALPs	n	Km (mM)
787T (Tyr246Tyr)	15	0.505 ± 0.064
787T>C (Tyr246His)	15	0.290 ± 0.002 **

\*\* p < 0.01

厚生科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業)  
分担研究報告書

成人女性における過去のカルシウム摂取と現在の骨密度、  
および若年女性のカルシウム摂取と骨量の経年変化 (2 年間の介入研究)

分担研究者 上西一弘 女子栄養大学 助教授

### 研究要旨

骨量に対するカルシウム摂取の重要性を再検討する目的から、成人女性を対象に過去のカルシウム摂取と現在の骨量の関係を検討した。その結果、40 歳代、50 歳代では Osteoporosis グループでは特に若年時のカルシウム摂取量が少なくなっており、60 歳代以上では差は見られなかった。骨密度に対しては 40 歳～59 歳までは若年時のカルシウム摂取量が影響を与えている可能性が強いが、60 歳以降になるとカルシウム摂取よりも加齢の影響がより大きくなると考えられる。

次いで、最大骨量獲得年齢と考えられる 18～21 歳の健康な女子大学生 96 名を対象に、2 年間のカルシウム付加試験を行った。平均のカルシウム摂取量が 700mg/day 以上にもかかわらず、骨密度が減少する者では、血清 PTH が高値、IGF-1、T3 が低値を示した。このことから若年時の骨量の増加、維持にはカルシウム代謝および骨代謝関連ホルモン以外にも、IGF-1 や T3 が関与している可能性が示された。

#### A. 目的

骨粗鬆症の予防、治療のためには食事や身体活動を含めた生活習慣全体を考慮することが重要である。なかでも骨量の獲得、維持のためには適切なカルシウム摂取が必要である。現在わが国のカルシウム所要量は成人期以降男女共に 1 日 600mg と定められている (18～29 歳の男性は 700mg)。2005 年 4 月から使用される新しい食事摂取基準では、成人の目安量としては 550～900mg となる。ところで、所要量や食事摂取基準は原則としては集団を対象とした数値であり、個人に適応するには様々な個人差を考慮する必要がある。我々のこれまでの研究では、カルシウム吸収率の個人差

は大きく、当然必要量にも違いがあることが考えられる。

そこで今年度はまず、成人女性を対象に過去のカルシウム摂取と現在の骨量の関係を検討した。これは骨量に対するカルシウム摂取の重要性を再検討する目的からである。ついで、若年女性に 2 年間のカルシウム付加を行い、骨量の変化を観察した。

本研究により、カルシウム摂取の重要性と、その個人差についての検討が可能であり、骨粗鬆症のテーラーメイド医療に関わる重要な知見が得られることが期待できる。

以下、2 つの研究についてそれぞれ報告する。

## 1. 成人女性における過去のカルシウム摂取と現在の骨密度

### A. 目的

骨量は過去から現在までの生活習慣によって継続的に影響を受けていると考えられる。カルシウム摂取量もそのひとつであり、高齢者を対象とした横断的調査では骨量と現在のカルシウム摂取量の間には相関の見られない報告も多い。そこで今回は、初経時から現在までの食物摂取状況について聞き取り調査を行い、カルシウム摂取量を推定し、現在の骨密度との関係について検討した。どの時期のカルシウム摂取が、より骨量に影響を与えているかがわかれば、骨粗鬆症の予防に有用な情報となる。

### B. 研究方法

対象者は長野県在住の女性で、成人病診療研究所を受診した者である。対象者数は 582 名で、平均年齢は  $64.6 \pm 10.4$  歳 (24~87 歳) であった。骨密度 DXA 法 (Lunar DPX-L) により測定し、初診時の数値を用いた。初経時、20 歳時、結婚時、現在の食事を簡易の食物摂取頻度調査により聞き取り調査し、過去のカルシウム摂取と現在の骨量の関係について検討した。食事の調査項目はエネルギー、タンパク質、脂質、糖質、食塩、カルシウムなどであるが、今回はカルシウムを取り上げ検討した。食事の聞き取りは熟練した管理栄養士が行った。

対象者の年齢区分別人数、身長、体重、BMI を表 1-1 に示した。数値は平均値±標準偏差で示した。

### C. 研究結果

20 歳以下、30 歳代は人数が少ないため、

今回の解析からは除外し、40 歳以降について検討した。

すべての対象者の年齢と L2-4BMD、年齢と Total BMD の関係を図 1、2 に示した。L2-4BMD、Total BMD 共に加齢とともに減少していた。40 歳代以降の年代別骨密度状態、骨折状況を図 3、4 に示した。診断基準に基づき L2-4BMD の値が Osteoporosis に分類されるものの割合は、年代が進むにつれて増加していた。特に 40 歳代から 60 歳代にかけての増加が多かった。

対象者年代別の初経時、結婚時、現在の平均年齢を表 1-2 に示した。

年齢区分別、年代別のカルシウム摂取量を表 1-3 に示した。年齢区分別にみると、高齢者ほど若年時のカルシウム摂取量が少ない。現在のカルシウム摂取量には差は見られない。

骨密度区分別のカルシウム摂取量を表 1-4 に示した。Osteoporosis に分類される者では、初経時、20 歳時、結婚時のカルシウム摂取量が少ない。

40 歳代から 80 歳代までの年齢区分別のカルシウム摂取量を表 1-5~表 1-9 に示した。40 歳代、50 歳代では Osteoporosis グループの若年時のカルシウム摂取量が少ない傾向にあるが、60 歳代以降では特に差は見られない。

### D. 考察

診断基準に基づき、骨密度により対象者全員を正常グループ、Osteoporosis グループ、Osteopenia グループの 3 グループに分けて、これまでのカルシウム摂取量を検討すると、現在の摂取量よりも過去 (若年時)

の摂取量に違いが見られ、Osteoporosis グループではカルシウム摂取量が少なくなっていた。しかし、Osteopenia グループではカルシウム摂取量は比較的多かった。

年代別に検討すると、40 歳代、50 歳代では Osteoporosis グループでは特に若年時のカルシウム摂取量が少なくなっており、60 歳代以上では骨密度による差は見られなかった。このことは 40 歳～59 歳までは若年時のカルシウム摂取量が現在の骨量に影響を与えている可能性が強いが、60 歳以降になるとカルシウム摂取よりも加齢の影響がより大きくなることを示していると考えられる。

#### E. 結論

成人女性を対象に、過去のカルシウム摂取と現在の骨密度について検討したところ、40 歳代、50 歳代では Osteoporosis グループでは特に若年時のカルシウム摂取量が少なくなっており、60 歳代以上では差は見られなかった。骨密度に対しては 40 歳～59 歳までは若年時のカルシウム摂取量が影響を与えている可能性が強いが、60 歳以降になるとカルシウム摂取よりも加齢の影響がより大きくなると考えられる。

### 2. 若年女性のカルシウム摂取と骨量の経年変化（2年間の介入研究）

#### A. 目的

高齢者の骨量には若年期のカルシウム摂取がより強く影響していることが示された。そこで、最大骨量獲得年齢と考えられる 18～21 歳の女性を対象に、2 年間のカルシウム付加試験を行った。一般的には、約 20 歳で最大骨量を獲得し、その後 40 歳ぐらいま

ではほぼ一定の骨量を維持するといわれているが、我々の以前の女子大学生を対象とした予備調査では、1 年生（18 歳）から 4 年生（22 歳）にかけて平均骨密度（全身及び大腿骨頸部）は減少していた。骨密度でみた場合、ピークは 18 歳くらいとの考え方もある。また、平成 14 年度の国民栄養調査の結果では、この年代のカルシウム摂取量は 412mg であり、全世代を通してもっと摂取量が少ない。

そこで、牛乳 250ml 1 本（カルシウムとして 270mg）を 2 年間付加し、カルシウム摂取レベルを上げることで、骨量がどのように変化するかを調べ、その個人差について検討した。

#### B. 研究方法

18～21 歳の健康な女子大学生 96 名を対象に、2 年間のカルシウム付加試験を行った。対象者には 250ml 牛乳 1 本（カルシウム量 270mg）あるいはカルシウム剤（炭酸カルシウムとアスパラギン酸カルシウム、カルシウム量 270mg）のいずれかを選択させた。摂取状況は飲用記録で確認した。また 6 ヶ月ごとに食事調査を行い、カルシウム摂取状況を把握した。骨量測定は DXA 法（ルナー社 DPX-L）で 1 年ごと、超音波法（ルナー社、アキレス）にて 6 ヶ月ごとに行った。超音波法ではステフネス値を骨量の指標とした。また、6 ヶ月ごとに身長、体重の測定も実施した。

#### C. 研究結果

2 年間の身体計測値、骨量の変化を表 2-1 に示した。全身の平均骨密度は 2 年間で有意に減少していた。ステフネス値、全

身骨塩量 (BMC) は有意な変動は見られなかった。

2年間の平均のエネルギー、カルシウム、ビタミン D、K の摂取量を表 2-2 に示した。平均カルシウム摂取量は 498mg であり、付加量を加えると平均 725mg となった。

表 2-1 に示したように、対象者の平均骨密度は 2 年間で減少していた。そこで、骨密度が減少したグループと、増加したグループに分けてエネルギーおよび栄養素摂取状況、身体状況、骨代謝マーカーなどについて検討した。結果を表 2-3 ~ 2-5 に示した。食事調査結果では、減少グループと増加グループで有意差が見られたのは、エネルギー、糖質、カルシウムであり、減少グループの摂取量が少ない結果であった。カルシウム代謝関連指標を見ると、減少グループでは、PTH が高値、IGF-1、T3 が低値であった。

次にカルシウム摂取量が 700mg 以上である者について検討した。700mg は新しい食事摂取基準では、この年代の目安量である。700mg 以上のカルシウム摂取であった者は 55 名いた。そのうちカルシウム摂取が 700mg 以上であるにもかかわらず骨密度が減少した者が 33 名、一方増加していたものは 22 名であった (表 2-6)。そこでカルシウム摂取量が多いにも関わらず骨密度が減少した者の特徴を知るために、減少グループと増加グループの骨代謝マーカーを比較検討した (表 2-7)。その結果、減少グループでは PTH が有意に高値、IGF-1 と T3 の値が有意に低値であった。

#### D. 考察

カルシウム摂取量が 700mg/day 以上で

あるにもかかわらず、骨密度が低下したグループは、血清 PTH が高値、IGF-1、T3 が低値を示した。カルシウム摂取量が多いにもかかわらず、PTH が高値を示した原因としては、摂取したカルシウムの吸収率が低いことが考えられる (昨年度の安定同位体  $^{44}\text{Ca}$  を用いた検討)。

このことから若年時の骨量の増加、維持にはカルシウム代謝および骨代謝関連ホルモン以外にも、IGF-1 や T3 が関与している可能性があり、カルシウムやその他の栄養素の摂取とあわせて、これらのホルモン状態を知ることも重要である。

#### E. 結論

18~21 歳の健康な女子大学生 96 名を対象に、2 年間のカルシウム付加試験を行った。平均のカルシウム摂取量が 700mg/day 以上にもかかわらず、骨密度が減少する者では、血清 PTH が高値、IGF-1、T3 が低値を示した。このことから若年時の骨量の増加、維持にはカルシウム代謝および骨代謝関連ホルモン以外にも、IGF-1 や T3 が関与している可能性が示された。すべての対象者に一律にカルシウム摂取量を増やすように指導するだけではなく、対象者のホルモン状態などを考慮した個人ごとの対応が必要であるといえる。また、カルシウム吸収率が低いと考えられる場合には、積極的なビタミン D の摂取を行うことも必要であろう。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表：平成 17 年度関連学会において発表後論文文化予定

H. 知的財産権の出願・登録：特になし

表 1-1. 対象者の年齢区分別人数、身長、体重、BMI

年齢区分	人数	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
29 歳以下	1	160.0	47.0	18.4
30 歳代	8	156.3±4.9	57.0±14.3	23.2±5.3
40 歳代	37	155.5±5.6	52.6±6.7	21.8±2.6
50 歳代	135	152.8±5.1	52.0±7.2	22.3±3.0
60 歳代	190	149.8±5.0	50.5±7.3	22.5±3.1
70 歳代	179	146.8±5.6	47.9±7.2	22.2±3.0
80 歳代	32	141.3±5.5	44.3±10.4	22.0±4.4

平均値±標準偏差

表 1-2. 対象者の初経時、結婚時、現在の年齢

年齢区分	初経時 (歳)	20 歳時	結婚時(歳)	現在(歳)
40 歳代	13.5±1.3	—	23.0±5.1	45.9±2.9
50 歳代	14.3±1.7	—	24.5±2.8	55.1±2.8
60 歳代	15.5±1.9	—	25.1±3.7	64.7±3.0
70 歳代	15.8±1.6	—	25.3±5.5	73.8±2.7
80 歳代	15.9±1.3	—	25.1±3.2	82.3±2.4

平均値±標準偏差

表 1-3. 年齢区分別、年代別カルシウム摂取量 (mg/day)

年齢区分	初経時	20 歳時	結婚時	現在
40 歳代	461±147	382±113	502±245	525±210
50 歳代	358±111	349±111	402±130	543±171
60 歳代	330±103	326±103	384±119	521±149
70 歳代	305±95	310±99	337±110	483±150
80 歳代	291±124	317±119	377±113	496±131

平均値±標準偏差

表 1 - 4. 骨密度区分別、年代別カルシウム摂取量(mg/day) (全員)

	Normal	Osteoporosis	Osteopenia	p
	196	266	122	
初経時	362±121	322±109	341±109	0.0015
20 歳時	358±109	313±106	347±107	0.0001
結婚時	403±142	364±112	412±169	0.0014
現在	520±153	497±155	535±185	0.0926

平均値±標準偏差

表 1 - 5. 骨密度区分別、年代別カルシウム摂取量(mg/day) (40 歳代)

	Normal	Osteoporosis	Osteopenia	p
	29	4	3	
初経時	483±146	306±137	459±46	0.0722
20 歳時	387±109	261±46	464±106	0.0280
結婚時	469±184	426±129	580±112	0.4991
現在	511±156	342±112	628±131	0.0476

平均値±標準偏差

表 1 - 6. 骨密度区分別、年代別カルシウム摂取量(mg/day) (50 歳代)

	Normal	Osteoporosis	Osteopenia	p
	60	43	31	
初経時	377±100	333±125	355±108	0.1396
20 歳時	371±123	319±107	348±81	0.0619
結婚時	424±142	368±97	407±138	0.0871
現在	525±162	567±169	547±194	0.4665

平均値±標準偏差

表 1 - 7. 骨密度区分別、年代別カルシウム摂取量(mg/day) (60 歳代)

	Normal	Osteoporosis	Osteopenia	p
	51	95	44	
初経時	320±97	342±109	313±96	0.2294
20 歳時	344±101	318±104	324±99	0.3499
結婚時	387±110	372±114	405±138	0.3109
現在	547±139	513±148	508±160	0.3597

平均値±標準偏差

表 1 - 8. 骨密度区分別、年代別カルシウム摂取量(mg/day) (70 歳代)

	Normal	Osteoporosis	Osteopenia	p
	40	99	39	
初経時	295±87	294±88	345±109	0.0112
20 歳時	321±98	292±88	345±117	0.0133
結婚時	327±111	334±102	357±128	0.4099
現在	482±145	463±140	534±171	0.0598

平均値±標準偏差

表 1 - 9. 骨密度区分別、年代別カルシウム摂取量(mg/day) (80 歳代)

	Normal	Osteoporosis	Osteopenia	p
	7	20	4	
初経時	315±117	286±120	268±184	0.8008
20 歳時	295±44	312±122	382±193	0.5002
結婚時	370±103	378±119	390±125	0.9623
現在	515±114	494±148	469±96	0.8592

平均値±標準偏差

表 2-1. 2年間の身体計測値、骨量の変化

		開始時	2年後	p
身長	cm	158.4±4.6	158.5±4.6	0.0202
体重	kg	51.3±6.6	51.0±6.6	0.6028
BMI		20.4±2.7	20.3±2.8	0.4216
体脂肪率	%	26.1±5.9	27.2±5.9	0.0021
ステフネス値		96.2±14.8	97.8±16.5	0.1035
全身 BMD	g/cm <sup>2</sup>	1.155±0.069	1.147±0.065	0.0002
全身 BMC	g/cm <sup>2</sup>	2334±281	2332±267	0.1788

平均値±標準偏差

表 2-2. 2年間の平均エネルギー、カルシウム、ビタミン D、K 摂取量

エネルギー	kcal	1590±274
カルシウム	mg	498±149
カルシウム (付加分を含む)	mg	725±161
ビタミン D	μg	8.7±2.0
ビタミン K	μg	141±55

平均値±標準偏差

表 2-3. 骨密度増加グループと減少グループの比較【エネルギー、栄養素摂取量】

		減少グループ	増加グループ	p
		66	32	
エネルギー	kcal	1549	1669	0.0401
タンパク質	g	67.6	72.1	0.1467
脂質	g	61.7	66.3	0.1482
糖質	g	185	201	0.0172
カルシウム	mg	701	771	0.0409
ビタミン D	μg	8.5	9.1	0.1700

食塩、鉄、ビタミン A、ビタミン K は有意差なし

表 2-4. 骨密度増加グループと減少グループの比較【骨量等 2 年間の変化量】

		減少グループ	増加グループ	p
		66	32	
$\Delta$ BMD	g/cm <sup>2</sup>	-0.100	0.010	0.0427
$\Delta$ BMC	g/cm <sup>2</sup>	-187	42	0.0462
$\Delta$ 体重	kg	-3.4	0.5	0.0761
$\Delta$ 体脂肪率	%	-1.0	1.3	0.0920

表 2-5. 骨密度増加グループと減少グループの比較【骨代謝マーカーなど】

		減少グループ	増加グループ	p
		66	32	
PTH	pg/ml	29.9	24.8	0.0085
オステオカルシン	ng/ml	7.01	7.02	ns
NTx	nmolBCE/mmol/CRE	48.8	48.3	ns
DPD	nmol/mmol/CRE	7.5	7.2	ns
25(OH)D	ng/ml	29.6	30.9	ns
1,25(OH)D <sub>2</sub>	pg/ml	60.9	55.3	0.0930
IGF-1	ng/ml	298	339	0.0077
T3	ng/ml	1.01	1.09	0.0234
T4	$\mu$ g/dl	7.38	7.78	0.0894

表 2-6. カルシウム摂取量 700mg/day 以上での骨密度増加グループと減少グループの比較【骨量等 2 年間の変化量】

		減少グループ	増加グループ	p
		33	22	
$\Delta$ BMD	g/cm <sup>2</sup>	-0.016	0.010	<0.0001
$\Delta$ BMC	g/cm <sup>2</sup>	-15	49	0.0006
$\Delta$ 体重	kg	-0.5	0.6	ns
$\Delta$ 体脂肪率	%	1.0	1.7	ns

表 2-7. カルシウム摂取量 700mg/day 以上での骨密度増加グループと減少グループの比較【骨代謝マーカーなど】

		減少グループ	増加グループ	p
		33	22	
PTH	pg/ml	30.4	23.6	0.0047
オステオカルシン	ng/ml	7.28	6.68	ns
NTx	nmolBCE/mmol/CRE	49.2	46.6	ns
DPD	nmol/mmol/CRE	7.3	7.0	ns
25(OH)D	ng/ml	30.6	32.2	ns
1,25(OH)D2	pg/ml	62.5	57.3	ns
IGF-1	ng/ml	286	335	0.0034
T3	ng/ml	0.96	1.07	0.0150
T4	μg/dl	7.08	7.62	0.0544

図 1. 年齢と L2-4 骨密度の関係

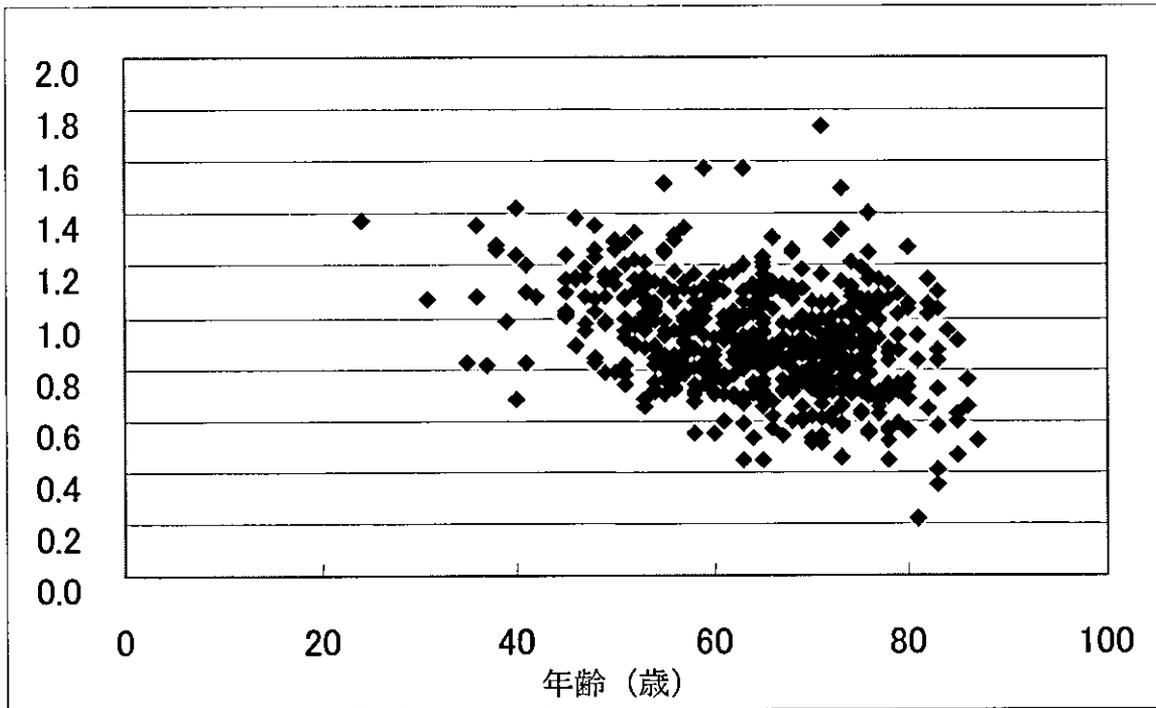


図 2. 年齢と全身骨密度の関係

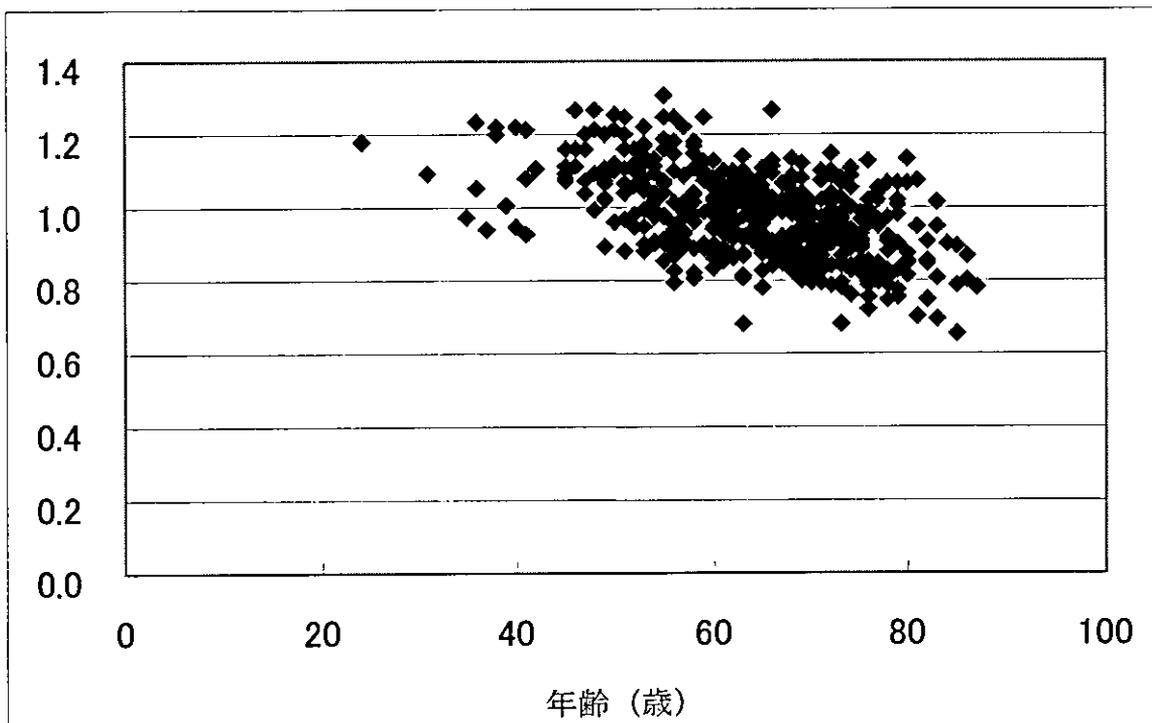


図 3. 年齢区分別骨粗鬆症と診断される者の割合

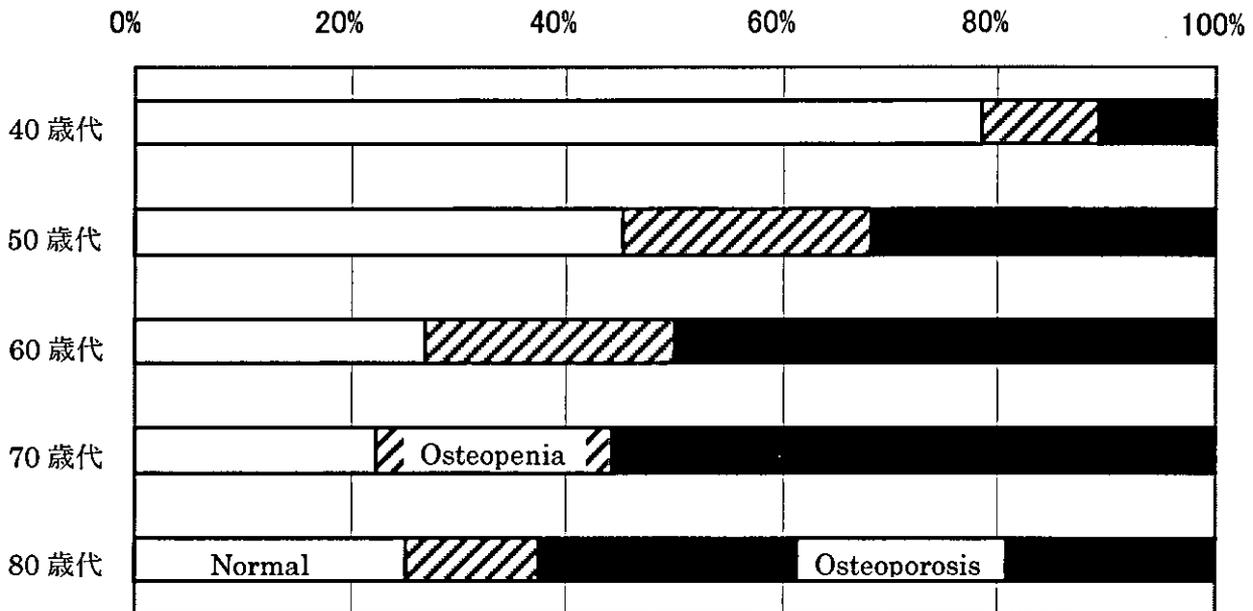
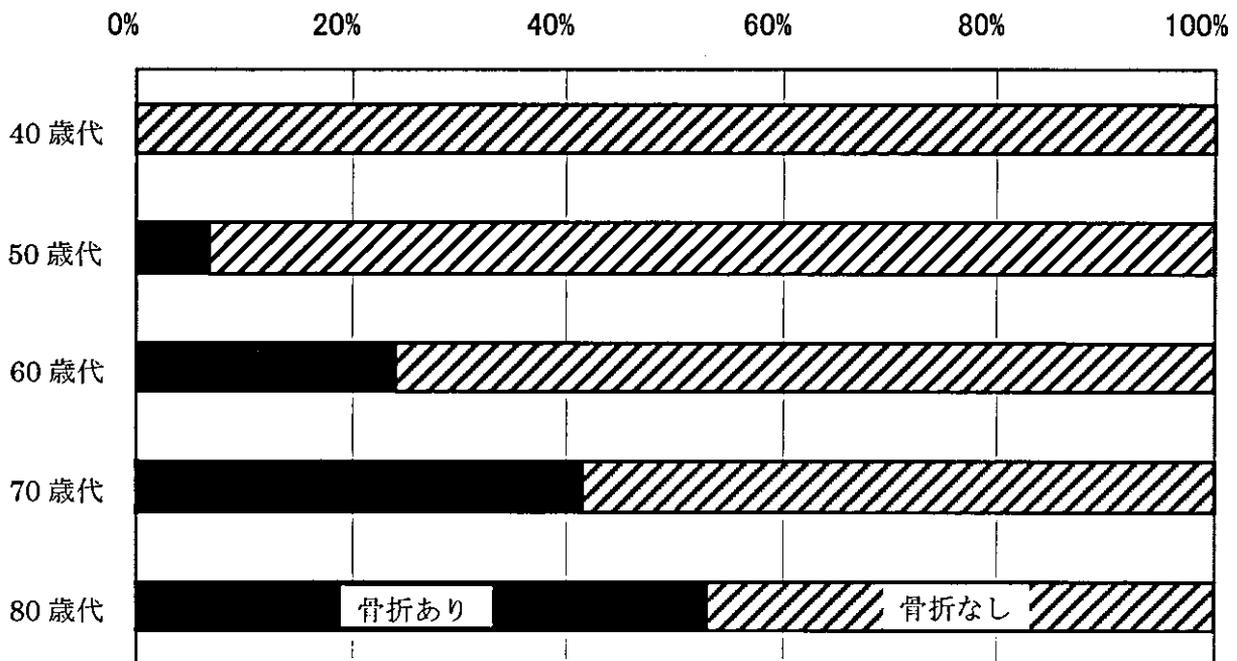


図 4. 年齢区分別骨折者の割合



若年女性における骨粗鬆症の発症予防戦略  
 —各種栄養摂取量・身体活動量と骨代謝状態に関する研究—  
 分担研究者 太田 博明 東京女子医科大学産婦人科学教室

### 研究要旨

近年、高齢女性を中心に増加している骨粗鬆症は、骨折および骨密度によって診断される疾患である。この骨密度に関しては、若年期に最大値を得た後、閉経とともに cut-off 値へ向かって低下することが知られている。その後 cut-off 値を下回った段階で、骨粗鬆症と診断され各種の薬物による介入治療が開始される。

これに対し、若年期において高い骨密度を獲得することは、将来の治療対象患者数の削減に大きな効果をもたらすものと考えられ、また、高い骨密度を獲得するためには、各種の必要な栄養素を適量摂取することや適度な運動を実施すること等、いわゆるライフスタイルの管理が重要とされている。しかしながらこれまでの研究報告では、有効な介入時期と因子の選別が行われていない。

本研究は、若年期の女性における各種栄養素の摂取量および身体活動量と骨密度および骨の代謝状態を横断的に調査し、高骨密度獲得を通じた骨粗鬆症の予防方法を明確化することを目的としている。

### A. 研究目的

骨粗鬆症の進行に伴って最も回避されるべき事項は骨の脆弱化に伴う骨折の発症である。高齢者における骨折のうち特に大腿骨頸部骨折は、寝たきりを引き起こし、患者の身体的・精神的・経済的負担を増加させる。また、発生頻度の最も多い椎体骨折は、身体の変形、内臓疾患の合併や寿命に影響を与える。

骨折の予防には骨の密度や質を高めることが必須とされており、確定診断された骨粗鬆症患者に対しては、薬物治療が施される。この薬物治療は保険診療によってまかなわれるため、今後の患者数の増加を考えた場合、骨粗鬆症そのものの発症予防は医療費の抑制の観点から重要なテーマとなる。

骨の密度や質は加齢とともに変化することが知られている。すなわち若年期において増加し、成人

期に一定量を保ち、更年期以降に低下する。そのため、骨折予防を目的とした対処は若年期からなされるべきであり、また、骨の代謝はライフスタイルと関与することが知られている。これらのことから、骨折の予防を目的とした骨粗鬆症の発症防止には、若年期に適切なライフスタイルを確立すること、すなわち必要な栄養素の適量摂取や至適な運動を励行することが有効かつ廉価な戦略であると考えられる。すでに欧米においてはいくつかの具体的なガイドライン作りが行なわれているものの本邦においてはその基本となる evidence が極めて脆弱な状況にある。

今回、本邦の女性におけるライフスタイルと骨の関係に対する evidence を構築するために、若年女性を対象とした横断的研究を実施した結果を報告する。