

*APOA2* 多型、*LPA* 多型、*RETN* 多型、*PRKCH* 多型、*CYP11B1* 多型、*GSTP1* 多型、*CCL11* 多型、*SHBG* 多型、*FABP3* 多型は、*PLA2G7* 多型、*LIPE* 多型、*CRP* 多型は、女性全体・閉経前女性・閉経後女性または男性で弱い関連があるか、あるいは関連があっても男女で傾向が逆であり、BMD との明らかな関連は認めなかった。

一方、*CNTFR* 多型、*RGS2* 多型、*NCOA3* 多型、*MTR* 多型、*PTGS2* 多型、*MTRR* 多型、*PPARD* 多型、*HTR2A* 多型、*APOA5* 多型、*ENPP1* 多型、*DBH* 多型、*IGF1R* 多型、*CHRNA4* 多型、*CYP46A1* 多型、*TNFRSF1B* 多型は、男女共に骨密度との関連を認めなかった。また *AGRP* 多型は NLS-LSA の対象者においては認められなかった。

#### D. 考察

本研究から、*MAOA* および *SH2B1* が日本人女性、特に閉経後女性の骨密度感受性遺伝子であることが示唆された。

*MAOA* は、脳内神経伝達物質であるセロトニン、ドパミン、ノルアドレナリンの代謝を調節する酵素である。VNTR 多型はプロモーター領域に存在し、*MAOA* の転写活性に影響する。また *MAOA* の VNTR 多型は、行動異常と関連することが報告されている。本研究では、*MAOA* 多型は女性、特に閉経後女性の骨密度と有意に関連し、*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。この関連のメカニズムは明らかではないか、VNTR 型が神経内分泌系の変化を誘発し、それが性ホルモンや成長ホルモンの分泌障害を惹起し、その結果骨密度に影響を与えた可能性が

推定される。

*SH2B1* は、*JAK2* および *IRS2* と結合し、レプチンによる *PI3K* のシグナリングの活性化に関与する。A→G (Thr484Ala) 多型は *SH2B1* の tag SNP であり、血清レプチン濃度、全身脂肪量、腹囲、体重に関連することが報告されている。本研究では、*SH2B1* 多型は、女性、特に閉経後女性の骨密度と有意に関連した。この関連のメカニズムは明らかではないか、レプチンは骨リモデリングに重要な役割を有するため、A→G (Thr484Ala) 多型のレプチンへの作用が骨密度に影響を与えた可能性が推定される。

#### E. 結論

本年度検討した 30 遺伝子多型のうち、*MAOA* 多型と *SH2B1* 多型が女性、特に閉経後女性において骨密度と有意な関連を示し、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。今後は縦断的な解析により、これらの多型の加齢による骨密度の変化に対する影響について明らかにする予定である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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* 2007;19:791-801.
- 2) Yoshiji Yamada, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata. Association of genetic variants of *MAOA* and *SH2B1* with bone mineral density in community-dwelling Japanese women. *Mol Med*

Rep (in press)

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

2. 学会発表  
なし

H. 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

分担研究報告書

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

分担研究者 下方 浩史

国立長寿医療センター疫学研究部長

研究要旨 「老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」の第1次調査から6年後の第4次調査までに参加し、少なくとも1回の2年間の変化量の計測が可能であった閉経女性及び男性を対象に、6年間の骨密度縦断的データを用いて大腿骨髁部骨密度変化に影響を与える候補遺伝子の多型を網羅的に検討した。閉経女性では6種類の有意な遺伝子多型の組み合わせ、男性では5種類の有意な遺伝子多型の組み合わせを得ることができ、特定の遺伝子多型を持つ人での今後の骨密度変化を予測する式を作成した。

A. 研究目的

骨密度は一般加齢とともに低下し、骨粗鬆症やそれに伴う骨折を引き起こす。加齢に伴う骨密度の変化は食事や運動などの生活習慣が大きく関わるが、遺伝的な要因の関与も大きいと考えられる。蓄積された縦断データを用いて、骨密度変化に関連する遺伝子多型を網羅的に検討し、その組み合わせから今後の骨密度変化を予想するような式を作成することができれば、遺伝的にハイリスクのグループを見出して、積極的な介入による予防を行っていくことが可能になると考えられる。本研究では地域住民の6年間の縦断的データを用いて、骨密度変化量を予想するためのモデルを作成することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

研究の対象は、「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次調査に参加した閉経女性826名のうち骨粗鬆症の治療を受けておらず、第1次調査から6年後の第4次調査まで、少なくとも1回の2年間の変化量の計測が可能であった507名（平均年齢  $62.5 \pm 8.2$  歳）、同様に第1次調査に参加した男性1,139名のうちの883名（ $58.6 \pm 10.6$  歳）である。閉経女性の延べ1,384回、男性の2,288回の骨密度年間変化率のデータを用いて解析した。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

## 2. 骨密度

骨密度は二重 X 線吸収装置 (DXA : Hologic 4500) にて測定した右大腿骨頸部の値を用いた。

## 3. 遺伝子検査

調査参加者の EDTA 採血血漿から DNA を分離し、凍結保存している。この保存 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) を用いてタイピングを行った。

現在までにタイピングの終了している遺伝子多型のうち、解析に必要な多型の分布が得られた 177 の遺伝多型について解析を行った。

## 4. 解析方法

検査の間隔は原則 2 年であるが、参加者ごとに多少のずれはあるので、実際の検査間隔の日数から、年間変化量を計算した。

177 の遺伝多型について Mixed Effect Model にて年間変化データを個人ごとに直前の年間変化の影響を調整し、また年齢および女性の場合には閉経年齢で調整して骨密度の年間変化率との関連が  $p < 0.05$  の多型を網羅的に求め、さらに変数減少法にて骨密度変化を予測する遺伝子多型の最適な組み合わせを求めた。解析には SAS リリース 9.13 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、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

候補遺伝子多型 177 種類について、女性

では 13 多型で骨密度変化との関連が認められた。この 13 多型について、直前の変化率、年齢および閉経年齢を調整した縦断的解析を行った。その結果、表 1 に示したような 6 種類の遺伝子多型の組み合わせが得られた。男性では 8 多型で骨密度変化との関連が認められた。この 8 多型について、女性の場合と同様に直前の変化率、年齢を調整した縦断的解析を行い、表 2 に示したような 5 種類の遺伝子多型の組み合わせが得られた。男女それぞれで最良の遺伝子多型の組み合わせ、最悪の遺伝子多型の組み合わせによる 50 歳を起点とした 80 歳までの骨密度変化量を推定した (図 1、2)

## D. 考察

骨粗鬆症の発症には遺伝的な素因の影響が大きい。骨粗鬆症の候補遺伝子の多型を網羅的に検討し、閉経女性と男性の大腿骨頸部骨密度年間変化率を指標とした骨粗鬆症発症に関わる遺伝子多型 6 種類を閉経女性で、5 種類を男性で 6 年間の縦断的な骨密度観察データから抽出した。この結果、それぞれの遺伝子多型の組み合わせごとに将来の大腿骨頸部骨密度を予想する回帰式を作成することができた。

この骨密度変化について最良と最悪の遺伝子多型の組み合わせで将来の骨密度を予測すると、男性でも閉経女性でも最良の組み合わせではほとんど骨密度に変化はないが、最悪の組み合わせでは骨密度が大きく低下していく。

このように骨密度が低下し、骨粗鬆症となりやすい遺伝子多型をもつ者では、

若い頃から積極的な予防に心がけることが必要である。特に、無理な減量を避ける、運動習慣を身につける、カルシウム摂取に心がけるなどの生活習慣を守っていくことがきわめて重要になる。

## E. 結論

6年間の縦断的データを用いて骨密度変化に影響を与える候補遺伝子の多型を網羅的に検討し、閉経女性および男性の大腿骨頸部骨密度変化を指標とした骨粗鬆症発症に関わる遺伝子多型を男女それぞれに抽出し、特定の遺伝子多型を持つ人での今後の骨密度変化を予測する式を作成することができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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..
- 3) Kitamura I, Ando F, Koda M, Okura T, Shimokata H: Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor a gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. Bone 40; 1623-1629, 2007.
- 4) 下方浩史：食生活と長寿。日本老年医学会雑誌 44(2); 209-211, 2007.

215) 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.

5) 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).

6) 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 (印刷中)

7) 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 (印刷中)

236) 松井康素、下方浩史：ビタミン A と骨。THE BONE (印刷中)

### 2. 学会発表

- 1) 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－ 第49回日本老年医学会総会。札幌。2007年6月22日。
- 2) 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。
- 3) 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.
- 4) 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.

5) 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。

6) 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。

7) 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。

## 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

表1. 閉経女性における骨密度年間変化率を目的変数とした Mixed Effect Model による縦断的解析(年齢、閉経年齢および直前の年間変化率調整済み)

遺伝子多型		F 値	p 値
Angiotensin converting enzyme	II/ID vs DD*	10.59	0.0012
Cholecystokinin 1 receptor	GT/TT vs GG	9.20	0.0025
Osteocalcin	TC/CC vs TT	7.03	0.0082
Uncoupling protein 1	AA vs AG/GG	7.33	0.0070
Chemokine receptor 2	GG/GA vs AA	9.45	0.0022
Glutathione S-transferase	AG/GG vs AA	7.64	0.0059

\*vsの右側に示した多型が左側に示した多型に比べて骨密度が低下している。

※特許と今後関連する可能性があるため変異部位は明示していない。

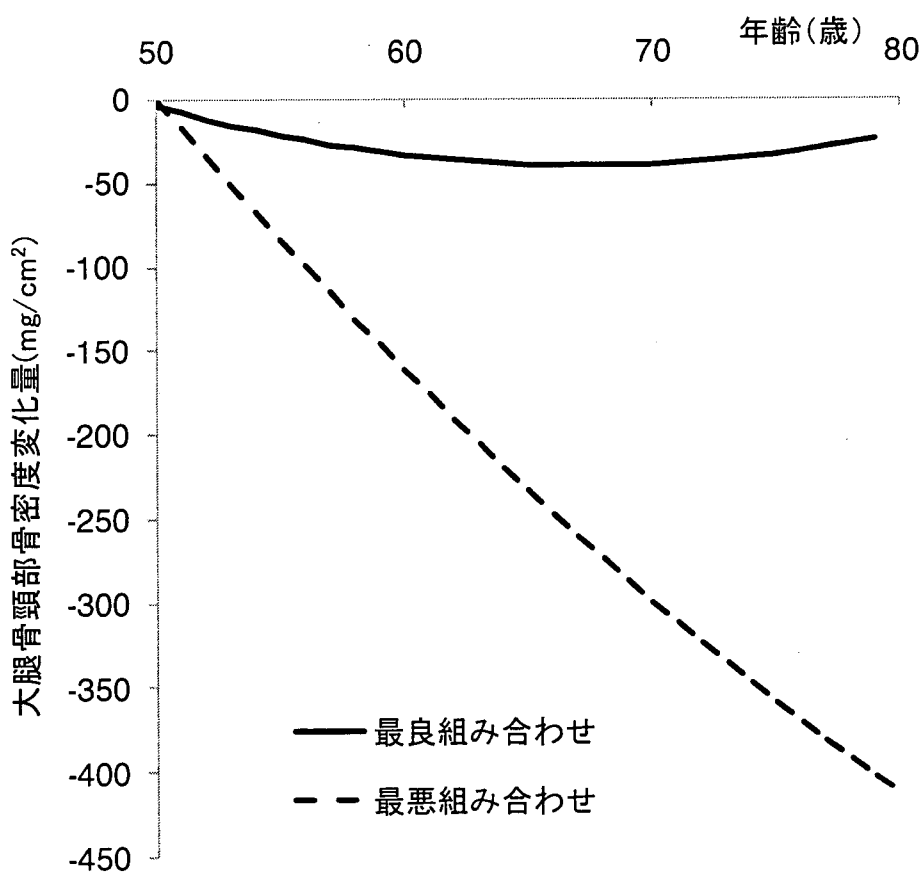


図1. 閉経女性の大腿骨頸部における50歳を起点とした80歳までの骨密度変化量についての最良の遺伝子多型の組み合わせ、最悪の遺伝子多型の組み合わせによる推定値

表2. 男性における骨密度年間変化率を目的変数とした Mixed Effect Model による  
縦断的解析(年齢および直前の年間変化率調整済み)

遺伝子多型		F 値	p 値
Vitamin D receptor	CC vs CT/TT*	6.51	0.0109
Preproghrelin	AA vs CC/CA	4.12	0.0426
Forkhead box C2	CT/TT vs CC	5.84	0.0159
Rho-associated coiled-coll-containing protein kinase 2	GG vs GT/TT	4.37	0.0369
Monoamine oxidase A	L vs S	4.84	0.0281

\*vsの右側に示した多型が左側に示した多型に比べて骨密度が低下している。

※特許と今後関連する可能性があるため変異部位は明示していない。

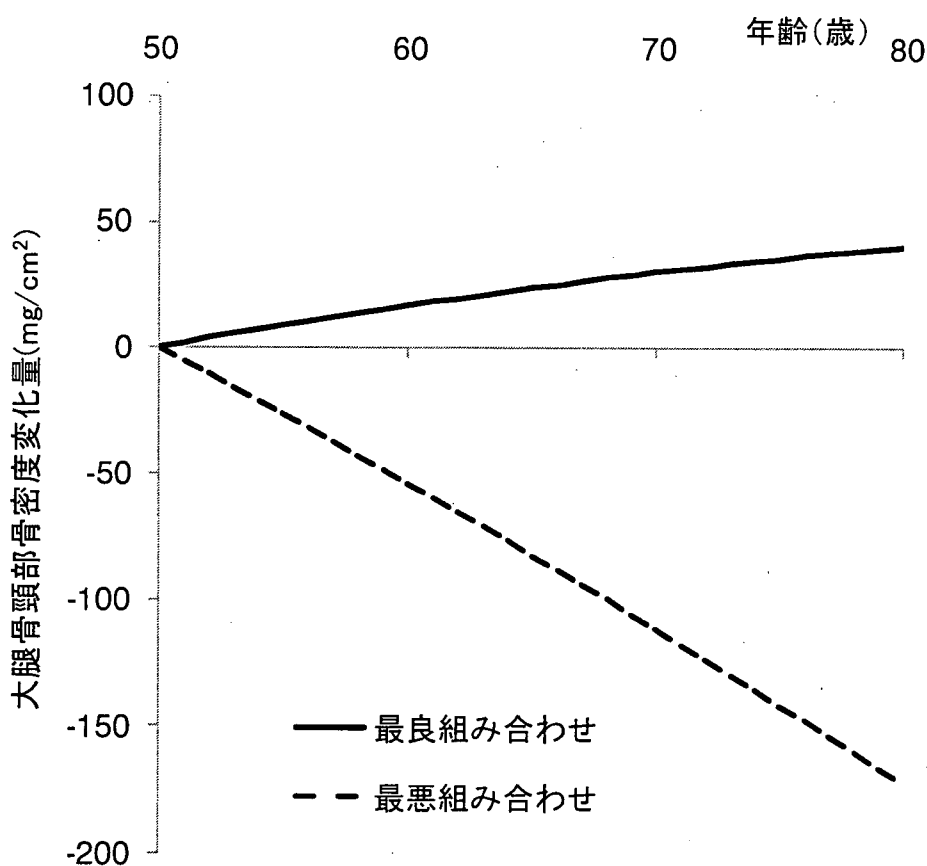


図2. 男性の大腿骨頸部における50歳を起点とした80歳までの骨密度変化量についての最良の遺伝子多型の組み合わせ、最悪の遺伝子多型の組み合わせによる推定値



分担研究報告書

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

分担研究者 新野 直明 桜美林大学大学院国際学研究科老年学 教授

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 予防疫学研究室長

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次調査に参加者のうち男性 883 名と閉経後の女性 507 名を対象として、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について縦断的に検討した。候補遺伝子多型は、同コホートで調査されている遺伝子 177 種類とした。MIXED EFFECT MODEL による縦断解析の結果、骨密度変化率との関係が有意であった運動関連要因は、閉経女性の膝伸展筋力、脚伸展パワー、男性の歩数、握力であった。運動関連要因と骨密度変化率との関連に影響を及ぼすと考えられた遺伝子は、閉経女性の膝伸展筋力 16、脚伸展パワー 23、男性の歩数 6、握力 12 種であった。これらの遺伝子を用いて、閉経女性の膝伸展筋力と男性の握力に着目し漸減法により骨密度減少の将来予測が最良(最悪)となる遺伝子の組み合わせを探索したところ、閉経女性の膝伸展筋力では MT5178, MTH, DRD2, VDR2, AF7153, TPH, ADRB1, 男性の握力では MT5178, VEGF1, VEGF4, HTTLPR, OSCAR の組み合わせが選択された。閉経女性の膝伸展筋力において、最悪の遺伝子の組み合わせを持つ人の 80 歳時点の骨密度減少量を算出したいところ、膝伸展筋力の弱い人は強い人より大きく減少することが予測された。本研究では、運動関連要因と骨密度変化率との関連に影響する遺伝子とその組み合わせが示された。

A. 研究目的

骨粗鬆症は、骨密度の低下を伴い年齢や性あるいは遺伝的因子など制御できない要因の影響が大きいとされる一方、運動、栄養、嗜好などの生活習慣や日照時間などの環境因子など制御可能な要因も影響するといわれる。

運動要因については、運動不足など身体活動量の減少やそれに伴う機能低下が骨密

度低下の危険因子と考えられており、骨粗鬆症の予防には運動の実施が推奨されている。しかし、運動要因の骨密度に及ぼす影響は遺伝子形質によって異なる可能性があり、さらに、遺伝子の影響については、単一の遺伝子だけでなく、複数の遺伝子の組み合わせによりおこる可能性も指摘されている。従って、遺伝形質を考慮して運動要因と骨密度の低下との関連

を検討することは重要であるが、これまでに一般住民を対象にし、さらに縦断的にこれらを検討した研究はほとんど見られない。

本研究の目的は、運動機能や日常の身体活動量などの運動関連要因が骨密度の加齢変化に及ぼす影響について遺伝形質を考慮して縦断的に検討することである。

本研究では、主任研究者のコホートで調査されている遺伝子多型のうち骨密度との有意な関連が認められた177種類を候補遺伝子として、その影響を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

対象は、「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第1次調査参加者のうち、骨粗鬆症の治療を受けておらず、第1次調査から2年ごとの継続調査で第4次調査まで少なくとも1回の変化量の計測が可能であった男性883名(平均年齢 $58.6 \pm 10.6$ 歳)、閉経女性507名(同 $62.5 \pm 8.2$ 歳)とした。解析に用いた骨密度年間変化率データは、男性2288回、閉経女性1384回であった。

### 2. 骨密度

骨密度は、二重X線吸収装置(Dual energy X-ray Absorptiometry: DXA, Hologic社, QDR4500)を用いて測定した。解析は、右大腿骨頸部について行った( $\text{mg}/\text{cm}^2$ )。年間骨密度変化率は、連続した2回の調査の骨密度差をその調査間日数で除して算出した( $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{年}$ )。

### 3. 運動関連要因

運動関連要因は、運動機能として握力、閉

眼片足立、全身反応時間、脚伸展パワー、上体起こし、膝伸展筋力、普通歩行(歩幅、頻度、速度)、速歩行(歩幅、頻度、速度)、日常身体活動量として余暇身体活動量、総身体活動量、歩数計による総消費量、歩数を用いた。これらの項目の詳細については、<http://www.nils.go.jp/index-e.html>に掲載のNILS-LSA Monograph the First Waveを参考にされたい。

### 4. 遺伝子

遺伝子多型には、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。候補遺伝子は、本研究の解析時まで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種について解析をおこなった。本稿では、遺伝子を略語で記す。各遺伝子の名称は、主任研究者の資料を参照されたい。

### 5. 解析方法

解析では、次の3つの検討を行った。

- 1) 骨密度年間変化率に対する運動関連要因の主効果の網羅的縦断解析:年齢とBMIを調整したMIXED EFFECT MODELを用いた検討。
- 2) 運動要因と骨密度年間変化率との関係に遺伝子多型が及ぼす影響についての縦断解析:年齢を調整したMIXED EFFECT MODELを用いた検討。
- 3) 骨密度減少の将来予測が最良(最悪)となる遺伝子の組み合わせの探索:年齢を調整したMIXED EFFECT

MODEL を用いた漸減法での検討。

全ての解析は SAS リリース 9.1 を使用し、統計的有意水準は全て 5% 未満とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、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(承認番号 175)、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. 骨密度年間変化率に対する運動関連要因の主効果の網羅的縦断解析

MIXED EFFECT MODEL を用いた縦断解析の結果、運動関連要因と骨密度変化率との関係が有意であった項目 (F 値) は、閉経女性において膝伸展筋力(2.57)、脚伸展パワー(2.17)、男性では歩数(2.27)、握力(2.14)であった( $p < 0.05$ )。いずれの項目においても、値の高い人で骨密度の減少率は少なかった。図 1 に閉経女性における閉経年齢 50 歳、BMI22、年齢 70 歳時の推定骨密度年間変化量と膝伸展筋力との関連を示した。大腿骨頸部の骨密度年間変化率は、膝伸展筋力が 15kg 程度と低い人では、約  $-7 \text{ mg/cm}^2/\text{年}$  であるのに対し、膝伸展筋力が 45kg 程度と高い人では、約  $-3 \text{ mg/cm}^2/\text{年}$  にとどまることが推定された。

### 2. 運動要因と骨密度年間変化率との関係に遺伝子多型が及ぼす影響についての縦断解析

分析 1 で有意であった運動関連要因と骨密度変化率との関連に対する遺伝子多型の交互作用の影響を検討したところ、交互作用が有意であった遺伝子は、閉経女性に

おいて膝伸展筋力 16 種、脚伸展パワー 22 種、男性において歩数 6 種、握力 12 種であった。表 1 に対象と運動要因、多型の種別に交互作用が有意であった遺伝子を示した。図 2 には、閉経女性における膝伸展筋力と骨密度年間変化率に対する DRD2 遺伝子多型の影響について示した。ヘテロ・ホモ (CG/GG) 型を持つ人は、野生 (CC) 型を持つに比べて骨密度の年間減少量が少なく、BMI22 を維持し、閉経年齢が 50 歳、膝伸展筋力が 24kg とした場合、80 歳時点の減少量はヘテロ・ホモ型の人で  $-165 \text{ mg/cm}^2$ 、野生型の人で  $-225 \text{ mg/cm}^2$  と推定された。

### 3. 骨密度減少の将来予測が最良 (最悪) となる遺伝子の組み合わせの探索

閉経女性の膝伸展筋力と男性の握力に着目し、漸減法により骨密度減少の将来予測が最良 (最悪) となる遺伝子の組み合わせを探索したところ、閉経女性の膝伸展筋力では MT5178, MTH, DRD2, VDR2, AF7153, TPH, ADRB1, 男性の握力では MT5178, VEGF1, VEGF4, HTTLPR, OSCAR の組み合わせが選択された (下線は野生・ヘテロ vs. ホモ。その他は野生 vs. ヘテロ・ホモ)。閉経女性の膝伸展筋力では、最良の組み合わせを持つ人の 80 歳時点の骨密度変化率が約  $-109 \text{ mg/cm}^2$  であるのに対し、最悪の組み合わせを持つ人では、約  $-285 \text{ mg/cm}^2$  と予測された (図 3)。男性の握力では、最良の組み合わせを持つ人の 80 歳時点の骨密度変化率が約  $-95 \text{ mg/cm}^2$  であるのに対し、最悪の組み合わせを持つ人では、約  $-133 \text{ mg/cm}^2$  と予測された (図 4)。閉経女性において、骨密度変化率に対する遺伝

子多型の組み合わせと膝伸展筋力の多寡との関連について検討したところ、最悪の遺伝子多型の組み合わせを持つ場合において、膝伸展筋力の多寡により骨密度変化率は異なり、膝伸展筋力が高い群（30kg）では、80歳時点の変化率が約-123 mg/cm<sup>2</sup>であるのに対し、膝伸展筋力が低い群（20kg）では約-393 mg/cm<sup>2</sup>の減少が予想された（図5）

#### D. 考察

運動関連要因と骨密度年間変化率との網羅的検討において、閉経女性の膝伸展筋力、脚伸展パワーなど下肢筋機能に関連する機能と骨密度の減少量との関連の強かったことは、下肢筋機能の高いことが同部位の骨密度の保持に関連することを示すと考えられた。男性においては、握力と日常歩行量と骨密度年間変化率との関連が認められ、筋力の維持やよく歩くことが骨密度の保持に関連することが考えられた。

運動関連要因と骨密度年間変化率の関連への遺伝子要因との関連を検討では、多くの遺伝子において多型の交互作用が有意となり運動要因と骨密度の変化に遺伝子の関与することが示唆された。遺伝要因の関与については、個々の遺伝子の機能特性など詳細に検討する必要があり、本研究で有意となった全ての遺伝子が運動関連要因と骨密度変化との関連に影響するとは考えにくい。しかし、本研究班におけるこれまでの分析結果と併せて考えると、閉経女性の下肢筋機能と骨密度減少との関連では、Vitamin D resepter や Dopamine receptor D2 遺伝子多型の関与が注目された。

骨粗鬆症と遺伝的要因との関連において、単独で骨粗鬆症の罹患を決定するような遺伝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）。今年度は遺伝子の組み合わせと運動関連要因と骨密度年間変化率との関連について、閉経女性の膝伸展筋力と男性に握力に着目して検討を行い、閉経女性では7種、男性では5種の遺伝子による骨密度減少が最良（最悪）となる組み合わせが導き出された。閉経女性の最悪の組み合わせを持つ人において、筋力の多寡により骨密度変化量に大きな差が認められ、単独遺伝子だけでなく遺伝子が組み合わせることにより、骨密度の減少量に対する運動要因の影響の程度が大きく異なる可能性が示された。一方、モデルの不安定性も確認され、今後さらに遺伝子の組み合わせについては検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

地域在住の中高年者を対象に、運動関連要因と骨密度の年間変化率に関連に対する遺伝子多型の影響について6年間の縦断データを用いて検討した。網羅的縦断解析の結果、大腿骨頸部骨密度年間変化率に関連する運動要因は、閉経女性の膝伸展筋力、脚伸展パワー、男性の歩数、握力であった。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要因と骨密度年間変化率との関連に差のある遺伝子が多数確認され、さらに運動関連要因と骨密度変化率との関連に影響する遺伝子の組み合わせが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 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号, pp74-84, 2007.

2) 新野直明: 老年学要論—老いを理解する—(柴田博ら編). pp33-37, 98-106, 2007.

### 2. 学会発表

1) 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回日本理学療法学会大会, 5月, 新潟, 2007

2) 加藤仁志, 島田裕之, 新野直明: 通所サービ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, 6月, 札幌, 2007

3) 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回日本老年社会学会, 6月, 札幌, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

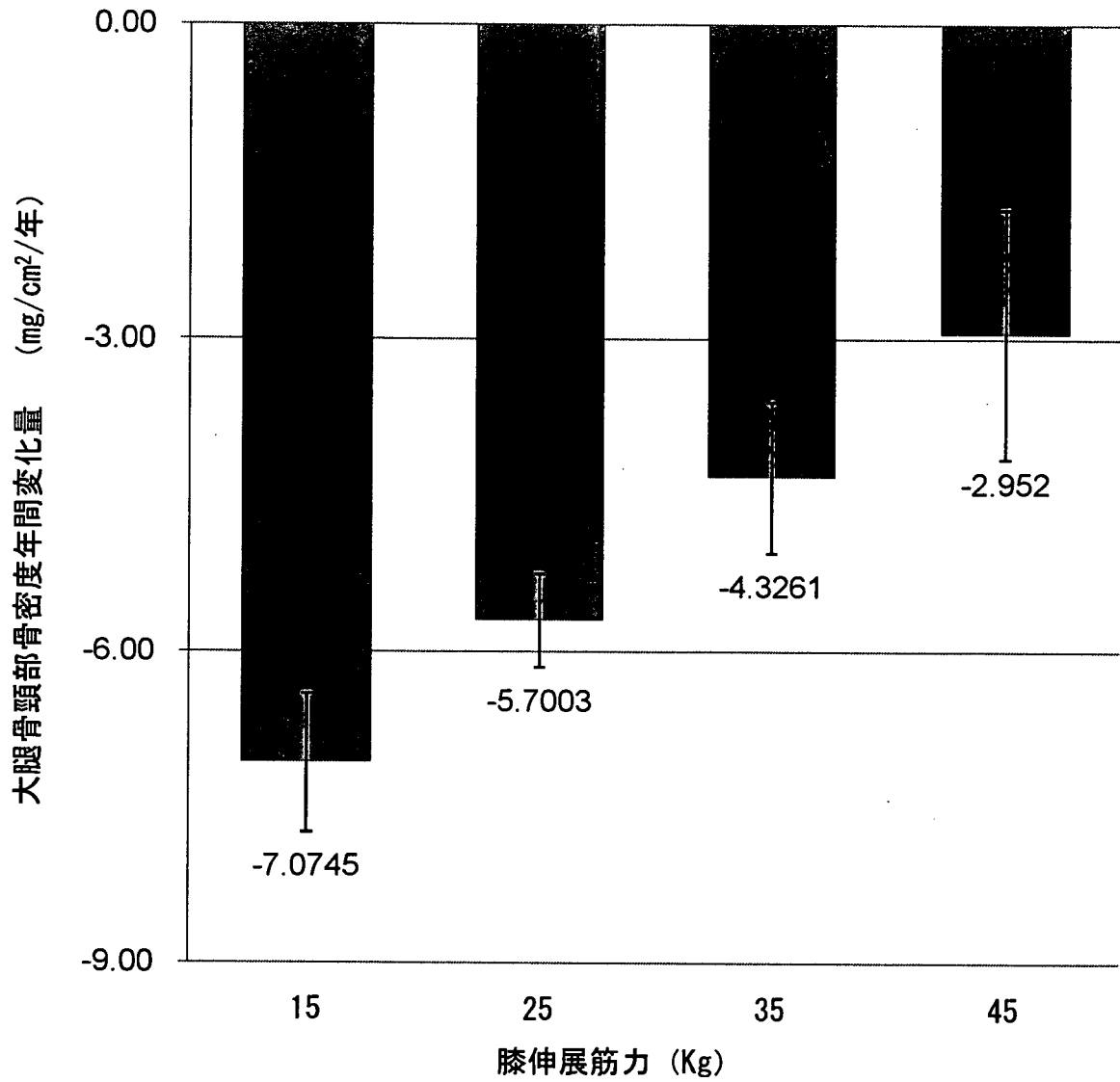


図 1. 閉経女性における大腿骨頸部骨密度年間変化量と膝伸展筋力との関連  
(閉経年齢 50 歳, BMI22, 70 歳時点での推定値)

表 1. 運動要因と骨密度年間変化率との関連に多型の交互作用が有意であった遺伝子

対象	閉経女性		男性	
要因	膝伸展筋力	脚伸展パワー	歩数	握力
遺伝子多型 野生 vs. ヘテロ・ホモ	MT5178 MTH B2ADR DRD2 VDR2 PGC1 SCNN1G TPH ADRB1 APOAV ENPP1	ADH VDR2 OPG2 MTP1 PGC1 Ghrelin IL4R CYP19 APOC3 ADRB1 BDNF1 PLOD1 APOA2 RETN GSTP1 APOAV IGF1R	IL1B ABCA MT8794	MT5178 VEGF1 MT15524 COL VEGF3 VEGF4 TCIRG1 MTRR
野生・ヘテロ vs. ホモ	ESR1 ADH VDBP ICAM1	TGF2 HTTLPR QPCT HL APOB	GNRH1 ROCK2	MMP1 HTTLPR LMNA OSCAR
野生 vs. ヘテロ・ホモ & 野生・ヘテロ vs. ホモ	AF7153		TNF	

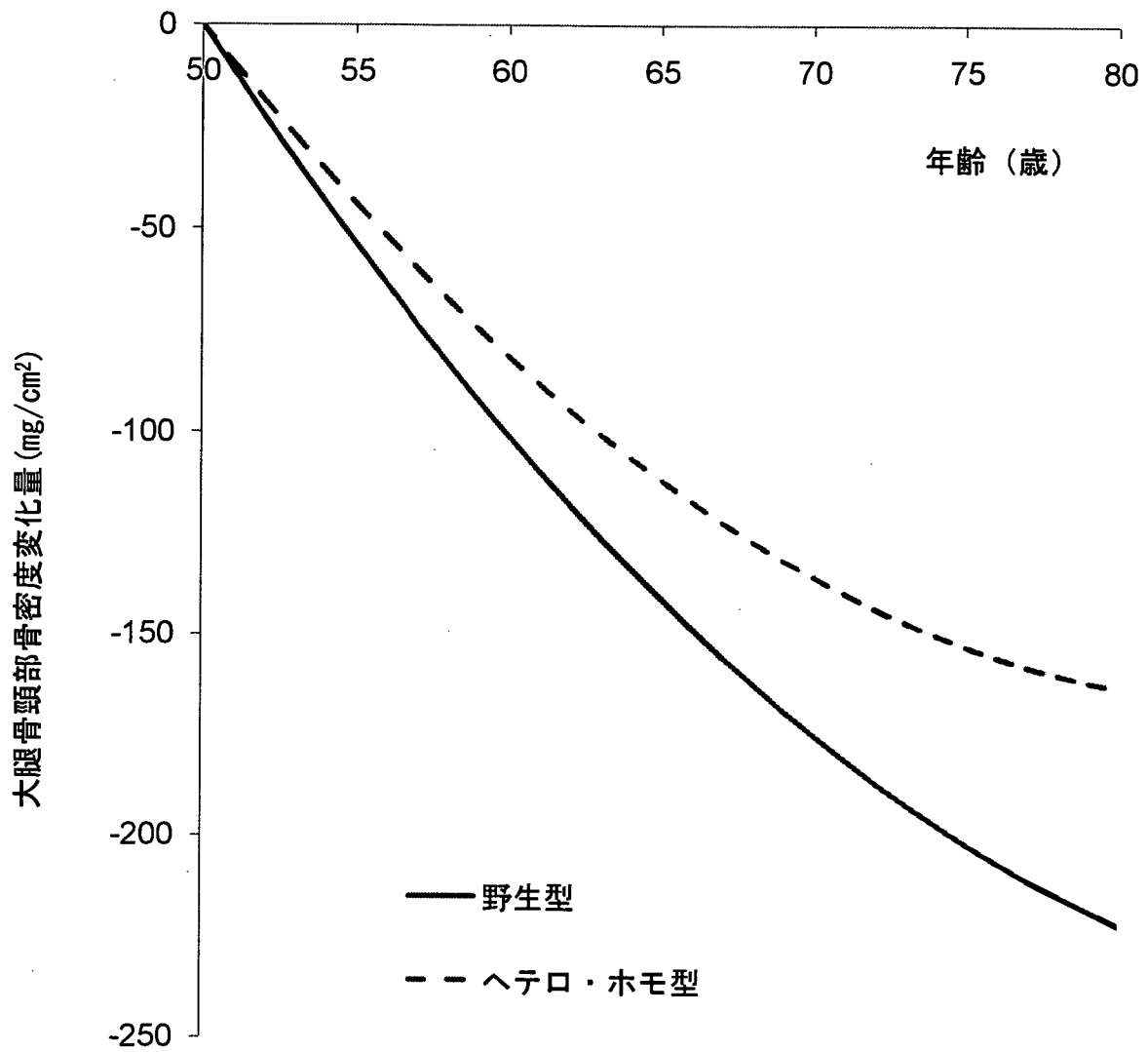
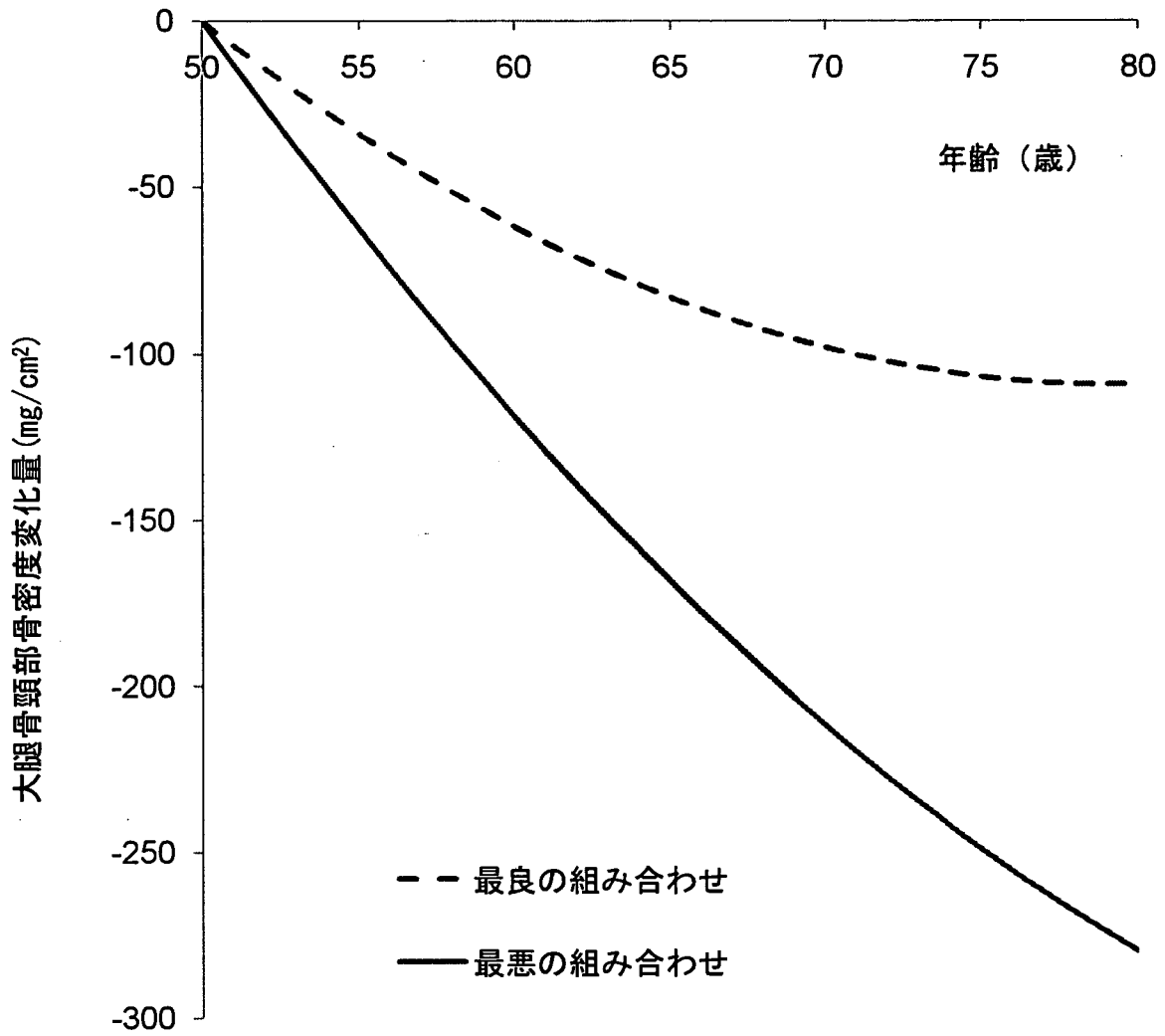


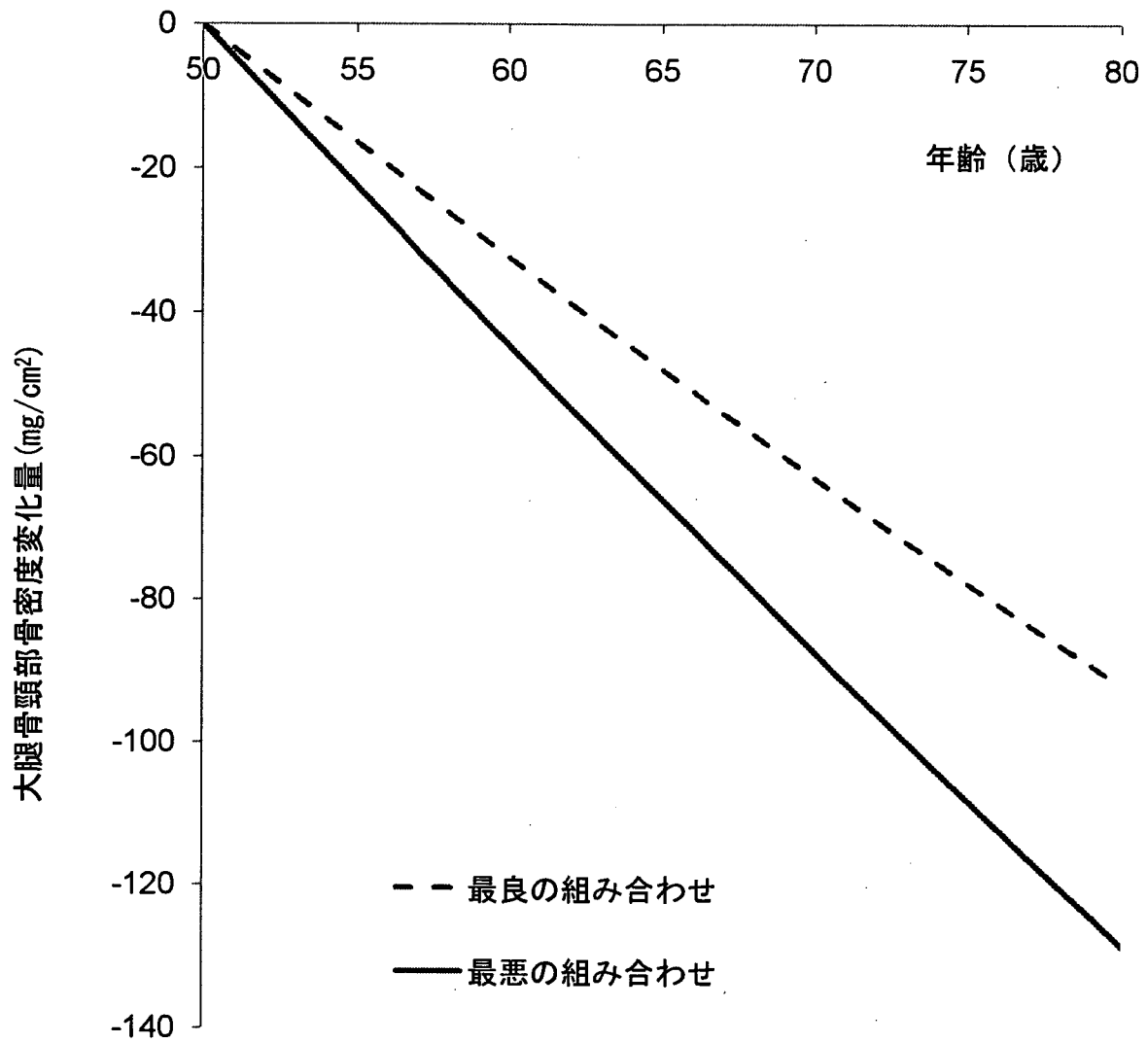
図 2. Dopamine receptor D2 遺伝子 の変異による今後 30 年間の骨密度変化予想値 (閉経女性, BMI を 22 で維持, 閉経年齢 50 歳, 膝伸展筋力 24kg であるとした場合)





\* 最良の組み合わせ: MT5178(C), MTH(CC), DRD2(CG/GG), VDR2(GG), AF7153 (GG/GA), TPH(CA/AA), ADRB1(CG/GG)

図3. 遺伝子多型の組み合わせによる今後30年間の骨密度変化予想値 (閉経女性, BMIを22で維持, 閉経年齢50歳, 膝伸展筋力24kgであるとした場合)



\* 最良の組み合わせ: MT5178(C), VEGF1(CT/TT), VEGF4(GG), HTTLPR(SS/SL), OSCAR(AA/AG)

図 4. 遺伝子多型の組み合わせによる今後 30 年間の骨密度変化予想値  
(男性, 握力 40kg, BMI22 で維持とした場合)

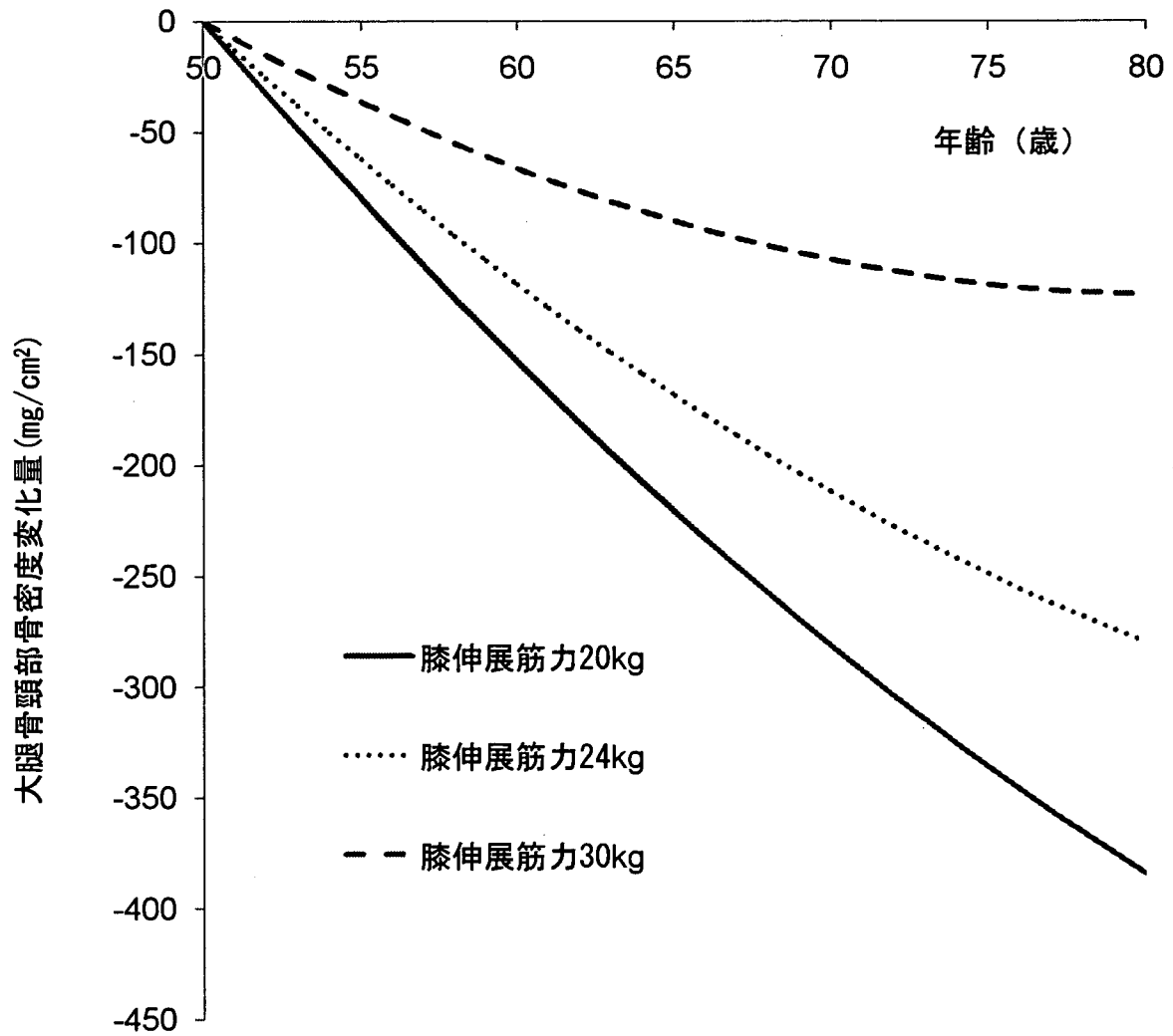


図 5. 遺伝子多型の最悪の組み合わせにおける今後 30 年間の骨密度変化予想値と膝伸展筋力との関連  
(閉経女性, BMI を 22 で維持、閉経年齢を 50 歳であるとした場合)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

平成 19 年度分担研究報告書

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

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大腿骨頸部骨密度の変化率に影響を及ぼす形態学的項目の抽出、② ①で抽出された形態学的項目との交互作用が大腿骨頸部骨密度に影響を与える遺伝子多型の抽出（網羅的検索）、③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を目的とし、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最終的な目標と位置づけた。対象は、「老化に関する長期縦断疫学研究（NILS - LSA）」の第 1 次～4 次調査に参加した閉経女性 507 名（平均年齢  $62.5 \pm 8.2$  歳）及び男性 883 名（ $58.6 \pm 10.6$  歳）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。大腿骨頸部骨密度の年間変化率に影響を及ぼす形態学的項目としては、本データの主効果の検討に加え、従来の骨密度と形態学的項目の関連性に関する報告等を加味した結果、BMI・体重・除脂肪量が採用された。また、検索対象とした 177 種類の遺伝子多型のうち、形態学的項目と大腿骨頸部骨密度の変化量との関係に影響を与える遺伝子多型が複数存在することが明らかになった。閉経女性で BMI・体重・除脂肪量のすべてに共通して抽出されたのは ESR22 (estrogen receptor 2(-1213T/C)) であった。最悪の遺伝子多型の組み合わせであっても、BMI 25 を維持することで、骨密度の減少をある程度予防できる可能性が示唆されたことから、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が重要であると考えられた。

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。そこで、本研究では、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おこなうことで、骨粗鬆症リスク者の早期スクリーニング指標の開