

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

生活習慣・背景要因・遺伝要因による総合的骨粗鬆症

リスク診断システムの開発

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤 富士子

平成 18 (2006) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

生活習慣・背景要因・遺伝的要因と骨密度に関する研究
— 横断的検討を中心として —

安藤 富士子 7

II. 分担研究報告書

ゲノム多型による骨粗鬆症の遺伝因子の解明

山田 芳司 25

骨密度とSNP群・生活習慣・背景要因に関する多変量解析

下方 浩史 31

運動関連要因と骨密度との関連に遺伝子多型の及ぼす影響

新野 直明 41

形態学的項目と骨密度との関連性に影響を与える遺伝子多型の網羅的
検索

大藏 倫博 53

食習慣・嗜好とSNP、骨密度に関する研究

栄養と骨密度との関連に及ぼす遺伝子多型の影響：横断的検討

中村 美詠子 65

中高年の骨密度fast looserの分布およびその遺伝的要因に関する検討

安藤 富士子 95

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 111

IV. 研究成果の刊行物・別刷 117

I . 総括研究報告書

総括研究報告書

生活習慣・背景要因・遺伝的要因と骨密度に関する研究

— 横断的検討を中心として —

主任研究者 安藤 富士子

国立長寿医療センター疫学研究部長期縦断疫学研究室長

研究要旨 「国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学調査」の第1次調査結果を用いて骨密度と遺伝子多型との関連、および骨密度に対する遺伝子多型と生活習慣等の交互作用についての検討を行った。本年度の成果として①20 種の新規候補遺伝子多型について骨密度との関連解析を行い、5 遺伝子多型について新たに骨密度との関連を見いだした。②骨密度との関連解析が可能であった 126 遺伝子多型について横断的解析で閉経女性の骨密度に最も関連する 8 遺伝子多型を抽出した。③126 種の候補遺伝子多型について骨密度に対する生活習慣等との交互作用を検討し、多くの遺伝子多型で有意な結果を得た。すなわち「骨密度に対する運動・栄養・体格の効果」が認められない、あるいは弱い遺伝子多型や、「骨密度に対する運動・栄養・体格の効果」が特異的に大きい遺伝子多型が存在することを明らかにした。④さらに縦断解析により骨密度の fast loser の存在、分布、遺伝子多型との関連を明らかにした。

分担研究者

山田芳司 (三重大学生命科学研究支援センター 教授)

新野直明 (桜美林大学大学院国際学研究科老年学 教授)

大藏倫博 (筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師)

下方浩史 (国立長寿医療センター疫学研究部 部長)

中村美詠子 (国立長寿医療センター疫学研究部 室長)

A. 研究目的

我が国の骨粗鬆症患者は潜在例も含めると 1200 万人と言われ、関連医療費は 1 兆 3000 億円と試算されている。自覚症状のないハイリスク者を健診レベルで早期発見するシステムの構築は厚生労働行政上の急務と考えられる。骨粗鬆症の発症には遺伝的要因や運動・栄養等の生活習慣、体格や閉経、合併症など多くの要因が関係し、また要因間にも複雑な関連がある。従ってこれら多く

の要因を包含した、個人レベルでの骨密度の将来予測が可能な、総合的骨粗鬆症リスク診断システムの開発が必要である。

本研究班では国立長寿医療センターで平成9年から2年ごとに行われている「老化に関する長期縦断疫学調査」での約2300人の詳細な骨粗鬆症関連要因の8年間のデータベースと約160種の候補関連遺伝子多型解析結果を元に、骨密度および骨密度の経時的変化と遺伝子多型や運動・栄養などの生活習慣、体型、閉経、背景要因などとの関連から総合的骨粗鬆症リスク診断システムを開発することを目的とする。

本年度は特に横断的解析に重点をおき、骨密度と遺伝子多型との関連、および骨密度に対する遺伝子多型と生活習慣の相互作用に関する横断的解析を行った。さらに次年度に行う縦断的解析に先駆けて骨密度低下に関わる遺伝子多型についても予備的な検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

対象は「国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)」の第1次調査参加者2267人の中でそれぞれの解析に必要なデータがすべて揃っている者である。NILS-LSAの対象者は愛知県大府市および知多郡東浦町地域住民からの年齢・性層化無作為抽出者(観察開始時年齢40-79歳)で、調査内容資料郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意(インフォームド・コンセント)の得られた者である。

なお縦断解析に関しては第1次調査、第3次調査に共に参加した1631人(57.4±10.2

歳)のデータを用いて検討した。第1次調査(1997年11月~2000年4月)、第3次調査(2002年5月~2004年6月)の調査間隔は4.05±0.22年(平均±標準偏差)である。

2. 骨密度

末梢骨骨定量CT(pQCT, Scanco社, Densiscan 1000)を用いて非利き腕の橈骨遠位端骨密度(D50、D100、P100)(mg/cm³)を測定した。また二重X線吸収装置(DXA, Hologic社, QDR4500)を用いて全身骨、左右大腿骨(頸部、大転子部、ワード三角)、腰椎の骨密度(g/cm²)を測定した。

3. 遺伝子多型

第1次調査時にEDTA採血血漿から分離凍結保存されたDNAを用い、蛍光法によるアレル特異DNAプライマー測定システム(東洋紡)を用いてタイピングを行った。本年度あらたに20種の遺伝子多型を測定した(表1)。これにより本研究の解析時までにNILS-LSAでタイピングが終了した老化・老年病関連候補遺伝子多型は145種となり、その中で骨密度との関連解析に必要な多型の分布が得られた遺伝子多型は126種であった(表2)。

4. 運動関連要因

骨密度との関連を検討する運動関連要因として、骨密度と特に密接な関連を示した握力、脚筋力、上体起こし、青年期の定期的な運動習慣の有無、速歩の歩幅、万歩計計測での総消費エネルギー、4.5Mets以上の余暇活動時間、4.5Mets以上の労働時間を検討項目とした。

5. 体格・形態学的要因

骨密度に関連する体格・形態学的要因としては体重、BMI、DXAによる体脂肪量と除骨除脂肪量を検討項目とした。

6. 栄養素摂取量

栄養素摂取量は写真法を併用した3日間食事秤量記録法により求めた1日の平均摂取量とした。栄養摂取量の算出には、四訂日本食品標準成分表および四訂日本食品標準成分表のフォローアップに関する調査報告(科学技術庁資源調査会編)を用いた。

今回検討した栄養素は4種のミネラル(カルシウム、リン、カリウム、マグネシウム)、9種のビタミン(カロテン、ビタミン B₁、B₂、B₆、B₁₂、C、D、E、K)と総食物繊維の計14項目の骨密度関連候補栄養素である。また、エネルギー摂取量は調整変数として用いた。

7. 解析方法

(1) 骨粗鬆症関連遺伝子多型の検討

表1に示した新規候補遺伝子多型20種と骨密度との関連について男性全体、女性全体、閉経前・閉経後女性に分けて、各部位の骨密度とそれぞれの多型との関連について解析を行った。さらに年齢、身長、体重で補正した解析を行い、有意な関連を有する多型を同定した。

(2) 閉経女性の骨粗鬆症に関わる遺伝子多型群の同定

腰椎の骨密度(g/cm²)が20歳から40歳の平均値(YAM: Young Adult Means)の70%以下である場合を骨粗鬆症とし、126種の遺伝子多型について網羅的にロジスティック回帰を年齢で調整して行い、骨粗鬆症との関連が $p < 0.10$ である多型を求めた。さらに年齢を調整した変数選択法によるロジスティック回帰で骨粗鬆症を予測する遺伝子多型の最適な組み合わせを求めた。

(3) 運動関連要因と骨密度との関連に遺伝子多型が及ぼす影響の検討

男性、未閉経女性、閉経女性の3群において、DXAおよびpQCTで測定した8部位の骨密度と運動関連要因8項目との関係が各遺伝子多型によってどのように異なるかを年齢、BMIを調整した遺伝子多型の交互作用を網羅的に検討した。

(4) 形態学的要因と骨密度との関連に遺伝子多型が及ぼす影響の検討

男性、閉経女性、未閉経女性の3群に分けて、一般化線形モデル(GLM)にて、8部位の骨密度と4つの形態学的項目との関係が、各遺伝子多型によってどのように異なるかを年齢および体重(体脂肪量と除脂肪量のみ)を共変量として検討した。

(5) 栄養と骨密度との関連に及ぼす遺伝子多型の影響の検討

対象を男性、未閉経女性、閉経女性の3群に分け、一般化線形モデル(GLM)により、年齢、BMI、エネルギー摂取量を調整して、栄養素と遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響、および栄養素と遺伝子多型の相互作用が有意であるかどうかを検討した。

(6) 中高年の骨密度 fast looser の分布およびその遺伝的要因に関する検討

第1次調査、第3次調査の骨密度データを用いて各対象者の各骨密度測定部位の年間変化率を算出し、その変化率が2%以上の者をfast looser、骨密度の年間2%以上の変化を骨密度のfast losingと定義し、骨密度測定部位、性、年代別のfast looserの分布を検討した。

また、fast looserの頻度が高かったワード三角部、橈骨遠位端(D50)について、男女別にfast losingに関連する遺伝子多型を年齢、BMIを調整したロジスティック回帰分析で求めた。

(7) 統計手法の統一

統計手法の統一を図るために分担研究者・研究協力者計 15 人に対して 2 日間にわたる統計セミナーを開催した。膨大なデータの解析法や複雑な解析を行う手技についての知識を共有し、班内で解析方法を統一した。

分析には SAS 8.2 を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究における倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、国立長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得て行っている。

C. 研究結果

1. 骨粗鬆症関連遺伝子多型の検討 (山田)

検討した 20 種の遺伝子多型の中で特に Forkhead box C2 遺伝子 (FOXC2)-512C → T 多型、FYN oncogene related to SRC, FGR, YES 遺伝子 (FYN) 137346T → C 多型、reptin receptor 遺伝子 (LEPR) A → G (Gln 223Arg) 多型、perilipin 遺伝子 (PLIN) 1243C → T 多型、endothelin 1 遺伝子 (EDN1) G → T (Lys198Asn) 多型は男性全体、女性全体、閉経前女性あるいは閉経後女性において骨密度と有意な関連を示した。

2. 閉経女性の骨粗鬆症に関わる遺伝子多型群の同定 (下方)

候補遺伝子多型 126 種について、31 多型で骨粗鬆症との関連が認められた。このうち変異群の骨粗鬆症発症者が 10 名以下であった 7 多型を除いた 23 多型について年齢を

調整した変数選択法によるロジスティック回帰を行った。その結果、Interleukin-6(C-634G) など 8 種の遺伝子多型の組み合わせが得られた。この 8 種の遺伝子多型の組み合わせにおいて骨粗鬆症のリスクが最大となる組み合わせでは、65 歳で約 70% が骨粗鬆症になる、と推定に対し、最良の組み合わせでは 10% に満たないことが示された。

3. 運動関連要因と骨密度との関連に遺伝子多型が及ぼす影響の検討 (新野、小坂井)

運動関連要因と骨密度の関連に影響を与える遺伝子多型の数は、性、閉経の有無により異なり、男性 16 種、閉経女性 13 種、閉経女性 26 種であった。また遺伝子多型の種類により、影響を受ける骨の部位は異なった。男性における握力と橈骨遠位端の関連に Alpha Adductin 遺伝子多型の及ぼす影響、未閉経女性における脚筋力と大腿骨頸部の骨密度に Mitochondria C8794T 遺伝子多型の及ぼす影響、閉経女性における上体起こしと腰椎骨密度との関連に β 2-adrenergic receptor 遺伝子多型の及ぼす影響は顕著であった。

4. 形態学的要因と骨密度との関連に遺伝子多型が及ぼす影響の検討 (大藏、北村)

検索対象とした 126 種の遺伝子多型のうち、男性で 8 種、閉経女性で 21 種、未閉経女性で 14 種の多型が、形態学的項目と骨密度の関連性に有意な影響を与えることが示された。異性間で同じ遺伝子多型が抽出されたのは ABCA、ESRA3、S2AR の 3 種のみであり、閉経・未閉経間で同じ遺伝子が抽出されたのは AGTR5、MMP3、MMP9、MMP12 の 4 種であった。

5. 栄養と骨密度との関連に及ぼす遺伝子

多型の影響の検討（中村、今井）

男性では 49 種、閉経女性では 48 種、未閉経女性では 44 種の遺伝子多型が、骨密度 8 部位のうち 3 部位以上で統計的有意 ($p < 0.05$) な交互作用を示した。特に骨粗鬆症との関連が注目される Interleukin-6 (C-634G) 遺伝子多型は、閉経女性におけるカルシウム摂取量と骨密度との関連に影響を及ぼしており、野生型(CC)ではカルシウム摂取量が 400mg と低い時の腰椎骨密度は 810 mg/cm²、800mg と高い時の腰椎骨密度は 847 mg/cm² (年齢 60 歳、BMI 22kg/m²、エネルギー摂取量 2000kcal で調整) であった。

6. 中高年の骨密度 fast looser の分布およびその遺伝的要因に関する検討（安藤）

骨密度を測定した 8 部位の中で橈骨遠位端 (D50)、大腿骨ワード三角で fast looser の頻度が高かった。すべての部位において女性は男性より頻度が高く、また男性では概ね 70 歳代で、女性では 50 歳代で fast looser の頻度が高い傾向を示した。

年齢、BMI を調整したロジスティック回帰分析の結果、D50 の骨密度低下に関連する遺伝子多型は男性では Calcitonin receptor (C1377T) など 9 種、女性では Alpha Adducin (G460W) など 6 種であった。一方、大腿骨ワード三角では、男性では 4 種、女性では 9 種の遺伝子多型が骨密度の低下と関連していた。

D. 考察

本年度検討した 20 遺伝子多型のうち、FOXC2、EDN1、LEPR、PLIN、FYN の多型は男性全体、女性全体、閉経前女性あるいは閉経後女性において骨密度と有意な関

連を示した。

NILS-LSA ではすでに 21 種の遺伝子多型について骨密度との関連が確認され、論文化されている。しかし、骨密度に対する寄与率はいずれも個々には極めて低いものである。一方、双生児等の研究から、骨粗鬆症への遺伝的影響は 50~70% と推定されている。このことから骨粗鬆症関連遺伝子多型は少なくとも、数十種はあると考えられ、今後候補遺伝子多型をさらに増やして検討する必要があると考えられる。また、従来の骨密度代謝を考慮した候補遺伝子多型の選択法を超えて、全遺伝子領域での検討も視野に入れる必要がある。

閉経女性の骨粗鬆症に関わる遺伝子多型群として、検討した 126 種の中で 8 種の遺伝子多型の組み合わせが抽出された。予測式の上では遺伝子多型の組み合わせで骨粗鬆症発症の危険性が大きく異なることが示された。

今後、今回抽出された遺伝子多型群の組み合わせの頻度分布や各組み合わせでの骨密度の実測値平均と理論値との一致性についての検討、さらには生活習慣等での調整後の検討も必要と考えられる。

本研究班の研究の主題である、運動、体格、栄養と遺伝子多型との交互作用が骨密度に及ぼす影響の検討については本年度横断的解析を 6 人の研究者が解析方法を統一して行った。すなわち運動、体格、栄養の各分野においてそれぞれ骨密度に関連が強い要因を数種選定し、男性、未閉経女性、閉経女性の 3 群について、8 部位の骨密度に遺伝子多型 126 種と運動、体格、栄養の各要因の交互作用が及ぼす影響について年齢等を調整した一般化線形モデルを用い

て検討した。骨密度 8 部位中 3 部位以上で有意な結果が得られた場合を「関連有り」とするなどの手法を、大量の統計処理を行うことにより発生する第一種の過誤の増大を避けるために用いた。

運動、体格、栄養の各分野において有意な結果が得られたが、それぞれの要因の種類や性によって抽出される遺伝子多型は実に多彩であり、一定していなかった。

換言すると骨密度に影響を与えうる要因として

- (1) 年齢
- (2) 性、閉経の有無
- (3) 遺伝的要因(遺伝子多型)
- (4) 運動、体格、栄養関連要因(生活習慣、背景要因)

とともに

- (5) 遺伝的要因と生活習慣、背景要因の交互作用

を考慮することが必要であるが、(1)、(2)に比して、(3)、(4)、(5)の影響は個々の要因では比較的小さい。しかし(3)、(4)、(5)については多くの要因が複雑に相互に関連し合いながら骨密度に影響を及ぼしており、その総体としての影響が骨密度の個人差を生み出しているもの、と考えられた。

fast looser に関する縦断的解析では海綿骨で早期から fast loosing が認められることや男性でも fast looser が存在することが示され、また、骨密度の fast loosing に関連する遺伝子多型もまた、性や閉経の有無で異なることが示された。

次年度は、生活習慣や背景要因、遺伝子多型と骨密度との関連に関しての縦断的解析を中心に検討する予定であるが、膨大な解析結果の集約方法についてもあわせて検

討していく必要があると考える。

E. 結論

「国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学調査」の第1次調査データ(一部第3次調査データも使用)を用いて解析し、以下の結果を得た。①20種の新規候補遺伝子多型について骨密度との関連解析を行い、5遺伝子多型について新たに骨密度との関連を見いだした。②骨密度との関連解析が可能であった126遺伝子多型について横断的解析で閉経女性の骨密度に最も関連する8遺伝子多型を選定した。③126種の候補遺伝子多型について骨密度に対する生活習慣等との交互作用を検討し、多くの遺伝子多型で有意な結果を得た。すなわち「骨密度に対する運動・栄養・体格の効果」が認められない遺伝子多型や、「骨密度に対する運動・栄養・体格の効果」が特異的に大きい遺伝子多型が存在することを明らかにした。④さらに縦断解析により骨密度の fast looser の存在、分布、遺伝子多型との関連を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. J Mol Med 83(1); 50-57, 2005.

Kozakai R, Doyo W, Tsuzuku S, Yabe K,

- Miyamura M, Ikegami Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Relationships of muscle strength and power with leisure-time physical activity and adolescent exercise in middle-aged and elderly Japanese women. *Geriatrics and Gerontology International* 5: 182-188, 2005.
- 小笠原仁美、新野直明、安藤富士子、下方浩史: 中年期地域住民における転倒の発生状況. *保健の科学*. 47(4):301-305, 2005.
- 小坂井留美、道用亘、安藤富士子、下方浩史、池上康男: 中高年者における余暇身体活動および青年期の運動経験と骨密度との関連. *総合保健体育科学* 28(1): 1-7, 2005.
- 道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史、布目寛幸、池上康男: 中高年者における歩行動作の特徴. *総合保健体育科学* 28(1): 37-45, 2005.
- Shimokata H, Ando F, Niino N, Miyasaka K, Funakoshi A: Cholecystokinin A receptor gene promoter polymorphism and intelligence. *Ann Epidemiol* 15(3): 196-201, 2005.
- Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a -1997G→T polymorphism of the collagen I α 1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol* 77; 27-36, 2005.
- Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in CYP17, MTP, and VLDLR with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Genomics* 86; 76-85, 2005.
- 西田裕紀子、新野直明、小笠原仁美、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者における転倒恐怖感の要因に関する縦断的検討. *日本未病システム学会雑誌*, 11(1):101-103, 2005.
- 安藤富士子: 閉じこもりの心理的・社会的要因とその対策. *日本リハビリテーション学会誌*, 42(10): 684-690, 2005.
- 安藤富士子、坪井さとみ: 高齢期の心とからだ. 上里一郎、末松弘行、田畑治、西村良二、丹羽真一(監修) *メンタルヘルス事典*. 235-242, 同朋舎 京都, 2005.
- 下方浩史、安藤富士子: 老いるということ／個人差. *看護のための最新医学講座(第2版)第17巻* 井藤英喜編 東京、中山書店 56-61, 2005.
- Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of a microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism with blood pressure in Japanese women. *Int J Mol Med* 17(1):83-88, 2006.
- Suzuki Y, Ando F, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S: Association of alcohol dehydrogenase 2*1 allele with liver damage and insulin concentration in the Japanese.

J Hum Genet 51(1); 31-37, 2006.

今井具子、安藤富士子、新野直明、下方浩史:四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値の比較. 日本栄養・食糧学会誌. 59(1): 21-29, 2006.

Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y, Nishita Y: Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. Geriatr Gerontol Int, 2006 (in press).

下方浩史、安藤富士子、今井具子、中村美詠子:栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究. 日本未病システム学会雑誌(印刷中).

安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史:閉経女性の体力と骨密度の関連にMMP-12(A-82G)が及ぼす影響. 日本未病システム学会雑誌(印刷中).

安藤富士子:高齢者の看護・介護. 飯島節、鳥羽研二監修. 老年医学テキスト. 南江堂. 東京. (印刷中)

Ishizaki T., Niino N, et al: Effects of cognitive function on functional decline among community-dwelling nondisabled older Japanese. Archives of Gerontology and Geriatrics 42:47-58, 2006.

新野直明:老化と老年病, 鳥羽研二監修. 老年医学テキスト. 南江堂. 東京, 2005 (印刷中)

Okura T, Nakata Y, Lee DJ, Ohkawara K, Tanaka K. Effects of aerobic exercise and obesity phenotype on abdominal fat reduction in response to weight loss. Int J Obes 29: 1259-1266, 2005.

中田由夫、田中喜代次、大藏倫博、大河原一憲、李東俊. ADRB3 遺伝子多型が減量抵抗性に及ぼす影響: The SMART Study. 肥満研究 11: 301-305, 2005.

Shigematsu R, Okura T, Kumagai S, Hiyama T, Amagai H, Tanaka K. Intra-abdominal fat area for the prevention of metabolic disorders in pre- and post-menopausal obese women before and after weight reduction. Circ J 70:110-114, 2006.

魏丞完, 大藏倫博, 中田由夫, 大河原一憲, 沼尾成晴, 片山靖富, 田中喜代次. 肥満度と介入方法の違いが内臓脂肪型肥満者の減量効果に及ぼす影響. 肥満研究. (印刷中)

2. 学会発表

今井具子、安藤富士子、中村美詠子、下方浩史:地域在住中高年者の栄養補助食品摂取状況—縦断的検討—. 第59回日本栄養・食糧学会. 東京. 2005年5月14日.

Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata H.: Age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese. The 8th Asian Federation Sports Medicine Congress. Tokyo. May 12th, 2005.

安藤富士子:食事・栄養と中高年者の健康.
第5回日本抗加齢医学会総会シンポジウム
「EBMに基づいたアンチエイジング医学」.
京都、2005年6月11日.

安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史:
体力・運動と骨量との関連に遺伝子多型が及ぼす影響.
第47回日本老年医学会学術集会. 東京、2005年6月16日.

道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史:
中高年者における速歩行中の速度と下肢関節ピークトルクの関連.
第47回日本老年医学会学術集会. 東京、2005年6月16日.

小坂井留美、北村伊都子、甲田道子、道用亘、
新野直明、安藤富士子、下方浩史:
中高年者における sarcopenia 指標と身体機能との関連.
日本老年医学会第47回大会. 東京、2005年6月17日.

安藤富士子:閉じこもりの精神・心理的側面.
第42回日本リハビリテーション医学会学術集会
シンポジウム「廃用症候群のリハビリテーション」.
金沢、2005年6月17日.

Doyo, W, Kozakai R, Ando F, Shimokata, H.:
Age-associated gender differences in walking among middle-aged and elderly adults in Japan. The 18th World Congress of the International Association of Gerontology. Rio de Janeiro, June 30th, 2005.

Kozakai R, Kitamura I, Koda M, Doyo

W, Niino N, Ando F, Shimokata H:
Relationship between appendicular skeletal muscle mass and physical function in Japanese elderly. The 18th World Congress of the International Association of Gerontology. Rio de Janeiro, June 2005.

西田裕紀子、新野直明、福川康之、安藤富士子、
下方浩史:地域在住中高年者における‘転倒恐怖感による行動制限’
と関連する要因の検討. 第64回日本公衆衛生学会.
北海道、2005年9月15日.

西田裕紀子、新野直明、小笠原仁美、福川康之、
安藤富士子、下方浩史:地域在住中高年者における
転倒恐怖感の要因に関する縦断的検討. 第9回高齢者介護・看護・医療フォーラム.
東京、2005年10月8日.

安藤富士子、福川康之、西田裕紀子、下方浩史:
地域在住中高年者の「閉じこもり」関連要因の年代別特徴.
第9回高齢者介護・看護・医療フォーラム. 東京、2005年10月8日.

安藤富士子、北村伊都子、小坂井留美、下方浩史:
「閉じこもり」の身体組成の特徴～「閉じこもり要因としての身体的症状との関連～」.
第26回日本肥満学会. 北海道、2005年10月14日.

北村伊都子、小坂井留美、甲田道子、安藤富士子、
下方浩史:中高年者の脂肪と筋量—Sarcopenic Obesity
と加齢変化に関する検討. 第26回日本肥満学会. 北海道、

2005年10月14日.

今井具子、中村美詠子、安藤富士子、下方浩史: 栄養調査における栄養補助食品について—栄養素を含む処方薬の実態—. 第16回日本疫学会大会. 名古屋. 2006年1月24日.

道用 亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史: 中高年者における歩行中の床反力特性—加齢変化とその性差—. 第16回日本疫学会大会. 名古屋. 2006年1月23日.

小坂井留美、北村伊都子、甲田道子、道用亘、安藤富士子、下方浩史: 中高年者における筋量と脂肪量による体格分類とその筋力特性—Sarcopeniaの評価に向けた基礎的検討—. 第16回日本疫学会大会. 名古屋. 2006年1月23日.

下方浩史、安藤富士子、今井具子、中村美詠子: 栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究. 第12回日本未病システム学会. 大阪. 2006年1月28日.

安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史: 閉経女性の体力と骨密度の関連にMMP-12(A-82G)が及ぼす影響. 第12回日本未病システム学会. 大阪. 2006年1月28日.

植木章三、新野直明、他: 地域在宅高齢者の転倒発生予知因子としての長座位立ち上がり時間の妥当性. 公衆衛生雑誌, 52(8), 831, 2005.

Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Okura T, Tanaka K. Weight rebound may not affect coronary heart disease risk factors: The Smart Study. The 8th Asian Federation of Sports Medicine Congress, Tokyo, 2005.5.10-13.

Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Okura T, Tanaka K. Effects of rebound after weight loss on coronary heart disease risk factors: The Smart Study. The 52nd annual meeting of American College of Sports Medicine, Nashville, 2005.6.1-4.

大藏倫博. 日本体力医学会モーニングセッション「生活習慣病予防のための至適運動強度—肥満者の減量介入研究による知見—」. 日本体力医学会, 岡山, 2005年9月25日.

Okura T. Made-to-order weight-loss prescription for obese men and women—The SMART Study—. 2005 International Academic Symposium. Family Health & Welfare Center Sungshin Women's University, Seoul, Korea June 21, 2005

Okura T. Weight loss program with exercise training and diet for treating obesity. Benefits of Exercise for Obese Patients The 8th Asian Federation Sports Medicine Congress (AFSMC). Tokyo, Japan. May 10-13, 2005.

中田由夫、大河原一憲、沼尾成晴、大藏倫博、田中喜代次. 減量後2年以上経

過時における冠リスク保有数の変化:内臓脂肪蓄積量との関連－The SMART Study－、第60回日本体力医学会、岡山、2005.9.23-25.

大藏倫博、中田由夫、大河原一憲、沼尾成晴、片山靖富、松尾知明、田中喜代次、有酸素性運動と食事制限による体重減量が中年肥満男性の血清ホモシステイン濃度に与える影響、第60回日本体力医学会、岡山、2005.9.23-25.

中田由夫、大河原一憲、大藏倫博、田中喜代次、減量介入による体重減少量とその後の体重リバウンド量との関係: The SMART Study、第26回日本肥満学会、北海道、2005.10.13-14.

大藏倫博、中田由夫、大河原一憲、沼尾成晴、片山靖富、松尾知明、田中喜代次、減量中の有酸素性運動が肥満男性の血清ホモシステイン濃度に与える影響－The SMART Study－、第26回日本肥満学会、北海道、2005.10.13-14.

大河原一憲、田中喜代次、中田由夫、片山靖富、中塘二三生、大藏倫博、3ヵ月間の減量介入による体幹・四肢別の体組成変化について、第12回ボディ・コンポジションと代謝研究会、東京、2006.1.28.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

(研究協力者)

小坂井留美(国立長寿医療センター疫学研究部リサーチレジデント)

道用亘(同 流動研究員)

北村伊都子(同 リサーチレジデント)

今井具子(同 流動研究員)

表1 平成17年度に新規に測定した遺伝子多型 (20種)

略号	遺伝子多型
LEPR	leptin receptor, A→G(Gln223Arg)
Mt8794	mitochondria, 8794C→T(His90Tyr)
VEGF	vascular endothelial growth factor, -1154A→G
EDN1	endothelin 1, G→T (Lys198Asn)
DRD2	dopamine receptor D2, C→T(Taq Ia)
FOXC2	forkhead box C2, -512C→T
LMNA	lamin A/C, 1908T→C
CHRM2	cholinergic receptor, muscarinic, 2, 1890A→T
FYN	FYN oncogene related to SRC, FGR, YES, 137346T→C
BMP4	bone morphogenetic protein 4, 6007C→T
GNRH1	gonadotropin-releasing hormone 1, G→C(Try16Ser)
TCIRG1	T cell immune regulator 1, -1102G→A
PLIN	perilipin, 1243C→T(Val373Val)
ALPL	alkaline phosphatase, liver, 787T→C(Tyr246His)
GC	group-specific component, 1296T→G(Asp432Glu)
QPCT	glutaminy-peptide cyclotransferase, 160C→T(Arg54Trp)
GH1	growth hormone 1, 15157A→G
SOST	sclerosteosis, -1396GGA→(insertion/deletion)
BMP2	bone morphogenetic protein 2, T→G(Ser37Ala)
PDE4D	phosphodiesterase 4D, A→T

表2 閉経女性の骨密度との多変量解析、運動・栄養・体格と骨密度との関連に及ぼす影響、骨密度fast looserに関する解析に用いた候補遺伝子多型（126種）

略号	遺伝子多型
ABCA	ATP-binding cassette,sub-family A (rs2230806)
ACE	Angiotensin converting enzyme (D/I)
ADD1	Alpha Adducin (G460W)
ADH	Alcohol dehydrogenase 2 (G214A)
ADR	Androgen receptor (CAG repeat)
AF7153	AF007153(unknown cDNA:rs1595066)
AGN	Angiotensinogen (C235T)
AGTR	Angiotensin II type I receptor (A1166C)
AGTR5	Angiotensin II type2 receptor (C3123A)
ALDH	Acetaldehyde dehydrogenase 2 (E/K)
ANP2	atrial natriuretic peptide(NPPA)(C-664G)
APM1	Adiponectin (G276T)
APM3	Adiponectin(C-11377G)
APOA1	apoprotein A1(APOA1)(G-75A)
APOC3	Apolipoprotein C-III (C1100T)
APOE1	Apolipoprotein E (A-491T)
APOE4	Apoprotein E (E2/E/E4)
B2ADR	β 2adrenergic receptor gene (Gln27Glu)
B3ADR	β 3 adrenoreceptor (Trp64Arg)
BDKRB2	β 2 bradykinin receptor (-58T/C)
BMP4	bone morphogenetic protein 4 (C6007T)
CAL	Calcitonin receptor (C1377T)
CASR	Cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide(A1475G)
CCK1	Cholecystokinin 1 receptor (G-128T)
CCK2	Cholecystokinin 1 receptor (A-81G)
CCR	Chemokine receptor 2 (G190A (Val64Ile))
CD14	Lipopolysaccharide receptor CD14(C-260T)
CETP	Cholesteryl ester transfer protein A1324G(Asp442Gly)
CHRM2	muscarinic cholinergic 2 receptor (A1890T)
COL	Collagen type1(G-1997T)
COMT	Catechol-o-methyltransferase(GA(Val158Met))
CP10	Calpain10(G-43A)
CYP17	cytochrome P450,family 17, subfamily A,polypeptide 1 (T-34C)
CYP19	aromatase cytochrome P-450 gene (TTTArepeat in intron4)
DAT	Dopamins transporter AG(exon 9, 1215)
DLST1	Dihydrolipoamide succinyltransferase (A19117G)
DLST2	Dihydrolipoamide succinyltransferase (T19183C)
DRD2	Dopamine receptor D2 CG(Ser311Cys)
DRD2a	dopamine receptor D2(DRD2)(A1/A2 Taq I A)
DRD4	Dopamine D4 Receptor (C-521T)
EDN1	Endothelin-1(Lys198Asn)
ESR1	Estrogen Receptor α (PP/pp)
ESR2	Estrogen Receptor α (XX/xx)
ESRA3	Estrogen receptor- α (T-1989G)
FABP2	Intestinal fatty acid-binding protein(Ala54Thr)

(表2 続き)

略号	遺伝子多型
FGB	β -Fibrinogen(G-455A)
FOXC2	Forkhead box C2 (C-512T)
FYN	protein tyrosine kinase (PTK) fyn (T137346C)
G1A3	Glycoprotein I a (A1648G(Lys505Glu))
Ghrelin	Preproghrelin (Leu72Met)
GNB	Guanine nucleotide-binding protein beta3 (C825T)
GNRH1	gonadotropin-releasing hormone 1(G/C(Try16Ser))
GP1BA	Glycoprotein I b \square (C1018(Thr145Met))
GS	Glycogen Synthase(M418V)
HTR1B	5-HT1B(HTR1B)(G861C)
HITLPR	Serotonin transporter (repeat)
IGF2R	Insulin-like growth factor II receptor A6206G(Asn2020Ser)
IGF2R2	Insulin-like growth factor 2 receptor(A5002G(Arg1619Gly))
IL10	Interleukin-10 (A-592C)
IL1A	Interleukin-1 α (C-889T)
IL1B	Interleukin-1 β (C-511T)
IL4R	Interleukin 4 receptor (G1902A(Q576R))
IL6	Interleukin-6(C-634G)
IRAK1	Interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (T587C(F196S))
IRS1	Insulin receptor substrate-1(G3494A(Gly972Arg))
KLOT	Klotho(G-395A)
LEP	Leptin(A19G)
LEPR	Leptin receptor(Gln223Arg)
LMNA	lamins A and C (T1908C)
LPL	LPL (Ser447Ter)
MAOB	Monoamine oxidaseB {GA (intron13/exon14) }
MC4	Melanocortin-4 receptor(MC-4) AG(Ile103Val)
MMP1	Matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607)
MMP12	Matrix metalloproteinase-12(A-82G)
MMP3	Stromelysin promoter (5A/6A at -1612)
MMP9	Matrix metalloproteinase-9(C-1562T)
Mt12811	MT12811 (T/C)
Mt13928	MT13928 (G/C)
Mt15497	MT15497 (G/A)
Mt15524	MT15524 (A/G)
Mt5178	Mt5178(C/A)
Mt6253	Mitochondria 6253 (T/C)
Mt8794	Mitochondria C8794T(His90Tyr)
MTH	Methylentetrahydrofolate Redutase (C677T)
MTP1	Microsomal triglyceride transfer protein (G-493T)
NAD	NADH/NADPH p22phox(242C/T(His/Try))
NOS3	Nitric Oxide Synthase3 (G894T)
NOSID	Nitric Oxide Synthase3 (ID)
OPG1	Osteoprotegerin (T245G)
OPG2	Osteoprotegerin (T-223C)

(表2 続き)

略号	遺伝子多型
OST	Osteocalcin(C298T)
PAFAH	Platelet-activating factor acetylhydrolase (G994T (Val279Phe))
PAI	Plasminogen activator inhibitor 1(4G/5G)
PAR	Peroxisome proliferator-activated receptor γ (Pro12Ala)
PGC1	Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 (G A(Gly482Ser))
PON2	Paraoxonase-2 (Ser311Cys)
PONA1	Paraoxonase-1 (Gln192Arg)
PONA2	Paraoxonase-1 (Met55Leu)
PPARG3	Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 3 (C-681G)
PRC	24kDa protein of complex I (Ala29Val)
RAGE1	receptor of advanced glycationend products(AGER)(1704G/T)
RAGE2	receptor of advanced glycationend products(AGER)(2184A/G)
RIL	Reversion-induced LIM (T-333C)
S1BR	Serotonin receptor 1B(HTR1B)(A-161T)
S2AR	Serotonin receptor 2A (T102C)
SCNN1G	gamma-subunit of the amiloride-sensitiveepithelial sodium channel (SCNN1G)(G-173A)
SHIP2	SH2-containing inositol phosphatase(G-157A)
SHIP21	SH2-Containing inositol 5-phosphatase2(SHIP2)(C(+121)T)
SOD2	Superoxide dismutase 2 Val-9Ala
SRD5A	Steroid 5 α -reductase type II (V89L)
TCIRG1	T-cell immune regulator 1 (G-1102A)
TF1	Transferrin (Pro570Ser)
TGF1	Transforming groth factor- β 1 (T29C)
TGF2	Transforming groth factor- β 1 (C-509T)
TNF	Tumor necrosis facter α (C-863A)
TOM40	TOM40 polymorphism SNP988 T5328C
TPH	Tryptophan hydroxylase (C218A)
UCP1	Uncoupling protein 1 (A-3826G)
UCP2	Uncoupling protein 2 (CT(Ala55Val))
VDR1	Vitamin D receptor (T2C)
VDR2	Vitamin D receptor (A-3731G)
VEGF1	Vascular endothelial growth factor (C936T)
VEGF3	Vascular endothelial Growth factor(VEGF)(C-2578A)
VEGF4	Vascular endothelial Growth factor(G-1154A)
VLDLR	VLDL receptor (triplet repeat)
WRN	Werner helicase(WRN)(c.4330TC(1367Cys/Arg))

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

生活習慣・背景要因・遺伝的要因による総合的骨粗鬆症リスク診断システムの開発

分担研究課題：ゲノム多型による骨粗鬆症の遺伝因子の解明

分担研究者 山田 芳司 三重大学生命科学研究支援センター 教授

研究要旨 骨リモデリングへの関与が推定される 20 遺伝子多型と骨密度との関連を、国立長寿医療センター研究所疫学研究部の長期縦断研究（NILS-LSA）参加者において検討した。Forkhead box C2 遺伝子 (*FOXC2*) -512C→T 多型、FYN oncogene related to SRC, FGR, YES 遺伝子 (*FYN*) 137346T→C 多型、reptin receptor 遺伝子 (*LEPR*) A→G (Gln223Arg) 多型、perilipin 遺伝子 (*PLIN*) 1243C→T 多型、endothelin 1 遺伝子 (*EDN1*) G→T (Lys198Asn) 多型は男性全体、女性全体、閉経前女性あるいは閉経後女性において骨密度と有意な関連を示した。本研究から、これらの遺伝子型が骨粗鬆症の発症に影響を及ぼす可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は、骨リモデリングへの関与が推定される遺伝子群の多型と骨密度との関連について国立長寿医療センター研究所疫学研究部の長期縦断研究（NILS-LSA）参加者において検討し、骨密度に関わる遺伝子多型群を同定することにより、骨粗鬆症およびそれに起因する骨折のオーダーメイド予防に貢献することである。

B. 研究方法

対象は NILS-LSA 参加者約 2240 名で、橈骨遠位部・近位部の骨密度は peripheral quantitative computed tomography (pQCT)

で測定し、全身骨、腰椎 (L2-L4)、大腿骨頸部、転子部、ワード三角の骨密度は dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) で測定した。遺伝子多型は、leptin receptor 遺伝子 (*LEPR*) A→G (Gln223Arg) 多型、mitochondria 遺伝子 8794C→T (His90Tyr) 多型、vascular endothelial growth factor 遺伝子 (*VEGF*) -1154A→G 多型、endothelin 1 遺伝子 (*EDN1*) G→T (Lys198Asn) 多型、dopamine receptor D2 遺伝子 (*DRD2*) C→T (*Taq Ia*) 多型、forkhead box C2 遺伝子 (*FOXC2*) -512C→T 多型、lamin A/C 遺伝子 (*LMNA*) 1908T→C 多型、cholinergic receptor, muscarinic, 2 遺伝子 (*CHRM2*) 1890A→T