

子が存在する可能性は低く、多数の遺伝子の影響が関与することが指摘されている(時田ら, 2004). 骨密度の維持や骨粗鬆症の予防には、運動以外の生活背景要因やそれに関連する遺伝子を併せて検討する必要があると考えられた。

E. 結論

地域在住閉経女性約 800 人のコホートで、運動関連要因と骨密度の関連に対する遺伝子多型の影響について縦断的に検討した。網羅的検討を行った結果、大腿骨頸部骨密度に関連する運動機能は、歩数計による総消費量、普通歩歩行頻度、脚伸展パワー、速歩歩幅、握力であり、これらの値の高い人で骨密度は高値であった。遺伝子多型の交互作用の縦断的検討から、遺伝子多型により運動機能と骨密度あるいは骨粗鬆症罹患リスクとの関連に差のある遺伝子が確認された。

今後は、個々の運動関連要因と遺伝子多型の関連について検討を進めると共に、運動関連要因以外の生活背景要因や環境要因を考慮して検討を行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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.

2. 学会発表

1) 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, 10 月 1 日. 2006

2) 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. 第 70 回日本心理学会総会, 博多, 11 月 3 日, 2006

3) 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

4) 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

5) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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)

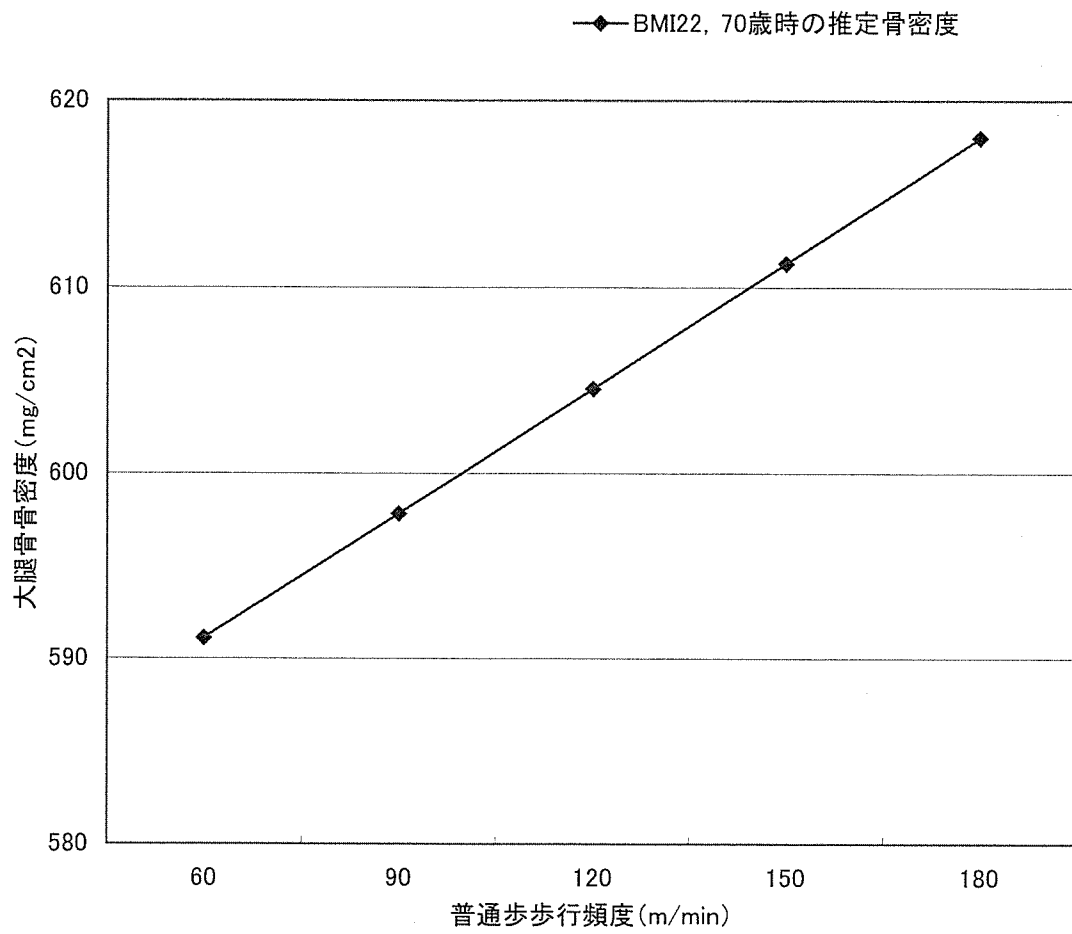


図 1. 閉経女性における普通歩行頻度と大腿骨頸部骨密度との関連

表 1. 大腿骨頸部骨密度と関連する運動関連要因の相互関係
(年齢を調整した Pearson の相関係数)

	握力	脚伸展パワー	普通歩ピッチ	速歩歩幅	歩数計総消費量	普通歩速度	歩数8000未満以上
握力		0.39 <.0001	0.02 0.41	0.26 <.0001	0.30 <.0001	0.25 <.0001	0.06 0.03
脚伸展パワー	0.39 <.0001		0.05 0.10	0.27 <.0001	0.28 <.0001	0.29 <.0001	0.09 0.00
普通歩ピッチ	0.02 0.41	0.05 0.10		-0.01 0.76	0.03 0.23	0.58 <.0001	0.13 <.0001
速歩歩幅	0.26 <.0001	0.27 <.0001	-0.01 0.76		0.21 <.0001	0.42 <.0001	0.07 0.02
歩数計総消費量	0.30 <.0001	0.28 <.0001	0.03 0.23	0.21 <.0001		0.20 <.0001	0.32 <.0001
普通歩速度	0.25 <.0001	0.29 <.0001	0.58 <.0001	0.42 <.0001	0.20 <.0001		0.12 <.0001
歩数8000未満以上	0.06 0.03	0.09 0.00	0.13 <.0001	0.07 0.02	0.32 <.0001	0.12 <.0001	

注) 上段:相関係数, 下段:p値. 青字は有意であった相関係数

SRD5A遺伝子多型別のBMI22, 70歳時の推定骨密度

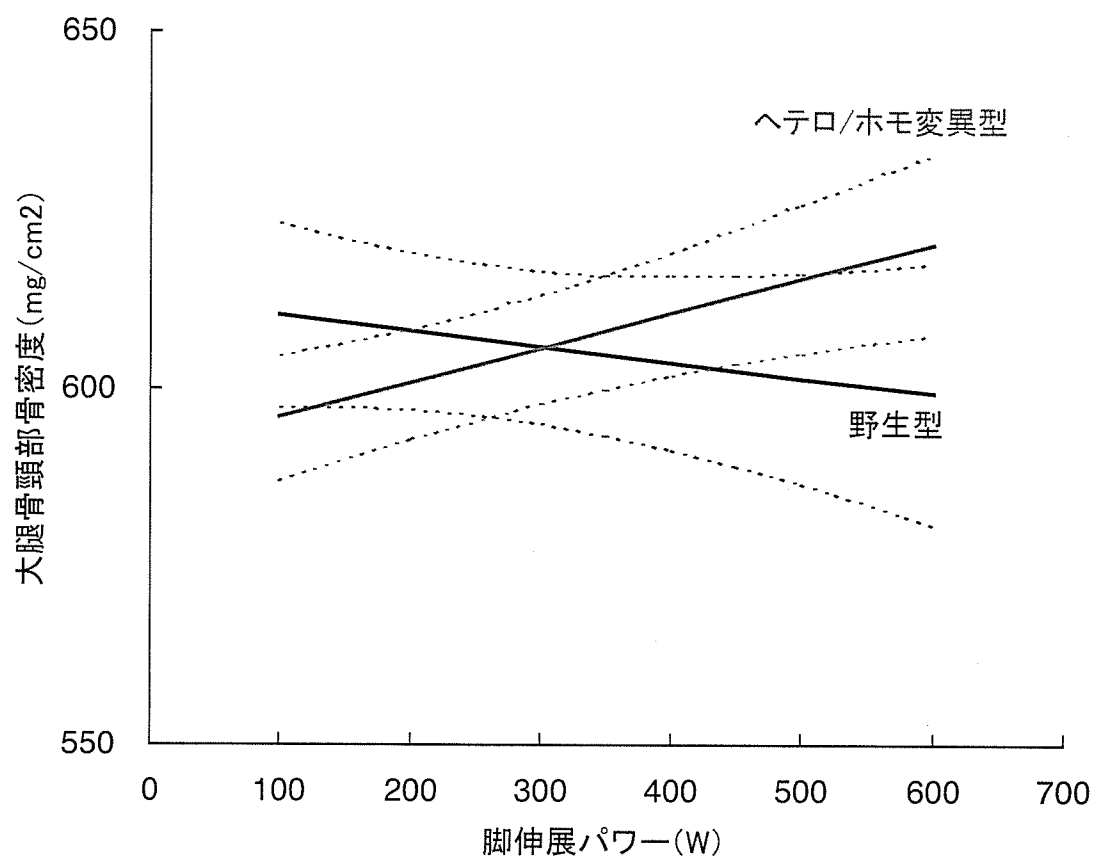


図 2.脚伸展パワーと大腿骨頸部骨密度との関連に遺伝子多型の及ぼす影響

DRD2a遺伝子多型別の骨粗鬆症罹患リスク(年齢70歳, BMI22の推定値)

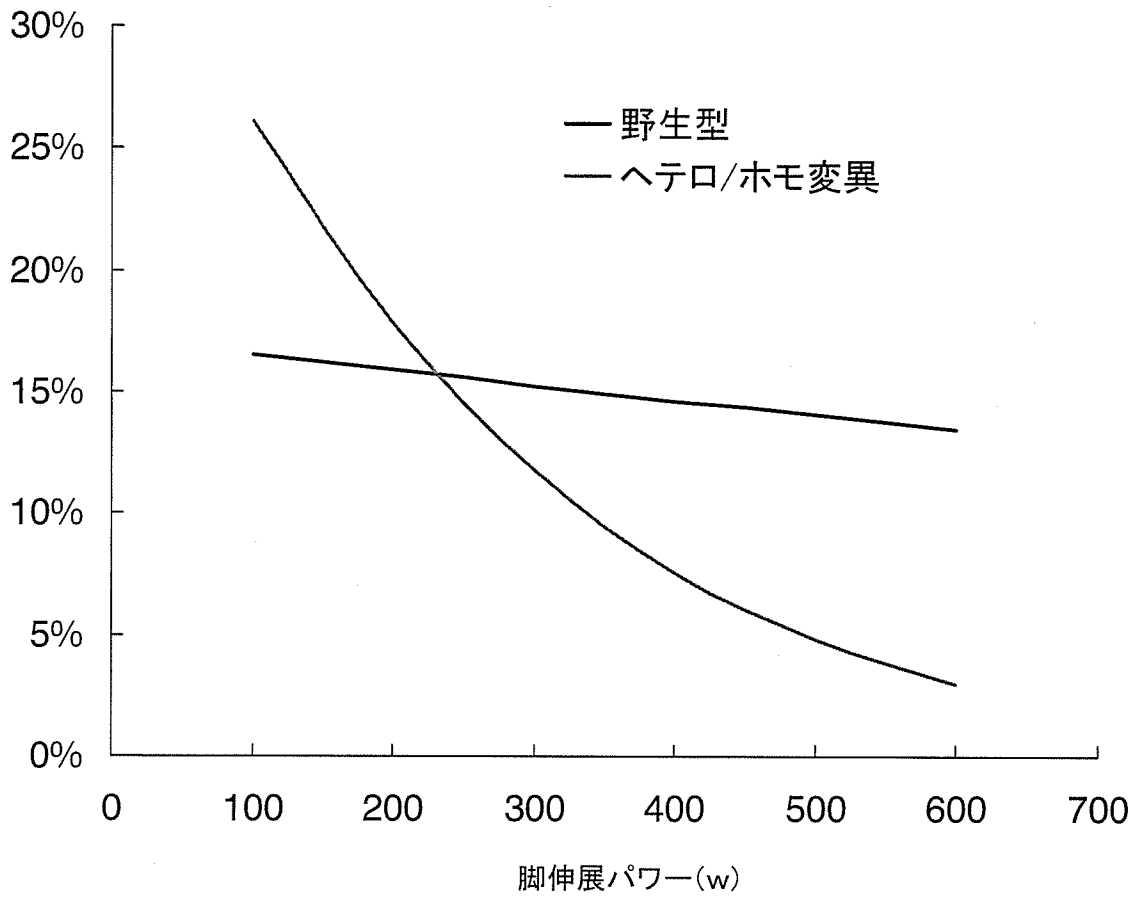


図 3. 脚伸展パワーと骨粗鬆症罹患リスクとの関連に遺伝子多型の及ぼす影響

平成 18 年度分担研究報告書

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—

分担研究者 大藏 倫博

筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師

研究協力者 北村伊都子

国立長寿医療センター研究所疫学研究

研究要旨：本研究では、1. 閉経女性の大腿骨頸部骨密度（以下、BMDと記す）と関連する形態学的項目の抽出、2. 形態学的項目とBMDとの関連性に影響を与える遺伝子多型の網羅的検索（縦断解析）、3. 形態学的項目と骨粗鬆症罹患との関係に影響を与える遺伝子多型の網羅的検索（縦断解析）をおこない、骨粗鬆症リスク者の早期スクリーニング指標の開発および予防的介入法の開発に寄与することを目的とした。対象は、「老化に関する長期縦断疫学研究（NILS - LSA）」の第1次～3次調査に参加した閉経女性826名である。全ての参加者から、事前の説明会において文章による同意を得た。閉経女性のBMDに対して高い寄与率を有する形態学的項目を抽出するために、縦断データの解析をおこなったところ、体重、除脂肪量、BMIの3項目がBMDと密接に関連する形態学的項目として選定された。また、検索対象とした151種類の遺伝子多型のうち、10種類の多型が形態学的項目とBMDの関連性に有意な影響を与えることがわかった。さらに、5種類の多型が形態学的項目と骨粗鬆症罹患の関連性に有意な影響を与えることがわかった。形態学的項目と骨粗鬆症罹患との関係に影響を与える遺伝子多型が存在することが明らかになった。しかし、閉経女性においては体重や除脂肪量が骨密度に与える影響力は強く、骨粗鬆症予防の観点からは高齢期における体重維持および筋力維持の重要性も示唆された。

A. 研究目的

骨密度の低下（骨粗鬆症）は高齢者における骨折原因の上位に位置することから、骨粗鬆症リスク者の早期スクリーニング（予測）と予防的介入が必要である。骨密度は、性・年齢・食事・運動習慣・服用薬物ほか多くの因子によって影響を受けると

考えられるが、中でも形態学的項目（体重や体脂肪率）と骨密度の関連性、および遺伝子による骨密度への強い影響力が報告されている。本研究では、1. 大腿骨頸部骨密度と関連する形態学的項目の抽出、2. 形態学的項目とBMDとの関連性に影響を与える遺伝子多型の網羅的検索（縦断解析）、

3. 形態学的項目と骨粗鬆症罹患との関係に影響を与える遺伝子多型の網羅的検索（縦断解析）をおこない、骨粗鬆症リスク者の早期スクリーニング指標の開発および予防的介入法の開発に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

対象は、「老化に関する長期縦断疫学研究（NILS - LSA）」の第1次～3次調査に参加した閉経女性 826 名である。調査参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の住民から年齢、性別に層化し無作為に抽出されて選ばれている。全ての参加者から、事前の説明会において文章による同意を得た。

2. 骨密度

骨密度の測定部位は、二重エネルギーX線吸収法（DXA、Hologic 社、QDR4500）による大腿骨頸部骨密度（以下、BMD と記す）であった。

3. 形態学的項目

本研究では、体重、BMI、DXA による体脂肪量と除骨除脂肪量、体脂肪率、へそレベルの腹囲、ヒップの7項目を形態学的項目と定義した。

4. 遺伝子検査

参加者の EDTA 採血血漿から DNA を分離し、凍結保存している。本研究では、この保存された DNA を用いて、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おこなった。現在までにタイピングした 151 種類の遺伝子多型について検討した。

5. 統計処理

①閉経女性の大腿骨頸部骨密度（以下、BMD

と記す）に対して高い寄与率を有する形態学的項目を抽出するために、縦断データの解析をおこなった。まず、MIXED EFFECT MODEL を用いたデータ解析により、各項目の BMD への貢献率を算出し、それに基づき順位付けをおこなった。

②また、形態学的項目と BMD との関連性に影響を与える遺伝子多型特定するために、MIXED EFFECT MODEL を用いたデータ解析により、網羅的検索（縦断解析）をおこなった。ただし、「形態学的項目と BMD の関連性に有意な影響を与える遺伝子多型」とは、上記①で選定された3つ（体重、FFM、BMI）のうち、2つ以上で統計的有意性（5%）が得られた場合と定義した。

③さらに、形態学的項目と骨粗鬆症罹患との関係に影響を与える遺伝子多型を特定するために、縦断的モデル（GEE）によるデータ解析により、網羅的検索（縦断解析）をおこなった。ただし、「形態学的項目と骨粗鬆症罹患の関連性に有意な影響を与える遺伝子多型」とは、上記①で選定された3つ（体重、FFM、BMI）のうち、2つ以上で統計的有意性（5%）が得られた場合と定義した。

解析には SAS リリース 8.2 を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立長寿医療センター研究所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ており、調査の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

1. 大腿骨頸部骨密度と関連する形態学的

項目の抽出

MIXED EFFECT MODEL を用いたデータ解析により、各項目の BMD への貢献率を算出し、それに基づき順位付けをおこなった。次に、多重共線性の問題を考慮した結果、貢献率上位 3 位までの体重、除脂肪量 (fat free mass: FFM)、BMI の 3 項目が BMD と密接に関連する形態学的項目として選定された。

2. 形態学的項目と BMD との関連性に影響を与える遺伝子多型の網羅的検索 (縦断解析)

MIXED EFFECT MODEL を用いたデータ解析により、網羅的検索 (縦断解析) をおこなったところ、検索対象とした 151 種類の遺伝子多型のうち、以下に示す 10 種類の多型が形態学的項目と BMD の関連性に有意な影響を与えることがわかった。

ACE、MTH、ESR2、VEGF1、CETP、TOM40、CD14、APM3、PPARG3、LMNA

3. 形態学的項目と骨粗鬆症罹患との関係に影響を与える遺伝子多型の網羅的検索 (縦断解析)

縦断的モデル (GEE) によるデータ解析により、網羅的検索 (縦断解析) をおこなったところ、検索対象とした 151 種類の遺伝子多型のうち、以下に示す 5 種類の多型が形態学的項目と骨粗鬆症罹患の関連性に有意な影響を与えることがわかった。

ACE、ESR2、APM3、SCNN1G、FOXC2

なお、上記 2 と 3 に共通の遺伝子多型は、ACE (図 1、図 2)、ESR2 (図 3、図 4)、APM3 (図 5、図 6) の 3 つであった。

D. 考察

本章では、特に影響力が強かったと思われる遺伝子多型 (ACE、ESR2、APM3) に

ついて骨粗鬆症への罹患という視点から考察をおこなう。図 2 より、骨粗鬆症罹患率と体重の関係は、ACE 遺伝子の野生型と変異型では若干異なることがわかる。すなわち、骨粗鬆症罹患率 10% に相当する体重は、野生型で約 55 kg であるのに対して変異型では約 50 kg である。ESR2 遺伝子の野生型と変異型についてみると、それぞれが骨粗鬆症罹患率 10% となる体重は、どちらの場合でも約 52 kg であった (図 4)。同様に、APM3 遺伝子について検討すると、野生型が 53 kg、変異型が 50 kg であった (図 6)。以上を総合すると、野生型では体重が 52 kg 未満になると、骨粗鬆症罹患率が 10% 以上になる可能性が高いことを示しており、また、変異型では、体重が 50 kg 未満になると骨粗鬆症罹患率が 10% 以上になる恐れがあることを示している。つまり、骨粗鬆症への罹患率を 10% で規定した場合、野生型と変異型の間では、体重にして数 kg の違いが存在することを示唆するものかもしれない。

一方、野生型と変異型のいずれであっても、体重 50 kg 未満では、骨粗鬆症への罹患率が指数関数的に上昇している。このことは、骨粗鬆症罹患率の上昇は、遺伝子変異の影響だけでなく、体重そのものにも強く影響を受けていることを意味している。つまり、骨密度低下予防の観点からは、遺伝子変異の影響だけでなく、体重 (除脂肪量) の維持が重要であることを意味するものであろう。

E. 結論

形態学的項目と骨粗鬆症罹患との関係に影響を与える遺伝子多型が存在することが

明らかになった。

閉経女性においては体重や除脂肪量が骨密度に与える影響力は強く、骨粗鬆症予防の観点からは高齢期における体重維持および筋力維持の重要性も示唆された。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. 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, 田中喜代次. 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.
7. 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.

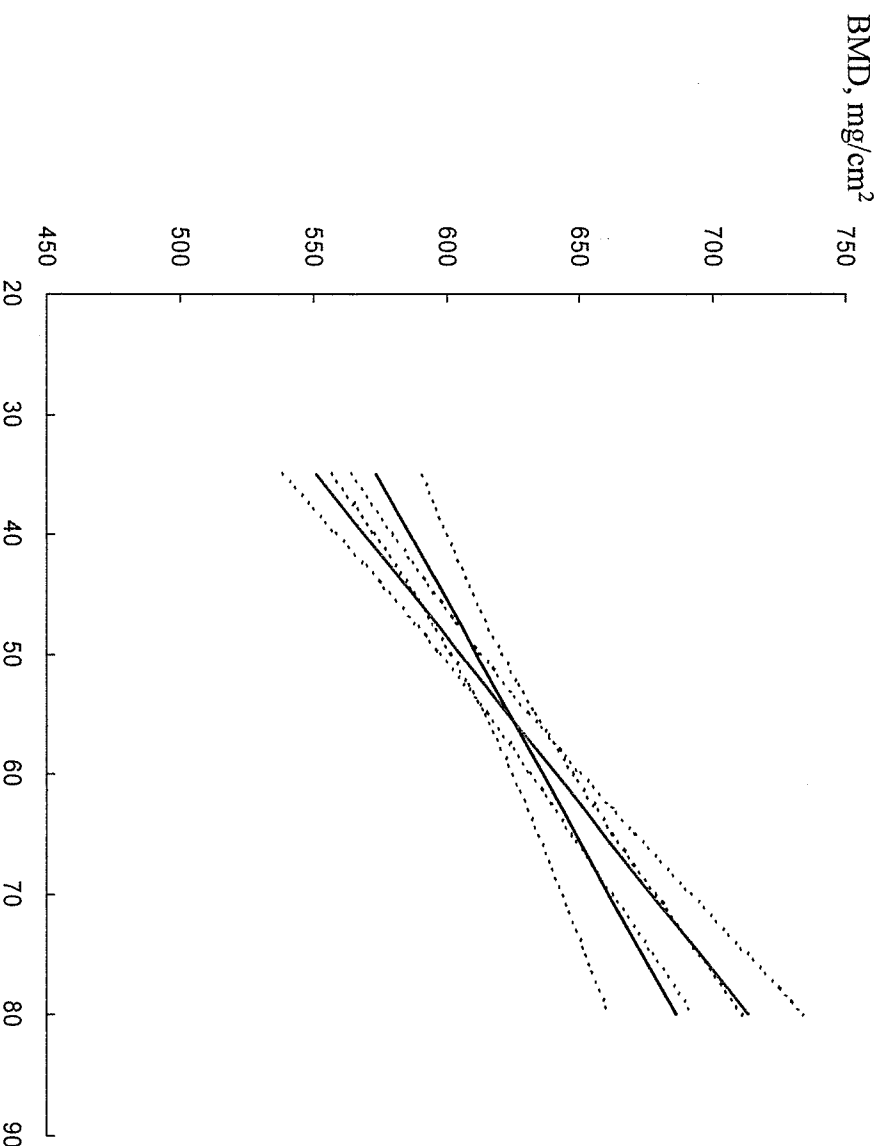
2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 安藤富士子, 北村伊都子, 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. 東京, 2006. 12.
2. 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—. 第13回日本未病システム学会. 東京, 2006. 12.
3. 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

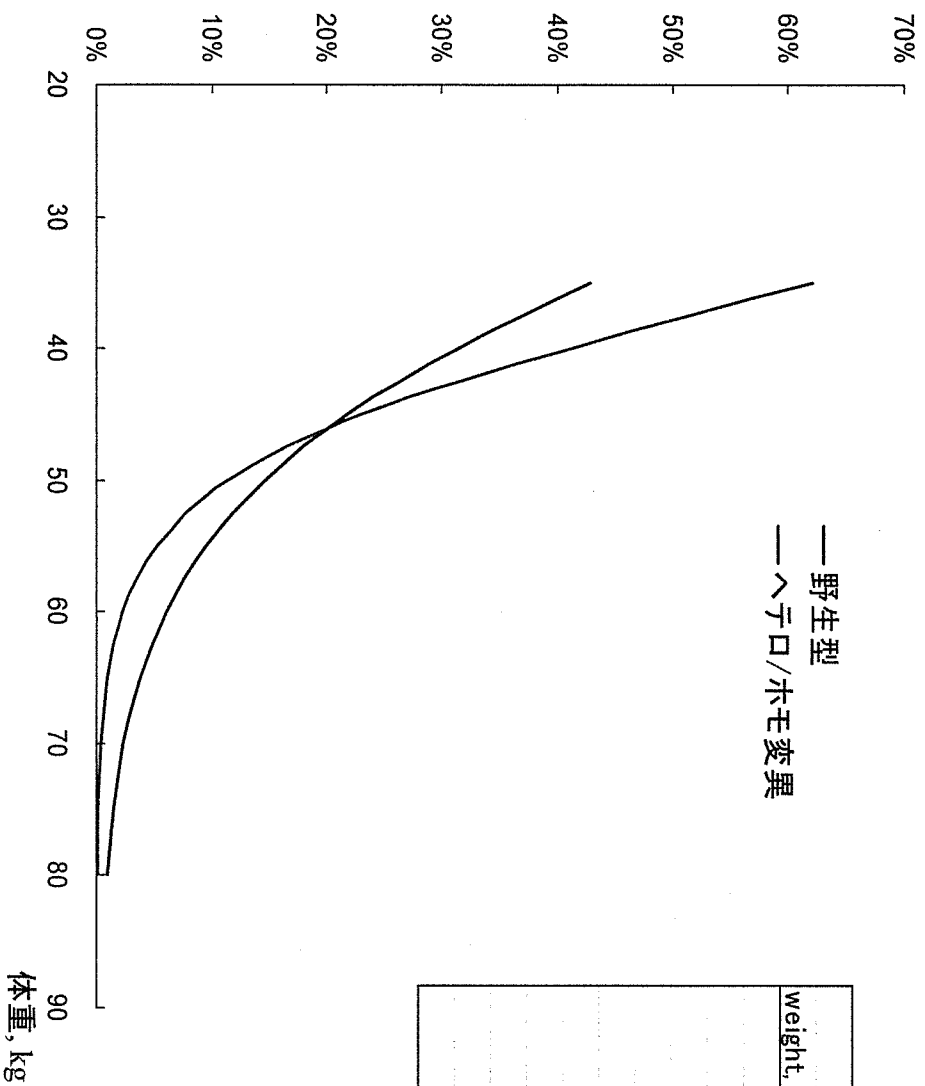
- ポーツ科学研究の推進」COE シンポジウム, 東京, 2006. 11.
4. 中田由夫, 大藏倫博, 堀田紀久子, 田中喜代次. 肥満遺伝子と身体情報を用いた減量効果および運動効果の予測. 「新たな身体運動科学の創生 健康・スポーツ科学研究の推進」COE シンポジウム, 東京, 2006. 11.
 5. 大藏倫博, 中田由夫, 大河原一憲, 片山靖富, 沼尾成晴, 松尾知明, 田中喜代次. 減量指導による体重及び腹囲の減少とメタボリックシンドローム改善との関係: The SMART Study. 第 27 回日本肥満学会, 神戸, 2006.10.
 6. 中田由夫, 大藏倫博, 松尾知明, 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.
 7. 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.
 8. 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.
 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 重松良祐, 大藏倫博, 北角俊. つまず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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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
北村伊都子 (国立長寿医療センター研究所
疫学研究)



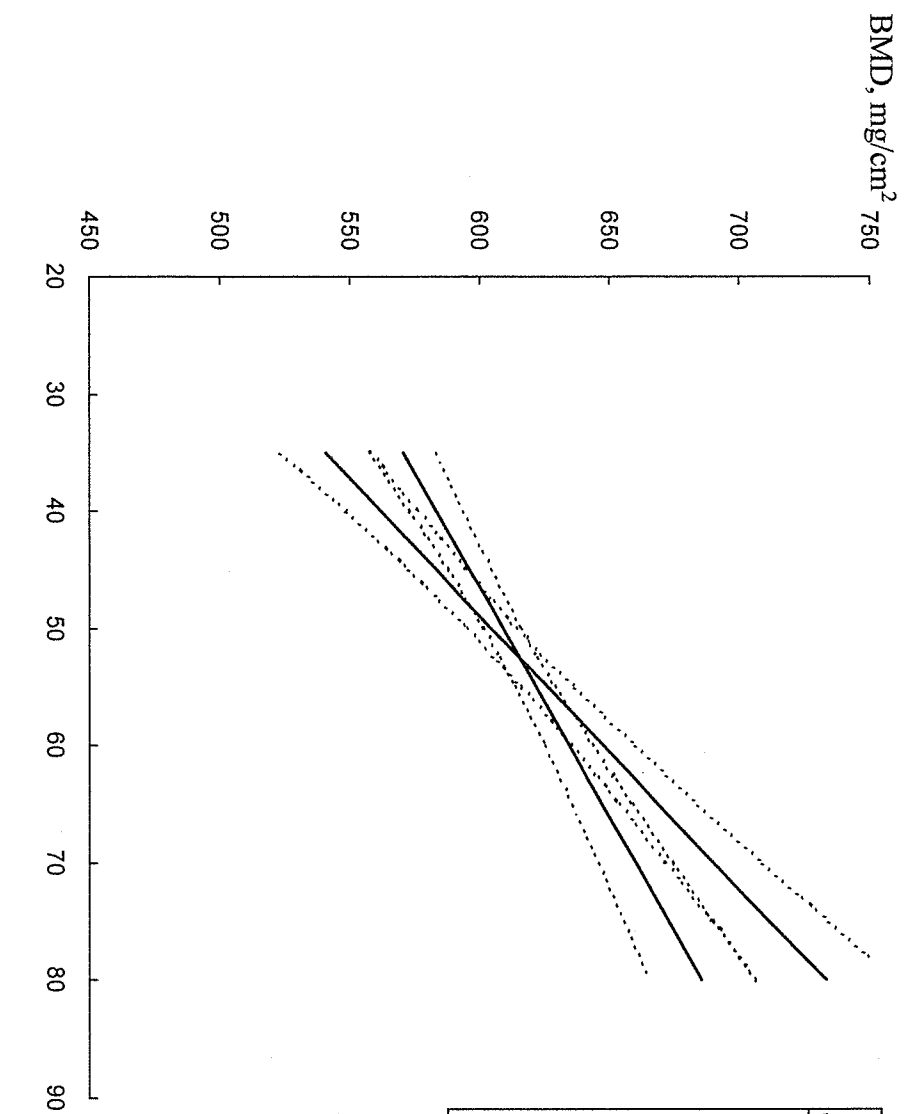
weight, kg	野生型		ヘテロ/ホモ変異			
	95%CI		95%CI			
35	574	557	591	551	538	564
40	586	573	600	569	559	580
45	599	588	610	587	579	596
50	611	602	620	605	598	613
55	624	614	633	623	615	631
60	636	625	647	641	632	651
65	649	634	663	659	647	671
70	661	644	679	677	663	692
75	674	652	695	695	678	713
80	686	661	711	713	693	734

図1 ACE (Angiotensin converting enzyme) 多型が大腿骨頸部骨密度と体重の關係に与える影響



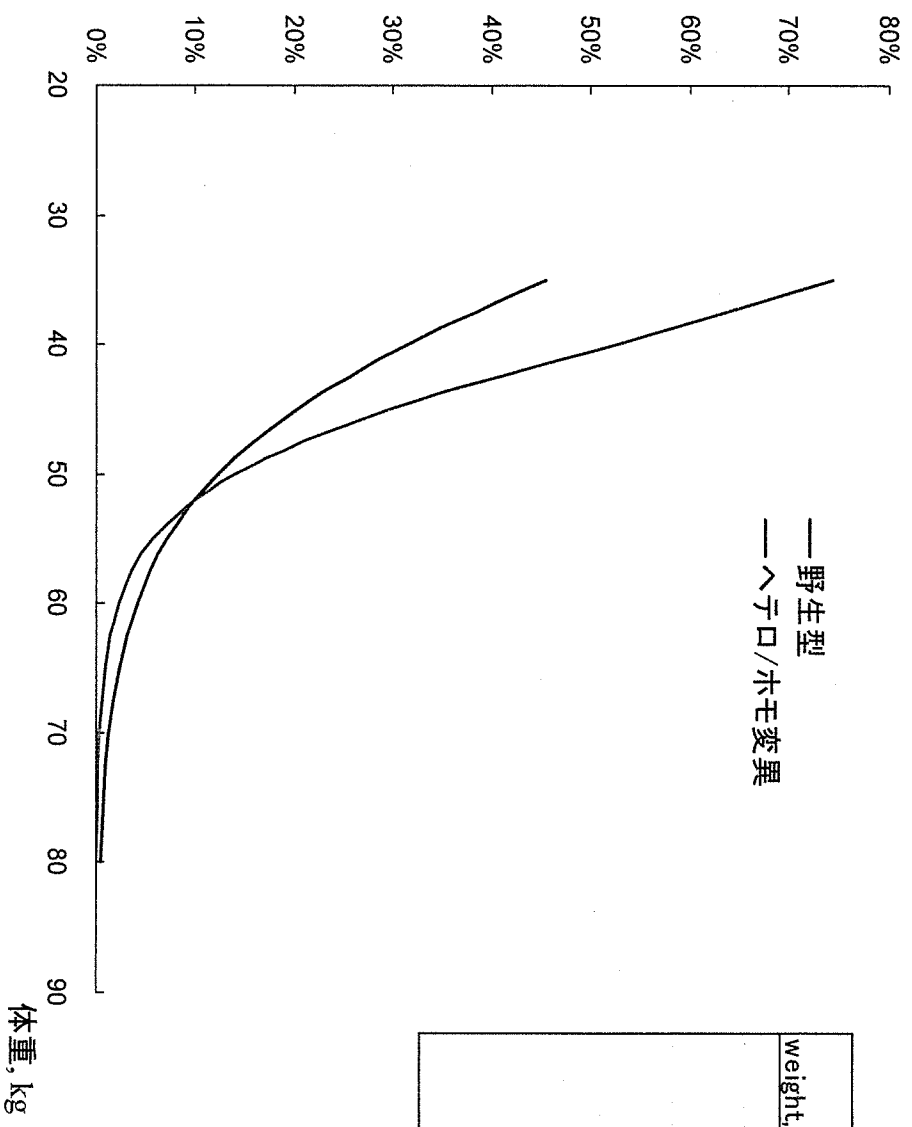
weight, kg	野生型		ヘテロ/ホモ変異	
		%		%
35	-0.2896	0.428102	0.4975	0.621872
40	-0.7807	0.314169	-0.3501	0.413358
45	-1.2717	0.218966	-1.1978	0.231867
50	-1.7627	0.146453	-2.0455	0.114508
55	-2.2537	0.095031	-2.8932	0.052491
60	-2.7447	0.060387	-3.7408	0.023185
65	-3.2357	0.037844	-4.5885	0.010066
70	-3.7268	0.023504	-5.4362	0.004337
75	-4.2178	0.014517	-6.2839	0.001863
80	-4.7088	0.008935	-7.1315	0.000799

図2 ACE (Angiotensin converting enzyme) 多型が骨粗鬆症罹患率 (%) と体重の関係に与える影響



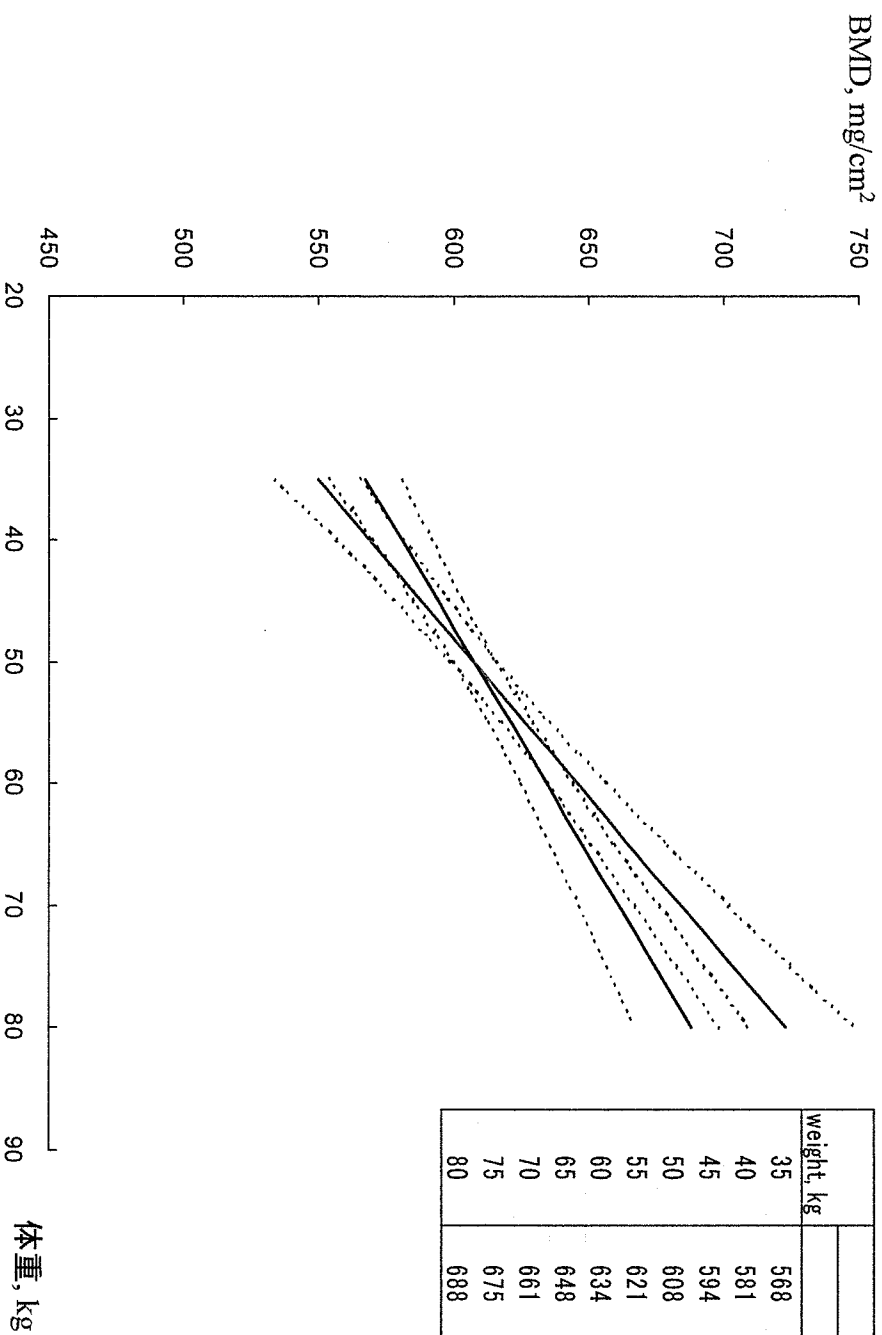
weight, kg	野生型			ヘテロ/ホモ変異		
	95%CI			95%CI		
35	570	558	583	541	523	558
40	583	573	594	562	548	576
45	596	588	604	584	572	595
50	609	602	616	605	595	615
55	622	614	630	626	616	636
60	635	625	644	648	636	660
65	647	636	659	669	654	684
70	660	646	675	690	672	709
75	673	656	690	712	690	734
80	686	666	706	733	707	759

図3 ESR2(Estrogen Receptor α)多型が大腿骨頸部骨密度と体重の關係に与える影響



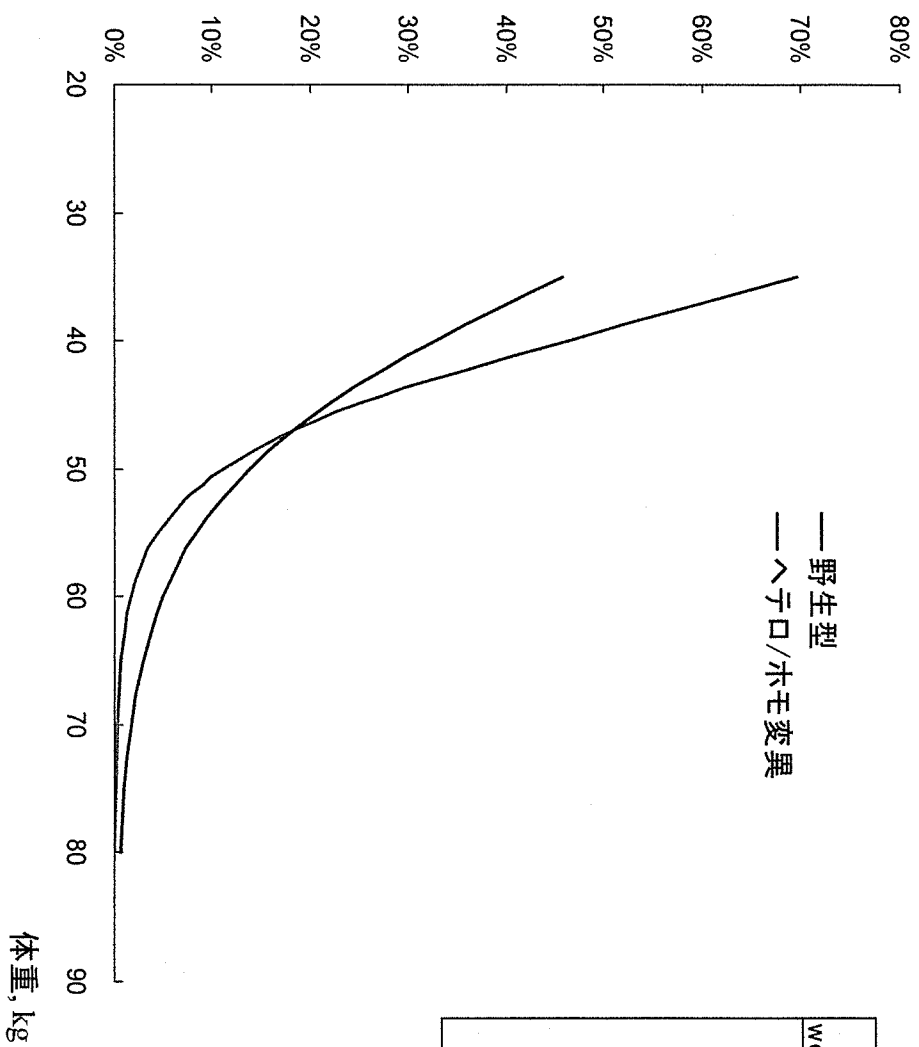
weight, kg	野生型		ヘテロ/ホモ変異	
		%		%
35	-0.1835	0.454253	1.0645	0.74355
40	-0.7765	0.315075	0.1021	0.525503
45	-1.3696	0.202684	-0.8604	0.297256
50	-1.9626	0.123186	-1.8229	0.139086
55	-2.5557	0.072044	-2.7853	0.058124
60	-3.1487	0.041143	-3.7478	0.023027
65	-3.7418	0.023162	-4.7102	0.008923
70	-4.3348	0.012935	-5.6727	0.003427
75	-4.9279	0.00719	-6.6352	0.001312
80	-5.521	0.003986	-7.5976	0.000501

図4 ESR2(Estrogen Receptor α)多型が骨粗鬆症罹患率(%)と体重の関係に与える影響



weight, kg	野生型		ハ子口/ホモ変異		
	95%CI		95%CI		
35	568	554	581	534	565
40	581	570	592	556	581
45	594	585	603	578	598
50	608	600	616	599	616
55	621	613	629	618	636
60	634	625	644	635	657
65	648	636	660	651	679
70	661	646	676	667	702
75	675	657	693	683	725
80	688	667	709	698	748

図5 APM3 (Adiponectin (C-11377G)) 多型が大
腿骨頸部骨密度と体重の關係に与える影響



weight, kg	野生型		ヘテロ/ホモ変異	
		%		%
35	-0.1691	0.457825	0.8264	0.695593
40	-0.7235	0.326623	-0.1426	0.46441
45	-1.278	0.217891	-1.1117	0.247554
50	-1.8324	0.137953	-2.0807	0.110987
55	-2.3869	0.084177	-3.0497	0.04523
60	-2.9413	0.050149	-4.0187	0.017659
65	-3.4958	0.029432	-4.9878	0.006774
70	-4.0502	0.017121	-5.9568	0.002581
75	-4.6047	0.009906	-6.9258	0.000981
80	-5.1591	0.005714	-7.8949	0.000373

図6 APM3 (Adiponectin (C-11377G)) 多型が骨粗鬆症罹患率 (%) と体重の関係に与える影響

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

分担研究者 中村美詠子 国立長寿医療センター研究所疫学研究部客員研究員

研究協力者 今井具子 国立長寿医療センター研究所疫学研究部栄養疫学研究室長

研究要旨

栄養素摂取量と骨密度との関連に及ぼす遺伝子多型の影響を明らかにすることを目的として、NILS-LSAの第1次～第3次調査データを用いて、縦断的検討を行った。対象（骨粗鬆症治療歴のない閉経女性、評価対象：大腿骨頸部骨密度）、分析方法は班の統一方針に従った。

まず大腿骨頸部骨密度と各栄養素との関連について、MIXED EFFECT MODELを用いた縦断データ解析を行ったところ、有意に大腿骨頸部骨密度と関連している栄養素は認められなかった。そこで本年度は骨密度との関連がほぼ確立しているカルシウムとビタミンD、および今回あらたに算出された葉酸についてさらなる検討を行うこととした。

交互作用の検討において、MIXED EFFECT MODEL、GEEの二つの解析ともに有意な関連が見られた栄養素－遺伝子多型の組み合わせは、カルシウムとHTR1B遺伝子多型、ビタミンDとICAM1遺伝子多型・RS遺伝子多型・BMP2遺伝子多型・SRD5A遺伝子多型・CAL遺伝子多型・PONA1遺伝子多型であった。

骨密度のリスクを推定するための栄養素を選出するためには、本年度の解析結果のみならず、昨年度の解析結果や文献的検討を踏まえる必要がある。

A. 研究目的

骨密度や骨代謝における介入可能な環境要因の一つとして栄養・食生活因子が注目されている。

これまでに、栄養素摂取量と骨密度との関連に及ぼす遺伝子多型の影響を明らかにすることを目的として、NILS-LSAの第1次調査データを用いて横断研究を行ってきた。昨年度は一般線形モデルを用いて、14項目の骨密度関連候補栄養素、126の遺伝子多型と、二重X線吸収装置

および末梢骨骨定量CTにより測定した8部位の骨密度の関連を検討したところ、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部位以上の骨密度と統計的有意な交互作用を示すことが明らかにされた。

本年度は昨年度の横断的検討に続いて、栄養と骨密度との関連に及ぼす遺伝子多型の影響を縦断的に検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

本研究は、国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）の第1次～第3次調査データを用いて実施した。対象者は自治体の協力のもとに年齢別に層化無作為抽出された愛知県大府市及び知多郡東浦町在住の40～79歳の日本人である。本年度は昨年度の研究成果に基づいて、研究班で統一した対象（骨粗鬆症治療歴のない閉経女性）について検討した。

2. 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。昨年度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を用いて算出した栄養素摂取量を用いたが、本年度は全ての調査データにおいて五訂増補日本食品標準成分表（平成18年度公表）を用いて算出した栄養素摂取量を用いた。

本年度はカリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、βカロテン当量、ビタミンD、トコフェロール当量、ビタミンK、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビタミンCの14栄養素について検討した。

3. 骨密度

研究班での統一方針に従って、本年度は二重X線吸収装置（DXA：Hologic社QDR4500）によって測定された右大腿

骨頸部骨密度について検討した。

4. 遺伝子多型

EDTA採血血漿から分離した凍結保存DNAを用いて、蛍光法によるアレル特異DNAプライマー測定システム（東洋紡ジーンアナリシス）を用いてタイピングを行った。本研究では現在までにNILS-LSAにてタイピングが終了した151の遺伝子多型について検討した。

5. 分析方法

統計学的方法は研究班で統一された方法（MIXED EFFECT MODEL、GEE）に従って実施した。調整要因は年齢、BMI、として、栄養素と遺伝子多型（野生型、ヘテロ+ホモ変異型）が骨密度に及ぼす相互作用等について検討した。解析にはSAS ver8.2を用いた。

（倫理面への配慮）

NILS-LSAは「疫学研究の倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて計画され、国立長寿医療センター倫理審査委員会の審査、承認を経て実施した。

対象者には約半日かけて遺伝子検査を含む調査に関する説明会を実施し、十分な説明の後に文書によるインフォームドコンセントが得られた者のみを調査対象とした。

全ての調査データは調査プロトコールに則り厳重に管理されている。

C. 研究結果