

厚生労働科学研究費補助金

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤 富士子

平成20(2008)年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

生活習慣・背景要因・遺伝的要因と骨密度に関する研究  
— 骨密度低下の将来予測 —

安藤 富士子 7

## II. 分担研究報告

ゲノム多型による骨粗鬆症の遺伝因子の解明

山田 芳司 23

骨密度加齢変化に関連する遺伝子多型の網羅的縦断的解析

下方 浩史 27

運動関連要因と骨密度変化率との関連に遺伝子多型の及ぼす影響

新野 直明、小坂井 留美 33

遺伝子多型と形態学的項目との相互作用を考慮した骨密度の将来予測

大藏 倫博、北村 伊都子 45

骨密度加齢変化に関連する食習慣要因の縦断的検討

— 主効果および遺伝子多型との交互作用 —

今井 具子、大塚 礼 57

骨密度加齢変化に関連す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 65

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

79

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

85

# I . 総括研究報告

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  
— 骨密度変化の将来予測を中心として —

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(NILS-LSA)」の第1次調査から第4次調査までのデータを用いて、男性および閉経女性の右大腿骨頸部骨密度の2年間の変化量に関連する生活習慣・背景要因・遺伝子多型を網羅的に検索した。骨密度変化量と有意な関連を示した生活習慣・背景要因についてはさらに遺伝子多型との交互作用について検討した。これらの結果を統合し、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なる大腿骨頸部骨密度の将来予測式の作成を試みた。閉経女性では6種の遺伝子多型、糖尿病、膝伸展筋力、年齢の主効果および糖尿病や膝伸展筋力と遺伝子多型との交互作用からなる将来骨密度予測式が作成された。

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)

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200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1兆3000億円と試算されている。自覚症状のな

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、個人の有する遺伝子多型群と現在の運動量や食生活、背景要因等から将来の骨密度の予測や、生活習慣の変化による骨密度の改善量が予測可能な推定式を作成することを目的とした。また、本年度新規に NILS-LSA で測定した 30 遺伝子多型について骨密度との関連を男性、女性（閉経女性、未閉経女性）で検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

対象は国立長寿医療センター研究所疫学研究部が 1997 年から行っている「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)」の参加者である。

NILS-LSA の参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の、初回調査時 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た者で、文書による合意の得られている者である。

NILS-LSA 第 1 次調査(1997 年 11 月～2000 年 4 月)参加者 2,267 人の中で遺伝子多型解析用の血液採取が可能であったのは 2,259 人であった(99.6%)。このうち、第 1 次調査から第 2 次調査(2000 年 4 月～2002 年 5 月)、第 3 次調査(2002 年 5 月～2004 年 6 月)、第 4 次調査(2004 年 6 月～2006 年 7 月)までの間に少なくとも一度は連続する 2 回の調査に参加した者から、骨粗鬆症の既往のある者、骨密度に影響を与える薬剤を服用している者を除いた男性 883 人(59.6

歳±10.6 歳)と閉経女性 507 人(62.5±8.2 歳)を本研究の解析対象とした。連続する 2 回の調査結果から計算される、右大腿骨頸部骨密度変化量( $\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{年}$ )を目的変数とする解析の、延べ人数は男性 2,288 人(1 人あたり 2.59 データ)、閉経女性 1,384 人(1 人あたり 2.73 データ)である。閉経の確認は自記式調査票を用いて月経の有無と閉経年齢について確認した。

### 2. 大腿骨頸部骨密度変化量

二重 X 線吸収装置(DXA, Hologic 社, QDR4500)を用いて測定した右大腿骨頸部骨密度を用い、連続した 2 回の調査の骨密度差を 2 回の調査間の日数で除し、そこから年間骨密度変化量( $\text{cm}^2/\text{年}$ )を算出した。

### 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。骨密度将来予測式については、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 196 種の中で解析に必要な多型の分布が得られた 177 種の遺伝多型について解析をおこなった。遺伝子多型と骨密度との個別解析については本年度 NILS-LSA で新規に測定された 30 遺伝子多型について検討した。

### 4. 生活習慣・背景要因

NILS-LSA 第 1 次調査から第 4 次調査までのデータベースを用いて、運動・体力関連要因(担当:新野、小坂井)、体格・体型(大藏、北村)、栄養(今井、大塚)、嗜好・既往

歴・薬物摂取・血液検査所見・動脈硬化・その他の背景要因(安藤)が担当分野について骨密度との関連候補要因を抽出した(詳細は分担研究報告書参照)。

## 5. 解析方法

(1) 大腿骨頸部骨密度変化量に関わる生活習慣・背景要因・遺伝子多型の網羅的解析(図1)

NILS-LSA で測定されている運動・体力、栄養、体格・体型その他の背景要因から、男性および閉経女性大腿骨頸部骨密度の2年間の変化量にかかわる要因を網羅的に検索した(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) 男性および閉経女性大腿骨頸部骨密度将来予測式の作成(図1)

担当分野ごとに(1)で抽出された、代表的な骨密度変化量関連要因との交互作用を示す遺伝子多型を177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。

177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男性および閉経女性大腿骨頸部骨密度の2年間変化量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大腿骨頸部骨密度将来予測式」を作成した(安藤)。

(1)、(2)の解析には SAS9.1.3 を使用し、年齢と、女性では閉経年齢を調整した混合モデル(Mixed Effect Model;骨密度に対して)を用いた。

(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30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 9.1.3 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密度将来予測式の作成

閉経女性大腿骨頸部骨密度の2年間の変化量に関連する要因として、体力・運動関連要因としては、膝伸展筋力、脚進展パワーが抽出され、膝伸展筋力を骨密度変化量にかかわる代表値として選択した。体格・

体型要因、栄養要因では骨密度変化量と有意な関連を示す項目はなかったため、昨年度の結果に照らし、BMI、カルシウム摂取量を用いて遺伝子多型との交互作用を検討することとした。嗜好・既往歴・薬物摂取・血液検査所見・動脈硬化・その他の背景要因からは、血清クレアチニン・カルシウム・マグネシウム・アルブミン・アラキドン酸や糖尿病既往が骨密度変化量と有意な関連を示した。これらの要因から糖尿病を代表値として選択した。177種の遺伝子多型からは6種の遺伝子多型が選択された。選択された6種の遺伝子多型、膝伸展筋力・BMI・カルシウム摂取量・糖尿病既往の主効果とこれらの要因と177種の遺伝子多型の交互作用で有意であった項目をmixed effect modelの漸減法を用いて絞り込んだ。最終的に6種の遺伝子多型と糖尿病、膝伸展筋力、年齢の主効果および糖尿病や膝伸展筋力と遺伝子多型との交互作用からなる将来骨密度予測式が作成された(表1、特許申請を検討中のため、遺伝子多型名は伏せた)。

この式を用いて50歳の閉経女性の今後30年間の骨密度変化の予測を試みた。図2(A)では、表1のSNP4,SNP5について膝伸展筋力の影響を受けやすい遺伝子多型の組み合わせの場合を想定し、BMIが $22\text{kg}/\text{m}^2$ 、糖尿病既往無しで、SNP1、2、3、6については野生型の遺伝子多型を想定した。今後50歳から80歳まで膝伸展筋力を30kgで維持することができれば、30年間の骨密度減少量は約 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ となるが、膝伸展筋力が50歳から20kgであれば、骨密度低下量は約 $250\text{mg}/\text{cm}^2$ に及ぶ。同様に図2(B)において、50歳閉経女性でSNP6が糖尿病既往の影響を受けやすい遺伝子多

型である場合、糖尿病既往の有無で30年後の骨密度は約 $250\text{mg}/\text{cm}^2$ 異なると予測された。

## 2. 男性大腿骨頸部骨密度将来予測式の作成

同様に男性大腿骨頸部骨密度の2年間の変化量に関連する要因として、体力・運動関連要因としては歩数、握力が抽出された。体格・体型要因、栄養要因では骨密度変化量と有意な関連を示す項目はなかった。嗜好・既往歴・薬物摂取・血液検査所見・動脈硬化・その他の背景要因からは、血清クレアチニン・リン、コーヒーの多飲(1日2,3杯以上)、喫煙が有意な関連を示した。177種の遺伝子多型からは5種の遺伝子多型が選択された。選択された遺伝子多型、生活習慣・背景要因の主効果とこれらの要因と177種の遺伝子多型の交互作用で有意であった項目をmixed effect modelの漸減法を用いて絞り込みを試みたが、項目の漸減中に交互作用の方向性が変わるなど、モデルが不安定であったために、統合的モデル作成は断念した。

## 3. 骨粗鬆症関連遺伝子多型の検討

検討した30種の遺伝子多型の中で、monoamine oxidase 遺伝子(MAOA)VNTR多型とSH2B adaptor protein 1 遺伝子(SH2B1)A→G(Thr484Ala)多型が閉経後女性の骨密度と有意な関連を示した。MAOA多型ではLアリル(4回繰り返し配列)が高骨密度、Sアリル(2~3回繰り返し配列)が低骨密度を呈した。SH2B1多型ではバリエント型のGアリルが高骨密度を呈した。

## 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、本年度は特に、オーダーメイド医療を念頭に置き、個人の有する遺伝子多型、現在の生活習慣や背景要因を保持した場合の将来の骨密度の予測、ならびに生活習慣などを改善した場合の将来の骨密度低下予防効果を定量的に推定できるアルゴリズムの作成を試みた。

モデルの煩雑化を防ぐために、骨密度測定部位を大腿骨頸部、対象を男性および閉経女性に絞り、生活習慣・背景要因について、骨密度変化量と関連する代表的要因を抽出し、遺伝子多型・生活習慣と背景要因・遺伝子多型と生活習慣等の交互作用で示される、骨密度低下量将来予測式を作成した。

大腿骨は荷重骨であり、骨密度変化量に対する体力・運動の影響は大きく、男女ともに有意な主効果を示す項目が抽出された。一方、栄養、体型・体格要因は2年間で大きく変化しないこともあり、大腿骨頸部骨密度変化量に主効果を及ぼす項目は抽出されなかった。

その他の生活習慣や背景要因からは男女で特徴的な項目が抽出された。閉経女性では糖尿病既往の影響が極めて大きく、また男性では喫煙、コーヒー多飲などの生活習慣の影響が認められた。

これらの後天的要因ならびに遺伝的要因、さらにそれらの交互作用を考慮にいった、閉経女性の大腿骨頸部骨密度将来予測式では、遺伝子多型の組み合わせによっては、運動・体力や糖尿病既往の影響が極めて大きいことが明らかになり、また、糖尿病の一次予防や体力の向上による中高年女性の骨

密度低下予防の可能性が定量的に示された。

しかし、2年間の骨密度変化量という絶対値の小さな、誤差の比較的大きな値を目的変数としたことから、特に骨密度変化量の小さい男性ではモデルは不安定で最終的な推定式を得ることはできなかった。今後、骨密度量そのものや骨粗鬆症の発症を目的変数としたモデルを開発する必要があると考えられる。

本年度、骨密度との関連を検討した30遺伝子多型のうち2種の遺伝子多型が骨密度と有意な関連を示した。MAOA多型ではLアリル(4回繰り返し配列)が高骨密度、Sアリル(2~3回繰り返し配列)が低骨密度を呈した。SH2B1多型ではバリエーション型のGアリルが高骨密度を呈した。これらの遺伝子多型が閉経後女性の骨密度に影響を及ぼす可能性が示唆された。

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。

さらに本年度の研究によって、骨密度に対する遺伝的影響は個人が有する遺伝子多型の組み合わせによって大きく異なる可能性が示唆された。今後は遺伝的要因と後天的



要因の関係をより深く検討する研究が必要と  
考えられる。

## 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4次調査データを用いた縦断解析により、閉経女性大腿骨骨密度の将来予測アルゴリズムならびに、生活習慣改善による将来の骨密度低下予防効果の推定式を作成した。また新たに2遺伝子多型について骨密度との関連を明らかにした。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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.

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.

Kitamura I, Ando F, Koda M, Okura T, Shimokata H: Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor  $\alpha$  gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. Bone 40:1623-1629 2007.

Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Yano M: Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids. Osteoporosis International 19: 211-219, 2008.

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 1:269-274, 2008.

Numao S, Hayashi Y, Katayama Y, Matsuo T, Tomita T, Kazunori K, Nakata Y, Okura T, Tanaka K. Plasma fat concentration increases in visceral fat obese men during high-intensity endurance exercise. Obesity Research & Clinical Practice. 1: 273-279, 2007.

Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K. Effect of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. Obesity 15:2478-2484, 2007.

Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Ono Y, Matsuo T, Tanaka K. Effects of weight reduction on concentration of plasma total homocysteine in obese Japanese men. Obesity Research and Clinical Practice 1:213-221, 2007.

Matsuo T, Okura T, Nakata Y, Yabushita N, Numao S, Sasai H, Tanaka K. The influence

of physical activity-induced energy expenditure on the variance in body weight change among individuals during a diet intervention. *Obesity Research & Clinical Practice*. 1: 109-117, 2007.

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*. 4(1), 5, 2007.

今井具子、安藤富士子:アンチエイジングのための食事. *クリニカルプラクティス*, 26(7); 536-540, 2007.

下方浩史、安藤富士子:疾患ゲノム研究の現況:骨粗鬆症. *Clinical Calcium* 18(2): 155-161, 2008.

下方浩史:食生活と長寿. *日本老年医学会雑誌* 44(2); 209-211, 2007.

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.

亀井智子, 梶井文子, 山田艶子, 川上千春, 久代和加子, 杉本知子, 大藏倫博, 小坂井留美, 新野直明:都市部に居住する高齢者のための転倒骨折予防アウトリーチプログラムの実践 市民主導型介護予防をめざしたプログラム開発と評価. *聖路加看護大学紀要* 33, 74-84, 2007.

新野直明:老年学要論—老いを理解する—

(柴田博ら編). 33-37, 98-106, 2007.

柳久子、奥野純子、戸村成男、大藏倫博、田中喜代次:軽度要介護者の血中ビタミンDレベルの分布状況とビタミンD・カルシウム製剤補充による介護予防効果—生活機能・身体機能と血中ビタミンDレベルとの関連より—*Osteoporosis Japan* 15:677-681, 2007.

松尾知明, 室武由香子, 齋藤義浩, 大藏倫博, 中田由夫, 田中喜代次:減量介入前の体格, 食事摂取量, 身体活動量が体重減少量に及ぼす影響. *肥満研究*. 13: 154-163, 2007.

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

安藤富士子、下方浩史:臨床面接で把握する骨粗鬆症の危険因子:疫学研究の成果を生かして.*Medicina* (in press).

安藤富士子、今井具子、下方浩史:食事・栄養と中高年男性の健康—栄養疫学の立場から— 更年期から熟年期までの男性医学—中高年のMen's Healthを支えるために—熊本悦明、堀江重郎編集. *ライフサイエンス社*、東京 (in press).

安藤富士子:高齢者介護の特徴と実際. 社団法人日本老年医学会編. *老年医学テキスト(改訂第3版)*. メジカルビュー社. 東京, (in press).

松井康素、下方浩史:ビタミン A と骨. THE BONE (in press).

## 2. 学会発表

今井具子, 大塚礼, 中村美詠子, 安藤富士子, 下方浩史:写真撮影併用が3日間食事調査に有用であるか. 第61回日本栄養・食糧学会. 京都, 2007年5月20日.

竹村真里枝, 松井康素, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史:地域在住中高者年における骨密度変化の縦断的検討(6年間). 第80回日本整形外科学会学術総会, 神戸, 2007年5月24日.

加藤仁志, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 石井芽久美, 小口理恵, 安原健太, 古名丈人, 新野直明, 鈴木隆雄:地域在住高齢者における身体組成と身体機能の関連 自立高齢者と要介護高齢者の比較. 第42回日本理学療法学術大会, 5月, 新潟, 2007

Matsuo T, Nakata Y, Okura T, Hotta K, Tanaka K. Is peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) genotype a useful predictor for body-weight reduction? The 54th annual meeting of American College of Sports Medicine, New Orleans, 2007.5.30-6.2.

Shigematsu R, Okura T, Nakagaichi M, Tanaka K, Sakai T, Kitazumi S, Rantanen T. Square Stepping Exercise And Fall Risk Factors In Older Adults: A Single-blind Randomized Controlled Trial. The 54th annual meeting of American College of

Sports Medicine, New Orleans, 2007. 5.30-6.2.

Yabushita N, Shigematsu R, Nakagaichi M, Matsuo T, Okura T, Shimura Y, Tanaka K. Primary factors for exercise habituation and physical activity barriers among community-dwelling older adults. The 54th annual meeting of American College of Sports Medicine, New Orleans, 2007. 5.30-6.2.

深作貴子, 奥野純子, 柳久子, 戸村成男, 藪下典子, 大蔵倫博, 田中喜代次. 在宅虚弱高齢者における食品摂取状況の多様性と生活の質・食習慣との関連. 日本プライマリケア学会, 宮崎, 2007年5月.

下方浩史:特別講演. 老年医学における新たな戦略. 第3回京都抗加齢医学フォーラム. 京都. 2007年6月7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:加齢に伴う筋力と筋量の変化. 第49回日本老年医学会総会. 札幌. 2007年6月22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の縦断的検討-6年間の四肢筋量の変化. 第49回日本老年医学会総会. 札幌. 2007年6月21日.

金興烈, 道用亘, 小坂井留美, 安藤富士子, 下方浩史:下肢への力学的負荷(長軸方向床反力)と骨密度の関係. -中高年者

の歩行動作解析よりー. 第 49 回日本老年医学会総会. 札幌. 2007 年 6 月 22 日.

道用亘、金興烈、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下肢関節角度範囲との関連. 第 49 回日本老年医学会総会. 札幌. 2007 年 6 月 21 日.

加藤仁志, 島田裕之, 新野直明: 通所サービスマス利用高齢者における個別理学療法の効果. 第 49 回日本老年医学会. 札幌. 2007 年 6 月.

三澤久恵, 野尻雅美, 新野直明, 太田博子: 高齢者のスピリチュアリティ概念構造の検討. 第 49 回日本老年社会科学会. 札幌. 2007 年 6 月.

Sasai H, Katayama Y, Numao S, Nakata Y, Okura T, Tanaka K. Effects of exercise training on metabolic syndrome and its component factor in middle-aged Japanese men. The 54th Annual Meeting of American College of Sports Medicine, New Orleans, June 2007.

Imai T, Otuka R, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Advantages of taking photographs in the 3-day dietary record, The 10th European Nutrition Conference. Paris, 12 July, 2007.

Kozakai R, Kitamura I, Doyo W, Kim HY, Koda M, Ando F, Shimokata H: The relationship between body composition and

age-related changes in muscle strength over 6 years. The 12th Annual Congress of the European College of Sports Science, Jyväskylä 12 July 2007

Kim HY, Doyo W, Kozakai R, Aizawa H, Ando F, Shimokata H : The relations between bone mineral density (BMD) and mechanical loads applied to the lower limbs during gait in middle-aged and elderly Japanese. The 21th International Society of Biomechanics Congress. Taiwan, July1-5, 2007.

中田由夫, 大河原一憲, 片山靖富, 松尾知明, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. 食事制限に運動実践を加えることによる効果は肥満度によって異なる: The SMART Study. 臨床運動療法研究会, 大阪, 2007 年 7 月.

小坂井留美、北村伊都子、道用亘、甲田道子、安藤富士子、下方浩史: 中高年者における日常生活活動度と筋力との関連. 第 62 回日本体力医学会, 秋田. 2007 年 9 月 15 日.

相沢博子、道用亘、金興烈、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史: 中高年者の歩行動作と転倒経験との関連. 第 18 回日本老年医学会東海地方会、名古屋、2007 年 9 月 8 日.

金美芝, 藪下典子, 松尾知明, 大藏倫博, 田中喜代次. 地域在住高齢者における身体パフォーマンス評価指標を用いた身体的

虚弱状態スクリーニング法の有効性. 第 62 回日本体力医学会, 秋田, 2007 年 9 月.

中田由夫, 河原一憲, 片山靖富, 松尾知明, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. 食事制限に運動実践を加えることによってもたらされる効果: The SMART Study. 第 62 回日本体力医学会, 秋田, 2007 年 9 月.

松尾知明, 中田由夫, 大藏倫博, 田中喜代次. リバウンドをもたらさない減量介入プログラムの開発: Sodegaura Weight Management Study. 第 62 回日本体力医学会, 秋田, 2007 年 9 月.

J. Okuno, S. Tomura, H. Yanagi, N. Yabushita, T. Okura, K. Tanaka. Relationship between Serum 25-hydroxy-vitamin D3 Concentration and Walking Ability, Leg Strength, or Balance in Community-Dwelling Japanese Frail Elderlies. The 29th American Society for Bone and Mineral Research. Honolulu, HI, USA, 2007.9.16~19.

大塚礼, 今井具子, 北村伊都子, 安藤富士子, 下方浩史: 家族構成からみた中高年期の栄養摂取状況ならびに肥満度. 第 28 回日本肥満学会, 東京 2007 年 10 月 19 日.

深作貴子, 奥野純子, 柳久子, 戸村成男, 藪下典子, 大藏倫博, 田中喜代次. 介護予防教室における在宅虚弱高齢者への栄養指導による介護予防効果. 第 66 回日本公衆衛生学会, 愛媛, 2007 年 10 月.

奥野純子, 深作貴子, 戸村成男, 柳久子, 藪下典子, 大藏倫博, 田中喜代次. 開始時のビタミン D 濃度とビタミン D 補充が虚弱高齢者の介護予防に及ぼす効果. 第 66 回日本公衆衛生学会, 愛媛, 2007 年 10 月.

大藏倫博, 中田由夫, 大河原一憲, 沼尾成晴, 片山靖富, 松尾知明, 田中喜代次. 食事療法を併用した有酸素性運動の実践がメタボリックシンドロームの改善に与える影響: The SMART Study. 第 28 回日本肥満学会, 東京, 2007 年 10 月.

藤本幸弘, 大石洋子, 阿部純子, 高柳由紀子, 織田映子, 大藏倫博. エステティック施術と生活習慣改善指導が成人男性の体組成および腹部脂肪に与える効果. 第 28 回日本肥満学会, 東京, 2007 年 10 月.

中田由夫, 片山靖富, 松尾知明, 大河原一憲, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. 肥満者におけるメタボリックシンドローム罹患率と減量に伴う改善率の男女差: The SMART Study. 第 28 回日本肥満学会, 東京, 2007 年 10 月.

笹井浩行, 中田由夫, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. CT 画像を用いた内臓脂肪面積の算出における撮影間および検者間誤差の検討. 第 28 回日本肥満学会, 東京, 2007 年 10 月.

松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住女性の閉経期前後における骨密度変化の縦断研究—骨塩量、計測面積に分けた変化様式の検討—.

第9回日本骨粗鬆症学会、東京、2007年  
11月14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粗鬆症有病率、治療適応率、治療率の検討。第9回日本骨粗鬆症学会、東京、2007年11月14日。

Shimokata H: Comprehensive studies on aging in a community-living population. The 3rd International Symposium on Geriatrics and Gerontology "Epidemiological Studies on Aging". Obu, November 15, 2007.

今井具子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：食事バランスガイドの目安量(SV)情報を含む料理データベースの作成とデータベースを介した栄養素等推定量と3DRによる推定量の比較。第18回日本疫学会学術総会。東京、2008年1月26日。

道用亘、相沢博子、金興烈、小坂井留美、新野直明、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者における通常歩行中の足関節トルクと転倒経験との関連。第18回日本疫学会学術総会。東京、2008年1月25日。

北村伊都子、安藤富士子、甲田道子、下方浩史：中高年男性における肥満指標と血清テストステロン濃度の関連への喫煙の影響。第18回日本疫学会学術総会。東京、2008年1月26日。

杉浦実、中村美詠子、小川一紀、生駒吉識、

安藤富士子、矢野昌充：血清カロテノイド値と骨密度との関連：三ヶ日町研究。第18回日本疫学会学術総会。東京、2008年1月26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

(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）

大塚礼（同 外来研究員）

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）

図1. 大腿骨頸部骨密度低下率の将来予測と生活習慣改善による効果の推定

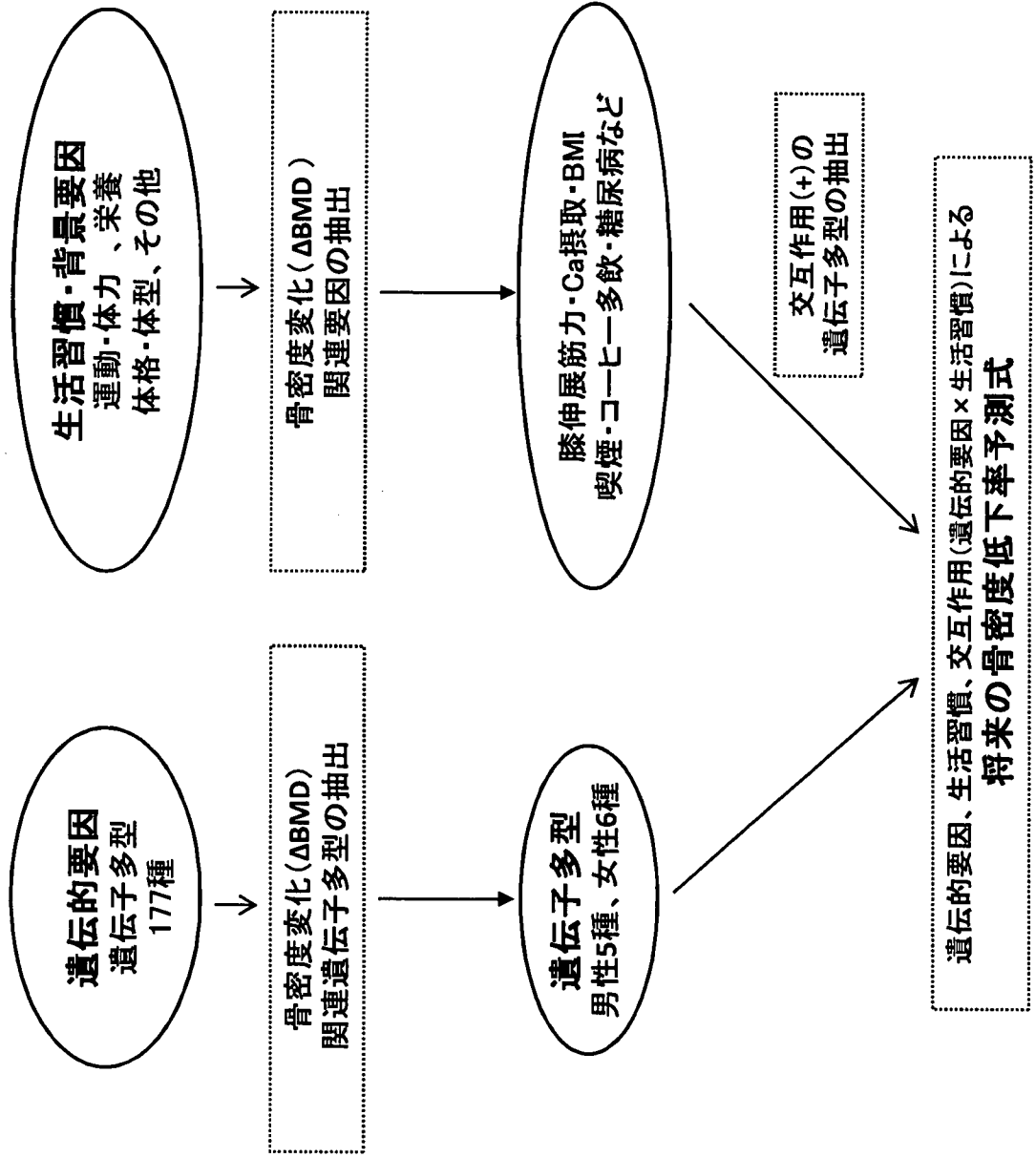


表1. 大腿骨頸部骨密度低下率の将来予測と生活習慣改善による効果の推定アルゴリズム  
(閉経女性、Mixed Effect Model)

	遺伝子多型	糖尿病	推定値	F検定(p値)
Intercept			-19.2123	
SNP1	AA		2.2187	0.0026
SNP1	AG/GG		0	
SNP2	AA		-2.1532	0.0030
SNP2	AG/GG		0	
SNP3	II/ID		2.4655	0.0029
SNP3	DD		0	
SNP4	CC		-9.0695	0.0041
SNP4	CA/AA		0	
SNP5	CC		-8.4325	0.0028
SNP5	CG/GG		0	
SNP6	CC		0.5891	0.0006
SNP6	CT/TT		0	
糖尿病		あり	3.7982	0.2747
糖尿病		なし	0	
膝伸展筋力			-0.1596	0.0079
膝伸展筋力 * SNP4	CC		0.3554	0.0030
膝伸展筋力 * SNP4	CA/AA		0	
膝伸展筋力 * SNP5	CC		0.284	0.0072
膝伸展筋力 * SNP5	CG/GG		0	
糖尿病 * SNP6	CC	あり	-10.7946	0.0022
糖尿病 * SNP6	CC	なし	0	
糖尿病 * SNP6	CT/TT	あり	0	
糖尿病 * SNP6	CT/TT	なし	0	
年齢			0.2467	< 0.0001



図2. 大腿骨頸部骨密度低下率の将来予測と生活習慣改善による効果の推定アルゴリズム  
(閉経女性、Mixed Effect Model)

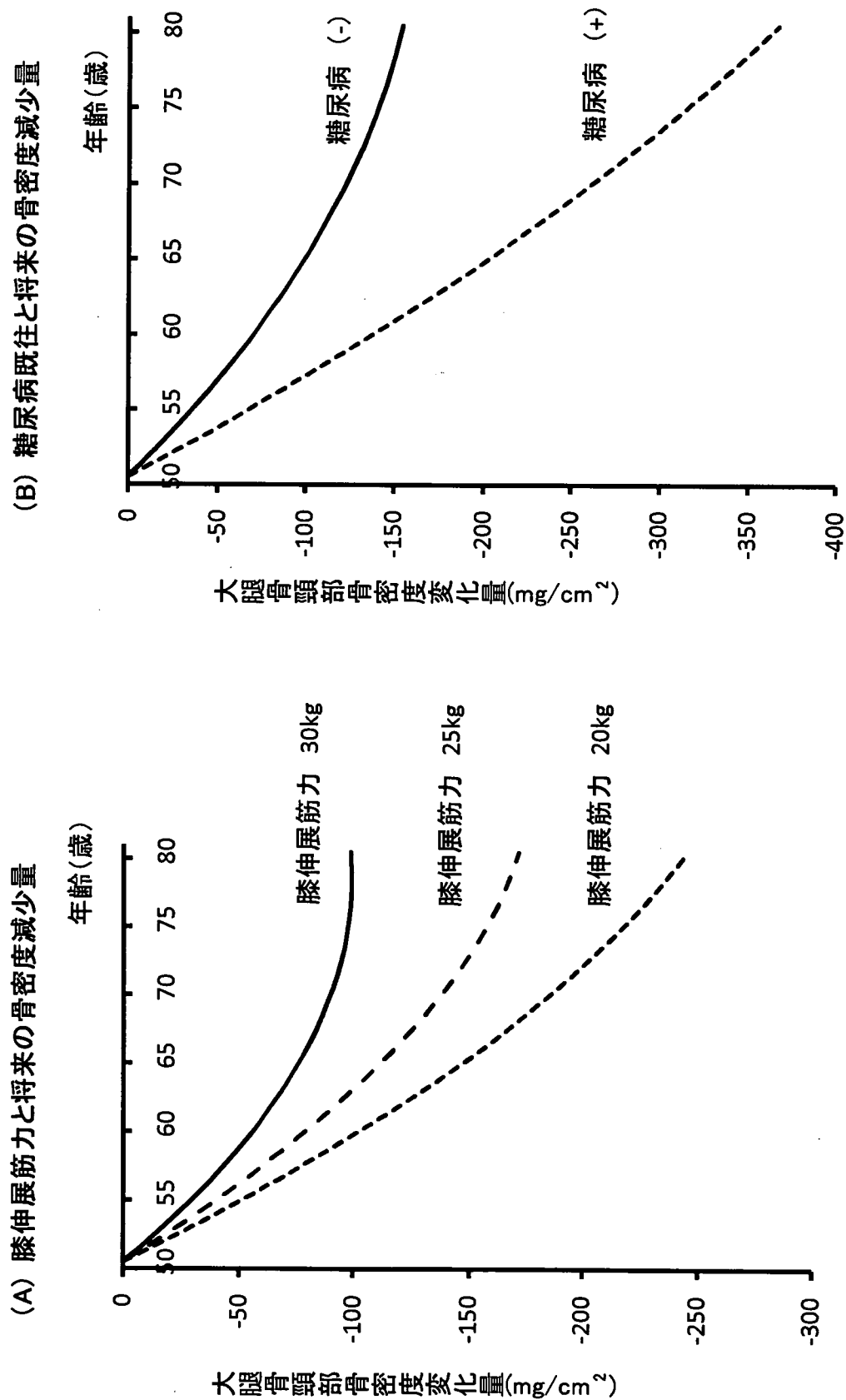


表1の推定式において膝伸展筋力・糖尿病にそれぞれ最も影響を受けやすい遺伝子多型を想定した場合の50歳女性の今後30年間の骨密度変化予想 (閉経女性でBMIを22kg/m<sup>2</sup>と想定し、それぞれ膝伸展筋力、糖尿病以外は平均値もしくは最頻値を入力した場合)

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
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

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

研究要旨 骨リモデリングへの関与が推定される 30 遺伝子多型と骨密度との関連を、国立長寿医療センター研究所疫学研究部の長期縦断研究（NILS-LSA）参加者において検討した。これらの多型の中で、monoamine oxidase 遺伝子（*MAOA*）VNTR 多型と SH2B adaptor protein 1 遺伝子（*SH2BI*）A→G（Thr484Ala）多型が閉経後女性の骨密度と有意な関連を示した。*MAOA* 多型では L アリル（4 回繰り返し配列）が高骨密度、S アリル（2～3 回繰り返し配列）が低骨密度を呈した。*SH2BI* 多型ではバリエーション型の G アリルが高骨密度を呈した。これらの遺伝子多型が閉経後女性の骨密度に影響を及ぼす可能性が示唆された。

A. 研究目的

骨粗鬆症の発症には多数の環境因子と遺伝因子が関与し、それらの相互作用により発症が規定される。骨粗鬆症における遺伝子多型の関与については、1 個 1 個の多型の影響は小さいが、多数の多型の組み合わせにより最終的には 60～85% の影響を与えていると推定される。本研究の目的は、骨リモデリングへの関与が推定される遺伝子群の多型と骨密度との関連について国立長寿医療センター研究所疫学研究部の長期縦断研究（NILS-LSA）参加者において検討し、骨密度に関わる遺伝子多型群を確定することにより、骨粗鬆症およびそれに起因する骨折のオーダーメイド予防に貢献することである。

B. 研究方法

対象は NILS-LSA 参加者 2235 名で、橈骨遠位部・近位部の骨密度は pQCT で測定し、全身骨、腰椎（L2-L4）、大腿骨頸部、転子部、

ワード三角の骨密度は DXA で測定した。遺伝子多型は、(1) apolipoprotein A-II 遺伝子（*APOA2*）CA repeat 多型、(2) lipoprotein(a) 遺伝子（*LPA*）TTTTA repeat 多型、(3) ciliary neurotrophic factor receptor 遺伝子（*CNTFR*）G→A 多型、(4) regulator of G-protein signaling 2 遺伝子（*RGS2*）1891-1892delTC 多型、(5) monoamine oxidase A 遺伝子（*MAOA*）VNTR 多型、(6) nuclear receptor coactivator 3 遺伝子（*NCOA3*）CAG/CAA repeat 多型、(7) 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase 遺伝子（*MTR*）2756A→G 多型、(8) resistin 遺伝子（*RETN*）-420C→G 多型、(9) prostaglandin-endoperoxide synthase 2 遺伝子（*PTGS2*）-765G→C 多型、(10) protein kinase C, eta 遺伝子（*PRKCH*）1425G→A 多型、(11) cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1 遺伝子（*CYP1B1*）Val432Leu 多型、(12) glutathione

S-transferase pi 遺伝子 (*GSTP1*) Ile105Val 多型、(13) chemokine (C-C motif) ligand 11 遺伝子 (*CCL11*) 67G→A 多型、(14) 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase 遺伝子 (*MTRR*) 66G→A 多型、(15) agouti related protein homolog (mouse) 遺伝子 (*AGRP*) Ala67Thr 多型、(16) peroxisome proliferator-activated receptor delta 遺伝子 (*PPARD*) 294T→C 多型、(17) 5-hydroxytryptamine receptor 2A 遺伝子 (*HTR2A*) 1438G→A 多型、(18) apolipoprotein A-V 遺伝子 (*APOA5*) -1131T→C 多型、(19) ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 遺伝子 (*ENPP1*) A→C 多型、(20) SH2B adaptor protein 1 遺伝子 (*SH2B1*) A→G (Ala484Thr) 多型、(21) dopamine beta-hydroxylase 遺伝子 (*DBH*) -1021C→T 多型、(22) insulin-like growth factor 1 receptor 遺伝子 (*IGF1R*) A→G 多型、(23) sex hormone-binding globulin 遺伝子 (*SHBG*) Asp327Asn 多型、(24) fatty acid binding protein 3, muscle and heart 遺伝子 (*FABP3*) Asp3Gly 多型、(25) phospholipase A2, group VII 遺伝子 (*PLA2G7*) Ala379Val 多型、(26) cholinergic receptor, nicotinic, alpha 4 遺伝子 (*CHRNA4*) 1545C→T 多型、(27) lipase, hormone-sensitive 遺伝子 (*LIPE*) -60C→G 多型、(28) C-reactive protein, pentraxin-related 遺伝子 (*CRP*) T→C 多型、(29) cytochrome P450, family 46, subfamily A, polypeptide 1 遺伝子 (*CYP46A1*) C→T 多型、(30) tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B 遺伝子 (*TNFRSF1B*) 593G→A 多型の 30 遺伝子多

型について検討した。遺伝子型のタイピングは、fluorescence-based allele-specific DNA primer assay system、intercalater-mediated fluorescence resonance energy transfer probe method (融解曲線法) または DNA フラグメント解析 (東洋紡ジーンアナリシス) で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療センター倫理委員会で承認されており、対象者全員から書面でインフォームドコンセントを得ている。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正)」を遵守し研究を行った。

### C. 研究結果

今回検討した多型群の中で、*MAOA* の VNTR 多型および *SH2B1* の A→G

(Thr484Ala) 多型が骨密度と有意な関連を示した。

*MAOA* 多型は女性全体では D100、全身骨、腰椎、転子部の骨密度と有意に関連し、閉経後女性では全身骨、転子部の骨密度と有意に関連した。いずれの群においても、L アリル (4 回繰り返し配列) が高骨密度、S アリル (2~3 回繰り返し配列) が低骨密度を呈した。閉経前女性および男性では、*MAOA* 多型は骨密度と関連を示さなかった。

*SH2B1* 多型は、女性全体では腰椎骨密度と有意に関連し、閉経前女性では P100 と、閉経後女性では腰椎、大腿骨頸部、転子部の骨密度と有意に関連した。いずれの群においてもバリエーション型の G アリルが高骨密度を呈した。男性では、*SH2B1* 多型は骨密度と関連を示さなかった。