

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

骨粗鬆症患者の体組成と薬物治療による変化における脂溶性ビタミンの役割
ビタミンKの作用における個人差に関する検討

研究分担者 細井孝之 国立長寿医療研究センター 先端診療部 客員研究員

研究要旨

骨粗鬆症治療薬としても用いられているビタミンKは血液凝固系以外にも多様な生体機能に影響を及ぼすことが知られている。近年筋肉細胞にもビタミンK依存性蛋白質の遺伝子が発現されていることが示唆された。今回の研究はビタミンKがガンマカルボキシラーゼ(GGCX)の補酵素として働く際の作用が、GGCX 遺伝子の機能的一塩基多型によって異なる可能性を検討した。

A. 研究目的

骨粗鬆症の治療薬は骨代謝のみならず多方面の生体機能に作用することが注目されている。中でも骨格筋に対する望ましい作用を骨粗鬆症治療薬が備えていることが確認されれば、転倒予防効果が期待されることになり、骨粗鬆症薬物療法の目的である骨折発生予防をさらに推し進める可能性が示唆されることになる。ビタミンKは血液凝固に必要なビタミンとして発見されたが、近年は骨代謝に対する作用が注目され、骨粗鬆症治療薬として認可されて久しい。さらに最近、筋肉細胞内にビタミンK依存性蛋白質の遺伝子発現が見いだされ(Zderic TW and Hamilton MT 2012)、骨粗鬆症治療薬としてのビタミンKが筋肉にも作用することが示唆された。我々はビタミンKが補酵素として働くところのガンマカルボキシラーゼ(GGCX)をコードする遺伝子に機能的遺伝子多型性(SNP) GGCX 8762 G>A 遺伝

子多型を見出しており(Bone 2007)、この多型性がビタミンKの作用における個人差に結びつきうることを報告した。本研究はこの機能的 SNP がビタミンKの作用における個人差に関連するかを検討することを目的とした。

本研究は日本女子大学家政学部五関正江教授とそのグループとの共同研究として行われた。

B. 研究方法

対象：研究内容の説明を受け、書面にて同意を得たいずれも20歳台の健常男性97名と健常女性92名。代謝性疾患は除外項目とした。

血液生化学検査：空腹時の静脈血を用いて、血中ビタミンK濃度、血清インタクトオステオカルシン(intact OC)、低カルボキシル化オステオカルシン(undercarboxylated OC, ucOC)、骨型アルカリホスファターゼ(BAP)を測定

した。

GGCX 遺伝子多型タイピング：GGCX 遺伝子多型は、R325Q(974G>A)(dbSNP:rs699664)についてタイピングした。全血から抽出した DNA を用いて当該領域を PCR によって増幅したものについてダイレクトシーケンスを行った。

食事調査：採血直前の3日間の食事記録に基づいて熟練した管理栄養士が食事調査を行い、確立されたソフトウェアを用いて摂取栄養素量を算定した。

統計学的解析：対象集団全体、または遺伝子型でわけたグループ別に血中の生化学パラメーターと摂取ビタミンK量との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

研究の倫理的側面については日本女子大学における倫理委員会で審議され、研究参加からは書面による承諾を得た。

C. 研究結果

野菜からのVK摂取量と血中フィロキノン(PK)は有意な正の相関($r^2=0.021$ 、 $P<0.05$)が認められ、納豆からのVK摂取量と血中メナキノン(MK-7)についても、有意な正の相関がみられた($r^2=0.456$ 、 $P<0.05$)。また、総VK摂取量とucOC/intact OC比は、負の相関がみられた($r^2=-0.213$ 、 $P<0.001$)。遺伝子多型別に納豆からのVK摂取量および血中MK-7とucOC/intact OC比の相関を検討したところ、GG型では有意な負の相関($p<0.001$)が認められたのに対し、GA型ではやや傾向が認められたが有意ではなく、AA型では相関が認められなかった。

D. 考察

骨粗鬆症の発症リスクが高いと考えられているGG型において、納豆からのVK摂取量および血中メナキノン(MK-7)濃度とucOC/intact OC比の有意な負の相関が明らかとなり、個人に対応した望ましいビタミンK摂取により、ucOC/intact OC比を低下させて骨折発症リスクを軽減できる可能性が示された。

E. 結論

ビタミンKがガンマカルボキシラーゼ(GGCX)の補酵素として働く際の作用がGGCX遺伝子の機能的一塩基多型によって異なる可能性が示唆された。ビタミンKと筋肉との関連を検討する際にも個人差とその背景としての遺伝的素因について考慮する必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- Takayuki Hosoi, et al:(Toshio Matsumoto, Tositsugu Sugimoto, Takami Miki, Itsuno Gorai, Hideki Yoshikawa, Yoshiya Tanaka, Sakae Tanaka, Masao Fukunaga, Teruki Sone, Tetsuo Nakano, Masako Ito, Shigeyuki Matsui, Toshiyuki Yeneda, Hideo Takami, Toshitaka Nakamura) Resulta of 2-year deta from denosumab fracture intervention randomized placebo controlled

- trial(direct). Osteoporosis International. Vol.24, suppl 1. S177.
- osteoporosis in young adults. Asia Pac J Clin Nutr. Vol.22, No.4. p. 646-654.
- Atsushi Suzuki, Takayuki Hosoi, et al:(Junichi Takada, Noriaki Yamamoto, Hideaki Ishibashi, Akio Tomita, Masakazu Miura, Kiyoshi Tanaka, Rikushi Morita, Yoshitomo Takaishi, Hiroaki Ohta, Ikuko Ezawa, Hajime Orimo). Patienta society in japan. Osteoporosis International. Vol.24, suppl 1. S379
 - Natsuko Sogabe, PhD, et al:(Keiko Tanabe MSc, Mayu Haraikawa MSc, Yutaka Mabuoka DDS, PhD, Hideo Orimo MD, PhD, Takayuki Hosoi MD, PhD, Masae Goseki-Sone PhD:)Association between serum bone-specific alkaline phosphatase activity, biochemical parameter, and functional phosphatase gene in a Japanese population. Asia Pac J Clin Nutr. Vol.22, No.1. p.160-165. 2013.
 - Mayu Haraikawa PhD, et al:(Naoko Tsugawa PhD, Natsuko Sogabe PhD, Rieko Tanabe MSc, Yuka Kawamura MSc, Toshio Okano PhD, Takayuki Hosoi MD, PhD, Masae Goseki-Sone PhD) Effects off gamma-glutamyl carboxylase gene polymorphis(R325Q)on the association between dietary vitamin K intake and gamma-carboxylation of
- 2.学会発表
なし
- H.知的財産の出願・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

