

I. 総 説

我が国におけるアルツハイマー病の疫学研究

Epidemiological studies on Alzheimer's disease in Japan

下方浩史

Key words: 疫学, 認知症, アルツハイマー病, 有病率, 発症率

はじめに

アルツハイマー病には、現在のところ根本的な治療法、予防法がなく、病状は長期にわたって慢性に進行して重症に至ることが多い。このため介護や医療に対する費用負担が大きい。アルツハイマー病の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、日本の社会の高齢化に伴って今後急速に患者数が増大し、介護や医療のための費用負担が急騰することが予想される。アルツハイマー病の有病率や罹患率に関しての疫学統計が今後の医療費予測や高齢者の介護・福祉のあり方に関して、極めて重要な意味をもつと思われる。そのため、これまでも地方自治体でアルツハイマー病を含む認知症の有病率に関する調査が多く行われてきた。有病率を求めるためには理想的には地域住民の全員を対象にした悉皆調査を行うことが必要であるが、悉皆調査は費用などの制約から比較的小規模の自治体でしか行えない。県全体の調査などでは無作為抽出や病院・施設を中心に解析する方法が行われる。認知症の疫学統計調査を行う場合には、認知症という疾患のもつ特殊性により以下のような困難がある^{1,2)}。

(1) 認知症の有病率が低いので正確な統計データを得るためには対象人数を多くしなければならない。

(2) 認知症の診断を行うためには専門的知識

が必要であり、また病型別の確定診断が困難である。場合によってはMRIやPETなどの検査や剖検が必要である。

(3) 認知症患者やその家族は調査に対して消極的なことが多い。

(4) 認知症は高齢者に多いため、身体機能の低下を認める者が少なくなく、訪問による調査などが必要で、調査が思うようにならないことも多い。

(5) 認知症の有病率を調べる場合、調査地域の高齢者の年代分布によって有病率が異なる可能性がある。

(6) 地域在住者を調査しても、問題行動のある認知症患者は施設に入所しているために、有病率が低く出てしまうことが考えられる。

(7) 認知症の発症率を調べる際には、縦断的な追跡が必要であり、また追跡を行っても認知症が発症したという理由で、調査対象者から認知症発症者が脱落してしまうというケースが少なくない。

(8) 経過が長期にわたるため、疾患の予後を明らかにするような統計が得られにくい。

これらの問題点のうち、特に重要なのはやはり診断基準の設定であろう。特にアルツハイマー病と脳血管性認知症の鑑別は難しいことが多く、例えば脳卒中の既往に関しても、家族や本人からの聞き取りだけでははっきりしない場合が多い。CTやMRIで脳梗塞像が認められてい

Hiroshi Shimokata: Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Science, National Center for Gerontology and Geriatrics 国立長寿医療センター研究所 疫学研究部

0047-1852/08/¥40/頁/JCLS

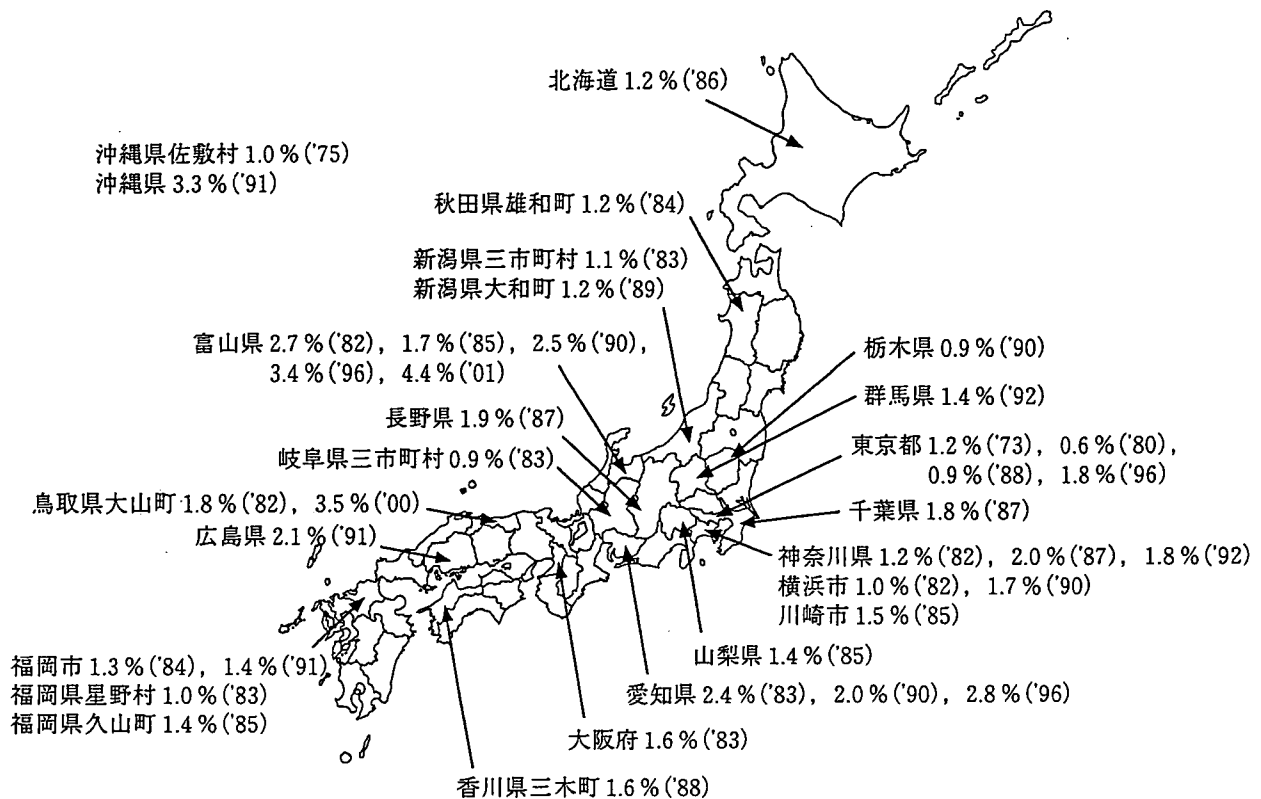


図1 疫学調査によるアルツハイマー病の有病率(文献⁹⁾より改変)

でも、それだけでは認知症の原因と確定することはできない。また軽度の認知機能障害のどこまでを認知症に入れるのかなど、認知症の重症度に関する基準も調査によって一定せず、調査間の比較検討が難しい。

本稿では、以上のような多くの疫学統計上の限界をふまえたうえで、我が国におけるアルツハイマー病の有病率、発症率、将来患者数推計などの疫学的統計について述べる。アルツハイマー病に関する疫学研究には、上記のほかにも、疾病の経過や予後に関する研究、危険因子などの疾病要因研究、遺伝子多型などの分子疫学的研究、社会的負担や医療経済研究まで様々な分野の研究が含まれる。これらの研究のうち危険因子、遺伝子多型、予後と経過、社会的対応などの研究については他稿で取り上げており、参照していただきたい。

1. アルツハイマー病の有病率

アルツハイマー病を含む認知症の有病率については1970年代から全国の様々な地域におい

て疫学調査が行われてきた。調査は県や市町村の地域ごとに行われており、全国規模での調査は行われていない。

図1に全国各地で行われた広域調査によるアルツハイマー病の65歳以上での有病率についてその調査年度とともに示した⁹⁾。また表1に我が国の主な疫学調査による認知症およびアルツハイマー病の有病率を示した²⁴⁻¹¹⁾。アルツハイマー病の有病率は、地域の年齢別の人口構成、採用された診断基準の違いにより差異はあり比較は難しいが、1970年代には1%、1980年代から1990年代には2%、2000年以降には3-4%と、日本全体で人口が高齢化するに従って徐々に増加してきているように思われる。

一般地域住民を対象とした調査での対象者数は多くてもせいぜい5,000人程度までである。1,000人未満での調査もある。在宅住民の認知症の有病率から考えると5,000人の調査でもアルツハイマー病患者は100人から200人ほどであり、この中から更に年齢、性別の有病率を求めていくことになる。精度の高い疫学統計を得

表1 我が国の主な疫学調査による認知症およびアルツハイマー病の有病率
(文献¹⁾より改変)

対象	人数	調査年	認知症有病率	アルツハイマー病 有病率	報告者・地域
65歳以上 地域住民	3,106人	1982	5.80%	2.40%	Sibayamaら ⁴⁾ 愛知県
65歳以上 地域住民	887人	1985	6.70%	2.10%	Kawanoら ⁵⁾ 福岡県久山町
65歳以上 地域住民	3,754人	1988	4.10%	2.05%	福西ら ⁶⁾ 香川県三木町
60歳以上 地域住民 (男性637)	2,222人	1992-96	7.20%	男性2.0%, 女性3.8%	Yamadaら ⁷⁾ 広島県
60歳以上 地域住民	4,368人	1995	6.20%	3.60%	Hatadaら ⁸⁾ 長崎県
65歳以上 地域住民	1,438人	1997-98	4.80%	1.70%	Ikedaら ⁹⁾ 愛媛県松山市
65歳以上 地域住民	3,715人	1998	3.80%	2.10%	Yamadaら ¹⁰⁾ 京都府網野町
65歳以上 地域住民	2,046人	2001	8.80%	4.40%	鈴木ら ¹¹⁾ 富山県

るためには、少なくとも数万人規模の対象が必要だろう。5,000人を超える集団のすべてに専門家が面接調査を行うことは事実上不可能であり、一般の調査員による訪問調査、郵送での調査、特定の場所に集めての集団調査などによるスクリーニングが行われ、その中で認知症が疑われる人たちに対して、専門家による第二次調査が行われることになる。一般調査員によるスクリーニングでは、調査員の資質や教育が問題になる。郵送調査や集団調査では認知症を有する者の調査への参加率が低くなってしまふことにも留意せねばならない²⁾。

2. アルツハイマー病の発症率

発症率を推定するためには、同一対象集団について複数年にわたっての繰り返しの調査が必要であり、有病率の推定よりも難しく、我が国の疫学調査の結果ではアルツハイマー病の発症率の推定はほとんど行われていない。地域住民の長期にわたる追跡が行われている久山町での調査で1985-91年までの追跡結果から、65歳以上でのアルツハイマー病の発症率は1,000人

年あたり男性で5.1、女性では10.9と推定されている¹²⁾。年齢別にみると男性では図2のようにアルツハイマー病の発症率は84歳までは血管性認知症よりも低いですが、80歳以上で急激に上昇して85歳以上では血管性認知症と同じ発症率となる。女性では79歳まではアルツハイマー病は血管性認知症と同程度の発症率であるが、80歳以降に急激に増加して、血管性認知症を上回る発症率となる¹²⁾。

3. アルツハイマー病患者数の将来推計

5歳ごとの性別・年齢別のアルツハイマー病有病率が今後も大きく変わらないとして、人口の高齢化に伴うアルツハイマー病患者数の将来推計を行ってみた。性別・年齢別のアルツハイマー病有病率は富山県での調査結果¹¹⁾を採用した。また人口推計は国立社会保障・人口問題研究所の平成18年度12月推計を用いた。2005年度の65歳以上のアルツハイマー病推定患者数は全体として117万人で、有病率は約4.5%であると推定される。今後、高齢者人口、特に後期高齢者の人口が急増し、図3に示したように

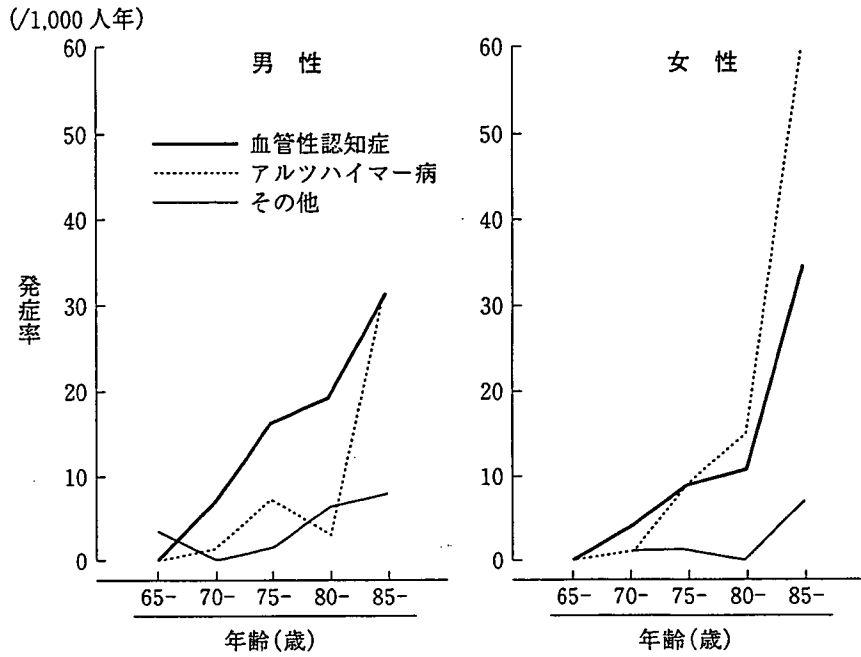


図2 年齢群別の認知症発症率(文献¹²⁾より改変)

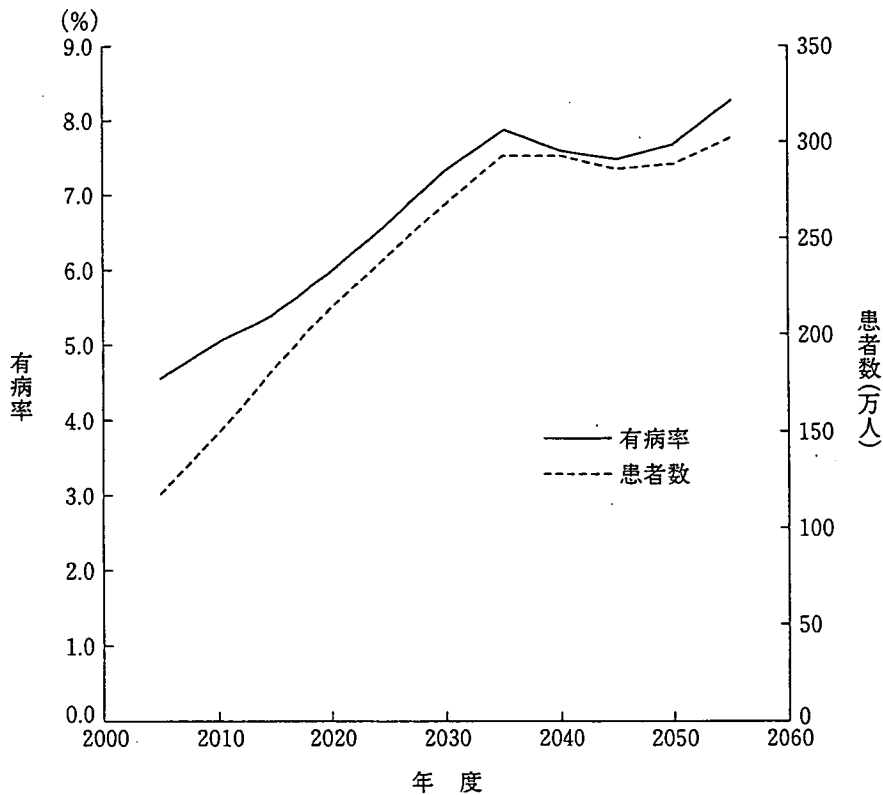


図3 アルツハイマー病の患者数および有病率推定値

文献 11) の性・年齢別アルツハイマー病有病率と国立社会保障・人口問題研究所の平成 18 年度 12 月将来人口推計を用いて計算を行った。

患者数は2015年度に182万人、2025年度には240万人と、これからの20年間にアルツハイマー病の患者数は倍増すると予測される。予防や治療法の開発など早急な対策によって患者数削減を達成しないと、患者の介護や医療にかかわる費用は大きく上昇し、それによって国民経済が破綻してしまうことにもなりかねない状況にあると思われる。

おわりに

世界有数の長寿の国である我が国は急速に高齢化が進み、それとともにアルツハイマー病患者の数も増大していく。今後15年間で認知症にかかわる介護費用は倍増し、年間10兆円に達するとも予想される¹³⁾。高齢化が進む一方で、少子化も進み、介護にかかわることのできる労働人口は激減する。このままでは認知症によって日本の社会が崩壊すると言っても過言ではない。一方で、認知症の発症を2年遅らせることができれば、それだけで年間1兆円もの費用が削減できる可能性がある¹³⁾。最近ではアルツハイマー病の進行を緩徐化する作用をもつ薬物が開発され、またアルツハイマー病に対するワクチンの開発なども進められている。アルツハイマー病も生活習慣病であるという可能性が指摘されており、生活習慣の改善で予防が可能になるかもしれない。認知症の素因としての遺伝子多型の研究も進み始めている。このような研究の推進によりアルツハイマー病を克服して、高齢者の知的機能を守り、高齢者の社会参画を可能にしていくことが、今後の日本の長寿社会を守っていくためには是非とも必要である。

働人口は激減する。このままでは認知症によって日本の社会が崩壊すると言っても過言ではない。一方で、認知症の発症を2年遅らせることができれば、それだけで年間1兆円もの費用が削減できる可能性がある¹³⁾。最近ではアルツハイマー病の進行を緩徐化する作用をもつ薬物が開発され、またアルツハイマー病に対するワクチンの開発なども進められている。アルツハイマー病も生活習慣病であるという可能性が指摘されており、生活習慣の改善で予防が可能になるかもしれない。認知症の素因としての遺伝子多型の研究も進み始めている。このような研究の推進によりアルツハイマー病を克服して、高齢者の知的機能を守り、高齢者の社会参画を可能にしていくことが、今後の日本の長寿社会を守っていくためには是非とも必要である。

参考文献

- 1) 藤澤道子ほか：わが国における痴呆性疾患の疫学。クリニカ 29(3)：172-176, 2002.
- 2) 下方浩史：痴呆症学—本邦の疫学統計。日本臨牀 63(増刊4)：121-126, 2004.
- 3) 中村紫織, 本間 昭：わが国の痴呆の臨床疫学。総合臨牀 51: 25-31, 2002.
- 4) Shibayama H, et al: Prevalence of dementia in a Japanese elderly population. Acta Psychiatr Scand 74: 144-151, 1986.
- 5) Kawano H, et al: Prevalence of dementia in a Japanese community (Hisayama): morphological reappraisal of the type of dementia. Jpn J Med 29: 261-265, 1990.
- 6) 福西勇夫ほか：在宅痴呆老人の疫学研究—とくに、香川県三木町における有病率と発症率について。精神神経学雑誌 91: 401-428, 1989.
- 7) Yamada M, et al: Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. J Am Geriatr Soc 47: 189-195, 1999.
- 8) Hatada K, et al: Further evidence of westernization of dementia prevalence in Nagasaki, Japan, and family recognition. Int Psychogeriatr 11: 123-138, 1999.
- 9) Ikeda M, et al: Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. Neurology 57: 839-844, 2001.
- 10) Yamada T, et al: Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. Psychiatry Clin Neurosci 55: 21-25, 2001.
- 11) 鈴木道雄ほか：富山県における老人性痴呆実態調査からみた痴呆有病率の推移。老年精神医学雑誌 14: 1509-1518, 2003.
- 12) Yoshitake T, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. Neurology 45: 1161-1168, 1995.
- 13) 下方浩史：認知症による社会的負担。最新医学 61: 2368-2373, 2006.

疾患ゲノム研究の現況：骨粗鬆症

下方 浩史*¹⁾ 安藤 富士子*²⁾

骨粗鬆症の発症には、多遺伝子が関与し環境要因によって影響を受ける。骨粗鬆症の危険因子を明らかにし、骨粗鬆症の予防を推進するために、ゲノム研究の方法を用いて大規模なコホートで遺伝子多型や生活習慣などの要因の影響の検討を行っていく必要がある。国立長寿医療センターでは2,000人以上の男女地域住民を10年間追跡観察して遺伝子多型と骨粗鬆症との関連について検討しており、骨粗鬆症や骨折の予防システム構築を目指している。

Genomic approaches to bone and joint diseases.

Current State of Disease Genome Research : Osteoporosis.

National Center for Geriatrics and Gerontology, National Institute for Longevity Sciences, Department of Epidemiology

Hiroshi Shimokata, Fujiko Ando

The onset of osteoporosis is related to multiple genes and is influenced by environment factors. Studies of the effects of genotypes and life-style factors using genome research technology in a large cohort are required to clarify the risk factors of osteoporosis and to promote the prevention of osteoporosis. At the National Institute for Longevity Sciences (NILS), the relationships between osteoporosis and gene polymorphism are examined in a community-living population of more than 2,000 men and women followed up for 10 years, aiming to develop the system for the prevention of osteoporosis and fracture.

はじめに

骨粗鬆症の患者数は、日本全国で約1,000万人と推定され、日本社会の高齢化に伴って、今後急速に患者数は増大していくものと推定されている。骨粗鬆症による骨折は、高齢者の慢性的な痛

みや寝たきりの重要な要因である。骨粗鬆症への罹患の危険率が遺伝子診断や生活習慣などの危険因子評価によって予測できれば、発症する前に対象を絞っての効果的な対処が可能になり、疾病予防、早期治療および結果として医療費の低減に役

*国立長寿医療センター研究所疫学研究部¹⁾部長(しもかた・ひろし)²⁾長期縦断疫学研究室長(あんど・ふじこ)

立つものと期待できる。骨粗鬆症の素因としての遺伝子多型および環境要因の影響解明を目指すゲノム研究は、今後の進展が強く望まれる分野である。

骨粗鬆症疾患ゲノム研究

骨粗鬆症は生活習慣病であり、カルシウム (Ca) 摂取の不足や痩せ、運動不足などの危険因子が指摘されている。一方で、骨粗鬆症の危険因子として家族歴がある。他の多くの生活習慣病や老年病と同じように、骨粗鬆症は遺伝的素因と生活習慣や加齢などが複雑に影響を及ぼして発症する多因子疾患であると考えられている。疾患によって遺伝的要因の影響の強さは異なる。人種や環境、生活習慣による違いはあるだろうが、米国のフラミンガム・スタディからの報告では骨密度 (bone mineral density : BMD) の遺伝率 (heritability) は約 60% と推定されており、遺伝的な要因は比較的大きいと思われる¹⁾。

疾病と関連する遺伝子多型の探索には連鎖解析 (linkage analysis) と相関解析 (association study) の大きく分けて二つの方法がある。連鎖解析にはいろいろな手法があるが、骨粗鬆症のような比較的頻度の高い多因子疾患の研究には罹患同胞対連鎖解析が用いられることが多い。これは罹患した兄弟を含む家系を集めて要因遺伝子を探索する方法である。遺伝様式を仮定しなくても検定することができるので、ノンパラメトリックな方法と呼ばれる。また BMD のような連続変数を目的変数とする場合には QTL 解析 (Quantitative Trait Analysis) が用いられる²⁾。これらの方法では、ある程度の領域にまで遺伝子座を絞り込むことはできるが、最終的な疾患遺伝子を同定することは難しい。

相関解析では一般に候補遺伝子からのアプローチが行われる。これは骨代謝に関連し、骨粗鬆症の発症に関わると推定される候補遺伝子を選び、その遺伝子の多型について BMD や骨粗鬆症の診断の有無との関連を検討する方法である。骨粗鬆症の候補遺伝子には、Ca 向性ホルモンおよび受容体、サイトカイン、成長ホルモンおよび受容体、骨基質タンパク、その他脂質代謝関連遺伝子や *klotho*, *WRN* (ウェルナー症候群遺伝子) などの老化関連遺伝子が含まれる³⁾。

解析方法としては、骨粗鬆症の患者群とコントロール群との間で候補遺伝子の多型の頻度を比較する。頻度に有意な差があれば、その遺伝子多型が骨粗鬆症に関連する遺伝子多型であると推定することができる。骨粗鬆症のような加齢や性別に大きく影響され、体格や栄養摂取、運動などの修飾が容易な因子による影響も強い疾患ではコントロール群の選定方法が重要である。また骨粗鬆症では遺伝子多型によるリスク比も一般には 2 倍以下と小さいため、十分な数の患者とコントロールが必要になる。特定の候補遺伝子に焦点を当てて解析を行うのではなく、DNA の一塩基多型である SNP (single nucleotide polymorphism) についてゲノムワイドに網羅的検討を行うアプローチもある。現在では 50 万をこえる SNP をタイピングできるキットも利用可能である。しかしこうしたキットはまだ高価であり、解析に十分な数の集団での解析を行うには膨大な費用を要する。

遺伝子環境相互作用

骨粗鬆症や BMD への遺伝子多型の影響は、直接的な影響よりもむしろ生活習慣や環境因子による骨への影響を遺伝子多型が修飾する部分が大い可能性がある。図 1 は我々の調査からの解析結

BMD: bone mineral density (骨密度), Ca: カルシウム, QTL 解析: Quantitative Trait Analysis, SNP: single nucleotide polymorphism, *WRN*: ウェルナー症候群遺伝子

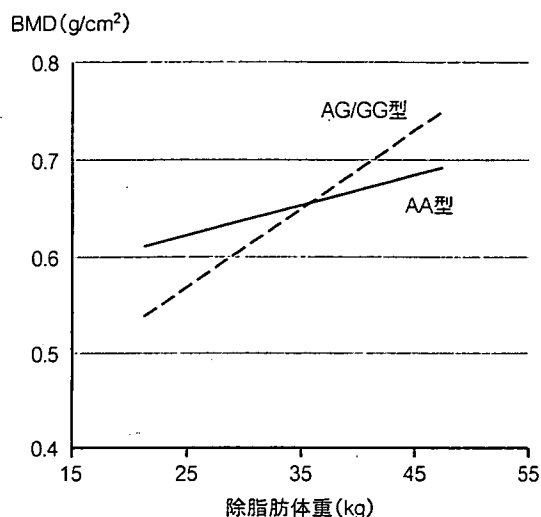


図1 閉経女性のDXAによるBMDと除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER α)遺伝子 *Xba*I 多型の影響

除脂肪体重すなわち筋量が多ければBMDは高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型の方が強い。
BMD: bone mineral density (骨密度)
(文献4より引用)

果である。閉経女性のDXA (dual energy X-ray absorptiometry) によるBMDと除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER α)遺伝子 *Xba*I 多型の影響について検討した⁴⁾。除脂肪体重として求めた筋量が多ければBMDは高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型の方が強い。AG/GG型の多型を持つ者は、筋量を増やすことがAA型の者よりも骨粗鬆症の予防には効果的であることがわかる。筋量が少ない集団ではAA型の方がBMDは高いが、筋量が多い集団ではAG/GG型の方がBMDは高いという逆転が生じており、このため対象集団の筋量が異なれば、遺伝子多型のBMDとの関係はまったく逆になってしまう。遺伝子以外の個体差が十分に検討されていないこと

が、ゲノム研究での再現性が乏しいことの要因のひとつになっている可能性がある。

感受性遺伝子多型をもつ人でも発症しない人もいる。その要因を探るというアプローチもある。感受性遺伝子多型をもつ人の中で発症した人、発症していない人について生活習慣などの要因を詳細に比較検討することで、感受性遺伝子をもついても骨粗鬆症をどうすれば予防できるかを明らかにすることができる。さらに生活習慣などの修飾可能な危険要因については、その縦断的变化についての検討も必要である。特定の遺伝子多型をもつ人が、例えば身体活動量を2倍にしたときBMDはどう変化するのか、遺伝子多型によってその効果にどのような差があるのかを明らかにすることが、遺伝子多型を利用した実際の予防指導の際には重要である。こうしたデータを蓄積するためには多数の集団で長期にわたった詳細な生活習慣や環境要因の調査が必要である。

長期縦断疫学研究

国立長寿医療センター研究所 (National Institute for Longevity Sciences: NILS) では老化、老年病に関する基礎データの収集のために長期にわたる集団の大規模な縦断研究「老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)」を平成9年度より行っている^{5) 6)}。対象は地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出された、観察開始年齢が40～79歳までの男女である。施設内に設けられた専用の検査センターで朝9時～夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組んで、一日7名、週4日、年間を通して詳細な老化に関連する検査を行っている。平成12年4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返し行ってい

DXA: dual energy X-ray absorptiometry, NILS: National Institute for Longevity Sciences (国立長寿医療センター研究所)

表1 NILS-LSA において BMD との関連を新たに発見または確認した遺伝子多型

略号	遺伝子多型	BMD への影響	文献
Ca 向性ホルモンおよび受容体			
VDR	Vitamin D receptor (A-3731G)	男性の CC 型で大腿骨頸部の BMD が高い	7
ESR1	Estrogen Receptor α (PP/pp)	高齢女性の CC 型で BMD が低い	8
ESR1	Estrogen Receptor α (XX/xx)	高齢女性の GG 型で BMD が低い	8
OST	Osteocalcin (C298T)	閉経女性の TT 型で BMD が低い	7
ADR	Androgen receptor (CAG repeat)	未閉経女性の CAG リピートが多いと BMD が低い	9
CYP17A1	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 (T-34C)	閉経女性の CC 型で BMD が低い	10
サイトカイン, 成長ホルモンおよび受容体			
IL6	Interleukin-6 (C-634G)	閉経女性の GG 型で橈骨遠位の BMD 低い	7
TGFB	Transforming growth factor- β 1 (T29C)	高齢女性の TT/TC 型で橈骨の BMD が低い	11
OPG	Osteoprotegerin (T950C)	未閉経女性の CC 型で橈骨近位の BMD が低い	12
OPG	Osteoprotegerin (T245G)	閉経女性の GG 型で大腿骨頸部 BMD が低い	12
CCR	Chemokine receptor 2 (G190A)	若年男性と閉経女性の GG/GA で BMD が低い	13
骨基質関連タンパク			
MMP1	Matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607)	閉経女性の GG/GG 型で橈骨遠位 BMD が低い	14
MMP9	Matrix metalloproteinase-9 (C-1562T)	男性の CT/TT 型で BMD が低い	15
COL	Collagen type1 (G-1997T)	閉経女性の GG 型で BMD が低い	16
ICAM1	Intercellular adhesion molecule-1 (Lys469Glu)	閉経女性の AA 型で BMD 低が低い	17
PLOD1	Procollagen-lysine 2-oxyglutarate 5-dioxygenase (Ala99Thr)	未閉経・閉経女性の GA/AA 型で BMD が低い	17
CX37	Connexin 37 (Pro319Ser)	男性の TT 型で BMD が低い	17
その他			
KLOT	Klotho (G-395A)	閉経・未閉経女性の GG 型で BMD が低い	9
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein (G-493T)	未閉経女性の TT 型で BMD が高い	10
VLDLR	VLDL receptor (triplet repeat)	男性の CGG リピート 8 以上で BMD が高い	10
ALAP	Adipocyte-derived leucine aminopeptidase (Lys528Arg)	未閉経女性の GA/AA 型で BMD が低い	17
LIPC	Hepatic lipase (C-514T)	閉経女性の TT 型で BMD が低い	17
CNR2	Cannabinoid receptor 2 gene (A/G, rs2501431)	未閉経・閉経女性の AA/AG 型で BMD が低い	17
PON1	Paraoxonase-1 (Gln192Arg)	閉経女性の GG 型で BMD が低い	18
PON1	Paraoxonase-1 (Met55Leu)	閉経女性の TT 型で BMD が低い	18
PON2	Paraoxonase-2 (Cys311Ser)	閉経女性の CC 型で BMD が低い	18
DRD4	Dopamine D4 Receptor (C-521T)	男性の CC 型で BMD が低い	19
FOXC2	Forkhead box C2 (C-512T)	男女ともに T アリルで BMD が低い	20
PLN	Perilipin (C1243T)	男性の C アリルで BMD が低い	20
MAOA	Monoamine oxidase A (uVNTR)	未閉経・閉経女性のリピート 4 未満で BMD 低い	21
SH2B1	Src-homology-2-B (Ala484Thr)	未閉経・閉経女性の A アリルで BMD が低い	21

BMD : bone mineral density (骨密度)

(筆者ら作成)

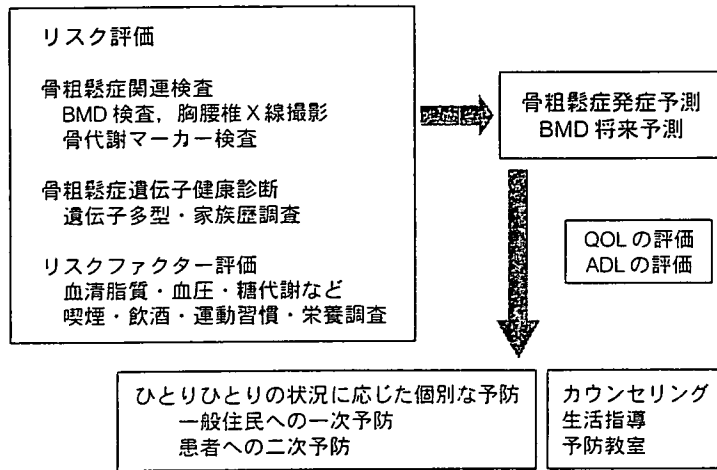


図2 ゲノム研究を応用した骨粗鬆症予防システムの構築

遺伝子健康診断, リスクファクター評価から, 将来の骨粗鬆症発症, BMD 変化を予測する推定式を作成し, QOL, ADL を考慮して個人の状況に応じた最良の予防法を実施する。

ADL: 日常生活活動, BMD: bone mineral density (骨密度), QOL: 生活の質

(筆者ら作成)

る。調査項目は頭部 MRI (magnetic resonance imaging system) や超音波断層, BMD 測定, 腹部 CT (computed tomography) など最新の機器を利用した医学検査のみならず, 詳細な生活調査, 栄養調査, 運動機能調査, 心理検査など広汎で精度の高い内容である。運動器疾患に関連した検査としては, DXA 法による全身骨, 腰椎, 左右大腿骨頸部の 4 スキャンでの BMD 測定, 骨定量 CT 検査による橈骨 16 スキャン, 左右膝 X 線撮影, 胸椎腰椎 X 線撮影, 膝機能検査, 転倒調査, 膝痛調査, 腰痛調査, 骨折調査, 骨代謝マーカー検査などを実施している。調査開始当初より, 調査参加者のほぼ全員からの血液サンプルを用いて DNA を蓄積している。これほど背景因子が詳細に検討されている一般住民の DNA 試料の蓄積は国内外でも他にはほとんどないと思われる。現在までに老化・老年病に関連する約 200 以上の遺伝子多型についてのタイピングを終えている。

ゲノム研究の骨粗鬆症予防への展開

NILS-LSA では, これまでに BMD と有意な関

連にあった 31 種類の遺伝子多型について新たに発見, あるいは確認の報告を行っている (表 1)。これらは, 各遺伝子多型と BMD との関連を検討した結果である。生活習慣や環境要因との相互関係を考慮した骨粗鬆症の遺伝要因の検討も順次進めている。DXA 法による大腿骨頸部からの骨粗鬆症診断結果と, 握力, 脚筋力など運動・体力に関する 47 要因, Ca, VD など栄養に関する 99 要因, BMI (body mass index), 除脂肪体重など体格・体型に関する 43 要因, その他, 嗜好, 閉経, 血液検査結果など 76 項目の追跡による縦断的なデータについて, 網羅的に検討を行い, 縦断的一般化推定式 Generalized Estimating Equation (GEE) により, それぞれ骨粗鬆症と関連の強い要因を抽出した。抽出された要因と遺伝子多型との相互作用を網羅的に検討し, その結果から, 最終的に骨粗鬆症と関連する生活習慣要因, 遺伝子多型, 生活習慣要因と遺伝子多型の交互作用を抽出し, 骨粗鬆症の予測を行うシステムの構築を行っている。このシステムが完成すれば, 遺伝子多型を利用した骨粗鬆症のテーラーメイドの医療や予

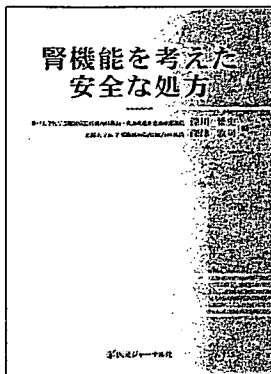
BMI: body mass index, CT: computed tomography, GEE: Generalized Estimating Equation, MRI: magnetic resonance imaging system

防の実用化へ一歩前進するものと期待される (図2)。

文 献

- 1) Karasik D, Myers RH, Cupples LA, et al : Genome screen for quantitative trait loci contributing to normal variation in bone mineral density: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 179 : 1718-1727, 2002.
- 2) Ralston SH, Galwey N, MacKay I, et al : Loci for regulation of bone mineral density in men and women identified by genome wide linkage scan : the FAMOS study. *Hum Mol Genet* 14 : 943-951, 2005.
- 3) Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, et al : Molecular studies of identification of genes for osteoporosis : the 2002 update. *J Endocrinol* 177 : 147-196, 2003.
- 4) Kitamura I, Ando F, Shimokata H, et al : 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* 40 : 1623-1629, 2007.
- 5) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging - the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) . *J Epidemiol* 10 : S1-S9, 2000.
- 6) 下方浩史 : 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine* 36 : 21-26, 1998.
- 7) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of interleukin-6, osteocalcin, and vitamin D receptor genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 3372-3378, 2003.
- 8) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density in elderly Japanese women. *J Mol Med* 80 : 452-460, 2002.
- 9) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. *J Mol Med* 83 : 50-57, 2005.
- 10) 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.
- 11) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density. *JAMA* 285 : 167-168, 2001.
- 12) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. *Mol Genet Metab* 80 : 344-349, 2003.
- 13) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the CC chemokine receptor 2 gene with bone mineral density. *Genomix* 80 : 8-12, 2002.
- 14) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene with bone mineral density. *Matrix Biol* 21 : 389, 2002.
- 15) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene with bone mineral density in Japanese men. *Metabolism* 53 : 135-137, 2004.
- 16) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a -1997G \rightarrow T polymorphism of the collagen I α 1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol* 77 : 27-36, 2005.
- 17) Yamada Y, Ando F, Shimokata H : Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Int J Mol Med* 19 : 791-

- 801, 2007.
- 18) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of Polymorphisms of Paraoxonase 1 and 2 Genes with Bone Mineral Density in Community-Dwelling Japanese. J Hum Genet 48 : 469-475, 2003.
- 19) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the dopamine receptor D4 gene with bone mineral density in Japanese men. J Hum Genet 48 : 629-633, 2003.
- 20) Yamada Y, Ando F, Shimokata H : Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perlipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals. Int J Mol Med 18 : 119-127, 2006.
- 21) Yamada Y, Ando F, Shimokata H : Association of genetic variants of MAOA and SH2B1 with bone mineral density in community-dwelling Japanese women. Mol Med Rep (in press) .



腎機能を考えた安全な処方

神戸大学医学部附属病院腎臓内科科長・代謝機能疾患治療部部长 深川 雅史 編
 京都大学医学部附属病院腎臓内科科長 深津 敦司

A 5 判 516頁 定価 5,145円 (本体 4,900円+税 5%) 送料実費
 ISBN4-7532-2207-1 C3047

◎腎機能低下患者における薬剤の適正投与設計には注意を要する。
 腎機能低下時の薬剤処方例を具体的に示し、臨床の最前線で活躍する医師および薬剤師に利用価値の高い一冊。

おもな内容

第I部 総論

1. 腎機能が低下した患者さんへ薬剤を投与するに当たって
2. 薬物動態と代謝・排泄の分子機構
3. 腎機能の測定と評価
4. 腎不全時の薬物代謝の変化
5. 高齢者における薬物投与
6. 小児における薬物投与
7. 血液浄化療法による薬物動態の変化
8. 薬物による腎障害とその予防
9. 薬物中毒とその治療
10. 薬物投与に関する情報収集と教育システム
11. 外用薬、市販薬、漢方薬などの使用に際しての注意点

第II部 分野別代表的疾患に対する処方

1. 循環器系疾患
2. 呼吸器系疾患

3. 消化器系疾患

4. 神経系疾患
5. 内分泌代謝系疾患
6. 腎臓泌尿器系疾患
7. 血液系疾患
8. 膠原病、アレルギー、リウマチ系疾患

第III部 各種疾患に使用される薬剤

1. 抗炎症薬、鎮痛薬、免疫抑制薬
2. 抗生物質
3. 抗がん剤
4. 麻酔薬、麻薬
5. 解毒剤
6. 造影剤、診断用薬剤
7. 輸液剤
8. 体外循環時使用剤

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)

ビタミンAと骨

The effect of vitamin A on bone

松井 康素

Yasumoto Matsui(関節再生再建科医長) / 国立長寿医療センター整形外科

下方 浩史

Hiroshi Shimokata(部長) / 国立長寿医療センター疫学研究部

key words

ビタミン A
過剰摂取
疫学的研究
骨密度
骨折

ビタミン A と骨との関連としては、症例報告や動物実験から、大量摂取が骨の脆弱化を招く危険性が考えられ、また、元々の摂取量が多い国においてなされた疫学的研究にて、過剰摂取や血清中高濃度が、骨密度低下や骨折の危険性を増したとの報告もある。一方、わが国の現状においては、過剰なサプリメントの使用には注意をしなければならないものの、日常の食物摂取量の中では、ビタミン A はむしろ骨へ好影響を与えると考えられる。

はじめに

ビタミン A は脂溶性ビタミンの一種に分類されるが、その欠乏は、夜盲症、胎児の発生異常、皮膚障害などに関わることから、視覚や皮膚粘膜上皮の分化や骨の形成、生殖機能における重要な役割が古くより知られている。本稿では、ビタミン A と骨との関係について、過去における症例報告と基礎的研究について若干紹介するとともに、主として疫学的調査研究についての大まかなレビューを通して、ビタミン A の骨への影響について概説したい。

ビタミン A の

呼称, 単位, 摂取量など

ビタミン A は狭義にはレチノールのみを指すが、その誘導体であるレチノール、レチノイン酸を含めて総称する場合もある。さらに、レチニルエステルなどのレチノール類縁化合物を合わせて、レチノイドと総称されるが、ビタミン A の生物活性を示す合成レチノイドも多く存在する。食品中のビタミン A の主な供給源としては、魚、レバー、乳製品などで、海外ではマーガリンや牛乳などに添加補強されたものもある。野菜や果物に含まれるβ-カロテンはビタミン A の前駆体 (provitamin A) であり、摂取された後に、必要に応じて体内でレチノールに

変換される。このため、一般にβ-カロテンを多量に摂取しても血中のビタミン A は過剰にならないと考えられている。ビタミン A およびその前駆体は国際単位 (IU) もしくはレチノール当量 (RE) で計量される。1 IU はレチノール0.3μgであり、REを用いる場合には、0.3μgREと表記される。またβ-カロテンの場合は、吸収率やレチノールへの転換効率を換算して、近年では12μgがレチノール1μgに相当するとされている。わが国におけるビタミン A の平均一日摂取量は、男性892μgRE、女性867μgRE (平成16年国民健康・栄養調査の総数の平均値) と報告されている。

症例報告, 基礎的研究からみた
ビタミン A の骨に関連する影響

ビタミン A と骨との関連では, 古くからビタミン A 欠乏による成長障害が知られている。またビタミン A の過剰摂取による骨への影響として, ヒトにおける症例報告では, 大量摂取例でのレントゲン上の骨の異常²⁾, 皮膚疾患の患者に長期間合成レチノイドが投与された例での骨密度の減少^{3,4)}や, 短期的ではあるが骨代謝の抑制⁵⁾が認められたとの報告, さらに, 胎児における骨格系を含めた催奇形性についての報告もある^{6,7)}。

一方, 基礎的研究において, 実験動物でのビタミン A 過剰投与は骨形成を

低下させ, 骨吸収を亢進させるという骨に対する悪影響を及ぼし, 自然骨折を発生させるとの報告がある²⁾⁹⁾。そのメカニズムとして, レチノールによる骨芽細胞の抑制¹⁰⁾, 破骨細胞の刺激¹¹⁾, あるいはビタミン D の働きの抑制¹²⁾などが考えられている。また, レチノイン酸の核内受容体が, 骨芽細胞¹³⁾, 破骨細胞¹⁴⁾ともに同定されている。

疫学的研究からみたビタミン A の
骨への影響(表 1)

1. 骨密度との関連

疫学研究によるビタミン A 摂取量と骨密度との関係については, 初期の研究は主に橈骨での骨密度測定によるも

のであったが, これらの研究において一定の傾向は示されなかった¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。しかし, その後に行われた, 他の部位を含めた DXA を用いた研究では, 動物実験と同様に, 多量のビタミン A 摂取が骨量に負の影響を及ぼすことが報告された。すなわち, Melhus ら¹⁹⁾によるスウェーデンで行われた175名の女性(28~74歳)についての横断的解析では, レチノールの1日摂取量が1.5mg より多い場合は, 0.5mg 以下の場合に比べ大腿骨頸部の骨密度が10%低下しており, 腰椎(14%低下), 全身骨(6%低下)を含めた他の部位においても同様な関係が認められた。さらに, Promislow ら²⁰⁾による米国で行われた958名(55~92歳)の男女についての前

表1 欧米におけるビタミン A と骨の関係を調べた主なコホート研究

著者 (執筆年)	対象	ビタミン A の指標	評価項目	効果
Melhus, et al. (1998) ¹⁹⁾	スウェーデン, 女性	摂取量	骨折 骨密度-大腿骨近位部, 全身, 腰椎, 大腿骨頸部	高摂取は骨折, 低骨密度の危険因子
Feskanich, et al. (2002) ²⁵⁾	米国, 女性	摂取量	骨折-大腿骨近位部	高摂取は骨折の危険因子
Promislow, et al. (2002) ²⁰⁾	米国, 男女	摂取量	骨密度-大腿骨近位部, 大腿 骨頸部, 腰椎	サプリメント使用者は摂取量と骨量負 ただし低い摂取量では骨量と正の相関
Michaelsson, et al. (2003) ²⁷⁾	スウェーデン, 男性	血清濃度	骨折-大腿骨近位部	高摂取は骨折の危険因子
Ballew et al. (2001) ²³⁾	米国, 男女	retinyl ester 濃度	骨密度-大腿骨頸部, 大腿骨転子部, Ward	retinyl ester 濃度と骨密度無関係
Rejnmark et al, (2004) ²¹⁾	デンマーク, 女性	摂取量	骨密度-大腿骨頸部, 腰椎 骨折-椎体	摂取量と骨密度, 骨折は無関係
Lim et al. (2004) ²⁶⁾	米国, 女性	摂取量	骨折-大腿骨近位部, 全身骨	摂取量と骨折は無関係
Barker, et al. (2005) ²²⁾	英国, 女性	血清濃度 サプリメント摂取	骨折-大腿骨近位部, 他 骨密度-大腿骨近位部	血清濃度と骨密度は正の相関 高摂取でも骨折リスク増加なし

向き研究では、サプリメント使用者においてレチノール摂取量が(ログスケールで)1単位上昇するごとに、大腿骨頸部において $0.02\text{g}/\text{cm}^2$ の骨密度が低下しており、縦断変化では年間 0.23% の低下があったと報告された。しかし、これらの研究は比較的ビタミンAの摂取量が基本的に高い国での報告であり、その後デンマークのRejnmarkら²¹⁾や英国のBarkerら²²⁾の報告では、必ずしもビタミンAの摂取が多いことにより骨密度が低くなるという結果ではなかった。また、先にあげたPromislowらの報告²⁰⁾においても、サプリメント非使用者においては、摂取量が増えるほど骨密度は増加していた。摂取量との関連の調査において、注意すべきことは、摂取量は、短期間の調査では正確さにかける場合があったり、摂取量が必ずしも血清濃度と比例しない場合もあるといった問題点が

あげられる。より正確な指標としてのビタミンAの血清濃度との関連について、Ballewら²³⁾は、ビタミンAの過剰状態の指標といわれるレチニルエステルを用いたが、骨密度との関連はなかったと報告している。Barkerら²²⁾の報告では、血清レチノール濃度と大腿骨近位部骨密度との関連は弱い、むしろ正の関連であったとしている。わが国における調査では、岡野ら²⁴⁾は血清レチノール濃度と腰椎骨密度との関連はなかったと報告した。一方、我々の調査(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)」対象：40～83歳までの男性1,042名、女性1,017名)の結果では、男性では腰椎、大腿骨近位(図)、全身骨において血清ビタミンA濃度が高濃度の群ほど骨密度が増加しており、また、閉経後の女性についても腰椎の骨密度で血清濃度との間に有意な正の

関連を認めた。

2. 骨折リスクとの関連

ビタミンAの摂取量と骨折リスクの関係について、Melhusら¹⁹⁾は、レチノールの1日摂取量が 1mg 増えるごとに大腿骨近位部骨折のリスクは 68% 増加したと報告した。さらにFeskanichら²⁵⁾は、米国の約72,000名(34～77歳)の女性看護師を対象としたコホート研究において、(ホルモン補充療法を行っている女性以外については)同摂取量5分位の最高の群($\geq 3,000\mu\text{g}/\text{dL}$)は最低の群($< 1,250\mu\text{g}/\text{dL}$)に比べ、大腿骨近位部骨折のリスクが有意に上昇(相対危険率1.48)していたと報告している。しかし、骨密度との関係と同様に、より最近の報告において、Rejnmarkら²¹⁾、Limら²⁶⁾、Barkerら²²⁾の報告からは、ビタミンAの摂取量の増加による骨折リスクの有意な増悪は認められていない。一方、ビタミンAの血清濃度との関連において、Michaelssonら²⁷⁾は、2,322名のスウェーデン男性(49～51歳)の24年間の追跡調査を行い、ベースラインの血清レチノール濃度5分位の最高の群と、中央(3番目)の群との比較において、大腿骨近位部骨折で2.47倍、全骨折では1.64倍のリスクであった(表2)と報告して注目されたが、危険率の実際の増加は、ほとんどが最も高い5パーセントイルにおける指数関数的増加によるものであり、極端に高い濃度が骨折に対して悪い影響を与えていたと解釈される。また、OpotowskyとBilezikian²⁸⁾は血清ビタミンA濃度の5分位の比

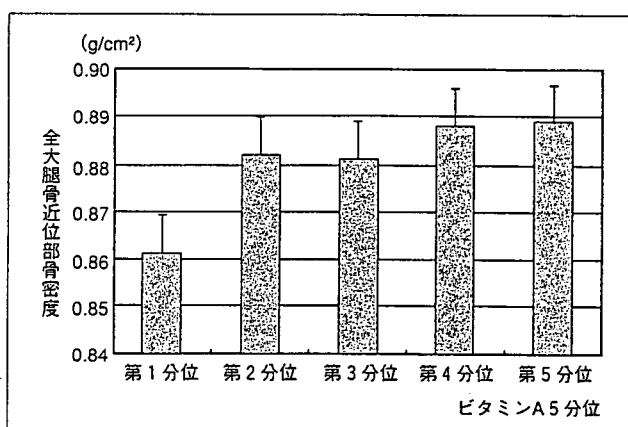


図 血清ビタミン A 濃度の 5 分位群間の骨密度比較(男性)
地域在住の40～83歳の男性で、血清ビタミン A 濃度が高濃度の群ほど骨密度が増加していた。
 p trend = 0.0008
年齢、BMIで調整

表2

血清レチノール濃度5分位	Multivariate Rate Ratio (95% CI)	
	全骨折	大腿骨近位部骨折
1 (<1.95 μmol/liter)	0.93 (0.62-1.41)	1.33 (0.60-2.97)
2 (1.95-2.16 μmol/liter)	0.78 (0.50-1.23)	1.44 (0.62-3.30)
3 (2.17-2.36 μmol/liter)	1.00	1.00
4 (2.37-2.64 μmol/liter)	0.91 (0.60-1.38)	1.14 (0.49-2.62)
5 (>2.64 μmol/liter)	1.64 (1.12-2.41)	2.47 (1.15-5.28)

(文献27) Table3より抜粋

較で、最も低い群と高い群が中央の群と比べ、いずれも有意に大腿骨近位部骨折のリスクが高かったと報告している。わが国においても、岡野らは²¹⁾血清レチノール濃度が80 μg/dL未満では、濃度の上昇とともに骨折発生率は低下する傾向であったが、80 μg/dL以上では著しく増加していたと報告しており、我々のNILS-LSAでの脊椎骨折についての調査においても、男女ともに椎体骨折の数が多い群で血清レチノール濃度が高い傾向であった。

3. 諸研究より考察される骨への影響とサプリメント使用への注意

以上より、ビタミン A の摂取量や血清濃度と骨密度あるいは骨折リスクとの関わりは、直線的な関係ではないと考えるのが妥当である。すなわち、ビタミン A の摂取不足あるいは過剰の摂取では骨に対して悪影響と考えられるが、それ以外の通常の摂取量もしくは血清濃度の範囲内では、悪影響というよりも、むしろ良い影響が考えられた。ビタミン A の過剰摂取で問題となるのは、通常食物からの摂取の

みでなく、サプリメントの使用や、北欧や米国などで行われている乳製品に対する強化が問題と考えられる。わが国における現状では、日常のビタミン A 摂取量は西欧諸外国と比べて若干少なく、またサプリメントの使用も多くはない。しかしながら、今後、社会の高齢化が進むなかで、健康ブームなどによるサプリメントの使用により健康維持を望む人が増えることも予想され、その際には、ビタミン A についての過剰摂取は注意を喚起するべきであろう。

まとめ

ビタミン A と骨の関連については、欠乏は成長障害をもたらし、また、過剰の摂取は時に骨の脆弱化を招く危険性はあるが、骨折などの悪影響の報告は、元々の摂取量が多い国からのものが多いため、その解釈には注意が必要である。わが国の現状では過剰なサプリメントの使用に注意は要するものの、日常食物摂取量のなかでは、むしろビタミン A は骨へ好影響を与えると考えられた。

文献

- 1) 第一出版編集部 編：ビタミン A. 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準(2005年度版). 110-114, 2005
- 2) Binkley N, Krueger D : Hypervitaminosis A and bone. *Nutr Rev* 58 : 138-144, 2000
- 3) Okada N, Nomura M, Morimoto S, et al : Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *J Dermatol* 21 : 308-311, 1994
- 4) DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, et al : Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 131 : 1263-1267, 1995
- 5) Kindmark A, Rollman O, Mallmin H, et al : Oral isotretinoin therapy in severe acne induces transient suppression of biochemical markers of bone turnover and calcium homeostasis. *Acta Derm Venereol* 78 : 266-269, 1998
- 6) Bendich A, Langseth L : Safety of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 49 : 358-371, 1989
- 7) Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, et al : Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 52 : 183-202, 1990
- 8) Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al : Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 333 : 1369-1373, 1995
- 9) Hough S, Avioli LV, Muir H, et al : Effects of hypervitaminosis A on the bone and mineral metabolism of the rat. *Endocrinology* 122 : 2933-2939, 1988
- 10) Togari A, Kondo M, Arai M, et al : Effects of retinoic acid on bone formation and resorption in cultured mouse calvaria. *Gen Pharmacol* 22 : 287-292, 1991

- 11) Scheven BA, Hamilton NJ : Retinoic acid 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulate osteoclast formation by different mechanisms. *Bone* 11 : 53-59, 1990
- 12) Rohde CM, Manatt M, Clagett-Dame M, et al : Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. *J Nutr* 129 : 2246-2250, 1999
- 13) Kindmark A, Torma H, Johansson A, et al : Reverse transcription-polymerase chain reaction assay demonstrates that the 9-cis retinoic acid receptor α is expressed in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 192 : 1367-1372, 1993
- 14) Saneshige S, Mano H, Tezuka K, et al : Retinoic acid directly stimulates osteoclastic bone resorption and gene expression of cathepsin K/OC-2. *Biochem J* 309 : 721-724, 1995
- 15) Fredenheim JL, Johnson NE, Smith EL : Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35-65 years of age ; longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr* 44 : 863-876, 1986
- 16) Sowers MFR, Wallace RB : Retinol, supplemental vitamin A and bone status. *J Clin Epid* 43 : 693-699, 1990
- 17) Yano K, Heilbrun LK, Wasnich RD, et al : The relationship between diet and bone mineral content of multiple skeletal sites in elderly Japanese-American men and women living in Hawaii. *Am J Clin Nutr* 42 : 877-888, 1985
- 18) Sowers MFR, Wallace RB, Lemke JH : Correlates of mid-radius bone density among postmenopausal women ; a community study. *Am J Clin Nutr* 41 : 1045-1053, 1985
- 19) Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, et al : Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 129 : 770-778, 1998
- 20) Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, et al : Retinol intake and bone mineral density in the elderly ; the rancho bernardo study. *J Bone Miner Res* 17 : 1349-1358, 2002
- 21) Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P, et al : No effect of vitamin A intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 15 : 872-880, 2004
- 22) Barker ME, McCloskey E, Saha S, et al : Serum retinoids and β -carotene as predictors of hip and other fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 20 : 913-920, 2005
- 23) Ballew C, Galuska D, Gillespie C : High serum retinyl esters are not associated with reduced bone mineral density in the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *J Bone Miner Res* 16 : 2306-2312, 2001
- 24) 岡野登志夫, 津川尚子, 須原義智, 他 : 高齢者を中心とする日本人成人女性のビタミンA栄養状態と骨代謝関連指標について. *Osteoporos Jpn* 12 (Suppl.1) : 114, 2004
- 25) Feskanich D, Singh V, Willett WC, et al : Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 287 : 47-54, 2002
- 26) Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, et al : Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women ; the Iowa Women's Health Study. *Osteoporos Int* 15 : 552-559, 2004
- 27) Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, et al : Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 348 : 287-294, 2003
- 28) Opatowsky AR, Bilezikian JP : Serum vitamin A concentration and the risk of hip fracture among women 50-74 years old in the United States ; a prospective analysis of the NHANES I follow-up study. *Am J Med* 117 : 169-174, 2004

松井 康素(Yasumoto Matsui)

1984年 名古屋大学医学部卒業,
1986年 McGill University, Montreal 留学,
1991年 名古屋大大学院博士課程修了,
1992年 豊橋市民病院整形外科,
2001年 国立療養所中部病院,
2004年より現職。
専門は整形外科, 関節外科, 骨粗鬆症



老化に対する遺伝的要因と生活習慣の関わり

国立長寿医療センター疫学研究部

下方 浩史



はじめに

生物の寿命は遺伝子によって決められており、生物の種によって固有の寿命の長さがある。人間も生物である以上、最大寿命はせいぜい120歳が限度であろう。

人でも動物でも老化を促進させる遺伝子や、逆に長寿に結びつく遺伝子が実際に見ついている。直接老化に影響を与えるのではなく、がんや動脈硬化など病気の原因になり、その結果、寿命を短くするような遺伝子の変異もある。しかしこうした遺伝子の多型があるとしても、単独の遺伝子多型だけでは説明できない。個人の持つ多種の遺伝子多型が寿命や老化、疾病の発症に、複雑な影響を与えている。さらに遺伝的素因のみでなく、生活・環境要因が遺伝素因と互いに影響しあって寿命を決めていく。

このため老化に関連する分子疫学的な研究には数多くの背景要因の相互作用を考慮した疫学的手法による解析が必要である。特定の疾患への罹患の危険率が遺伝子診断によってある程度予測できれば、発症する前に対象を絞っての効果的な対処が可能になり、疾病予防、早期治療および結果として医療費の低減に役立つものと期待できる。老化進行や老年病の素因としての遺伝子多型と環境要因の影響解明を目指す老化・老年病の分子疫学は今後の研究の進展が最も望まれる分野である。

本稿では、老化に関連する分子疫学研究の方法論と、我々の研究部で行っている長期縦断疫学研究の内容および分子疫学研究の成果について概説する。健康寿命を延ばすための課題として、寝たきりにならないこと脳の機能を保つことが重要である。長期縦断研究の中から得られている数多くの遺伝子多型に関する成果のうちから、本稿では特に健康寿命

プロフィール

Hiroshi Shimokata

1977年 名古屋大学医学部卒業 82年 名古屋大学大学院医学研究科修了、名古屋大学医学部老年科 86年 米国国立老化研究所 (NIA) Visting Fellow 90年 広島大学原爆放射能医学研究所助教授 96年 国立長寿医療センター研究所疫学研究部長 専門分野は老年医学、疫学、長期縦断研究

に関わりの深い認知機能、骨塩量と遺伝子多型との関連について結果を中心に示す。

1. 老化の分子疫学研究の方法論

老化や老年病に関連する遺伝子の多型は、ほとんどの場合、単一ではなく数多くの遺伝子が関わっており、それぞれの遺伝子多型間の相互作用や、さらには環境要因の影響があり、解析が難しい¹⁾。

ヒトゲノムと老化、老年病の関連については患者集団と疾患を持たない対照集団との間で遺伝子多型の頻度を比較する患者対照研究がなされることが多い。患者対照研究はアソシエーション研究とも言われ、一般に数百人程度の比較的少数の患者と対照者での検討が可能であり、これまで多くの疾患や病態について遺伝子多型との関連を探る検討がなされてきた。しかし現在までのこうした検討では、多くの遺伝子の相互関係や環境要因などの背景因子までを考慮した研究はほとんどなされていなかった。

特定の疾患の兄弟での発症例を多数集めて、ゲノム全域を解析し、要因遺伝子を見つけだそうという方法が罹患同胞対連鎖解析である。しかしこの方法では、ある程度の領域にまで遺伝子座を絞り込むことはできるが、最終的な疾患遺伝子を同定することは困難である。罹患同胞対連鎖解析の方法論を用いて、メキシコ系アメリカ人の糖尿病患者でのカルpain10が疾患原因遺伝子であったとする報告が出されているが²⁾、他の集団での検討ではカルpain10が疾患罹患に関連することは否定的であるとの報告もある³⁾⁴⁾。糖尿病のように肥満や糖代謝に関わる数多くの遺伝子が発症に関わっており、少数の対象者数の検討で

は原因遺伝子をつかまえることは難しく、対象集団の質によって結果が大きく異なってしまうことも多い。

罹患同胞対連鎖解析では兄弟での発症例を数多く集めることが困難であること、一般に環境要因などを考慮していないこと、ゲノム全域の解析を行うことが必要であり、膨大な費用がかかること、それぞれの疾患の研究ごとに、その解析に適した集団を集める必要があること、などの問題点がある。多遺伝子が関与し、環境要因が大きく関わってくる老化や老年病についての検討の場合にはむしろ患者対照研究の方が適していると思われる。

老化や老年病に関連する各遺伝子多型の疾患発症への寄与率は一般に低く、多くの生活環境因子との交絡があるため、十分な人数での解析が必要である。また例えば高脂血症でも食事や体格、年齢、運動量などを一定に調整した上での遺伝子多型の寄与の推定が求められる。多数の個体でこのような検討を科学的に行うためには多変量解析や多くの検査結果の時間的変化を重視した縦断的解析が必要である。疫学及び統計的専門性を駆使して、臨床医学やヒトゲノムの専門家とともに多数の遺伝子多型と、老化・老年病に関連する多くの要因との総合的関連の評価を行う分子疫学的手法が必要である。

複数の遺伝子多型を組み合わせることで疾患との関わりを検討するには数多くの対象者での検討が必要となる。例えば10%の者に変異があるような多型の場合、それを2種類組み合わせれば両方の変異を同時に持つ者は1%となる。両方の変異の相乗的な効果を判定するには、両方の変異を同時に持つ者を、解析を行うのに十分な数だけ得ることが必要であり、1つの遺伝子多型の場合に比べて多くの対象者が

必要となる。

従来、ヒトの遺伝子の数は10万近くあるのではないかとされていたが、最近の知見では3万くらいにとどまり、ひとつの遺伝子が多くの臓器で異なった役割を担っていると推定されている。例えばアポ蛋白E4の多型が、最初は脂質代謝や動脈硬化と関連するということが研究が始まり⁵⁾、やがてアルツハイマー病との関連が見つかった⁶⁾。さらに骨粗鬆症との関連も報告されている⁷⁾。老化・老年病に関する遺伝子は、ひとつの遺伝子が多くの疾患に影響を与え、その影響もさまざまな環境因子で異なってくると考えられる。

このようなことを考慮すると、少なくとも2,000人程度の中高年の一般住民を対象とした、出来れば無作為抽出された基礎集団を設定し、老化や老年病に関連する多数の遺伝子多型の検査を行うと同時に、様々な環境因子、医学的所見、疾患マーカーの検査や臨床検査を実施し、さらに環境因子の経時的な影響をみるために、対象集団を継続的に繰り返して調査を行う包括的な縦断研究を実施し、老化、老年病研究の基礎集団を作り上げることが望ましい。一般の調査では多くの遺伝子多型について検査を行おうとすると、検体が枯渇してしまう危険性があるが、縦断研究では同一の人が繰り返し参加するため、遺伝子検体の繰り返しの採取が可能であり、検体量を心配することなく研究を行うことが出来るという利点もある。

一般住民に普通にみられる老化に関連する疾患や障害などでは、基礎集団内でそうした疾患や障害をもつ者と持たない者の間での患者対照研究や、血圧、コレステロール値、骨密度などの疾患パラメータの測定値に遺伝子多型で差がないかを検討するような研究を、

多くの背景因子を考慮しながら実施することが可能である。

また、重要な老年病ではあるが一般住民を対象とした調査では十分な数の罹患患者を集められないアルツハイマー病、パーキンソン病、大腿骨頸部骨折などに関しては、医療機関との協力で別に患者集団を集めて、基礎集団の中からその疾患を持たないことが明らかな対照を選んで患者対照研究を行うことができる。

どのような遺伝子多型を検討するかは、理想的には数十万といわれるヒトの全遺伝子多型についての検索が望ましいが、現在の時点では費用と労力から考えて不可能であり、疾患との関連性が疑われる候補遺伝子について、その多型と疾患罹患や疾患のパラメータとの関連について検討を進めていくのが現実的である。

2. 国立長寿医療センター 長期縦断疫学研究

老化や老年病の分子疫学的な研究にはその基礎となるデータの蓄積が欠かせない。老化および老年病に関する基礎データの収集のために老化に関する長期にわたる集団の大規模な縦断研究が行われている。

国立長寿医療センター研究所 (National Institute for Longevity Sciences: NILS) では平成8年度に長期縦断疫学研究室が作られ、平成9年度より老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS longitudinal Study of Aging: NILS-LSA) を開始した⁸⁾⁹⁾。対象者は40歳から79歳までの男女である。一日の検査人数は7名で、週4日、年間を通して詳細な老化に関連する検査を行っている (図1)。