

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17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 安藤 富士子

平成20(2008)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

生活習慣・背景要因・遺伝的要因による総合的骨粗鬆症
リスク診断システムの開発

安藤 富士子 7

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 29

III. 研究成果の刊行物・別刷 37

I . 総合研究報告

総合研究報告書

生活習慣・背景要因・遺伝的要因による総合的骨粗鬆症リスク診断システムの開発

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、生活習慣・背景要因・遺伝的要因による総合的骨粗鬆症リスク診断システムの開発を試みた。新規に測定した71候補遺伝子多型について骨密度との関連解析を行い、10遺伝子多型について骨密度との有意な関連を明らかにした。また NILS-LSA で従前に測定された遺伝子多型も含め、150種以上の遺伝子多型と数百に及ぶ生活習慣・背景要因調査項目からの網羅的解析を経て、閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症有病リスクは5種の遺伝子多型、体格指数(BMI)、カルシウム摂取量、握力、閉経年齢とそれらに関連する遺伝子多型の交互作用、年齢から構成される多変量式で推定が可能となった。さらに男性および閉経女性について生活習慣・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。交互作用の顕著な遺伝子多型を有する者では膝伸展筋力等の後天的要因の改善により、将来の骨密度低下が顕著に予防できる可能性が定量的に示された。

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)

中村美詠子 (国立長寿医療センター疫学研究部 栄養疫学研究室長)

A. 研究目的

我が国の骨粗鬆症患者は潜在例も含めると1000万人から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。

骨粗鬆症ハイリスク者を自覚症状が現れる前に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。

本研究は平成9年から2年ごとに行われている「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)」での約2300人の地域住民の、詳細な骨粗鬆症関連要因の6年間の追跡調査結果を元に、骨密度および骨密度の経時的な変化と遺伝子多型や運動・栄養などの生活習慣、体型、閉経、疾患の既往等との関連を検討し、以下の点について明らかにすることを目的とした。①骨密度に関連する遺伝子多型を日本人集団で抽出する。②骨密度との関連が最も鋭敏となる遺伝子多型群の組み合わせを統計学的に求め、その骨密度への影響を定量的に示す。③従来から骨粗鬆症危険因子とされている運動、食習慣や栄養、体格、合併症、服薬等と骨密度との関連を同一コホート内で検討し、これらの後天的要因が骨粗鬆症へ及ぼす影響を定量的に示す。④運動・栄養等の生活習慣別に骨密度に対する遺伝子多型の影響を明らかにする。さらにこれらの結果を総合して⑤遺伝子多型測定結果と性、現在の運動量や食生活、背景要因から特定年齢の部位別の骨粗鬆症有病リスクが推定可能なアルゴリズムを作成する。⑥個人の有する遺伝子多型群と現在の運動量や食生活、背景要因から将来の骨密度や、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。

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歳の住民から性・年齢層化無作為抽出で選ばれた者で、調査への参加について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%)。(1)候補遺伝子多型と骨密度との関連解析には、第1次調査参加者のデータを用いた。男女別、女性ではさらに閉経の有無別に骨密度との関連を横断的に検討した。(2)骨粗鬆症有病リスク推定式の作成には、第1次調査、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)の閉経女性のデータを用いた。ただし、遺伝子多型の検索は第1次調査時の保存血液を用いて行っているため、第2次、第3次調査のデータは第1次調査参加者のデータのみを用いた。(3)骨密度の将来予測式作成には第1次調査参加者のうち、第1次～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のデータを用いた。(2)、(3)の分析では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。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. 骨密度

橈骨遠位部・近位部の骨密度は末梢骨骨定量CT(pQCT)で、全身骨、腰椎

(L2-L4)、大腿骨頸部、転子部の骨密度は二重X線吸収装置(DXA)で測定した。大腿骨頸部、転子部骨密度は右大腿骨の値を用いた。右大腿骨頸部骨密度がYAM(young adult mean)の70%未満である場合を大腿骨頸部骨粗鬆症と定義した。

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。最終年度の解析時までNLS-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遺伝子多型は177種であった。このうち、この研究期間に新規に測定された71遺伝子多型について、骨密度との関連解析を行った。また骨粗鬆症有病リスク推定式の作成には研究2年度までに測定されていた151遺伝子多型の結果を用いた。最終年度に作成した、骨密度の将来予測ならびに後天的要因改善による骨密度低下予防量推定式の作成には、177遺伝子多型を用いた。

4. 生活習慣・背景要因

NLS-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、体格・体型、栄養、嗜好、既往歴、薬物摂取、血液検査所見、動脈硬化検査所見、その他の背景要因について骨密度との関連要因を検討した。

5. 解析方法

統計解析にはSAS 8.2を用いた。毎年統

計解析法に関する班会議(統計解析法セミナー)を開き、膨大な縦断データの統計解析方法(混合解析モデル(Mixed effect model)、一般化推定方程式(Generalized estimation equation, GEE))を班内で統一し、分担研究者それぞれが担当背景要因について詳細な分析を行った結果を主任研究者が統合できるようにした。

班内で討議を繰り返した結果、骨粗鬆症有病率推定式の作成には閉経女性の大腿骨頸部をモデルとして、また骨密度減少の将来予測モデルとしては、男性ならびに閉経女性の大腿骨頸部のデータを用いることとした。

(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. 骨密度に関連する遺伝子多型の抽出

3年間で71遺伝子多型についてpQCT、DXAで測定した計8カ所の骨密度との関連を男女別、女性ではさらに閉経の有無別で検討した。その結果、FOXC2多型、PLIN多型、ICAM1多型、CNR2多型、GJA4多型、ALAP多型、LIPC多型、PLOD1多型、MAOA多型とSH2B1多型の10多型が男性、女性全体、閉経前女性あるいは閉経後女性において骨密度と有意な関連を示した(表1)。

2. 骨粗鬆症有病リスクと最も鋭敏な関連を

示す遺伝子多型群の同定

閉経女性の大腿骨頸部骨粗鬆症有病リスクにもっとも鋭敏な遺伝子多型の組み合わせを GEE を用いて年齢、BMI を調整して漸減法で求めたところ、IL-6 など 6 種の遺伝子多型が抽出され、それぞれの遺伝子多型の Odds 比は 5.06~2.19 であり、遺伝子多型の組み合わせによっては理論的には約 1000 倍、骨粗鬆症有病リスクが異なる可能性が示された。

3. 生活習慣・背景要因と骨粗鬆症有病率との関係に関する網羅的検討(図 1)

閉経女性をモデルとして大腿骨頸部骨密度で推定した骨粗鬆症に最も関連の強い生活習慣要因・背景要因を抽出した。その結果、運動・体力関連要因では普通歩行でのピッチ、脚進展パワー、速歩行歩幅、握力との関連がこの順で強かった。同様に体格・体型については体重、除脂肪体重、BMI の 3 項目がこの順に骨密度との強い関連を示した。栄養に関しては大腿骨頸部骨密度に主効果を及ぼす栄養素は確認できなかった。その他の背景要因については有月経期間、閉経年齢、初潮年齢が骨密度に影響を及ぼしていた。

4. 生活習慣と骨粗鬆症有病率との関連に遺伝子多型が及ぼす影響の網羅的解析(図 1)

前項の結果を元にして、地域で測定するのに適した項目(運動・体力=握力、体格・体型=BMI、その他の要因=閉経年齢)や文献的に骨に対する効果がほぼ確立しているカルシウム摂取について、骨粗鬆症有病リスクとの関係に影響を与える遺伝子多型を年

齢と BMI(体格・体型の場合は年齢のみ)を調整して検討した。握力では 17 遺伝子多型、BMI では 27 遺伝子多型、カルシウム摂取では 53 遺伝子多型、閉経年齢では 18 遺伝子多型がそれぞれ骨粗鬆症の有無との関係に影響を及ぼすことが明らかになった。

5. 閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症有病リスク推定式の作成(図 1, 表 2)

2-4 の解析で有意であった変数すべてを投入した GEE からの漸減法で遺伝子多型、生活習慣・背景要因とその交互作用による骨粗鬆症有病率推定アルゴリズムを作成した。アルゴリズムは 6 遺伝子多型と握力、カルシウム摂取、閉経年齢、BMI とこれらの背景要因に特異的な交互作用を示す遺伝子多型とで構成され、たとえば、エストロゲン受容体関連遺伝子多型の一種では、AA/AG 群では握力による骨粗鬆症罹患リスクには差がないが、GG 群では握力によって骨粗鬆症罹患リスクが大きく異なることが明らかになった(図 2)。

6. 骨密度変化率と関連する遺伝子多型群の抽出(図 3 右)

大腿骨頸部骨密度変化率と関連する遺伝子多型群としては男性では 5 遺伝子多型、閉経女性では 6 遺伝子多型が抽出され、男女ともに最良の遺伝子多型の組み合わせでは、50 歳から 80 歳までの 30 年間にほとんど骨密度は変化しないと推定されるのに対して、最悪の組み合わせでは男性では 30 年間に約 200mg/cm²、閉経女性では 450mg/cm² の骨密度減少が推定された。

7. 骨密度変化率と関連する生活習慣・背

景要因の抽出/骨密度変化率と生活習慣・背景要因との関係に影響を及ぼす遺伝子多型の網羅的検討(図3右)

大腿骨頸部骨密度変化率と関連する運動・体力要因としては閉経女性では脚進展筋力、脚進展パワーが最も関連が強く、男性では万歩計計測での歩数と握力が関係していた。このうち、女性の脚伸展筋力、男性の握力について骨密度変化率との関連に遺伝子多型が及ぼす影響について172遺伝子多型について網羅的に検討し、さらにGEEによる漸減法を用いて骨密度減少と運動との関連に最も鋭敏な影響を与える遺伝子多型群を検討したところ、閉経女性では7種、男性では5種の遺伝子多型群が抽出された。たとえば最も交互作用の強い遺伝子多型群を有する閉経女性を想定した場合、50歳から80歳までの骨密度変化量は、脚筋力が30kgの場合には約120 mg/cm²の減少であるのに対して、24kgの場合は280 mg/cm²、20kgの場合には約400 mg/cm²の減少が見込まれることが明らかになった。同様に体格についてはBMIで骨密度変化率と関連する遺伝子多型が漸減法で閉経女性6種、男性9種、栄養についてはカルシウム摂取で骨密度変化率と関連する遺伝子多型が閉経女性4種、男性4種抽出された。その他の生活習慣・背景要因で骨密度変化率との関係が認められたのは閉経女性では糖尿病の既往、男性ではコーヒーを1日2、3杯以上飲むことと喫煙であった。これらの要因と骨密度変化率との関係に影響を及ぼす遺伝子多型群についても検討した。

8. 生活習慣・背景要因、遺伝的要因と交互作用による将来の骨密度低下率予測式の

作成(図3右、表3)

7, 8の解析で有意であった変数をすべて投入した混合モデルで、骨密度変化量に関連する変数を漸減法で抽出したところ、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(特許申請を考慮中のため、遺伝子多型名は伏せた)。この式において、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を有している場合や糖尿病の影響を受けやすい遺伝子多型を有している場合には将来の骨密度低下率予測値が遺伝子多型によって大きく異なることが示された(図4)。

一方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。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、有意な関連を示した項目の中で握力、喫煙、コーヒー多飲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。

D. 考察

遺伝的要因、生活習慣・背景要因とその交互作用を用いて骨粗鬆症有病リスクの推定や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。

閉経女性の大腿骨頸部をモデルとして検討したところ、大腿骨は荷重骨であるため有病率、将来の骨密度低下率ともに体力・運動の影響が有意であった。一方、体型・体格要因は有病率には有意な影響を与えたものの、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。カルシウム摂取は予備的検討で前腕骨骨密度には主効果を有していたが、荷重骨である大腿骨頸部では有病リスク、将来の骨密度低下率ともに有意な影響を及ぼしていなかった。

閉経年齢は骨粗鬆症有病リスクには大きな影響を与えていたが、閉経後の骨密度低下には有意な影響を与えていなかった。その一方で糖尿病の既往は女性の骨密度を将来著しく低下させることが示された。

以上から閉経女性では、BMI とくに筋肉量を高く保ち、下肢筋力を鍛え、糖尿病を予防し、カルシウムを適量とることが骨粗鬆症の発症予防や骨密度低下予防に有用であると考えられたが、各々の要因の効果は個人の有する遺伝子多型によって大きく異なると推定された。

男性においても筋力を高く保つことが骨密度低下を防ぎ、また喫煙やコーヒーの多飲が骨密度低下を助長するような遺伝的要因を有する人がいることが明らかになった。

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。

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(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、生活習慣・背景要因・遺伝的要因による総合的骨粗鬆症リスク診断システムを作成した。10遺伝子多型について骨密度との有意な関連を明らかにした。150種以上の遺伝子多型と数百に及ぶ生活習慣・背景要因調査項目からの網羅的解析を経て、閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症有病リスク、男性および閉経女性について生活習慣・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おこなった。

中高年期の骨密度変化、骨粗鬆症の発生の要因として加齢、性(女性)、閉経の他

に筋力・歩行、カルシウム摂取、BMI、喫煙、コーヒーの多飲などが関連し、しかもこの関連には多くの遺伝子多型が複雑な影響を与えていることが明らかになった。生活習慣・背景要因との交互作用を示す遺伝子多型を多く有する個人では運動や栄養の介入によって、将来の骨密度変化が大きく改善する可能性を定量的に示すことができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. *J Mol Med* 83(1); 50-57, 2005.

Kozakai R, Doyo W, Tsuzuku S, Yabe K, Miyamura M, Ikegami Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Relationships of muscle strength and power with leisure-time physical activity and adolescent exercise in middle-aged and elderly Japanese women. *Geriatrics and Gerontology International* 5: 182-188, 2005.

小笠原仁美、新野直明、安藤富士子、下方浩史: 中年期地域住民における転倒の発生状況. *保健の科学*. 47(4):301-305, 2005.

小坂井留美、道用亘、安藤富士子、下方浩史、池上康男: 中高年者における余暇身体活動および青年期の運動経験と骨密度との

関連. *総合保健体育科学* 28(1): 1-7, 2005.

道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史、布目寛幸、池上康男: 中高年者における歩行動作の特徴. *総合保健体育科学* 28(1): 37-45, 2005.

Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a -1997G→T polymorphism of the collagen I α 1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol* 77; 27-36, 2005.

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.

西田裕紀子、新野直明、小笠原仁美、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者における転倒恐怖感の要因に関する縦断的検討. *日本未病システム学会雑誌*, 11(1):101-103, 2005.

Okura T, Nakata Y, Lee DJ, Ohkawara K, Tanaka K. Effects of aerobic exercise and obesity phenotype on abdominal fat reduction in response to weight loss. *Int J Obes* 29: 1259-1266, 2005.

中田由夫、田中喜代次、大藏倫博、大河原一憲、李東俊. ADRB3 遺伝子多型が

減量抵抗性に及ぼす影響: The SMART Study. 肥満研究 11: 301-305, 2005.

下方浩史、安藤富士子: 老いるということ／個人差. 看護のための最新医学講座(第2版)第17巻 井藤英喜編 東京、中山書店 56-61, 2005.

下方浩史: 高齢者の栄養と食生活. ウェルネス公衆栄養学 第6版 医歯薬出版、東京 199-210, 2005.

今井具子、安藤富士子、新野直明、下方浩史: 四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値の比較. 日本栄養・食糧学会誌. 59(1): 21-29, 2006.

下方浩史: 超高齢者医療の重要性. 公衆衛生・社会医学的視点から. J Integrated Med 16:102-105, 2006.

Shigematsu R, Okura T, Kumagai S, Hiyama T, Amagai H, Tanaka K. Intra-abdominal fat area for the prevention of metabolic disorders in pre- and post-menopausal obese women before and after weight reduction. Circ J 70:110-114, 2006.

Ishizaki T., Niino N, et al: Effects of cognitive function on functional decline among community-dwelling nondisabled older Japanese. Archives of Gerontology and Geriatrics 42:47-58, 2006.

Yamada Y, Ando F, Shimokata H:

Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perilipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals Int J Mol Med 18(1), 119-127, 2006.

下方浩史、安藤富士子、今井具子、中村美詠子: 栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究. 日本未病システム学会雑誌 12(1):180-184, 2006.

安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史: 閉経女性の体力と骨密度の関連にMMP-12(A-82G)が及ぼす影響. 日本未病システム学会雑誌 12(1):188-191, 2006.

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. Epidemiol, 16:249-260, 2006.

Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata H: Age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine, 55(Suppl), S227-230, 2006.

下方浩史: 高齢者の生活習慣はどこまで是正すべきか. 日本老年医学会雑誌 43(4):462-464, 2006.

Itoh Z, Harada A, Matsui Y, Takemura M, Wakao N, Suzuki T, Nihashi S, Kawatsu S,

Shimokata H, Ishiguro N. Can you diagnose for vertebral fracture correctly in plain X-ray? *Osteoporos Int* 17(11); 1584-1591, 2006.

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.

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.

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.

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.

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.

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. 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.

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.

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. *Int J Obes* 30(11); 1609-1614, 2006.

安藤富士子: 高齢者の看護・介護. 老年学テキスト. 飯島節、鳥羽研二編集. p 225-234, 南江堂. 東京、2006.

安藤富士子、中村美詠子: 骨と栄養. アクティブシニア社会の食品開発指針(津志田藤二郎、高城孝助、小久保貞之、横山理雄編集)、*Science Forum*. (東京) p128-137, 2006.

小坂井留美、下方浩史: スポーツと長寿. *Advances in Aging and Health Research* 2006 健康長寿と運動. 長寿科学健康財団. 愛知, 7-13, 2006.

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.

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.

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.

安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、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. 日本未病システム学会雑誌. 13(1); 144-147, 2007.

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 191:305-312,2007.

Kitamura I, Ando F, Koda M, Okura T, Shimokata H: 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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

新野直明:老年学要論—老いを理解する—(柴田博ら編). 南江堂. 東京、33-37, 98-106, 2007.

大藏倫博:全身持久性体力の測定と評価C間接法 自転車運動.健康づくりのための体力測定評価法.(田中喜代次、木塚朝博、大藏倫博編)15-21、金芳堂. 京都、2007.

大藏倫博:メタボリックシンドロームの概念と

診断基準.健康づくりのための体力測定評価法.(田中喜代次、木塚朝博、大藏倫博編)150-153、金芳堂 京都、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.

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
(略)

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)

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)

表1. 骨密度と有意な関連を示した遺伝子多型

Gene	Polymorphism	Risk allele	女性全体	閉経前女性	閉経後女性	男性
FOXC2	-512C→T	T	○	○	○	○
PLIN	1243C→T (Val373Val)	C				○
ICAM1	A→G (Lys469Glu)	A	○		○	
CNR2	A→G	G (女性)	○	○	○	○
		A (男性)				
GJA4	1019C→T (Pro319Ser)	C (女性)	○		○	○
		T (男性)				
ALAP	A→G (Lys528Arg)	A		○		○
LIPC	-514C→T	T	○		○	
PLOD1	G→A (Ala99Thr)	A	○	○		
MAOA	VNTR	S	○		○	
SH2B1	A→G (Thr484Ala)	A	○	○	○	

FOXC2: forkhead box C2, PLIN: perilipin, ICAM1: intercellular adhesion molecule-1, CNR2: Cannabinoid receptor 2, GJA4:gap junction protein, alpha-4, ALAP: Adipocyte-derived leucine aminopeptidase, LIPC:hepatic lipase, PLOD1: Procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase, procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase, MAOA: monoamine oxidase A, SH2B1:src-homology-2-B.

図1. 閉経女性大腿骨頸部骨粗鬆症リスク推定式の作成

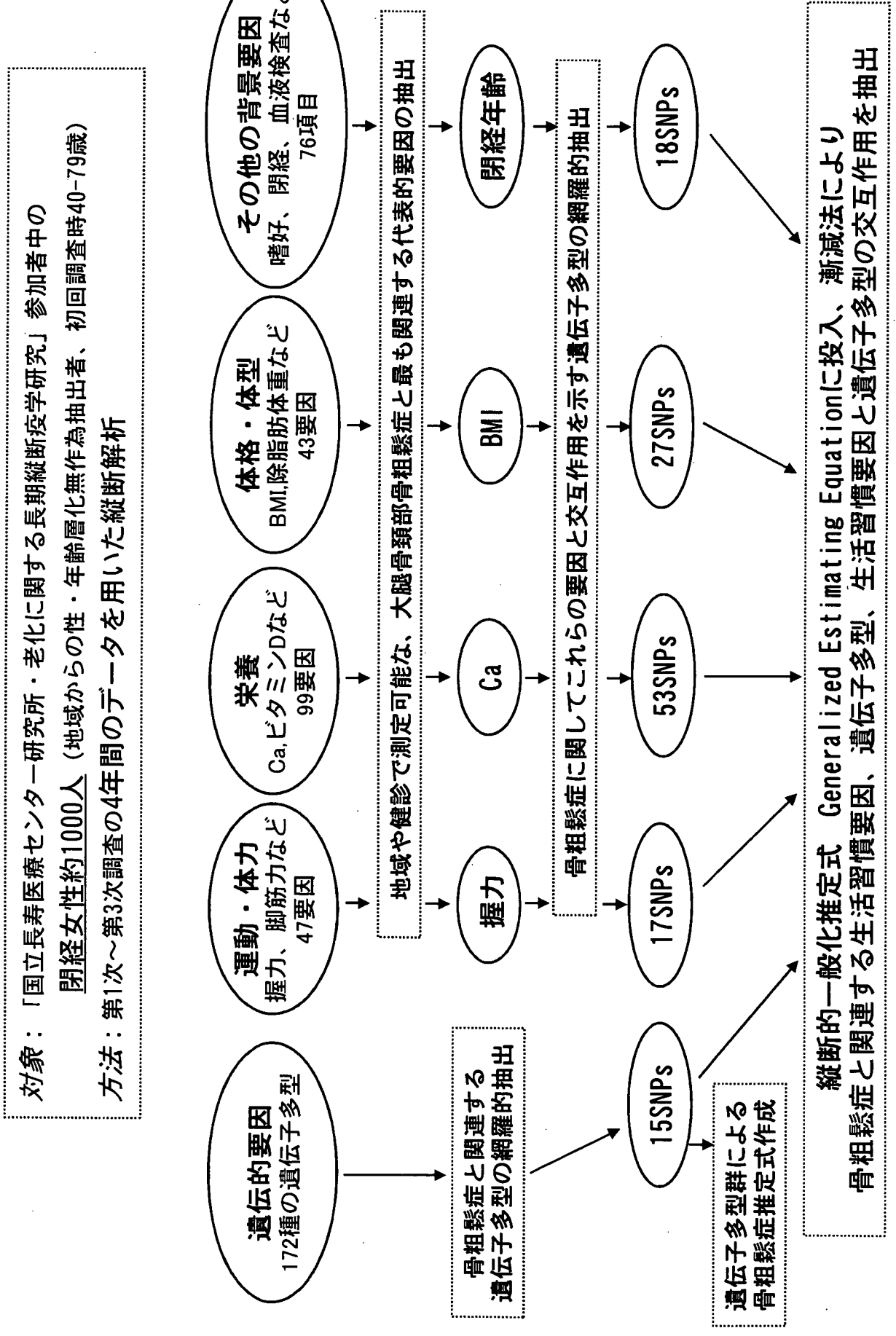


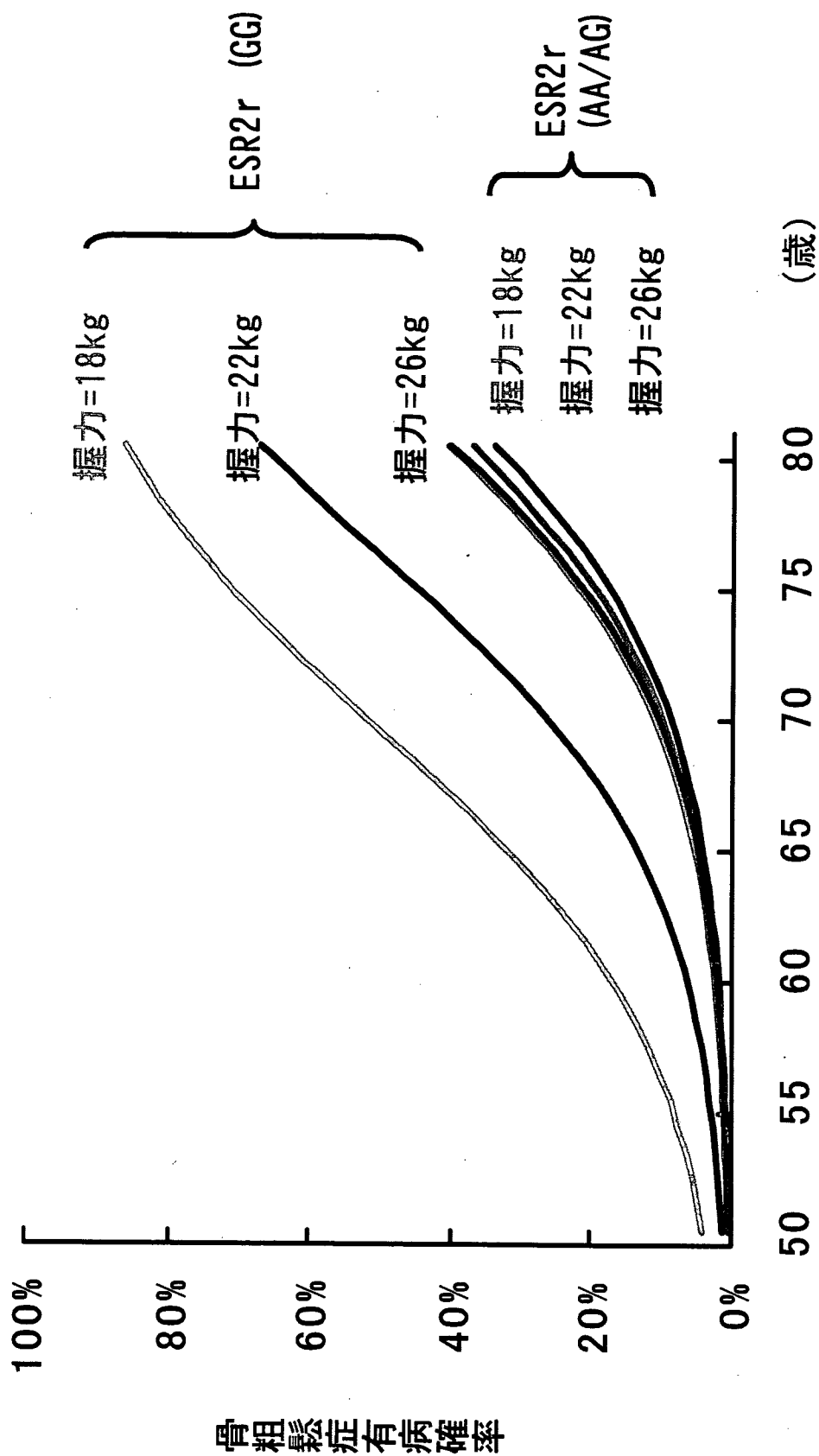
表2. 閉経女性の骨粗鬆症リスクファクター

(大腿骨頸部骨密度から判定した骨粗鬆症を目的変数としたGeneralized Estimating Equationによる)

骨粗鬆症関連要因		Odds比	95%信頼区間	p値
ADR	(0=SS, 1=SL/SS)	2.55	1.32 - 4.93	0.0053
CX37	(0=CT/TT, 1=CC)	2.11	1.18 - 3.78	0.0119
IL6 (BMI=18kg/㎡)	(0=CC/CG, 1=GG)	9.49	3.86 - 23.32	<.0001
IL6 (BMI=22kg/㎡)		4.02	1.79 - 9.00	0.0007
IL6 (BMI=26kg/㎡)		1.70	0.42 - 6.82	n.s.
BMI (IL6=GGの場合)	(BMI 2kg/㎡減少ごとに)	2.81	1.90 - 4.14	<.0001
BMI (IL6=CC/CGの場合)	(BMI 2kg/㎡減少ごとに)	1.83	1.52 - 2.20	<.0001
ESR2 (握力=18kg)	(0=AA/AG, 1=GG)	9.57	2.02 - 45.44	0.0045
ESR2 (握力=22kg)		3.14	1.31 - 7.55	0.0105
ESR2 (握力=26kg)		1.03	0.35 - 3.02	0.9558
PAFAH (握力=18kg)	(0=GT/TT, 1=GG)	0.62	0.40 - 0.94	0.0247
PAFAH (握力=22kg)		0.55	0.33 - 0.93	0.0247
PAFAH (握力=26kg)		0.50	0.27 - 0.91	0.0247
IL1B (Ca摂取=400mg/day)	(0=CC, 1=CT/TT)	0.64	0.51 - 0.80	0.0001
IL1B (Ca摂取=600mg/day)		0.51	0.36 - 0.72	0.0001
IL1B (Ca摂取=800mg/day)		0.41	0.26 - 0.65	0.0001
IGF2R2 (閉経年齢=40歳)	(0=GG, 1=GA/AA)	5.76	2.72 - 12.18	<.0001
IGF2R2 (閉経年齢=45歳)		3.17	1.83 - 5.49	<.0001
IGF2R2 (閉経年齢=50歳)		1.75	1.06 - 2.90	0.0299
IGF2R2 (閉経年齢=55歳)		0.96	0.50 - 1.85	n.s.
年齢	(年齢 10歳上昇ごとに)	5.30	3.84 - 7.30	<.0001

ADR; Androgen receptor (S;CAG repeat<23, L=CAG repeat>=23), CX37; Connexin37(C1019T), IL6; Interleukin-6(C-634G), ESR2; Estrogen Receptor α (XX/xx), PAFAH; Platelet-activating factor acetylhydrolase (G994T (Val279Phe)), IL1B; Interleukin-1 β (C-511T), IGF2R2; Insulin-like growth factor 2 receptor(A5002G(Arg1619Gly))

図2. 遺伝子多型との交互作用の例 (2)-ESR2rと握力



ESR2r遺伝子多型のAA/AGでは骨粗鬆症有病リスクの握力による差は認められないがGGでは握力の低い者では顕著に骨粗鬆症有病リスクが上昇する。

図3. 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

