

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤 富士子

平成19(2007)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 33

骨密度関連遺伝子多型群の縦断的多変量解析

下方 浩史 37

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 43

形態学的項目と骨粗鬆症発罹患との関係に影響を与える遺伝子多型の
網羅的検索 —横断的検討および縦断的検討—

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：縦断的検討

中村 美詠子 65

閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症に影響を与える背景要因の縦断的検討

—主効果および遺伝子多型との交互作用—

安藤 富士子 87

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

101

IV. 研究成果の刊行物・別刷

107

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

— 縦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研究所・老化に関する長期縦断疫学研究」の第1次調査から第3次調査に参加した閉経女性の4年間の縦断的データから、大腿骨頸部骨密度で判定した骨粗鬆症有病リスクを生活習慣・背景要因・遺伝的要因およびそれらの交互作用から推定する式を作成した。5種の遺伝子多型、体格指数(BMI)、カルシウム摂取量、握力、閉経年齢とそれらに関連する遺伝子多型の交互作用、年齢から構成される推定式が完成した。また新規に22種の遺伝子多型について骨密度との関連を解析し、6遺伝子多型について骨密度との有意な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 客員研究員)

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研究所で1997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研究」での約2300人の詳細な骨粗鬆症関連要因の6年間のデータベースと約180種の候補関連遺

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

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。

本年度は特に縦断的解析に重点をおき、①閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症の遺伝的・後天的リスクファクターを抽出すること、②閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症有病確率推定アルゴリズムを作成することを目的とした。また、③新規遺伝子多型 22 種について骨密度との関連を横断的に検討した。

B. 研究方法

1. 対象

閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症の後天的リスクファクターの抽出ならびに骨粗鬆症有病確率推定式の作成には「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第1次調査に参加した閉経後女性 826 人のうち、骨粗鬆症の治療を受けておらず、本研究の対象遺伝子が同定された 813 人(平均年齢 63.9 ± 8.6 歳)を対象とした。第1次、第2次、第3次調査参加の延べ人数は 1981 人(63.5 ± 8.7 歳)である。

新規遺伝子多型と骨密度との関連解析には第1次調査参加者 2267 人の中で骨密度および遺伝子多型データがすべてそろっている者を対象とした。

(付)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。

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/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(g/cm^2)を測定した。

閉経女性の大腿骨頸部骨粗鬆症は右大腿骨頸部骨密度が 20 歳から 44 歳の平均値(YAM: Young Adult Mean)の 70% ($534.455\text{mg}/\text{cm}^2$)未満である場合を骨粗鬆症と定義した。

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 22 種の遺伝子多型を解析した。本研究の解析時までには 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 168 種となり(表1)、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 151 種について閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症との関連解析を行った。

また新規遺伝子多型 22 種について骨密度との関連を性別、閉経の有無別に横断的に検討した。

4. 生活習慣・背景要因

第1次、第2次、第3次調査のデータから骨粗鬆症に関連すると考えられる運動・体力、栄養、体格・体型、ならびにその他の背景要因をすべて選び出した。詳細は各分担研究者の報告書ならびに <http://www.nils>.

go.jp/index-e.html に掲載の NLS-LSA Monograph を参考にされたい。

5. 解析方法

(1) 閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症/骨密度低下に関連する生活習慣・背景要因の同定 (図 1)

NLS-LSA で測定されている運動・体力 (担当; 新野、小坂井)、栄養 (中村、今井)、体格・体型 (大藏、北村)、ならびにその他の背景要因 (安藤) から、閉経女性大腿骨頸部骨密度/骨粗鬆症に関連する要因を担当分野ごとに網羅的に検索した (結果については各分担報告書参照)。有意となった項目から、地域や健診で測定可能な、代表的要因を抽出した。

(2) 閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症有病確率推定アルゴリズムの作成 (図 1)

担当分野ごとに (1) で抽出された、代表的な骨粗鬆症関連要因との交互作用を示す遺伝子多型を 151 種の遺伝子多型から網羅的に検索した。各分野で複数の遺伝子多型が抽出されたので、次にそれぞれの担当分野ごとに、有意であった遺伝子多型群と後天的要因の交互作用項をすべて含んだ多変量解析式を用いて漸減法にて交互作用が有意な遺伝子多型を絞り込んだ。

151 種の遺伝子多型の主効果についても同様にまず、個別の遺伝子多型について閉経女性大腿骨頸部骨密度/骨粗鬆症との関連を網羅的に検索し、有意であった遺伝子多型をすべて投入した多変量解析式を用いて漸減法で主効果が有意な遺伝子多型を絞り込んだ (下方)。

さらに、絞り込まれた遺伝子多型および後天的要因の主効果、ならびに後天的要因と遺伝子多型の交互作用をすべて含んだ多

変量解析式を用いて漸減法により最終的に「生活習慣要因、遺伝子多型、生活習慣要因と遺伝子多型の交互作用項からなる、閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症有病推定式」を作成した (安藤)。

(1)、(2) の解析にはすべて SAS8.2 を用い、体格・体型の分析では年齢を調整、それ以外の分析では年齢と BMI を調整した混合モデル (Mixed Effect Model; 骨密度に対して) または一般化線形式 (Generalized Estimating Equation; 骨粗鬆症に対して) を解析に用いた。

(3) 骨粗鬆症関連遺伝子多型の検討 (山田)

新規候補遺伝子多型 22 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。解析には SAS 8.2 の一般線型モデルを用いた。

(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. 閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症有病確率推定アルゴリズムの作成 (図 1)

閉経女性大腿骨頸部骨密度/骨粗鬆症に関連する後天的要因として握力、カルシウム摂取、BMI、閉経年齢が抽出された。遺伝

子多型としては6種の遺伝子多型が抽出された。これらの遺伝子多型群と後天的要因、後天的要因との交互作用を示す遺伝子多型群ならびに年齢を投入した一般化線形式 (Generalized Estimating Equation) 解析の結果、年齢、BMIと5種の遺伝子多型 (IGF2R2、ADR、CX37、ESR2、IL6) の主効果、握力とPAPAH、ESR2との交互作用、BMIとIL6との交互作用、カルシウム摂取とIL1 β との交互作用、閉経年齢とIGF2R2との交互作用が閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症有病の有無と有意に関係していた(表2)。

骨粗鬆症有病のOdds比は年齢が10歳上昇する毎に5.3倍となり、ADR、CX37では遺伝子多型によって2~2.5倍有病リスクが異なった。

主効果、交互作用の双方を示した遺伝子多型について、後天的要因との交互作用を含めたOdds比を求めた結果、たとえば、IL6ではBMIが26kg/m²の場合には骨粗鬆症有病リスクに遺伝子多型による有意差は認められなかったが、BMIが18kg/m²の場合には、遺伝子多型によってリスクが約9.5倍異なっていた(表3、図2)。ESR2ではAA/GGの場合、握力による骨粗鬆症有病リスクの差は認められなかったが、GGでは握力が26kgの場合にはAA/GGと同程度、18kgの場合にはリスクは約9倍となった(表3、図3)。閉経年齢との交互作用を示したIGF2R2では閉経年齢が55歳の場合には遺伝子多型による骨粗鬆症リスクに差は認められなかったが、50歳では約1.8倍、45歳では3.2倍、40歳では5.8倍と早期閉経者で遺伝子多型によるリスクの差が顕著であった。

2. 骨粗鬆症関連遺伝子多型の検討

検討した22種の遺伝子多型の中で、adipocyte-derived leucine aminopeptidase 遺伝子 A \rightarrow G (Lys528Arg) 多型と procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 遺伝子 G \rightarrow A (Ala99Thr) 多型は閉経前女性の骨密度、intercellular adhesion molecule 1 遺伝子 A \rightarrow G (Lys469Glu) 多型と lipase, hepatic 遺伝子 -514C \rightarrow T 多型は閉経後女性の骨密度、cannabinoid receptor 2 遺伝子 A \rightarrow G 多型 (rs2501431) は閉経前および閉経後女性の骨密度、gap junction protein, alpha-4 遺伝子 1019C \rightarrow T (Pro319Ser) 多型は男性の骨密度と有意な関連を示した。その中でも、ICAM1 多型と CNR2 多型は女性の閉経後骨粗鬆症、GJA4 多型は男性の骨粗鬆症に関連することが示唆された。

D. 考察

遺伝的要因、生活習慣・背景要因とその交互作用の影響について、本年度は対象を閉経女性の大腿骨頸部骨密度/骨粗鬆症に絞って検討した。

運動、栄養、体型・体格、その他の背景要因、遺伝子多型を各班員が分担し、班全体で統一された解析法を用いて、骨粗鬆症に関連する代表的な後天的要因と遺伝子多型、ならびにその交互作用を検討し、その集大成として一つの骨粗鬆症有病リスク推定式を構築した。

非常に興味深いことに、骨粗鬆症に主効果を持つことが判明した遺伝子多型と、それとは独立して解析した握力、BMI、閉経年齢と交互作用を示す遺伝子多型が一致していた。このことは解析の確からしさを示唆するとともに、IGF2R2、ESR2、IL6が早期閉経や、

筋力低下、痩せが存在する場合に、より大きなリスクファクターになる可能性を示唆するものである。

一方、骨密度との関連を本年度検討した22遺伝子多型のうち6種の遺伝子多型が有意な関連を示した。

NILS-LSAではすでに多く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。

E. 結論

「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究」の第1次・第2次・第3次調査データを用いた縦断解析により、閉経女性の大腿骨頸部骨粗鬆症有病リスク推定式を構築した。また、あらたに6種の骨密度関連遺伝子多型を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamada Y, Ando F, 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.

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: cross-sectional and longitudinal analysis in a Japanese large cohort. *Atherosclerosis* 185(1); 183-199, 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.

Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perilipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals *Int J Mol Med* 18(1), 119-127, 2006.

Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y, Nishita Y: Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 6(2):136-141, 2006.

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 12(1):180-184, 2006.

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 12(1):188-191, 2006.

Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Shumokata H, Ando F, Taguchi S:Association of SH-2 containing Inositol 5'-phosphatase 2 gene polymorphisms and hyperglycemia. *Pancreas*. 33:63-67,2006.

Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) *J. Epidemiol*, 16,249-260,2006

Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata H: Age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 55(Suppl), S227-230, 2006.

Okura T, Rankinen T, Gagnon J, Lussier-Cacan S, Davignon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Effect of regular exercise on homocysteine concentrations: the HERITAGE Family Study. *European Journal of Applied Physiology* 98:394-401, 2006.

Shigematsu R, Okura T. A novel exercise for improving lower-extremity functional fitness in the elderly. *Aging Clinical and Experimental Research* 18:242-248, 2006.

Shigematsu R, Okura T, Kumagai S, Hiyama T, Amagai H, Tanaka K. Cutoff and target values for intra-abdominal fat area for prevention of metabolic disorders in pre- and post-menopausal obese women before and after weight reduction. *Circulation Journal* 70:110-114, 2006.

田中喜代次, 林容市, 中田由夫, 大藏倫博. メタボリックシンドローム診断における運動療法の基本コンセプト. *日本臨床*. 64:574-579, 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*. 12:47-53, 2006.

鈴木恵美, 大藏倫博, 中田由夫, 大河原一憲, 片山靖富, 沼尾成晴, 田中喜代. 食行動意識が肥満男性の活力年齢および減量効果に及ぼす影響. *肥満研究*. 12:112-118, 2006.

片山靖富, 中田由夫, 大河原一憲, 沼尾成晴, 松尾知明, 大藏倫博, 田中喜代次. 食事制限と運動の実践による血清脂質の変化が血液流動性に及ぼす影響—減量前後の変化に着目して. *肥満研究*. 12:225-233, 2006.

下方浩史:高齢者の生活習慣はどこまで是正すべきか. 日本老年医学会雑誌 43(4):462-464, 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, 2006, pp10-18

新野直明、福川康之. 転倒予防. 総合リハビリテーション, 34:1035-1039, 2006.

安藤富士子:高齢者の看護・介護. 老年学テキスト. 飯島節、鳥羽研二編集. p 225-234, 南江堂. 東京, 2006.

安藤富士子、中村美詠子:骨と栄養. アクティブシニア社会の食品開発指針(津志田藤二郎、高城孝助、小久保貞之、横山理雄編集)、Science Forum.(東京)p128-137, 2006.

小坂井留美、下方浩史:スポーツと長寿. Advances in Aging and Health Research 2006 健康長寿と運動. 長寿科学健康財団. 愛知, 7-13, 2006.

竹村真里枝、松井康素、原田敦 安藤富士子、下方浩史:地域在住中高者年の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測. Osteoporosis Japan. 15(1):28-32, 2007.

安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史:一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討. 日本未病システム学会誌. (in press)

下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博:加齢とメタボリックシンドローム—年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性—. 日本未病システム学会誌. (in press)

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. Intern J Obes (in press).

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. Atherosclerosis (in press).

Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. Int J Mol Med (in press).

Itsuko Kitamura, Fujiko Ando, Michiko Koda, Tomohiro Okura, and Hiroshi Shimokata :Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor α gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. Bone (in press).

Yoshiji Yamada, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata: Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in

community-dwelling Japanese women and men. *Int J Mol Med* (in press)

安藤富士子:「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」～老化・老年病の発症・進行・予防方策を明らかにするために～. 果樹試験研究推進協議会会誌. (in press)

Yoshiji Yamada. Genomics of osteoporosis and related phenotypes. *Genomics and Clinical Medicine*, Dhavendra Kumar, editor, Oxford University Press, New York (in press).

Yoshiji Yamada, Sahoko Ichihara, Masaharu Takemura. Human functional genomics and proteomics. *Genomics and Clinical Medicine*, Dhavendra Kumar, editor, Oxford University Press, New York (in press)

Itho Z, Harada A, Matsui Y, Takemura M, Wakao N, Suzuki T, Nihashi S, Kawatsu S, Shimokata H, Ishiguro N. Can you diagnose for vertebral fracture correctly in plain X-ray? *Osteoporos Int* (in press).

下方浩史:食生活と長寿. 日本老年医学会雑誌、(in press).

下方浩史:老化および老年病の疫学的研究. *Geriatric Medicine*. 45(1):13-17, 2007.

下方浩史:第8章 栄養疫学. ウエルネス栄養疫学改訂第7版(沖増 哲編), 医歯薬出版、東京 (印刷中).

2. 学会発表

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.

Kozakai R, Kitamura I, Koda M, Doyo W, Ando F, Shimokata H: The relationship between body composition and physical activity in Japanese middle-aged and elderly. Sixth International Conference on Dietary Assessment Methods. Copenhagen, April 27-29, 2006.

Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Nutrient assessment of dietary supplement and medicine (prescription and non-prescription), The sixth international conference on dietary assessment methods. Copenhagen, Denmark, April 29, 2006.

Ando F, Kitamura I, Kozakai R, Imai T, Shimokata H: Impact of Obesity-related Factors on Urinary Incontinence in the Middle-aged and Elderly Women. The 6th International Conference on Dietary Assessment Methods. Copenhagen, Denmark, April 29, 2006.

加藤仁志, 島田裕之, 入山渉, 新野直明, 大淵修一, 鈴木隆雄: デイサービス利用高齢者に対するスクワットマシントレーニングの効果—無作為化比較対照試験—. 第 41 回日本理学療法学会大会, 群馬県前橋市, 2006 年 5 月

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身体活動量との関連. 第 48 回日本老年医学会総会. 金沢. 2006 年 6 月 8 日.

北村伊都子, 小坂井留美, 甲田道子, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年者の身体組成とサルコペニアの分布についての横断的検討. 第 48 回日本老年医学会総会. 金沢. 2006 年 6 月 7 日.

中村美詠子, 安藤富士子, 下方浩史: 栄養と骨密度との関連に及ぼす Interleukin-6 遺

伝子多型の影響. 第 48 回日本老年医学会総会. 金沢. 2006 年 6 月 8 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両脚支持時間と床反力ピーク値との関連. 第 48 回日本老年医学会総会. 金沢. 2006 年 6 月 9 日.

松井康素, 竹村真理枝, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断的研究-(2)-骨塩量、計測面積変化の分けての解析. 第 24 回日本骨代謝学会学術集会、東京、2006 年 7 月 8 日.

竹村真理枝, 松井康素, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断的研究-(1)-. 第 24 回日本骨代謝学会学術集会、東京、2006 年 7 月 6 日. ポスター賞受賞

葛谷雅文, 安藤富士子, 井口昭久, 下方浩史: メタボリックシンドローム発症率の加齢変化ならびに過去 16 年間の発症率の動向: -10 万人の 16 年間の縦断的解析結果から-. シンポジウム 3. メタボリックシンドローム: 診療基準から 1 年を経過して. 第 38 回日本動脈硬化学会総会、東京、2006 年 7 月 13 日.

Kitamura I, Koda M, Ando F, Shimokata H: Associations of serum testosterone with obesity and insulin resistance in the middle-aged and elderly Japanese men. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

Koda M, Kitamura I, Imai M, Ando F, Shimokata H, Miyasaka K, Funakoshi A: The polymorphisms in cholecystokinin 1 receptor was associated with midlife weight gain in women. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

竹村真理枝, 松井康素, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断研究(6年間). 第17回日本老年医学会東海地方会, 愛知, 2006年9月9日.

西田裕紀子, 新野直明, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高齢者の転倒恐怖感とQuality of lifeに関する疫学研究. 転倒予防医学研究会第3回研究集会, 東京, 2006年10月1日.

竹村真里枝, 松井康素, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断研究一(1). 第24回骨代謝学会, 東京, 7月6日, 2006 (優秀ポスター賞).

竹村真里枝, 松井康素, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住中高年者の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測. 第8回骨粗鬆症学会, 東京, 10月13日, 2006 (学術奨励賞).

松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史: 血清脂質と骨密度との関係の検討. 第8回日本骨粗鬆症学会, 東京, 2006年10月13日

植木 章三, 新野直明, 他: 地域高齢者の要介護状態発生の予測的妥当性に基づく長座位立ち上がり時間の判定基準. 第65回日本公衆衛生学会総会, 10月, 富山, 2006

加藤仁志, 島田裕之, 大淵修一, 古名丈人, 新野直明, 鈴木隆雄:

デイサービス利用高齢者に対するスクワットマシントレーニングの効果. 第65回日本公衆衛生学会総会, 富山県富山市, 2006年10月

福川康之, 新野直明, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 運動介入プログラムの実践による地域高齢者の転倒予防と心身機能の維持に関する研究. 日本心理学会第70回大会, 福岡, 2006年11月3日.

安藤富士子, 北村伊都子, 甲田道子, 大藏倫博, 下方浩史: 一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討. 第13回日本未病システム学会学術集会. 東京, 2006年12月3日

下方浩史, 安藤富士子, 北村伊都子, 甲田道子, 大藏倫博: 加齢とメタボリックシンドローム一年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性一. 第13回日本未病システム学会学術集会. 東京, 2006年12月3日

小坂井留美, 北村伊都子, 道用亘, 金興烈, 甲田道子, 安藤富士子, 下方浩史(疫学研究部) 中高年者における加齢に伴う筋力低

下と筋量および脂肪量との関連— Sarcopenia 指標の作成に向けた基礎的検討 II—. 第 17 回日本疫学会. 2007 年 1 月 26 日.

道用亘、金興烈、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部)地域在住中高年者における歩行中の両脚支持時間と歩幅との関連. 第 17 回日本疫学会. 広島、2007 年 1 月 27 日.

大藏倫博、中田由夫、堀田紀久子、田中喜代次. メタボリックシンドロームを呈する肥満者の減量効果と肥満関連遺伝子多型との関連～オーダーメイド減量プログラムの開発に向けて～. 「新たな身体運動科学の創生 健康・スポーツ科学研究の推進」COE シンポジウム, 東京, 2006.11.

中田由夫、大藏倫博、堀田紀久子、田中喜代次. 肥満遺伝子と身体情報を用いた減量効果および運動効果の予測. 「新たな身体運動科学の創生 健康・スポーツ科学研究の推進」COE シンポジウム, 東京, 2006.11.

大藏倫博、中田由夫、大河原一憲、片山靖富、沼尾成晴、松尾知明、田中喜代次. 減量指導による体重及び腹囲の減少とメタボリックシンドローム改善との関係: The SMART Study. 第 27 回日本肥満学会, 神戸, 2006.10.

中田由夫、大藏倫博、松尾知明、片山靖富、沼尾成晴、大河原一憲、田中喜代次. メタボリックシンドローム改善に求められる条件と

は?: The SMART Study. 第 27 回日本肥満学会, 神戸, 2006.10.

大河原一憲、田中喜代次、中塘二三生、片山靖富、沼尾成晴、松尾知明、大藏倫博、中田由夫. 減量期および減量終了後 10 ヶ月経過時の体組成変動に対する生体電気抵抗法の妥当性. 第 27 回日本肥満学会, 神戸, 2006.10.

松尾知明、大藏倫博、中田由夫、田中喜代次. 減量介入前の情報(体格, 食事摂取量, 身体活動量)で体重減少量をどの程度予測できるか: The SMART Study. 第 61 回日本体力医学会, 神戸, 2006.9.

片山靖富、中田由夫、松尾知明、沼尾成晴、大河原一憲、大藏倫博、田中喜代次. 運動と食事による減量介入中の身体活動量と冠危険因子の変化. 第 61 回日本体力医学会, 神戸, 2006.9.

野又康博、中田由夫、大河原一憲、沼尾成晴、片山成晴、松尾知明、大藏倫博、田中喜代次. 体重減量が血清脂質画分に与える影響と炎症の関連性について. 第 61 回日本体力医学会, 神戸, 2006.9.

奥野純子、戸村成男、柳久子、藪下典子、大藏倫博、田中喜代次. 初回の運動教室参加者と非参加者の 6 ヶ月目調査の非参加状況とビタミン D との関連. 第 65 回日本公衆衛生学会, 富山, 2006.10.

重松良祐、大藏倫博、北角俊. つまづき後の転倒を防止するスクエアステップの効果と

自主活動としての継続性. 第 65 回日本公衆衛生学会, 富山, 2006.10.

藪下典子, 田中喜代次, 大藏倫博, 小澤多賀子, 斉藤あゆ美, 奥野純子, 戸村成男. 新予防給付サービスにおける運動器の機能向上を目的とした体力づくり教室の有効性. 日本プライマリケア学会, 愛知, 2006. 5.

田中喜代次, 藪下典子, 林容市, 坂井智明, 中田由夫, 大藏倫博, 竹田正樹, 檜山輝男. 循環器系疾患による死亡者と生存者における活力度の比較. 第 24 回臨床運動療法研究会, 大阪, 2006. 4.

新村由恵, 田中喜代次, 大藏倫博, 小澤多賀子, 藪下典子, 斉藤あゆ美, 奥野純子, 戸村成男. 転倒予防に重点を置いた運動教室が転倒発生頻度に及ぼす効果の検証. 第 24 回臨床運動療法研究会, 大阪, 2006. 4.

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. ボディコンポジションと代謝研究会, 東京, 2006. 1.

Tomura S, Yanagi H, Tanaka K, Okura T, Yabushita N, Okuno J. The Association between Vitamin D Levels and Functional Capacity of Daily Living among Japanese Frail Elderly. The 28th ASBMR Annual Meeting, Pennsylvania USA, 2006. 9.

Tanaka K, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Yabusita T, Okura T. Effects

of weight reduction on vital age of obese women -diet vs. diet and exercise-: The SMART Study. The 10th International Congress on Obesity. Sydney Australia, 2006. 9.

Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K. Effect of aerobic exercise training on metabolic syndrome in response to weight reduction: The SMART Study. The 10th International Congress on Obesity. Sydney Australia, 2006. 9.

Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Okura T, Tanaka K. Effect of Leisure-Time Exercise after Weight Reduction on Maintenance of Weight and CHD Risk Factors: The SMART Study. The 10th International Congress on Obesity. Sydney Australia, 2006. 9.

Numao S, Hayashi Y, Katayama Y, Matsuo T, Shimura Y, Ohkawara K, Nakata Y, Okura T, Tanaka K. Gender differences in fat kinetics and substrate utilization during endurance exercise in obese subjects. The 10th international congress on obesity. Sydney Australia, 2006. 9.

Ohkawara K, Nakadomo F, Nakata Y, Numao S, Katayama Y, Okura T, Tanaka S, Tanaka K. Regional Fat Mass Changes During Weight-loss Intervention in Japanese Men. The 10th international congress on obesity. Sydney Australia,

2006. 9.

Katayama Y, Tanaka K, Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Matsuo T, Okubo H, Nakagaichi M. Serum lipid changes do not influence blood fluidity during a weight-loss intervention in obese Japanese women: The SMART Study. The 10th international congress on obesity. Sydney Australia, 2006. 9.

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研究所疫学研究部予防疫学研究室長）

今井具子（同 栄養疫学研究室長）

北村伊都子（同 流動研究員）

金興烈（同 外来研究員/長寿科学財団リサーチレジデント）

道用亘（同 研究生）

表1. 生活習慣・背景要因との交互作用を検討した遺伝子多型

	遺伝子多型	略号
1	Mt5178(C/A)	MT5178
2	Dihydrolipoamide succinyltransferase (A19117G)	DLST1
3	Dihydrolipoamide succinyltransferase (T19183C)	DLST2
4	Angiotensin converting enzyme (D/I)	ACE
5	α 1 adrenoceptor (Arg347Cys)	A1ADR
6	Cholecystokinin 1 receptor (G-128T)	CCK1
7	Cholecystokinin 1 receptor (A-81G)	CCK2
8,9	Apoprotein E (E2/E/E4)	APOE4
10	β 3 adrenoceptor (Trp64Arg)	B3ADR
11	Acetaldehyde dehydrogenase 2 (E/K)	ALDH
12	Platelet-activating factor acetylhydrolase (G994T (Val279Phe))	PAFAH
13	Transforming growth factor- β 1 (T29C)	TGF1
14	24kDa protein of complex I (Ala29Val)	PRC
15	CYP2D6 (GA)	CYP2D6
16	Angiotensin II type I receptor (G-2228A)	AGTR1-1
17	Angiotensin II type I receptor (C-1424G)	AGTR1-2
18	Angiotensin II type I receptor (A1166C)	AGTR
19	Vitamin D receptor (T2C)	VDR1
20	Peroxisome proliferator-activated receptor γ (Pro12Ala)	PAR
21	Tumor necrosis factor α (C-863A)	TNF
22	Nitric Oxide Synthase3 (ID)	NOSID
23	Calpain10(G-43A)	CP10
24	Osteocalcin(C298T)	OST
25	Glycogen Synthase(M418V)	GS
26	Dopamins transporter AG(exon 9, 1215)	DAT
27	Amylin(S20G)	AMY
28	Angiotensinogen (C235T)	AGN
29	Apolipoprotein E (A-491T)	APOE1
30	Guanine nucleotide-binding protein beta3 (C825T)	GNB
31	Interleukin-1 α (C-889T)	IL1A
32	Monoamine oxidaseB [GA (intron13/exon14)]	MAOB
33	Methylentetrahydrofolate Redutase (C677T)	MTH
34	Nitric Oxide Synthase3 (G894T)	NOS3
35	NADH/NADPH p22phox(242C/T(His/Try))	NAD
36	Transforming growth factor- β 1 (C-509T)	TGF2
37	β 2adrenergic receptor gene (Gln27Glu)	B2ADR
38	MT15497 (G/A)	MT15497
39	Transferin (Pro570Ser)	TF1
40	Estrogen Receptor α (PP/pp)	ESR1
41	Estrogen Receptor α (XX/xx)	ESR2
42	Interleukin-6(C-634G)	IL6
43	Paraoxonase-1 (Gln192Arg)	PONA1
44	Paraoxonase-1 (Met55Leu)	PONA2
45	Calcitonin receptor (C1377T)	CAL
46	Uncoupling protein 1 (A-3826G)	UCP1
47	Chemokine receptor 2 (G190A (Val64Ile))	CCR
48	Matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607)	MMP1

49	Vascular endothelial growth factor (C936T)	VEGF1
50	Interleukin-10 (A-592C)	IL10
51	β -Fibrinogen(G-455A)	FGB
52	Cholesteryl ester transfer protein A1324G(Asp442Gly)	CETP
53	Melanocortin-4 receptor(MC-4) AG(Ile103Val)	MC4
54	Paraoxonase-2 (Ser311Cys)	PON2
55	Dopamine receptor D2 CG(Ser311Cys)	DRD2
56	TOM40 polymorphism SNP988 T5328C	TOM40
57	Catechol-o-methyltransferase(GA(Val158Met))	COMT
58	CYP2D6_3 (1base-ID)	CYP2D6_3
59	Coagulation FactorXIII A-subunit	CF13
60	MT15524 (A/G)	MT15524
61	Interleukin-1 β (C-511T)	IL1B
62	CYP2D6 (G1934A)	CYP2D6-4
63	Vascular endothelial growth factor(G405C)	VEGF2
64	Leptin(A19G)	LEP
65	Angiotensin II type2 receptor (C3123A)	AGTR5
66	Uncoupling protein 2 (CT(Ala55Val))	UCP2
67	Stromelysin promoter (5A/6A at -1612)	MMP3
68	Adiponectin (G276T)	APM1
69	Alcohol dehydrogenase 2 (G214A)	ADH
70	Alpha Adducin (G460W)	ADD1
71	Collagen type1(G-1997T)	COL
72	Matrix metalloproteinase-12(A-82G)	MMP12
73	Osteoprotegerin (T245G)	OPG1
74	Vitamin D receptor (A-3731G)	VDR2
75	ATP-binding cassette,sub-family A (rs2230806)	ABCA
76	Osteoprotegerin (T-223C)	OPG2
77	Serotonin receptor 2A (T102C)	S2AR
78	Plasminogen activator inhibitor 1(4G/5G)	PAI
79	Intestinal fatty acid-binding protein(Ala54Thr)	FABP2
80	Insulin-like growth factor II receptor A6206G(Asn2020Ser)	IGF2R
81	AF007153(unknown cDNA:rs1595066)	AF7153
82	Superoxide dismutase 2 Val-9Ala	SOD2
83	Calcium-sensing receptor (Arg990Gly)	CASR
84	Leptin receptor(Gln223Arg)	LEPR
85	Tau H1(G541A(Asp285Asn))	TAUH1
86	Dopamine D4 Receptor (C-521T)	DRD4
87	Vascular endothelial Growth factor(VEGF)(C-2578A)	VEGF3
88	Serotonin receptor 1B(HTR1B)(A-161T)	S1BR
89	Mitochondria C8794T(His90Tyr)	MT8794
90	Mitochondria 6253 (T/C)	MT6253
91	Matrix metalloproteinase-9(C-1562T)	MMP9
92	MT12811 (T/C)	MT12811
93	MT13928 (G/C)	MT13928
94	Vascular endothelial Growth factor(G-1154A)	VEGF4
95	SH2-containing inositol phosphatase(G-157A)	SHIP2
96	SH2-Containing inositol 5-phosphatase2(SHIP2)(C(+121)T)	SHIP21
97	β 2 bradykinin receptor (-58T/C)	BDKRB2

98	Endothelin-1(Lys198Asn)	EDN1
99	Lipopolysaccharide receptor CD14(C-260T)	CD14
100	Werner helicase(WRN)(c.4330TC(1367Cys/Arg))	WRN
101	Apoprotein A1(G-75A)	APOA1
102	Steroid 5 α -reductase type II (V89L)	SRD5A
103	Klotho(G-395A)	KLOT
104	Insulin-like growth factor 2 receptor(A5002G(Arg1619Gly))	IGF2R2
105	Adiponectin(C-11377G)	APM3
106	Atrial natriuretic peptide(NPPA)(C-664G)	ANP2
107	Insulin receptor substrate-1(G3494A(Gly972Arg))	IRS1
108	Dopamine receptor D2(A1/A2 Taq I A)	DRD2a
109	Glucocorticoid receptor(GR)(Asn363Ser)	GR1
110	Androgen receptor (CAG repeat)	ADR
111	Estrogen receptor- α (T-1989G)	ESRA3
112	Microsomal triglyceride transfer protein (G-493T)	MTP1
113	Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 (G A(Gly482Ser))	PGC1
114	LPL (Ser447Ter)	LPL
115	Preproghrelin (Leu72Met)	Ghrelin
116	Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 3 (C-681G)	PPARG3
117	Receptor of advanced glycation end products(AGER)(1704G/T)	RAGE1
118	Receptor of advanced glycation end products(AGER)(2184A/G)	RAGE2
119	Gamma-subunit of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel (SCNN1G)(G-173A)	SCNN1G
120	5-HT1B(HTR1B)(G861C)	HTR1B
121	VLDL receptor (triplet repeat)	VLDLR
122	Interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (T587C(F196S))	IRAK1
123	Low density lipoprotein receptor-related protein 5 (G2047A(V667M))	LRP5
124	Cytochrome P450,family 17, subfamily A,polypeptide 1 (T-34C)	CYP17
125	Interleukin 4 receptor (G1902A(Q576R))	IL4R
126	Reversion-induced LIM (T-333C)	RIL
127	Aromatase cytochrome P-450 gene (TTTArepeat in intron4)	CYP19
128	Cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide(A1475G)	CART
129	Tryptophan hydroxylase (C218A)	TPH
130	Apolipoprotein C-III (C1100T)	APOC3
131	Glycoprotein I β (C1018(Thr145Met))	GP1BA
132	Glycoprotein I α (A1648G(Lys505Glu))	G1A3
133	Forkhead box C2 (C-512T)	FOXC2
134	Serotonin transporter (repeat)	HTTLPR
135	Protein tyrosine kinase fyn (T137346C)	FYN
136	Muscarinic cholinergic 2 receptor (A1890T)	CHRM2
137	Lamins A and C (T1908C)	LMNA
138	Pro-opiomelanocortin (C8246T)	POMC
139	Bone morphogenetic protein 4 (C6007T)	BMP4
140	Gonadotropin-releasing hormone 1(G/C(Try16Ser))	GNRH1
141	T-cell immune regulator 1 (G-1102A)	TCIRG1
142	Perilipin (C1243T)	PLIN
143	Alkaline phosphatase,liver/bone/kidney (T787C(Tyr246His))	ALPL
144	Vitamin D binding protein (group-specific component)(T1296G(Asp432Glu))	VDBP
145	Glutaminy-peptide cyclotransferase(C160T(Arg54Trp))	QPCT
146	Glycoprotein III α (T1565C(Leu33Pro))	GP3A

147	Growth hormone 1 (A15157G)	GH1
148	Sclerosteosis (-1396(GGA)I/D)	SOST
149	Bone morphogenetic protein 2 (Ser37Ala)	BMP2
150	Phosphodiesterase 4D (A/T)	PDE4D
151	Osteoclast-associated receptor(A-2322G)	OSCAR
152	Collagen, type I , alpha 2 ((GT)n)	COL1A2
153	rs7566605 (G/C)	RS
154	Intercellular adhesion molecule-1(K469E)	ICAM1
155	β 1-adrenoreceptor(Gly389Arg)	ADRB1
156	Regulator of G-protein signaling 2 (1026T/A)	RGS2
157	Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met)	BDNF1
158	Adipocyte-derived leucine aminopeptidase(Lys528Arg)	ALAP
159	Cannabinoid receptor 2 gene (A/G, rs2501431)	CNR2
160	Hepatic lipase (C-514T)	HL
161	Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 2(Thr431Asn)	ROCK2
162	Apolipoprotein B (I/D (Signal peptide))	APOB
163	Chloride channel 7(Val418Met)	CLCN7
164	Connexin37(C1019T)	CX37
165	Connexin40(-44G/A)	CX40
166	Caveolin 1(22375delAC)	CAV1
167	Estrogen receptor 2(-1213T/C)	ESR2
168	Aldosterone synthase (CYP11B2)(C-344T)	CYP11B2

168種の遺伝子多型の中で多型の分布が解析に十分でないもの17種(灰色で記載)は解析から除外した。