



表3 骨密度と栄養との関連における遺伝子多型の影響(未閉経女性)

未閉経女性	CYP17	CYP19	DAT	DLST1	DLST2	DRD2	DRD2a	DRD4	EDN1	ESR1	ESR2	ESRA3	FABP2	FGF	FYN	FOXC2	GIA3	Ghrelin	GNB	GNRH1	GP1BA	GS	HTR1B	HIT1PE	IGF2R	IGF2R2	IL1A	IL1B	IL4R	IL6	IL10	IRAK1	
ビタミンC B_L24			*																					*									
ビタミンC B_RFN																									*								
ビタミンC B_Rtro																																	
ビタミンC B_Rward								*																		*							
ビタミンC B_TOT			*																						**								
ビタミンC D100		*							*																**								
ビタミンC D50		***							*															*									
ビタミンC P100		*								*															*								*
ビタミンD B_L24													**						**						**								
ビタミンD B_RFN																																	
ビタミンD B_Rtro													*														*						
ビタミンD B_Rward																			*														
ビタミンD B_TOT																				*													*
ビタミンD D100										**					*												**						
ビタミンD D50		*																								*							
ビタミンD P100																																	
ビタミンE B_L24																*						*											
ビタミンE B_RFN																																	
ビタミンE B_Rtro																																	
ビタミンE B_Rward																																	
ビタミンE B_TOT									**											**	*				*								
ビタミンE D100			*																														
ビタミンE D50															*																		
ビタミンE P100											**																						
ビタミンK B_L24																																	
ビタミンK B_RFN																																	
ビタミンK B_Rtro																																	
ビタミンK B_Rward																																	
ビタミンK B_TOT									**																								
ビタミンK D100																																	
ビタミンK D50																																	
ビタミンK P100			*																														
マグネシウム B_L24									*																	*							
マグネシウム B_RFN																																	
マグネシウム B_Rtro																																	
マグネシウム B_Rward																										*							
マグネシウム B_TOT									**																								
マグネシウム D100																																	
マグネシウム D50																																	
マグネシウム P100																																	
リン B_L24																																	
リン B_RFN																*																	
リン B_Rtro																																	
リン B_Rward																																	
リン B_TOT									*																								
リン D100																																	
リン D50																																	
リン P100		*								*																							
総食物繊維 B_L24				*															*														
総食物繊維 B_RFN																																	
総食物繊維 B_Rtro																																	
総食物繊維 B_Rward																																	
総食物繊維 B_TOT																																	
総食物繊維 D100																																	
総食物繊維 D50			*																														
総食物繊維 P100																																	*

\*\*\*p<0.001 \*\*p<0.01 \*p<0.05 B\_L24: 腰椎、B\_RFN: 右大腿骨頸部、B\_Rtro: 右大腿骨大転子部、B\_Rward: 右ワード三角、B\_TOT: 全身骨、D50: 橈骨遠位端全断面、D100: 橈骨遠位端中央部、P100: 橈骨幹部全断面

表3 骨密度と栄養との関連における遺伝子多型の影響(未閉経女性)

未閉経女性	IRS1	KLOT	LEP	LEPR	LMNA	LPL	MC4	MMP1	MMP3	MMP9	MMP12	MAOB	IRS178	M6253	M8794	Mt1281	Mt1392	Mt1549	Mt1552	MTH	MTP1	NAD	NOS1D	NOS3	OPG1	DPG2	OST	PAFAH1	PAI	PAR	PPARG	PGGI				
カリウム																																				
B_L24						*				*																								*		
B_RFN																																				
B_Rtro					*																					*										
B_Rward							*																													
B_TOT										*																**			*							
D100																																				
D50					**																			*												
P100												*																								
カルシウム										**	*																									
B_L24										**	*																									
B_RFN										**	*																									
B_Rtro										**	*																									
B_Rward										*																										
B_TOT										*														*					*							
D100										*													*													
D50																								*												
P100												*																**		*						*
カロテン										*																										*
B_L24										*																										*
B_RFN																																				*
B_Rtro				*																																*
B_Rward																																				*
B_TOT																											*									*
D100																											*									*
D50																																				*
P100																																				*
ビタミンB1		*																																		**
B_L24										*																										**
B_RFN										*																										**
B_Rtro																																				**
B_Rward																																				**
B_TOT					*																															*
D100												*																								*
D50																																				*
P100																																				*
ビタミンB2																																				*
B_L24																																				*
B_RFN																																				*
B_Rtro																																				*
B_Rward																																				*
B_TOT																										*										*
D100																										*										*
D50																										*										*
P100																										*										*
ビタミンB6																																				*
B_L24																																				*
B_RFN																																				*
B_Rtro																																				*
B_Rward																																				*
B_TOT																																				*
D100																																				*
D50																																				*
P100																																				*
ビタミンB12																																				*
B_L24																																				*
B_RFN																																				*
B_Rtro					*																															*
B_Rward																																				*
B_TOT																																				*
D100																																				*
D50																																				*
P100																																				*
ビタミンB12																																				*
B_L24																																				*
B_RFN																																				*
B_Rtro																																				*
B_Rward																																				*
B_TOT																																				*
D100																																				*
D50																																				*
P100																																				*

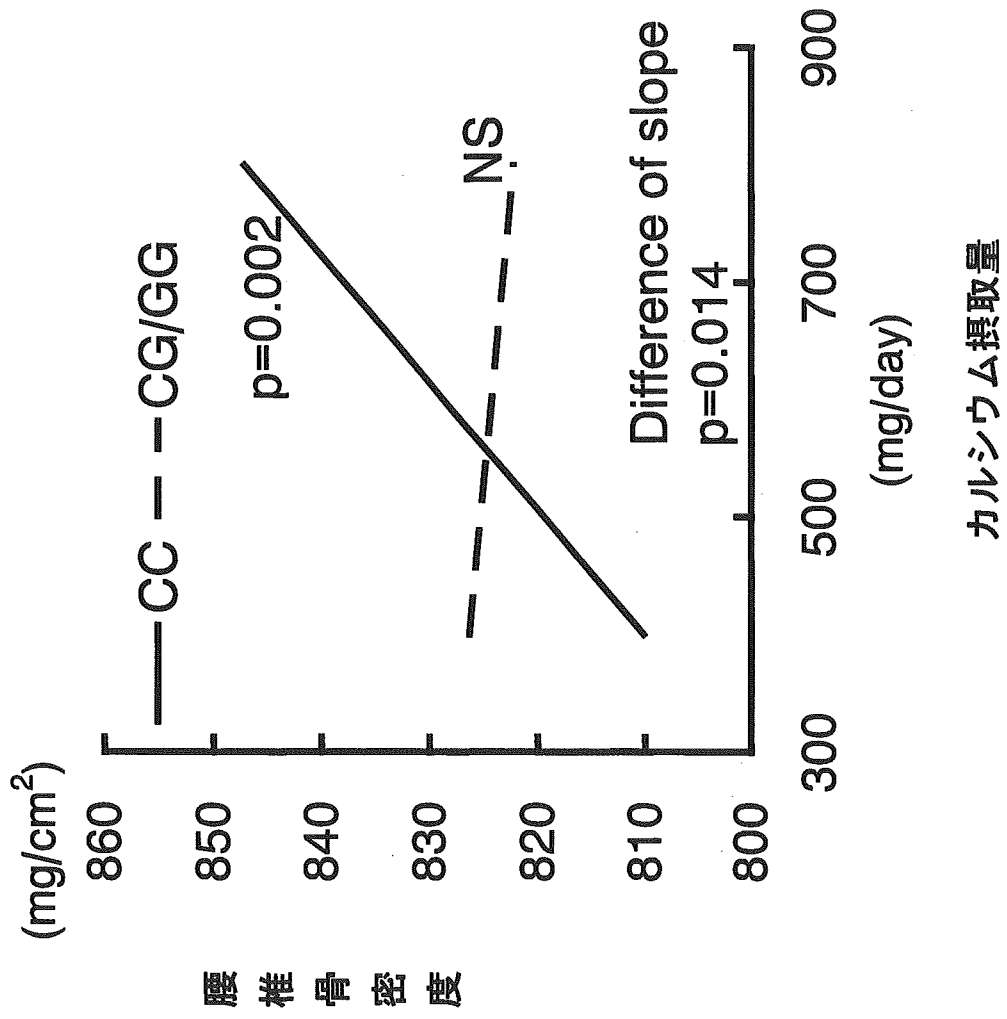
\*\*\* p<0.001 \*\* p<0.01 \* p<0.05 B\_L24: 腰椎、B\_RFN: 右大腿骨頸部、B\_Rtro: 右大腿骨大転子部、B\_Rward: 右ワード三角、B\_TOT: 全身骨、D100: 橈骨遠位端全断面、D50: 橈骨遠位端中央部、P100: 橈骨幹部全断面







図1 Interleukin-6(C-634G)遺伝子多型別にみたカルシウム摂取量と腰椎骨密度との関連 (閉経女性)  
 (年齢、BMI、エネルギー摂取量調整)



分担研究報告書

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

分担研究者 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 「老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第1次、第3次調査にともに参加した地域在住中高年者 1631 人を対象として、骨密度低下率の高い者(年間低下率 2%以上、以下 fast looser)の分布を明らかにし、骨密度低下に関連する候補遺伝子多型を検討した。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で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 Lipopolysaccharide receptor CD14(C-260T)、Leptin receptor (Gln223Arg) など 4 種、女性では ApoE1 等 9 種の遺伝子多型が骨密度の低下と関連していた。

#### A. 研究目的

骨量低下や骨粗鬆症は骨密度の若年成人平均値(YAM 値)の 80%、70%とそれぞれ定義されている(骨代謝学会診断基準、2000)。従って骨粗鬆症の発症には、個人の骨密度頂値、骨密度の年間低下率、年齢の三者が大きく関連すると考えられる。骨密度の年間低下率は通常 0.5-1%程度とされているが、閉経周期の女性において数年にわたって上昇することが従来から報告されている。しかし、男性や閉経期以外の女性において骨密度の急速な減少がどのような割

合で認められるのかを検討した研究は少ない。

本分担研究の目的は、次年度の班研究のテーマである「生活習慣・背景要因・遺伝要因が骨密度に与える影響の縦断的検討」にさきがけ、縦断的解析(デルタ解析)によって、NILS-LSA における骨密度 fast looser の存在やその分布を明らかにし、骨密度の fast loosing に関連する遺伝子多型を候補遺伝子多型関連解析により抽出することである。



## B. 研究方法

### 1. 対象

対象は国立長寿医療センターで行われている「老化に関する長期縦断疫学調査 (NILS-LSA)」の第1次、第3次調査に共に参加した、地域在住中高年男女 1631 人 ( $57.4 \pm 10.2$  歳)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の 40 歳から 79 歳までの住民から性・年齢層化無作為抽出で選ばれている。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  $4.05 \pm 0.22$  年 (平均  $\pm$  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) ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ )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 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )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。本研究の解析時まで 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 145 種の中で解析に必要な多型の分布が得られた 126 種の遺伝多型について骨密度 fast loosening との関連を検討した。

### 4. 解析方法

第1次調査、第3次調査間の骨密度変化

量について精確性を期すため、各対象者において第1次・第3次調査受診年月日から二つ調査間の期間 (年)を求め、8 部位の骨密度の年間変化率を

$[\{1 - (\text{第3次調査時骨密度} / \text{第1次調査時骨密度}) / \text{年}\} \times 100 (\%)]$  で表した。本研究では骨密度年間変化率が 2% 以上の者を fast loser、骨密度の年間 2% 以上の変化を骨密度の fast loosening と定義し、骨密度測定部位、性、年代別の fast loser の分布を検討した。

また、fast loser の頻度が高かったワード三角部、D50 について、男女別に fast loosening 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。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いる。

## C. 研究結果

骨密度を測定した 8 部位すべてにおいて fast loser の頻度は女性で有意に高かった ( $\chi^2$  検定、 $p < 0.0001$ ) (図 1)。fast loser の頻度が高かったのは橈骨遠位端の D50 (男性 11.9%、女性 38.7%)、大腿骨ワード三角 (同 19.9%、36.0%) で、fast loser の頻度が低かったのは全身骨 (同 0.4%、6.1%) であった。性別や骨密度測定部位により年齢と fast loser 頻度との関係は異なっていた。男性では概ね 70 歳代で fast

looserが多かったが、D50、大腿骨ワード三角など、海綿骨の多い部位では40歳代のfast looserの頻度が上昇していた(図2)。一方女性ではほとんどの部位において50歳代でfast looserの頻度がもっとも高かった(図3)。NILS-ISA第1次調査における閉経年齢について検討したところ、女性全体での閉経年齢は $48.9 \pm 5.0$ 歳で、50代では81.0%の女性が閉経していた(図4)。

年齢、BMIを調整したロジスティック回帰分析の結果、D50骨密度のfast loosingに関連する遺伝子多型は男性ではCalcitonin receptor (C1377T)(オッズ比4.986、95%信頼区間1.700-14.626)など9種、女性ではAlpha Adducin (G460W)、(同1.664、1.178-2.351)など6種であった(表1)。

一方、大腿骨ワード三角骨密度のfast loosingに関連する遺伝子多型は男性ではLipopolysaccharide receptor CD14 (C-260 T)、Leptin receptor (Gln223 Arg)など4種、女性ではApoE1等9種であった(表2)。

fast loosingにかかわる遺伝子多型は骨密度測定部位や性によって必ずしも一致しなかったが、大腿骨ワード三角においてVEGF1のCC多型群ではCT/TT多型群に比して、fast loosingとなる危険性が男女ともに有意に低かった(男性;Odds比0.685、95%信頼区間0.485-0.967、女性:0.719、0.532-0.972)。

#### D. 考察

骨密度低下率が高いことは骨粗鬆症発症のリスクの一つと考えられる。骨密度のfast looserはD50、大腿骨ワード三角など海綿

骨の多い部位でより高頻度に認められた。

大腿骨頸部骨折の頻度が加齢とともに上昇するのに比して、橈骨遠位端骨折は、その年齢的ピークが50-60歳代にあると報告されているが、これはD50で認められたような海綿骨の早期骨密度低下と関連しているのかもしれない。

fast looserが多く認められる年代は男女で大きく異なっていた。女性では閉経周期には部位にかかわらずfast looserが高頻度に認められた。男性では女性ほど顕著な傾向は認められなかったが、大腿骨ワード三角、D50を除くすべての部位において70歳代でfast looserが多く、後期高齢期は骨粗鬆症発症のハイリスク期と考えられた。一方、海綿骨の多いD50、大腿骨ワードでは40歳代でfast looserの頻度が最も高かった。男性の骨粗鬆症の進展時期は、海綿骨優位の骨密度低下を示す中年期と全般的に骨密度が低下する高齢期といった、2相性を示す可能性があると考えられた。

次にfast looserの頻度が多かったD50と大腿骨ワード三角について、骨密度のfast loosingに関連する遺伝子多型を性別に、年齢、BMI(body mass index)を調整して検討したところ、いくつかの遺伝子多型がfast looserのリスクファクターである可能性が示された。しかし男女で共通して骨密度のfast loosingに関連した遺伝子多型は大腿骨ワード三角でのVEGF1のみであり、今後、一つ一つの遺伝子多型が骨密度代謝にどのような影響を与えるかを踏まえた慎重な検討が必要だと思われる。また今回の検討では栄養、運動、体格などの要因の影響を考慮していないこと、さらに本解析法は第1次調査と第3次調査の骨密度のデルタ

解析にあたり、データが不安定であることを十分考慮する必要があると思われた。

## E. 結論

地域在住中高年男女 1631 人について 4 年間の追跡調査結果をもとに、fast looser (年間骨密度低下率が 2%以上である者)の分布と、骨密度の fast loosening に関わる遺伝子多型を検討した。海綿骨では fast looser が多く、中年期から骨密度が低下すること、男性でも 70 歳代の男性では全般的に骨密度の低下が起りやすいことが明らかになった。また、126 候補遺伝子多型と骨密度 fast loosening との関連を検討したところ多くの遺伝子多型が fast loosening に関連しているという結果であったが、性、骨密度測定部位により結果は一定しなかった。

## F. 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 $\alpha$ 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)

## 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 12<sup>th</sup>, 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 30<sup>th</sup>, 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.

## **G. 知的財産権の出願・登録状況（予定 を含む）**

### **1.特許取得**

なし

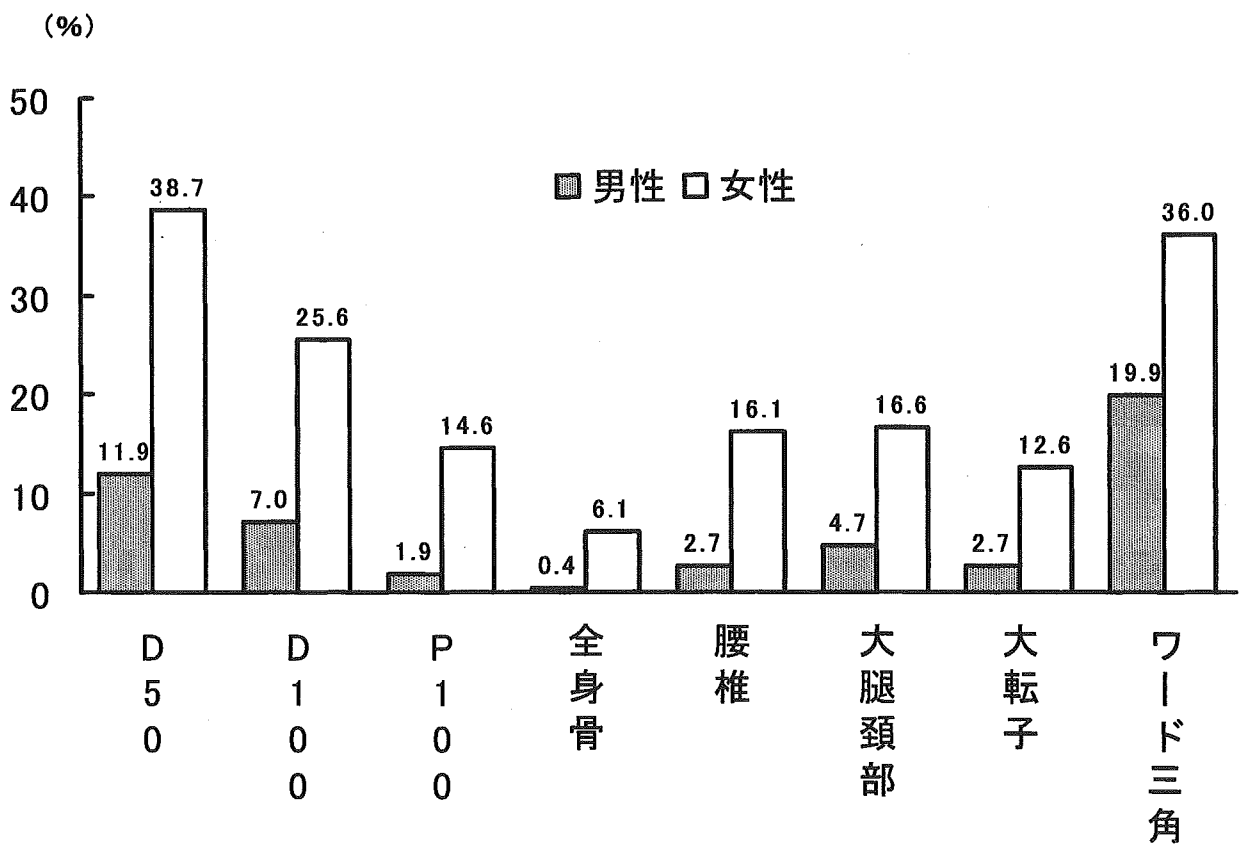
### **2.実用新案登録**

なし

### **3.その他**

なし

図 1. 骨密度 fast loser の部位別性別頻度



すべての部位で fast loser の頻度は女性で有意に高かった ( $p < 0.0001$ ,  $\chi^2$ 検定)。

図 2. 骨密度 fast loser の部位別年代別頻度 (男性)

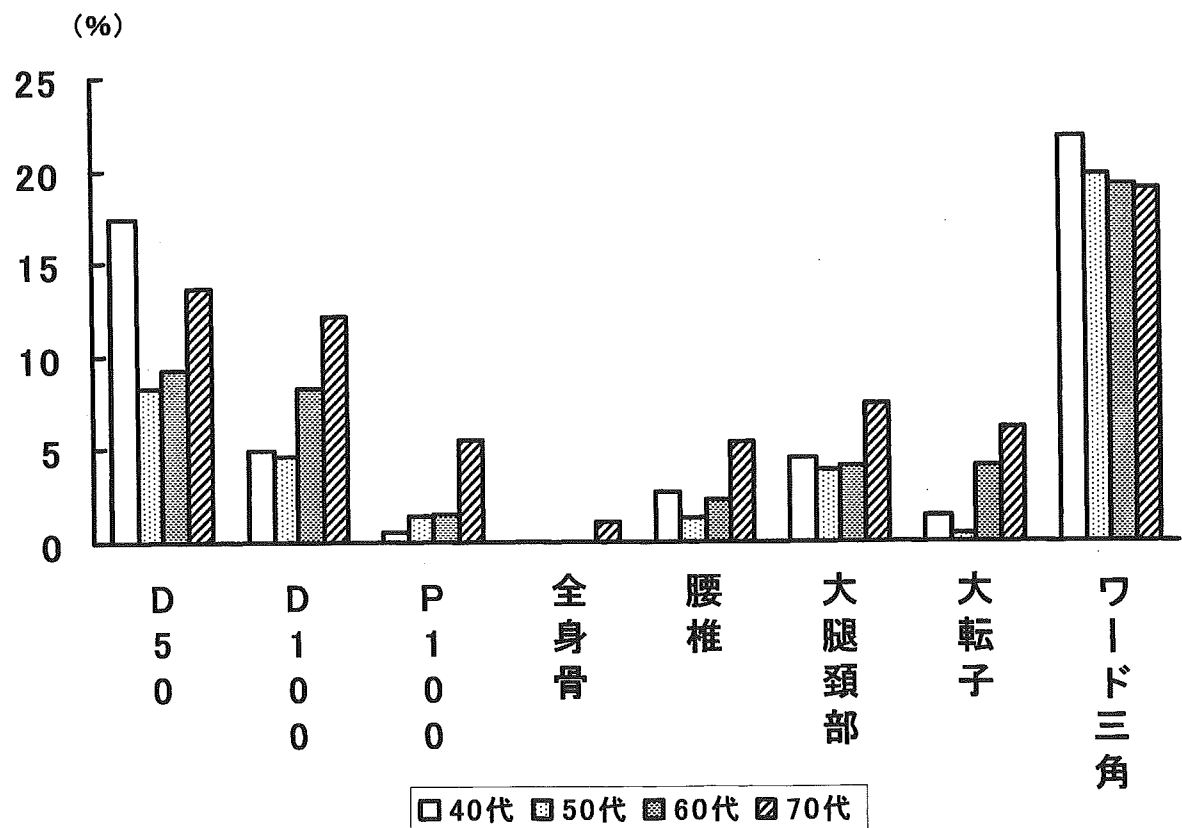




図 3. 骨密度 fast looser の部位別年代別頻度 (女性)

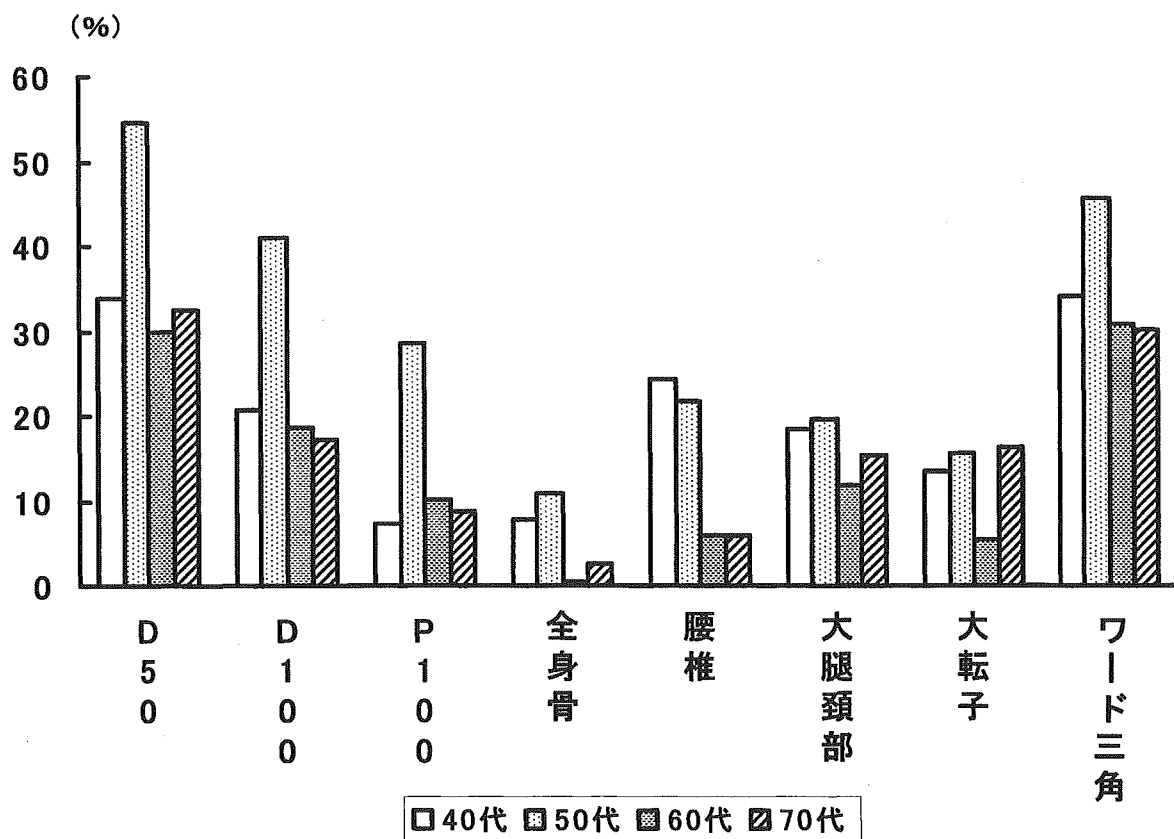


図4. NILS-LSA 第1次調査における年代別の閉経率・閉経年齢

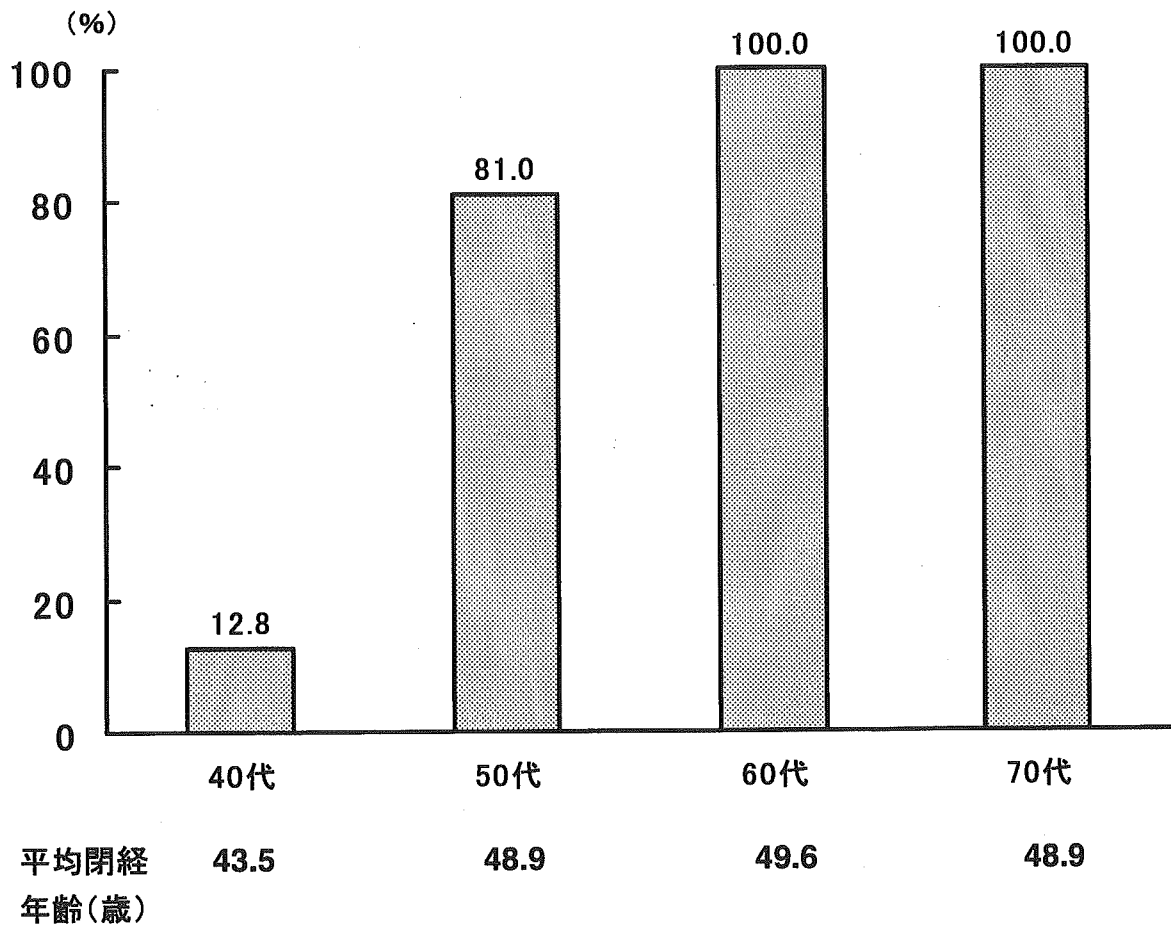


表 1. 橈骨遠位端 (D50) での骨密度 fast loosing 関連遺伝子多型

(年齢、BMI を調整したロジスティック回帰分析)

遺伝子多型	(0:1)	オッズ比	95%信頼区間	p値
<b>男 性</b>				
CAL	CC/CT TT	4.986	1.700 - 14.626	0.0034
APM3	CC CG/GG	1.469	1.053 - 2.049	0.0236
AGTR	AA AC/CC	0.557	0.332 - 0.935	0.0267
CCR	GG GA/AA	1.438	1.031 - 2.005	0.0323
PONA2	TT TA/AA	1.615	1.029 - 2.533	0.0371
GNB	CC CT/TT	1.502	1.017 - 2.218	0.0410
ADR	SS SL/LL	1.413	1.008 - 1.982	0.0451
PPARG3	CC CG/GG	0.708	0.503 - 0.997	0.0480
B2ADR	CC CG/GG	0.569	0.326 - 0.996	0.0482
<b>女 性</b>				
ADD1	TT/TG GG	1.664	1.178 - 2.351	0.0039
DAT	AA AG/GG	0.546	0.369 - 0.808	0.0025
AGN	CC CT/TT	1.424	1.049 - 1.934	0.0235
CCK2	AA AG/GG	1.422	1.064 - 1.901	0.0175
DLST2	CC CT/TT	0.729	0.546 - 0.972	0.0316
ESR2	AA AG/GG	1.393	1.022 - 1.897	0.0357

(ADR: CAG repeat<23:S, ≥23:L)

CAL: Calcitonin receptor (C1377T), APM3: Adiponectin (C-11377G), AGTR: Angiotensin II type I receptor (A1166C), CCR: Chemokine receptor 2 (G190A (Val64Ile)), PONA2: Paraoxonase-1 (Met55Leu), GNB: Guanine nucleotide-binding protein beta3 (C825T), ADR: Androgen receptor (CAG repeat), PPARG3: Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  3, B2ADR:  $\beta$  2 adrenergic receptor gene (Gln27Glu), ADD1: Alpha Adducin (G460W), DAT: Dopamine transporter AG (exon 9, 1215)AGN: Angiotensinogen (C235T), CCK2: Cholecystokinin 1 receptor (A-81G), DLST2: Dihydrolypoamide succinyltransferase (T19183C), ESR2: Estrogen Receptor  $\alpha$  (XX/xx)

表2. 大腿骨ワード三角での骨密度 fast loosing 関連遺伝子多型

(年齢、BMIを調整したロジスティック回帰分析)

遺伝子多型	(0:1)	オッズ比	95%信頼区間	p値
<b>男 性</b>				
CD14	TT TC/CC	0.588	0.418 - 0.827	0.0023
LEPR	GG GA/AA	0.571	0.379 - 0.861	0.0074
VEGF1	CC CT/TT	0.685	0.485 - 0.967	0.0315
NAD	CC/CT TT	10.549	1.087 - 102.382	0.0422
<b>女 性</b>				
APOE1	AA AT/TT	2.008	1.176 - 3.429	0.0107
PPARG3	CC CG/GG	2.109	1.158 - 3.842	0.0147
EDN1	GG GT/TT	1.439	1.073 - 1.928	0.0150
IL4R	AA AG/GG	1.463	1.066 - 2.010	0.0186
ALDH	GG GA/AA	0.724	0.541 - 0.970	0.0302
VEGF1	CC CT/TT	0.719	0.532 - 0.972	0.0319
S1BR	AA AT/TT	1.714	1.042 - 2.818	0.0337
HTR1B	GG GC/CC	1.391	1.004 - 1.927	0.0474
Mt15497	G A	0.288	0.083 - 0.995	0.0490

CD14: Lipopolysaccharide receptor CD14(C-260T)、LEPR: Leptin receptor(Gln223Arg)、VEGF1: Vascular endothelial growth factor (C936T)、NAD: NADH/NADPH p22phox(242C/T(His/Try))、APOE1: APOE1、PPARG3: Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  3 (C-681G)、EDN1: Endothelin-1(Lys198Asn)、IL4R: Interleukin 4 receptor (G1902A(Q576R))、ALDH: Acetaldehyde dehydrogenase 2 (Glu487Lys)、S1BR: Serotonin receptor 1B (HTR1B)(A-161T)、HTR1B: 5-HT1B(HTR1B)(G861C)、Mt15497: MT15497 (G/A)