

### 1. 評価する栄養素の抽出

まず、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B<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、ビタミンCの14栄養素間で偏相関分析を行ったところ、すべての各栄養素間に中等度～高い相関関係が認められた。

次に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以下の検討を行うこととした。

### 2. 栄養素と遺伝子多型の交互作用が大腿骨頸部骨密度に及ぼす影響に関する縦断的検討（表1）

MIXED EFFECT MODELにより縦断的に検討したところ、カルシウムとIL10、ビタミンDとDLST2、VDR1、NAD、TF1、MMP1、MT15524、IL1B、LEP、OPG2、VEGF4、VLDLR、CYP17、GP1BA、BMP2、RS、ICAM1、CNR2、葉酸とDRD2の交互作用が有意（ $p < 0.01$ ）な関連を示した。

### 3. 栄養素と遺伝子多型の交互作用が大腿骨頸部骨密度より判定した骨粗鬆症に及ぼす影響に関する縦断的検討（表1）

GEEにより縦断的に検討したところ、カルシウムとPONA2、IL1B、MMP12、

AF7153、MT6253、APOA1、ANP2、PPARG3、RAGE1、APOC3、G1A3、ビタミンDとDRD4、RS、葉酸とCAL、BDKRB2、IRS1、VDBPの交互作用が有意（ $p < 0.01$ ）な関連を示した。

### 4. 2、3の分析でともに関連がみられた（ $p < 0.05$ ）栄養素－遺伝子多型の関連性について

両方の解析で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（図1－1、2）、ビタミンDとICAM1遺伝子多型（図2－1、2）、RS遺伝子多型（図3－1、2）、BMP2遺伝子多型（図4－1、2）、SRD5A遺伝子多型（図5－1、2）、CAL遺伝子多型（図6－1、2）、PONA1遺伝子多型（図7－1、2）であり、それぞれの関連を図に示した。

### D. 考察

昨年実施した横断的検討において、栄養素と骨密度の関連は主に腰椎骨密度について観察されたことから、本年度研究班統一の方針として選択された大腿骨頸部骨密度における解析では栄養素との関連がはっきりとは観察されない可能性が事前に推定されたが、やはり栄養素と大腿骨頸部骨密度との関連を縦断的に検討した本年度の解析においては有意な関連を示した栄養素はなかった。

交互作用についてはカルシウム、ビタミンDといくつかの遺伝子多型との関連が観察された。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。

Interleukin-6遺伝子多型の影響. 第48回日本老年医学会. 金沢. 2006年6月8日.

#### E. 結論

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ところ、閉経女性において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。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。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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 Epidemiology 16:249-260, 2006.

安藤富士子, 中村美詠子. 骨と栄養. 津志田藤二郎, 高城孝助, 小久保貞之, 横山理雄編集:アクティブシニア社会の食品開発指針, サイエンスフォーラム, 東京, 2006, pp 128-137.

##### 2. 学会発表

中村美詠子, 安藤富士子, 下方浩史. 栄養摂取と骨密度との関連に及ぼす

表1 栄養と遺伝子多型の交互作用に関する縦断的検討

番号	略号	カルシウム		ビタミンD		葉酸	
		MIXED EFFECT MODEL	GEE	MIXED EFFECT MODEL	GEE	MIXED EFFECT MODEL	GEE
1	MT5178	ns	ns	*	ns	ns	*
2	DLST1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3	DLST2	ns	ns	**	ns	ns	ns
4	ACE	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	A1ADR						
6	CCK1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
7	CCK2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
8,9	APOE4	ns	ns	ns	ns	ns	ns
10	B3ADR	ns	ns	ns	ns	ns	ns
11	ALDH	ns	ns	ns	ns	ns	ns
12	PAFAH	ns	ns	*	ns	ns	ns
13	TGF1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
14	PRC	ns	ns	ns	ns	*	ns
15	CYP2D6						
16	AGTR1-1						
17	AGTR1-2						
18	AGTR	*	ns	ns	ns	ns	ns
19	VDR1	ns	ns	***	ns	ns	*
20	PAR	ns	*	ns	ns	ns	ns
21	TNF	ns	ns	ns	ns	ns	ns
22	NOS1D	ns	ns	ns	ns	ns	ns
23	CP10	ns	ns	ns	ns	ns	*
24	OST	ns	ns	ns	ns	ns	ns
25	GS	ns	ns	ns	ns	ns	ns
26	DAT	ns	ns	ns	ns	ns	ns
27	AMY						
28	AGN	ns	ns	ns	ns	ns	ns
29	APOE1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
30	GNB	ns	ns	ns	*	ns	ns
31	IL1A	ns	*	ns	ns	ns	ns
32	MAOB	ns	ns	ns	ns	ns	ns
33	MTH	ns	ns	ns	ns	ns	ns
34	NOS3	ns	ns	ns	ns	ns	ns
35	NAD	ns	ns	**	ns	ns	ns
36	TGF2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
37	B2ADR	ns	ns	ns	ns	ns	ns
38	MT15497	ns		ns		ns	
39	TF1	ns	ns	***	ns	ns	ns
40	ESR1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
41	ESR2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
42	IL6	ns	ns	ns	ns	ns	ns
43	PONA1	ns	ns	*	*	ns	ns
44	PONA2	ns	**	ns	ns	ns	ns
45	GAL	ns	ns	*	*	ns	**
46	UCP1	*	ns	ns	ns	ns	ns
47	CCR	ns	ns	ns	ns	ns	*
48	MMP1	ns	ns	**	ns	ns	ns
49	VEGF1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
50	IL10	**	ns	ns	ns	ns	ns
51	FGB	ns	ns	*	ns	ns	*
52	CETP	ns	ns	ns	ns	ns	ns
53	MC4	ns	ns	ns	ns	*	ns
54	PON2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
55	DRD2	ns	ns	*	ns	**	ns
56	TOM40	ns	ns	*	ns	ns	ns
57	COMT	ns	ns	*	ns	ns	ns
58	CYP2D6-3						
59	CF13						
60	MT15524	ns	ns	**	ns	ns	*
61	IL1B	ns	***	**	ns	ns	ns
62	CYP2D6-4						
63	VEGF2						
64	LEP	ns	*	***	ns	ns	ns
65	AGTR5	ns	ns	ns	ns	ns	*
66	UCP2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
67	MMP3	*	ns	ns	ns	ns	ns
68	APM1	*	ns	ns	ns	ns	ns
69	ADH	ns	ns	*	ns	ns	ns
70	ADD1	ns	ns	ns	*	ns	ns
71	COL	ns	*	ns	ns	ns	ns
72	MMP12	ns	**	ns	ns	ns	ns
73	OPG1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
74	VDR2	ns	ns	*	ns	ns	ns
75	ABCA	ns	ns	ns	ns	ns	ns
76	OPG2	ns	*	**	ns	ns	ns
77	S2AR	ns	ns	ns	ns	ns	*

表1 栄養と遺伝子多型の交互作用に関する縦断的検討

番号	略号	カルシウム		ビタミンD		葉酸	
		MIXED EFFECT MODEL	GEE	MIXED EFFECT MODEL	GEE	MIXED EFFECT MODEL	GEE
78	PAI	*	ns	ns	ns	ns	ns
79	FABP2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
80	IGF2R	ns	ns	ns	ns	ns	ns
81	AF7153	ns	**	ns	*	ns	ns
82	SOD2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
83	CASR	ns	ns	ns	*	*	ns
84	LEPR	ns	ns	ns	*	ns	ns
85	TAUH1						
86	DRD4	ns	ns	ns	**	ns	ns
87	VEGF3	ns	ns	*	ns	ns	ns
88	S1BR	ns	ns	ns	ns	ns	*
89	MT8794	ns	ns	ns	ns	ns	*
90	MT6253	ns	***	ns	*	ns	
91	MMP9	ns	ns	ns	ns	ns	ns
92	MT12811	ns	ns	*	ns	ns	ns
93	MT13928	ns	ns	ns	ns	ns	ns
94	VEGF4	ns	ns	**	ns	ns	ns
95	SHIP2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
96	SHIP21	ns	ns	ns	ns	ns	ns
97	BDKRB2	ns	*	ns	ns	ns	**
98	EDN1	ns	ns	ns	ns	ns	*
99	CD14	ns	*	ns	ns	ns	ns
100	WRN	ns	ns	*	ns	ns	ns
101	APOA1	ns	**	ns	ns	*	ns
102	SRD5A	ns	ns	*	*	ns	ns
103	KLOT	ns	ns	*	ns	ns	ns
104	IGF2R2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
105	APM3	ns	ns	ns	ns	ns	ns
106	ANP2	ns	**	ns	ns	ns	**
107	IRS1	ns	*	ns	ns	ns	*
108	DRD2a	ns	ns	ns	ns	ns	*
109	GR1						
110	ADR	ns	ns	*	ns	ns	ns
111	ESRA3	ns	ns	ns	ns	ns	ns
112	MTP1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
113	PGC1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
114	LPL	*	ns	ns	ns	ns	ns
115	Ghrelin	ns	ns	*	ns	ns	ns
116	PPARG3	ns	**	ns	ns	ns	*
117	RAGE1	ns	**	ns	ns	ns	ns
118	RAGE2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
119	SCNN1G	ns	ns	ns	ns	ns	ns
120	HTR1B	*	*	*	ns	ns	ns
121	VLDLR	ns	ns	**	ns	ns	ns
122	IRAK1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
123	LRP5						
124	CYP17	ns	ns	***	ns	ns	ns
125	IL4R	ns	ns	ns	ns	ns	ns
126	RIL	ns	ns	ns	ns	ns	ns
127	CYP19	ns	ns	*	ns	ns	*
128	CART						
129	TPH	ns	ns	ns	ns	ns	ns
130	APOC3	ns	**	ns	ns	ns	ns
131	GP1BA	ns	ns	**	ns	ns	ns
132	G1A3	ns	**	ns	*	ns	ns
133	FOXC2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
134	HTTLPR	ns	ns	ns	ns	ns	ns
135	FYN	ns	ns	ns	ns	ns	ns
136	CHRM2	ns	ns	*	ns	ns	ns
137	LMNA	ns	ns	ns	ns	ns	ns
138	POMC						
139	BMP4	ns	ns	ns	ns	ns	ns
140	GNRH1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
141	TCIRG1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
142	PLIN	ns	ns	ns	ns	ns	ns
143	ALPL	ns	ns	ns	ns	ns	*
144	VDBP	ns	ns	*	ns	ns	***
145	QPCT	ns	ns	ns	ns	ns	ns
146	GP3A						
147	GH1	ns	ns	*	ns	ns	ns
148	SOST	ns	ns	ns	ns	ns	ns
149	BMP2	ns	ns	**	*	ns	ns
150	PDE4D						
151	OSCAR	ns	ns	ns	ns	ns	ns
152	COL1A2	ns	ns	*	ns	ns	ns
153	RS	ns	ns	**	**	ns	ns

表1 栄養と遺伝子多型の交互作用に関する縦断的検討

番号	略号	カルシウム		ビタミンD		葉酸	
		MIXED EFFECT MODEL	GEE	MIXED EFFECT MODEL	GEE	MIXED EFFECT MODEL	GEE
154	ICAM1	ns	ns	**	*	ns	ns
155	ADRB1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ns	RGS2	*	ns	*	ns	ns	ns
157	BDNF1	ns	*	ns	ns	ns	ns
158	ALAP	ns	ns	ns	ns	ns	ns
159	CNR2	ns	ns	***	ns	ns	ns
160	HL	ns	ns	ns	ns	ns	ns
161	ROCK2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
162	APOB	*	ns	ns	ns	ns	ns
163	CLCN7						
164	CX37	ns	ns	ns	ns	ns	ns
165	CX40	ns	ns	ns	ns	ns	ns
166	CAV1	*	ns	ns	ns	ns	ns
167	ESR22	ns	ns	ns	ns	ns	ns
168	CYP11B2	ns	ns	ns	ns	ns	ns

図1-1 カルシウムとHTTR1B遺伝子多型の交互作用が  
大腿骨頸部骨密度に及ぼす影響に関する縦断的検討

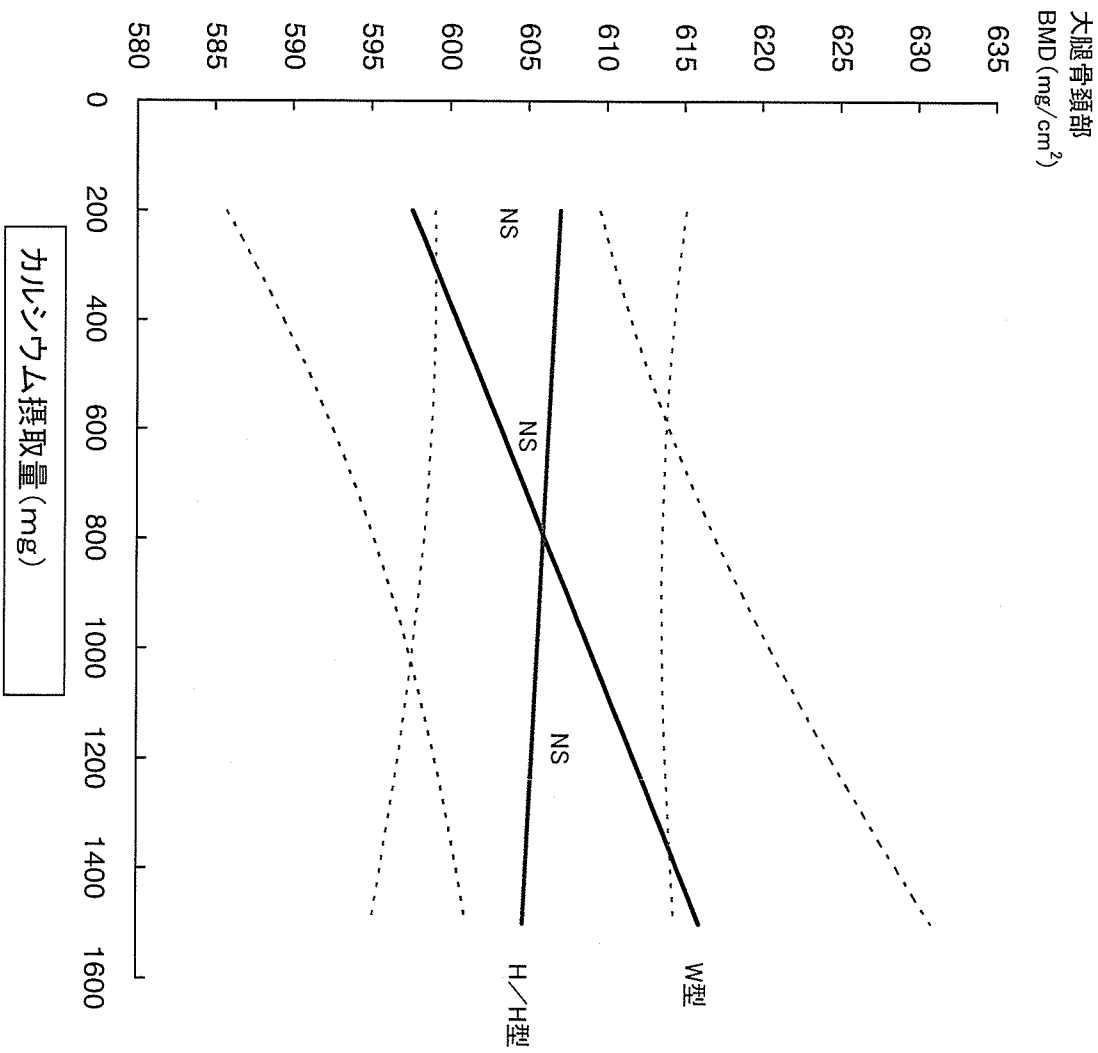


図1-2 カルシウムとHTR1B遺伝子多型の交互作用が  
 大腿骨頸部骨密度より判定した骨粗鬆症に及ぼす影響に関する縦断的検討

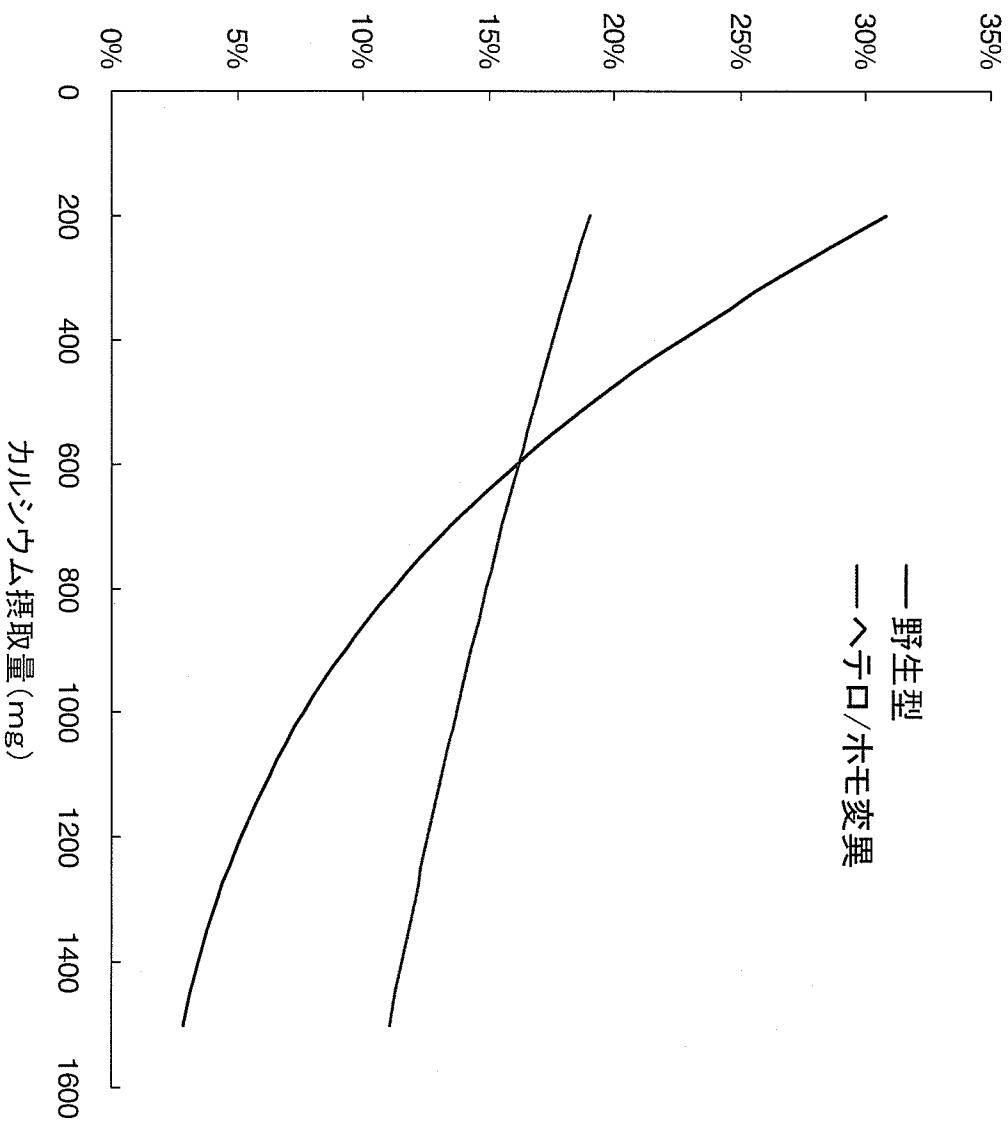


図2-1 ビタミンDとICAM1遺伝子多型の交互作用が大  
 大腿骨頸部骨密度に及ぼす影響に関する縦断的検討

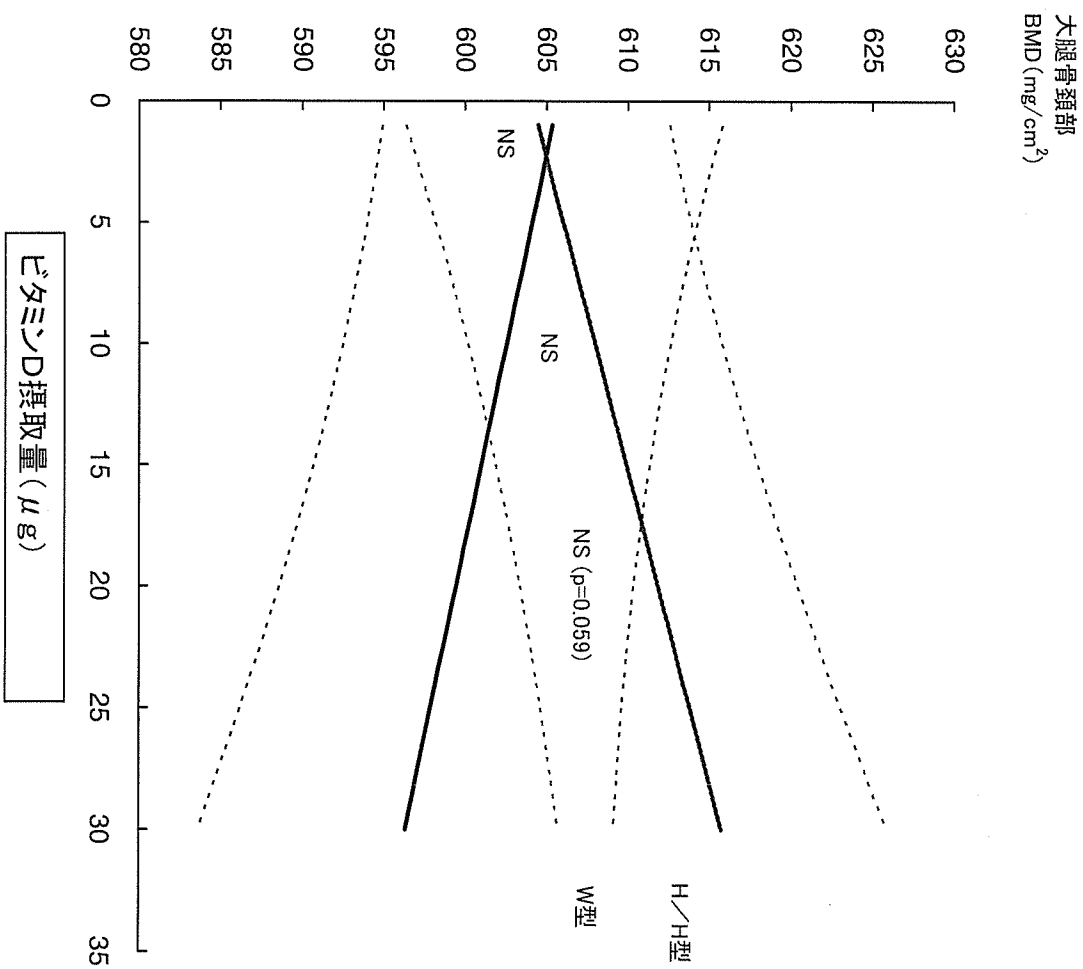




図2-2 ビタミンDとICAM1遺伝子多型の交互作用が  
 大腿骨頸部骨密度より判定した骨粗鬆症に及ぼす影響に関する縦断的検討

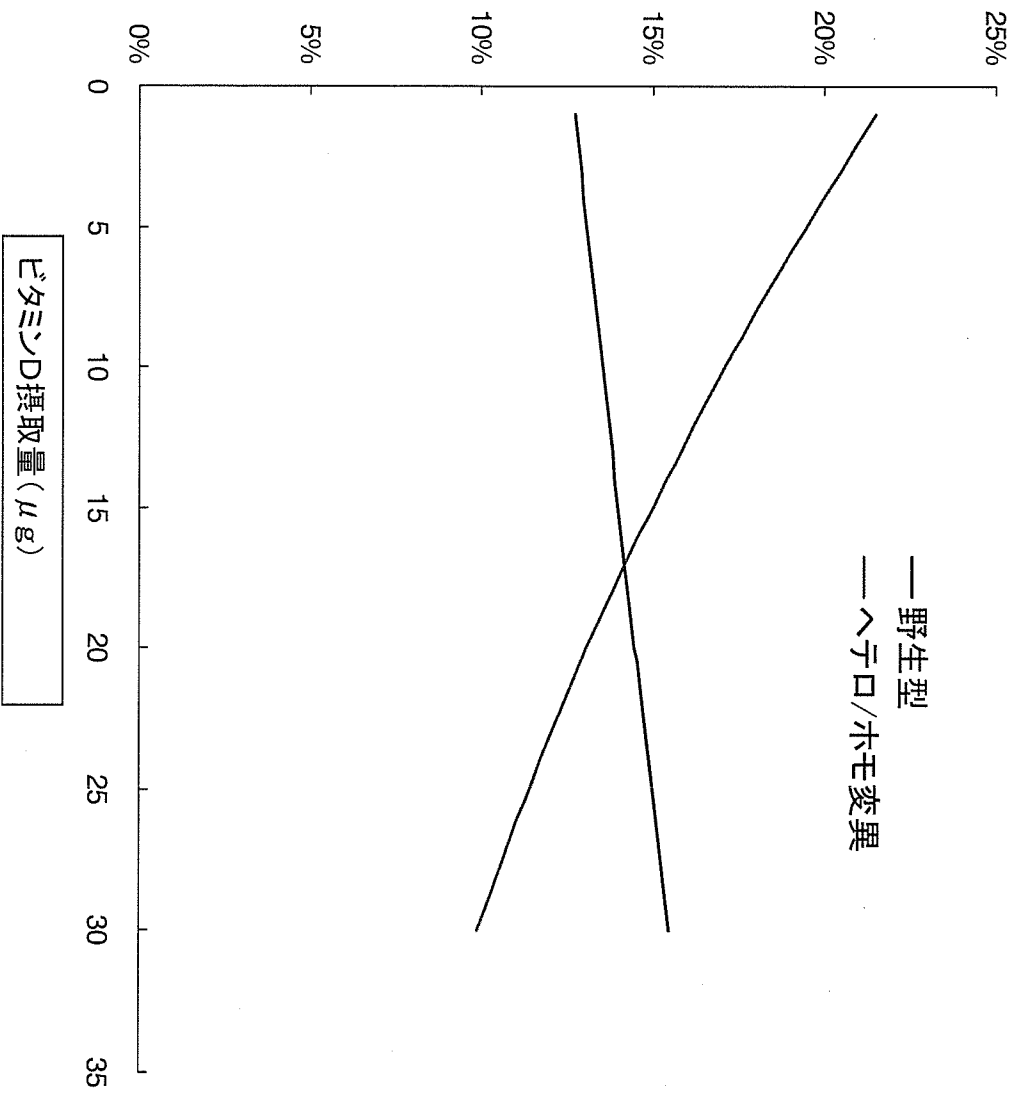


図3-1 ビタミンDとRS遺伝子多型の交互作用が  
大腿骨頸部骨密度に及ぼす影響に関する縦断的検討

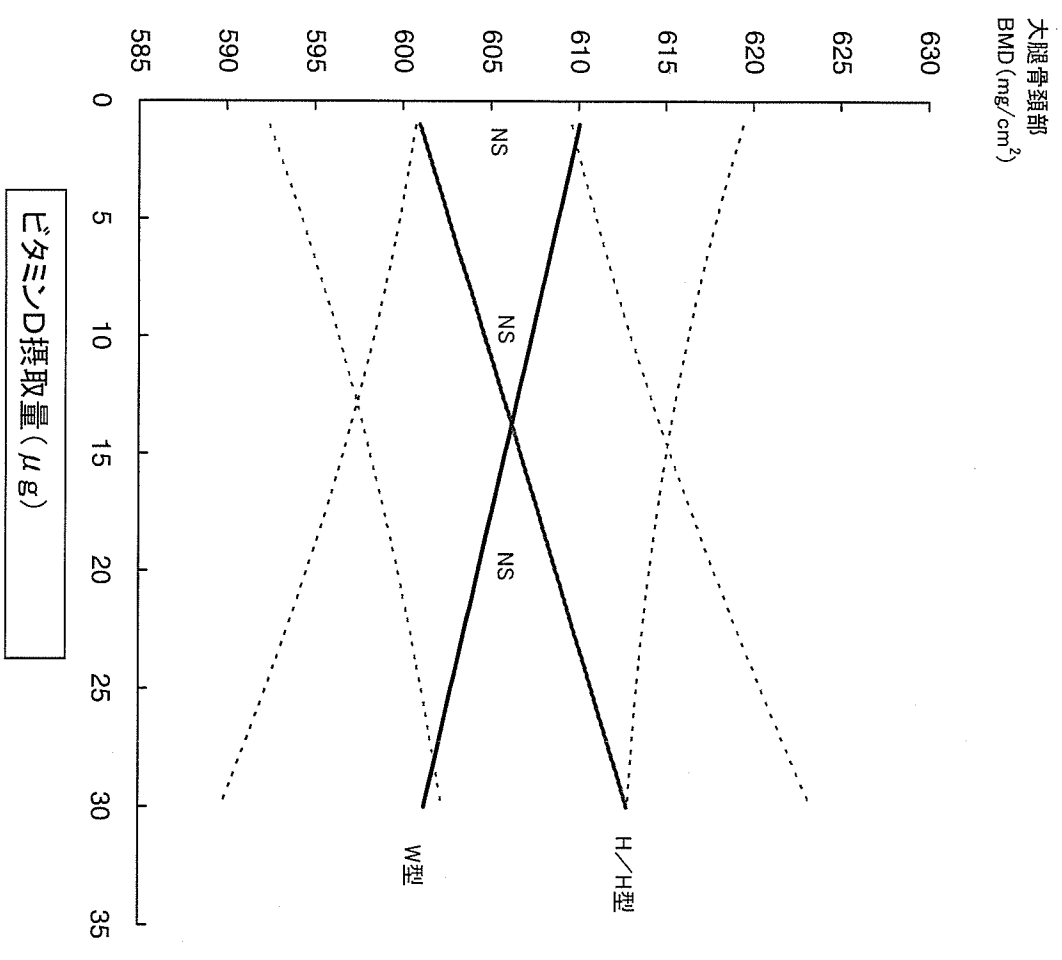


図3-2 ビタミンDとRS遺伝子多型の交互作用が大腿骨頸部骨密度より判定した骨粗鬆症に及ぼす影響に関する縦断的検討

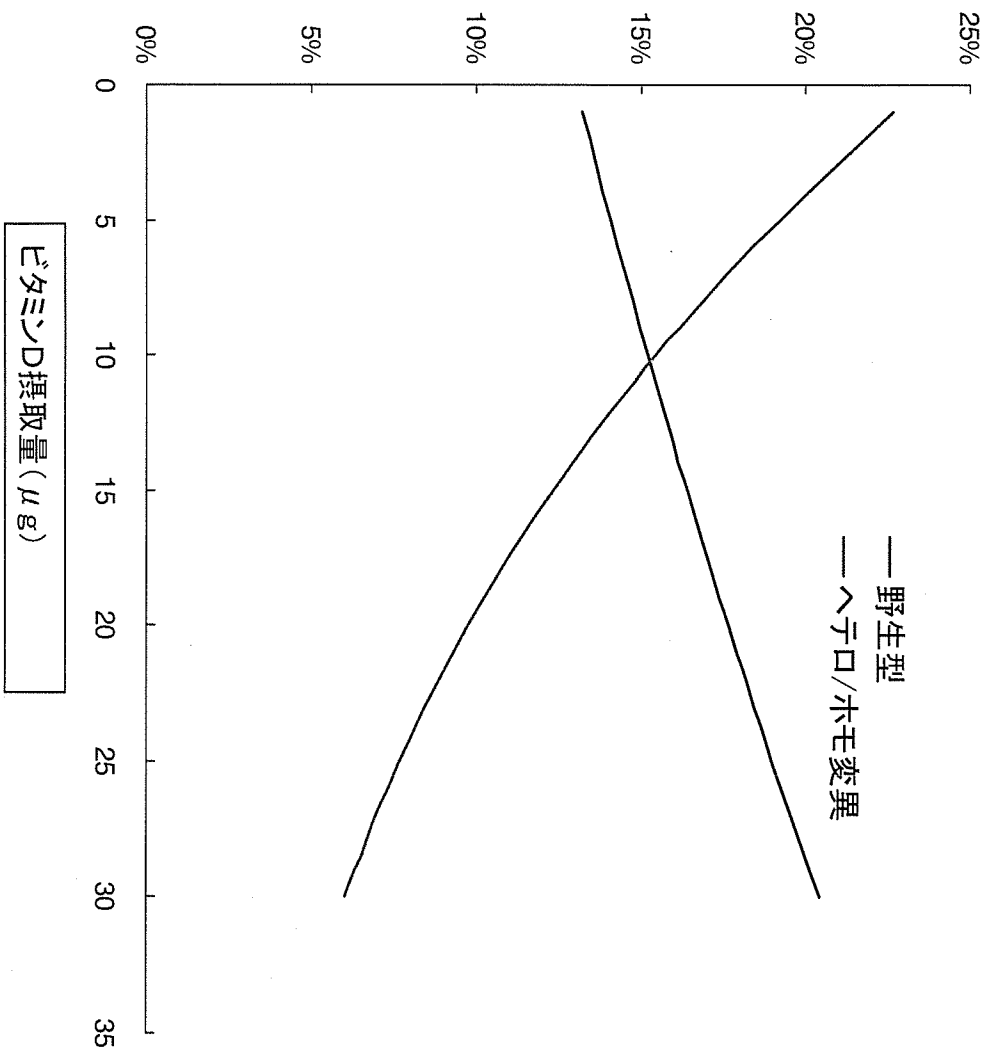


図4-1 ビタミンDとBMP2遺伝子多型の交互作用が大  
 大腿骨頸部骨密度に及ぼす影響に関する縦断的検討

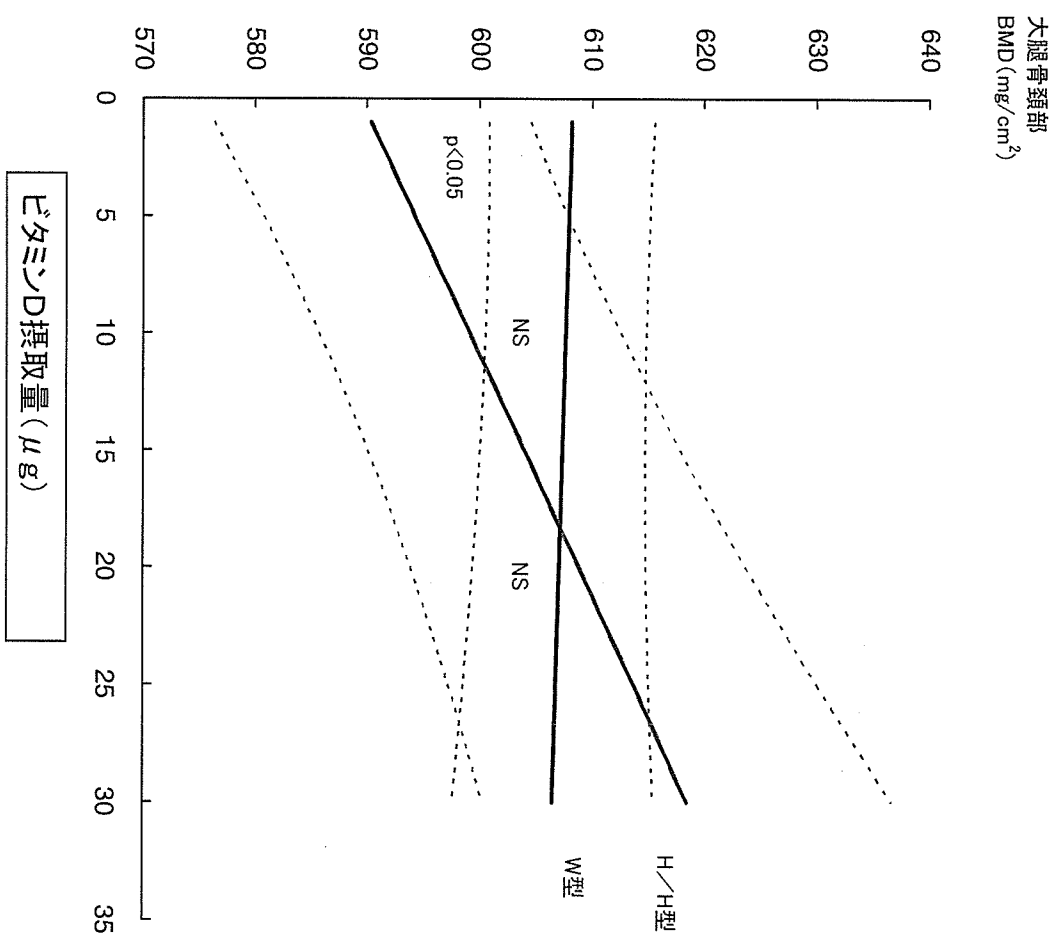


図4-2 ビタミンDとBMP2遺伝子多型の交互作用が  
 大腿骨頸部骨密度より判定した骨粗鬆症に及ぼす影響に関する縦断的検討

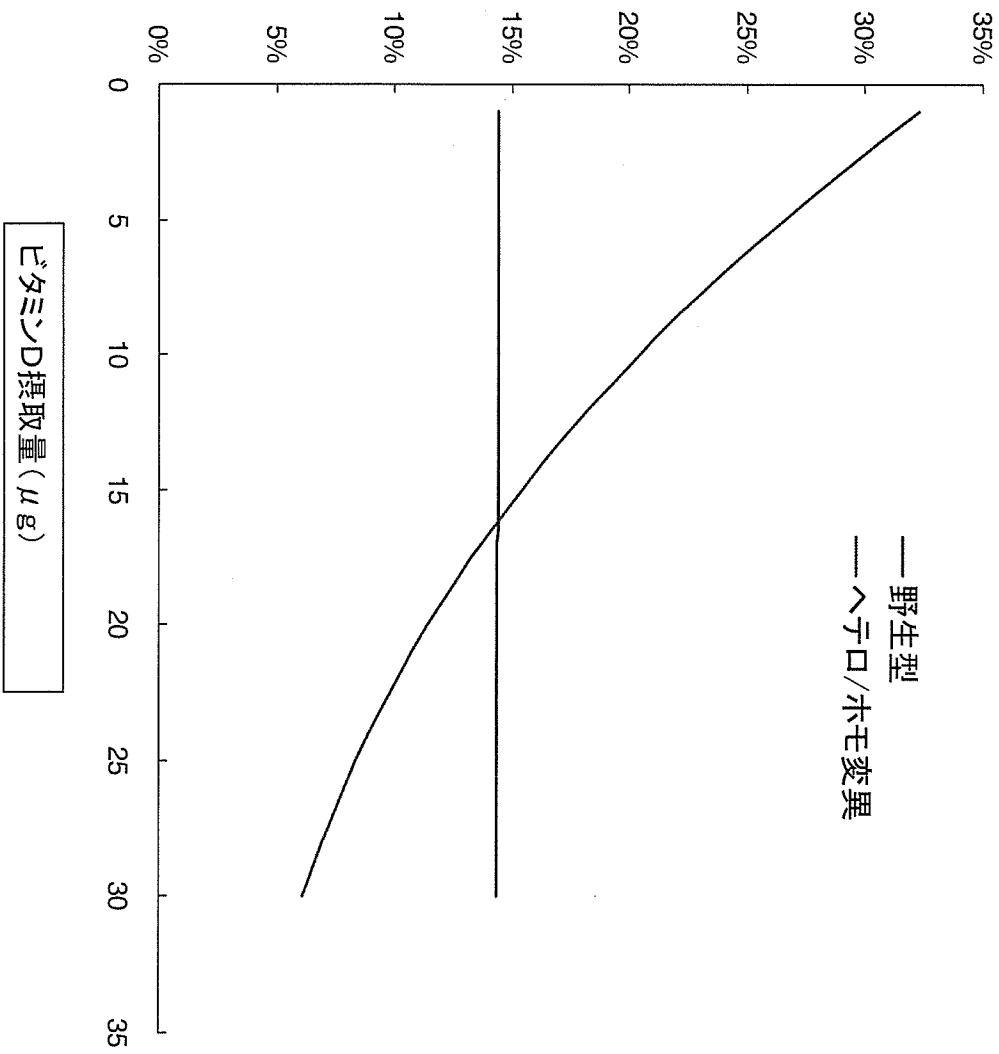


図5-1 ビタミンDとSRD5A遺伝子多型の交互作用が大腿骨頸部骨密度に及ぼす影響に関する縦断的検討

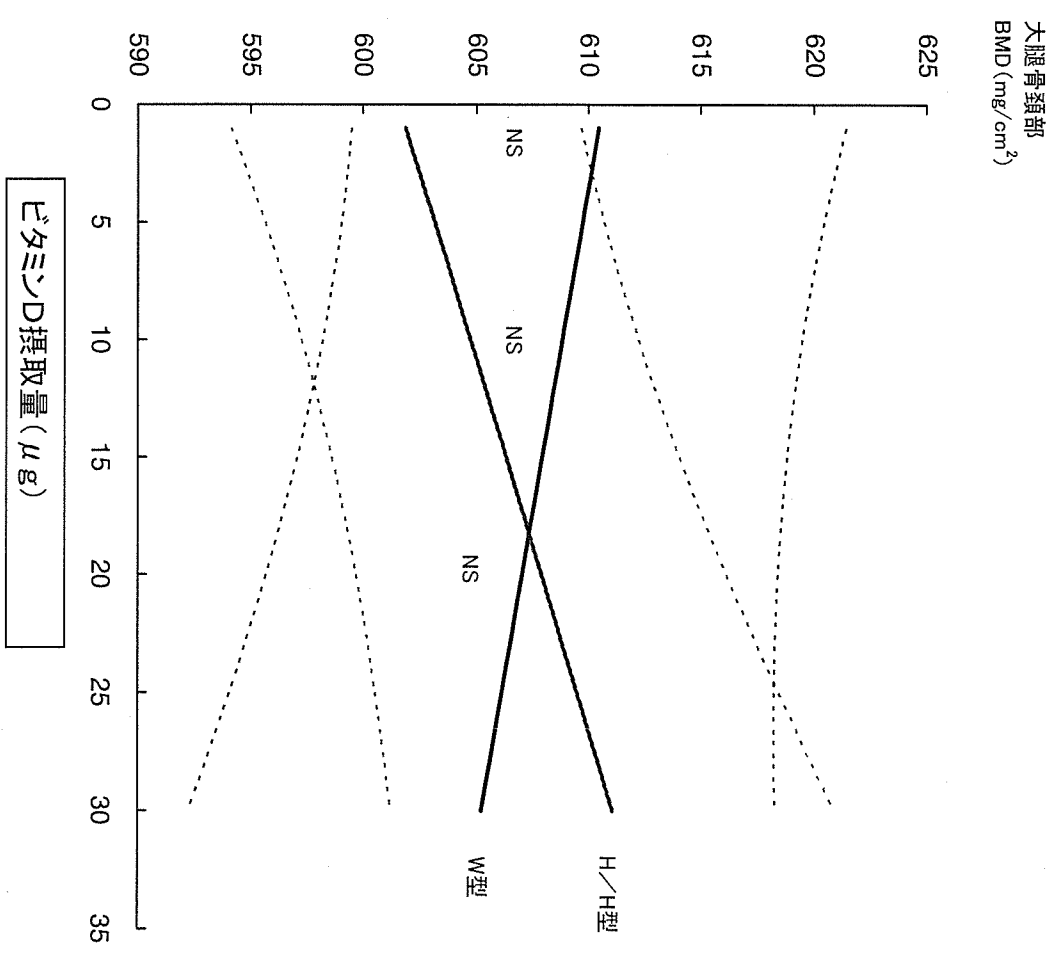


図5-2 ビタミンDとSPRD5A遺伝子多型の交互作用が  
 大腿骨頸部骨密度より判定した骨粗鬆症に及ぼす影響に関する縦断的検討

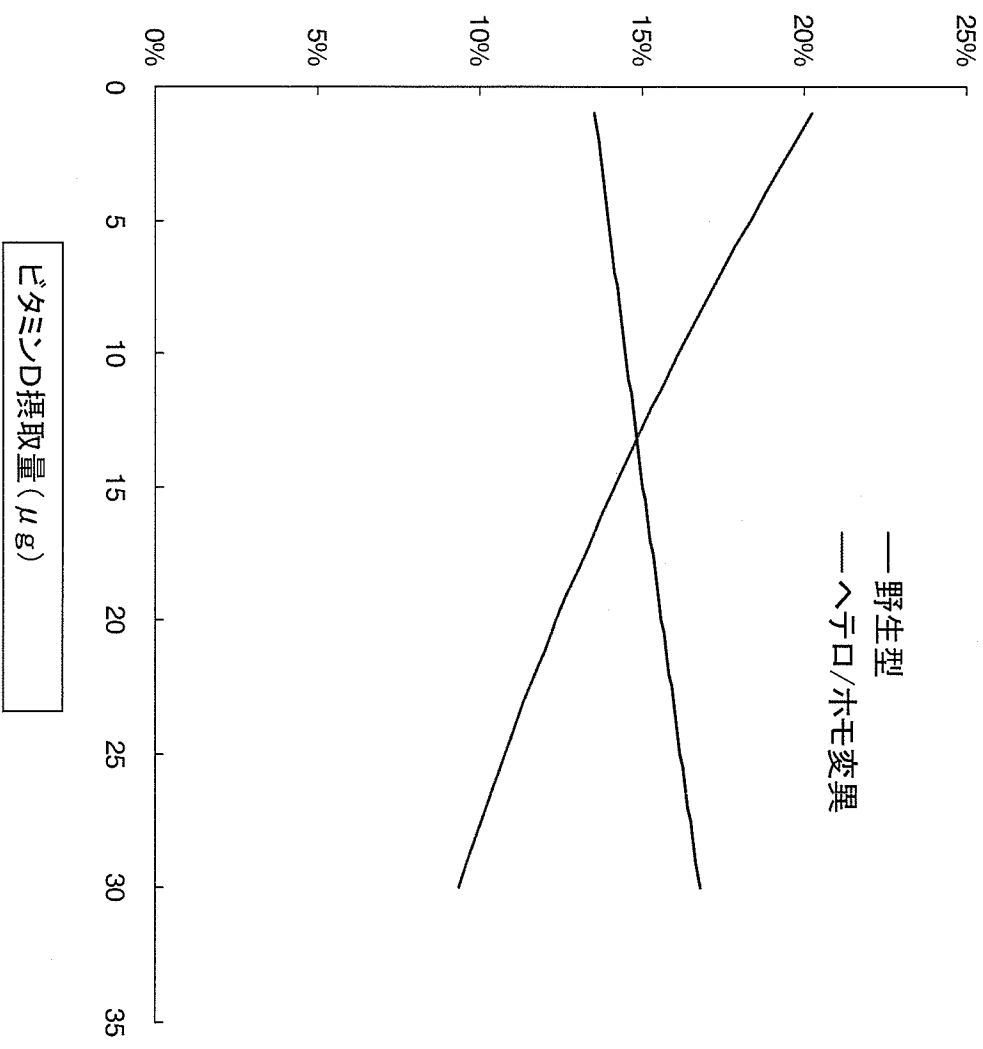


図6-1 ビタミンDとCAL遺伝子多型の交互作用が  
大腿骨頸部骨密度に及ぼす影響に関する縦断的検討

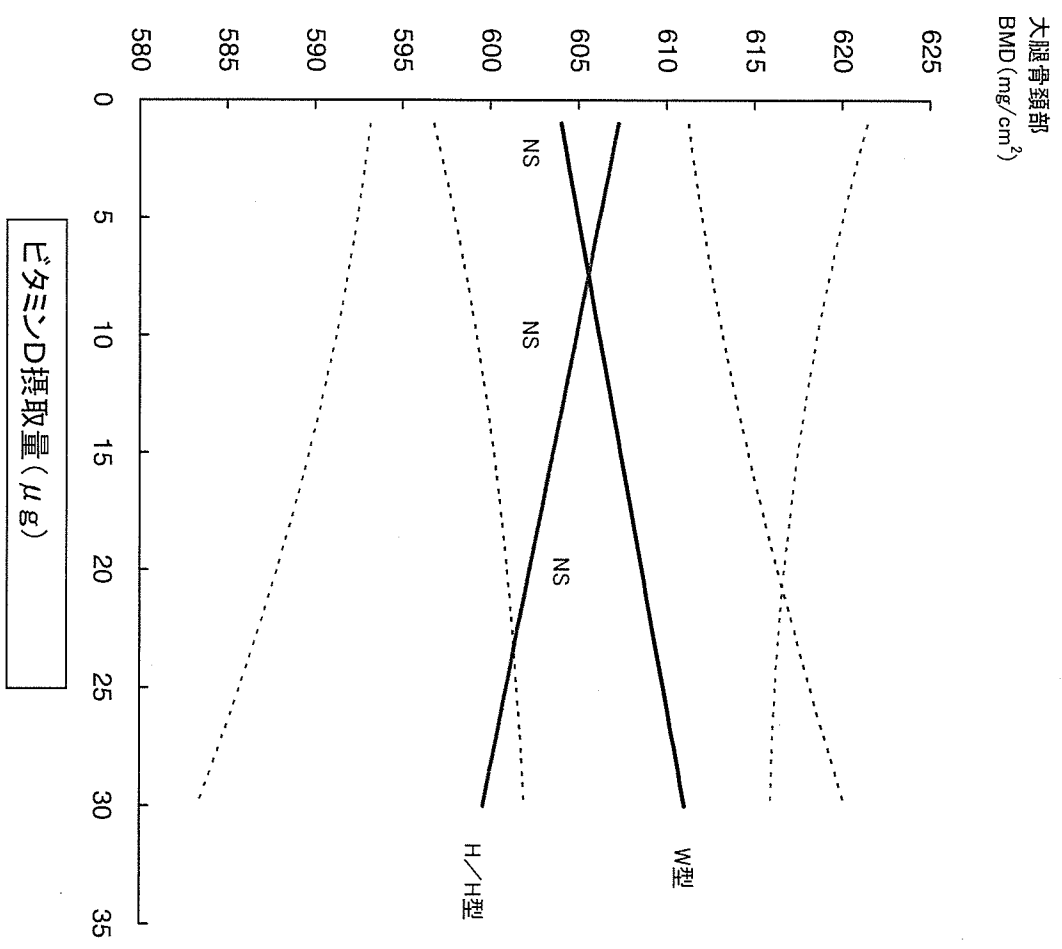




図6-2 ビタミンDとCAL遺伝子多型の交互作用が  
大腿骨頸部骨密度より判定した骨粗鬆症に及ぼす影響に関する縦断的検討

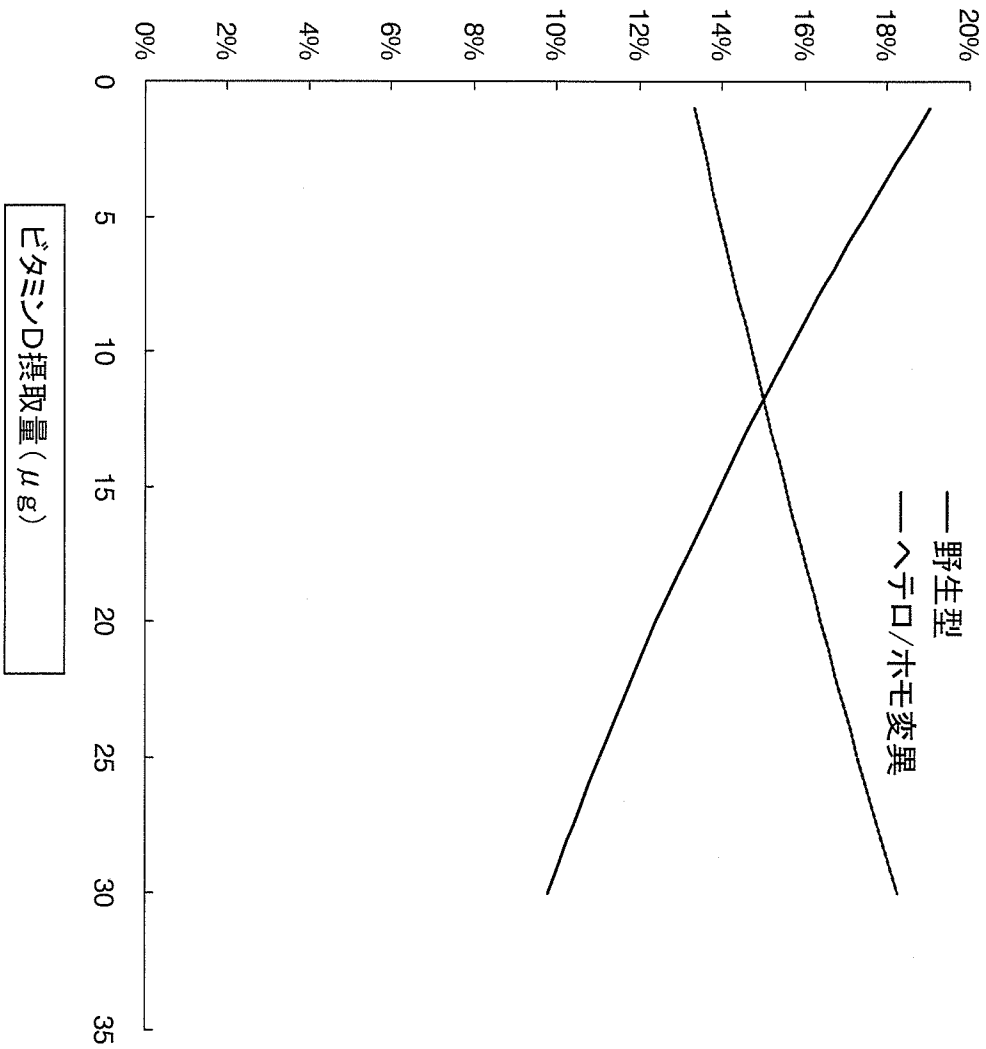


図7-1 ビタミンDとPONA1遺伝子多型の交互作用が大腿骨頸部骨密度に及ぼす影響に関する縦断的検討

大腿骨頸部  
BMD (mg/cm<sup>2</sup>)

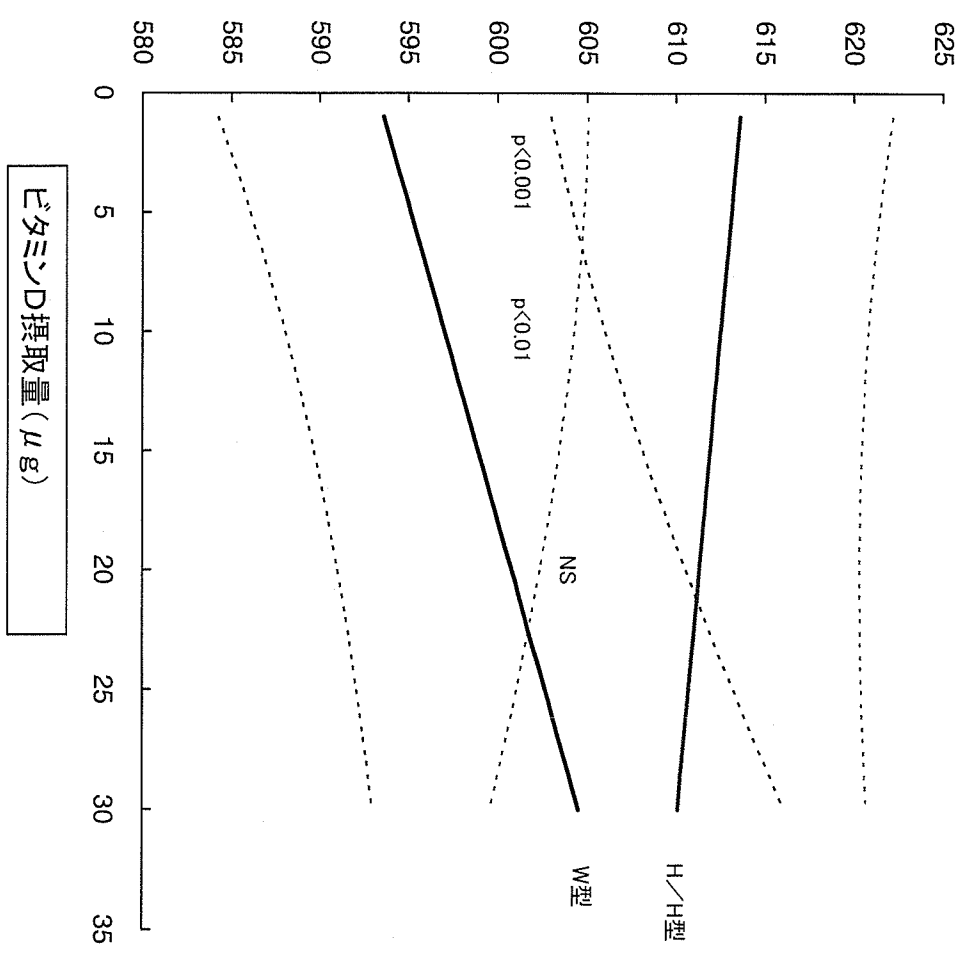
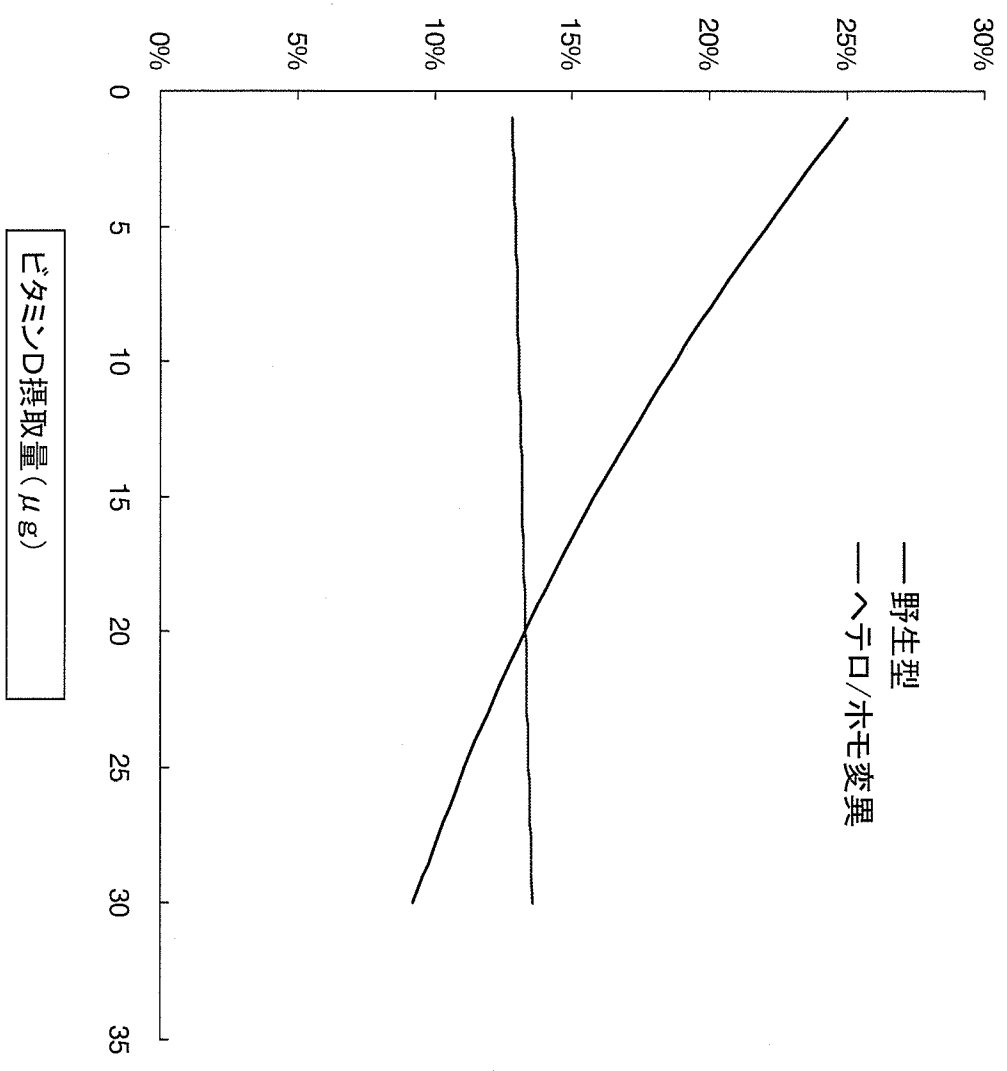


図7-2 ビタミンDとPONA1遺伝子多型の交互作用が  
 大腿骨頸部骨密度より判定した骨粗鬆症に及ぼす影響に関する縦断的検討



分担研究報告書

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—

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2次、第3次調査データおよび第1次調査時の保存DNAを用いて測定された遺伝子多型の結果から以下の縦断解析を行った。(1)本研究班の他の班員によって骨粗鬆症との関連が個別に検討されている要因(運動、栄養、体型)および年齢以外の生活習慣および背景要因、血液データ、血圧について、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た。有意であった項目は閉経年齢、有月経期間、血清ナトリウム、血清アルカリフォスファターゼ、血清過酸化脂質、拡張期血圧などであった。(2)閉経年齢と骨粗鬆症との関係に影響を及ぼしている遺伝子多型を154種の候補遺伝子多型から抽出した。17種の遺伝子多型が閉経年齢との有意な交互作用を示した。さらにこれらの遺伝子多型と閉経年齢の交互作用項すべてを含む多変量解析の結果、Insulin-like growth factor 2 receptor(A5002G (Arg1619 Gly))遺伝子多型が早期閉経と骨粗鬆症との関係に影響を及ぼしていることを明らかにした。

#### A. 研究目的

骨粗鬆症は多因子疾患であり、その発症には食事・運動・喫煙などの生活習慣や疾患、さらには人種・性・年齢・体格・閉経などの要因が関連することが知られている。遺伝子多型と骨密度との関連についても近年、内外で膨大な報告がなされている。しかし海外で報告は国内での結果と必ずしも一致せず、また国内の研究でも異なるコホート間での骨粗鬆症関連遺伝子多型の再現性は高くない。これはコホートの年齢・性の構成、運

動量、食習慣などの違いにより遺伝子多型と骨密度との関係が異なることが一因である。しかし、骨密度に対する生活習慣と遺伝子多型との交互作用についての研究は乏しく、十分なエビデンスは蓄積されていない。

本研究班では、生活習慣や背景要因と遺伝子多型が骨粗鬆症に及ぼす影響について特に遺伝的要因と後天的要因との交互作用に着目して検討することを目標の一つとしている。後天的要因の中で「運動関連要