

# 骨粗鬆症におけるライフスタイルと 遺伝子多型に関する検討

吉田 正\* 木村 美枝\* 柳澤 雅子\* 齊藤 郁夫\*

骨粗鬆症は、骨量（骨密度）の減少もしくは骨組織の微細な構造変化のために骨組織がもろくなり骨折を起こしやすくなった病態である。閉経後の女性や高齢者においてみられる原発性骨粗鬆症は、その初期において特有な症状はなく、進行してから脊椎の骨折に伴う急性疼痛が出現するなど、理学的所見のみからでは早期診断は難しい。また、骨粗鬆症の発症は、栄養や運動を含むライフスタイルなどの環境因子とともに遺伝的因子が重要な因子であると報告されている<sup>1)</sup>。遺伝的因子は改善することができないが、環境因子に対する感受性を決定している可能性もあり、骨粗鬆症の予防の観点からも遺伝子の検索は有用と考えられる。骨粗鬆症は、加齢が重要な危険因子の一つで高齢化に伴い患者数は急増しつつあり、来るべき高齢化社会において深刻な社会問題でもある。

本研究では、女性教職員の健康管理の一貫として骨健康診断（以下、骨健診）を導入し、骨量の減少や骨粗鬆症とライフスタイルにおける危険因子および骨粗鬆症関連遺伝子の遺伝子多型との関連を明らかにし、骨健診後のライフスタイルの是正などの保健指導による骨粗鬆症の予防の効果を検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

K 大学女性教職員 105 名（健診時年齢 40～60 歳）を対象とした。受診希望 53 名（平均年齢 48.1±1.0 歳，表 1）に骨健診を行い、1 年間経過観察した。

### 2. 方法

#### 1) 骨量の測定

骨量（BMD: bone mineral density）は、腰椎骨密度（DEXA: dual energy X-ray absorptiometry 法，Lunar 社 DPX-L）を測定した。骨量の減少および骨粗鬆症の診断は、1998 年骨代謝学会原発性骨粗鬆症の診断基準により行った。また、BMD（単位：g/cm<sup>3</sup>）および性、年齢、体重を補正した BMD、Z スコア（Z-scores，単位：標準誤差）を算出し比較検討した。

#### 2) 骨代謝マーカーの測定

血液・尿生化学検査により骨形成マーカーとして骨型アルカリホスファターゼ（bony ALP，ELISA 法），オステオカルシン（Osteocalcin，ELISA 法）および骨吸収マーカーとしてピリジノリン（Pyridinoline，EIA 法），デオキシピリジノリン（Deoxypyridinoline，EIA 法），副

\* 慶應義塾大学保健管理センター

表1 ビタミンDレセプター (VDR) の多型性による臨床的特徴と腰椎骨密度 (LBMD)

	全対象	VDR 遺伝子型		
		BB	Bb	bb
症例数	53	3	14	36
年齢 (歳)	48.1±1.0	51.7±3.3	47.9±1.9	48.1±1.1
身長 (cm)	154.4±0.7	157.9±1.0	156.7±0.9	154.4±0.7
体重 (kg)	51.7±0.9	51.6±2.3	52.7±1.6	51.3±1.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.7±0.4	20.7±1.2	21.4±0.6	21.8±0.5
Ca 摂取量 (mg/day)	406±17	421±83	363±24	425±21
LBMD	1.005±0.026	0.895±0.121	1.004±0.043	1.005±0.026
Z-scores	0.68±0.15	0.17±0.70	0.68±0.27	0.68±0.19

数字は平均値±標準誤差

甲状腺ホルモン (intact PTH, IRMA 法) を測定し、骨代謝回転を検討した。

### 3) 骨粗鬆症関連遺伝子多型性の検討

健診受診者の末梢白血球から DNA を抽出し、各遺伝子対応プライマーにより目的 DNA 領域を増幅後 (PCR: Polymerase Chain Reaction 法)、制限酵素分解断片長多型 (RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism) から、骨粗鬆症関連遺伝子であるビタミン D レセプター (VDR)、エストロゲンレセプター (ER) およびアポ蛋白 E4 (ApoE4) 遺伝子の多型性を検討した。VDR (BamI/ApaI 多型) は Morrison らの方法<sup>2)</sup>、ER (PvuII/XbaI 多型) は Kobayashi らの方法<sup>3)</sup>、ApoE4 (HhaI 多型) は Hixson らの方法<sup>4)</sup>によりそれぞれの遺伝子多型性を解析した。VDR および ER 遺伝子型は、各制限酵素により分解されない断片を有するものを制限酵素の頭文字の大文字で示した。

### 4) 骨粗鬆症の危険因子の解析

問診票 (質問紙法) により既往歴や家族歴、ライフスタイル (運動習慣や食事からのカルシウム摂取量など) を調査し、骨粗

鬆症の危険因子を解析した。カルシウム摂取量は、カルシウム摂取量調査票を用い判定した。食事診断配点基準は、国民の基本食品構成 (1994年度) の栄養荷重平均および栄養成分値から作成し、カルシウム摂取量を算出した。

### 5) ライフスタイル是正による骨量の変化

骨健診施行後1年間のライフスタイルの是正の有無 (運動習慣およびカルシウム摂取量の改善群9例、非改善群24例) と骨量の変化との関連について検討した。運動習慣および食事カルシウム摂取量は問診票により再調査し、食事カルシウム摂取量は尿中カルシウム量により確認した。

## 成 績

### 1. 年齢による骨量の変化の検討

腰椎の骨量は受診者53名中5名 (9.4%) に減少 (若年成人平均値の80%以下) が認められ、BMD は加齢とともに減少した (図1)。また、骨代謝の検討では、骨密度の低下していた5名中2名に骨吸収の亢進している状態が認められ、3名 (5.7%) では骨吸収、骨形成とも亢進した高代謝回転型の状態 (閉経後の骨粗鬆症) がみられた。

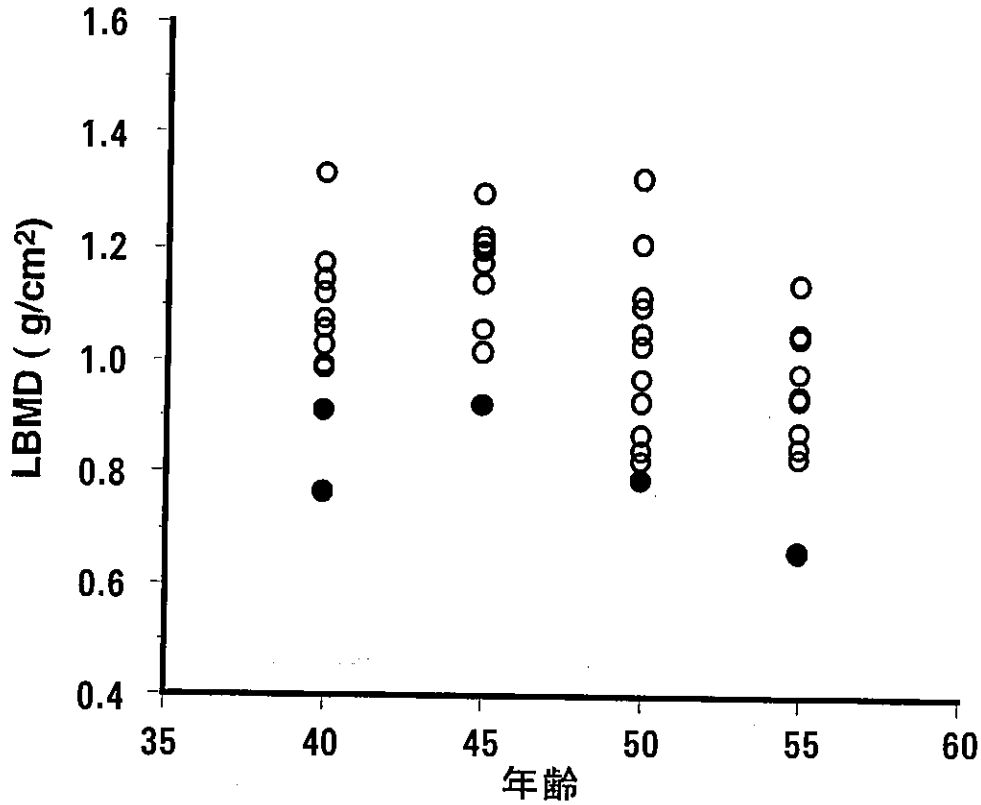


図1 年齢による腰椎骨密度 (LBMD) の変化

腰椎骨密度 (LBMD) は、年齢とともに減少した ( $r=0.063, p<0.05$ )。●印は、骨代謝異常例を示す。

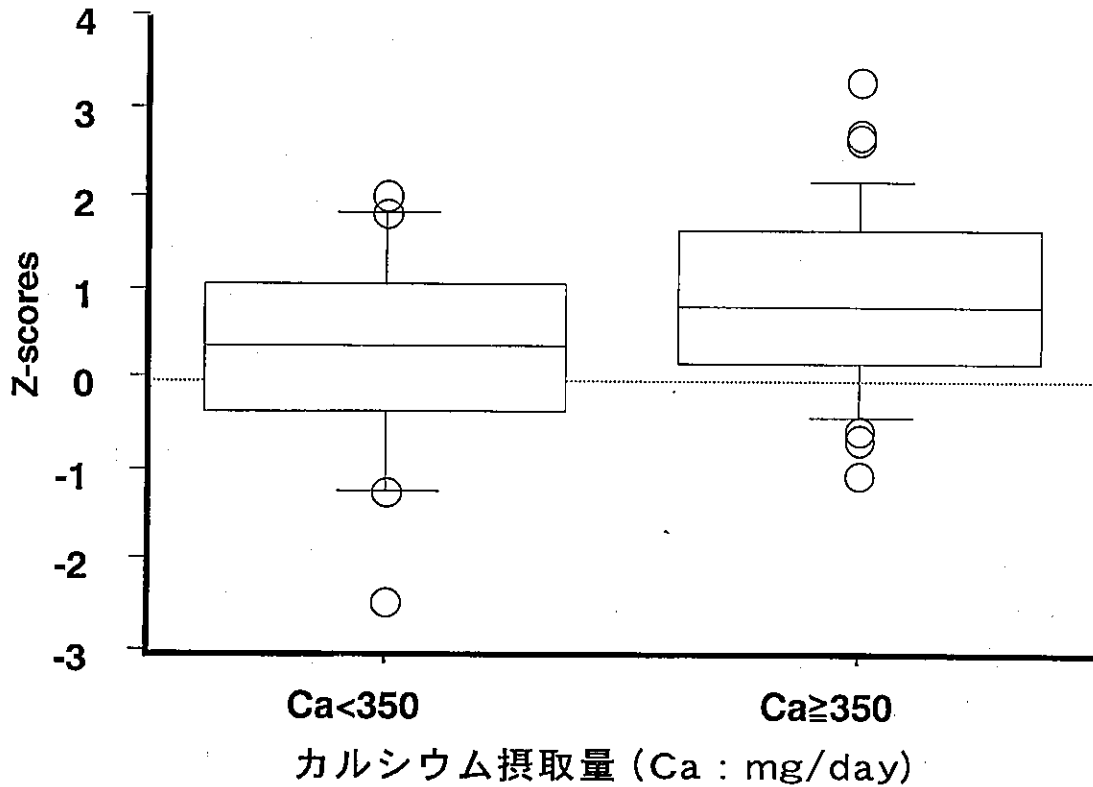


図2 食事カルシウム摂取量 (Ca) と腰椎骨密度 (LBMD) の関連

食事カルシウム摂取低値群 (Ca 350mg/day 未満) では、LBMD (Zスコア) が低値であった ( $0.28 \pm 0.29$ , vs.  $0.93 \pm 0.17$ )。図中の箱および水平線は、それぞれ 90, 75, 50 (中央値), 25, 10パーセンタイル値を示す。

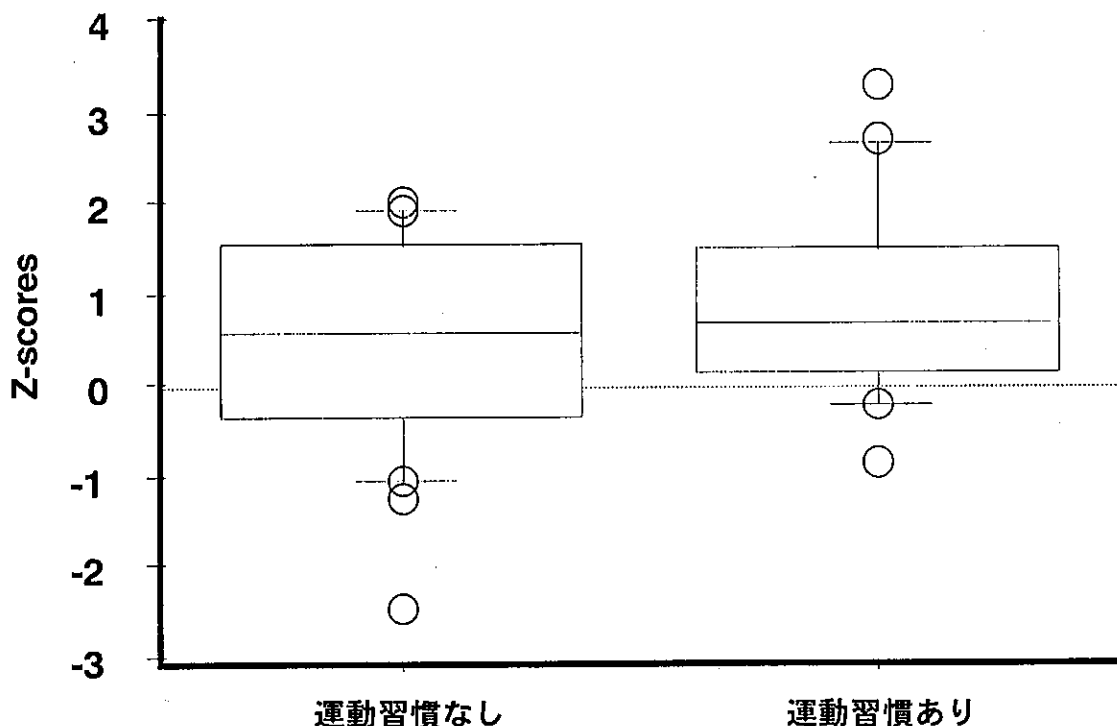


図3 運動習慣と腰椎骨密度 (LBMD) の関連

運動習慣 (Exercise) のある群では、LBMD (Zスコア) が高い傾向にあった ( $0.95 \pm 0.21$ , vs.  $0.48 \pm 0.23$ )。

## 2. ライフスタイルと骨量の検討

### 1) 食事カルシウム摂取量と骨量の関連

食事調査票による受診者53名の食事からの1日カルシウム摂取量は、平均  $406 \pm 17$  mg (181-682 mg) であった。受診者53名中19名 (35.8%) では、1日カルシウム摂取量が350 mg未未満であり、カルシウム摂取量の少ない群では、骨量 (Zスコア) が低い傾向が認められた ( $0.28 \pm 0.29$  vs.  $0.93 \pm 0.17$ , 図2)。

### 2) 運動習慣と骨量の関連

1日歩行60分以上および定期的運動実施 (週1回以上) を運動習慣ありと判定した。受診者53名中25名 (47.2%) では運動習慣がなく、骨量 (Zスコア) は低い傾向が認められた ( $0.95 \pm 0.21$  vs.  $0.48 \pm 0.23$ , 図3)。

### 3) その他のライフスタイルの危険因子と骨量の関連

既往歴、家族歴およびライフスタイルにおけるその他の諸因子の有無により、骨量を比較検討した。骨粗鬆症の家族歴の有無 (Zスコア:  $0.44 \pm 0.36$  vs.  $0.77 \pm 0.18$ )、閉経の有無 ( $0.55 \pm 0.21$  vs.  $0.83 \pm 0.22$ )、喫煙の有無 ( $0.62 \pm 0.33$  vs.  $0.74 \pm 0.18$ )、飲酒の有無 ( $0.67 \pm 0.42$  vs.  $0.72 \pm 0.17$ ) により骨量 (Zスコア) は異なり、各因子を有する群では骨量が低い傾向にあった。

## 3. 骨粗鬆症関連遺伝子多型性と骨量の検討

骨粗鬆症関連遺伝子であるビタミンDレセプター (VDR)、エストロゲンレセプター (ER) およびアポ蛋白 E4 (ApoE4) の遺伝子多型性を検討した (表2)。

### 1) VDR 遺伝子型と骨量の関連

VDR 遺伝子型 (BsmI による多型: BB, Bb, bb) により LBMD (Zスコア) に差

表2 骨粗鬆症関連遺伝子の多型性——ビタミンDレセプター (VDR), エストロゲンレセプター (ER) およびアポE4 (Apo E4) の遺伝子型の頻度

VDR-gene				Apo E4 gene	
BsmI	N	Apal	N	HhaI	N
BB	3 (5.7%)	AA	7 (13.2%)	E4 +/+	1 (1.9%)
Bb	14 (26.4%)	Aa	25 (47.1%)	+ / -	11 (20.8%)
bb	36 (80.0%)	aa	21 (39.7%)	- / -	41 (77.4%)

ER-gene			
PvuII	N	XpaI	N
PP	8 (15.1%)	XX	1 (1.9%)
Pp	25 (47.1%)	Xx	15 (28.3%)
pp	20 (37.8%)	xx	37 (69.8%)

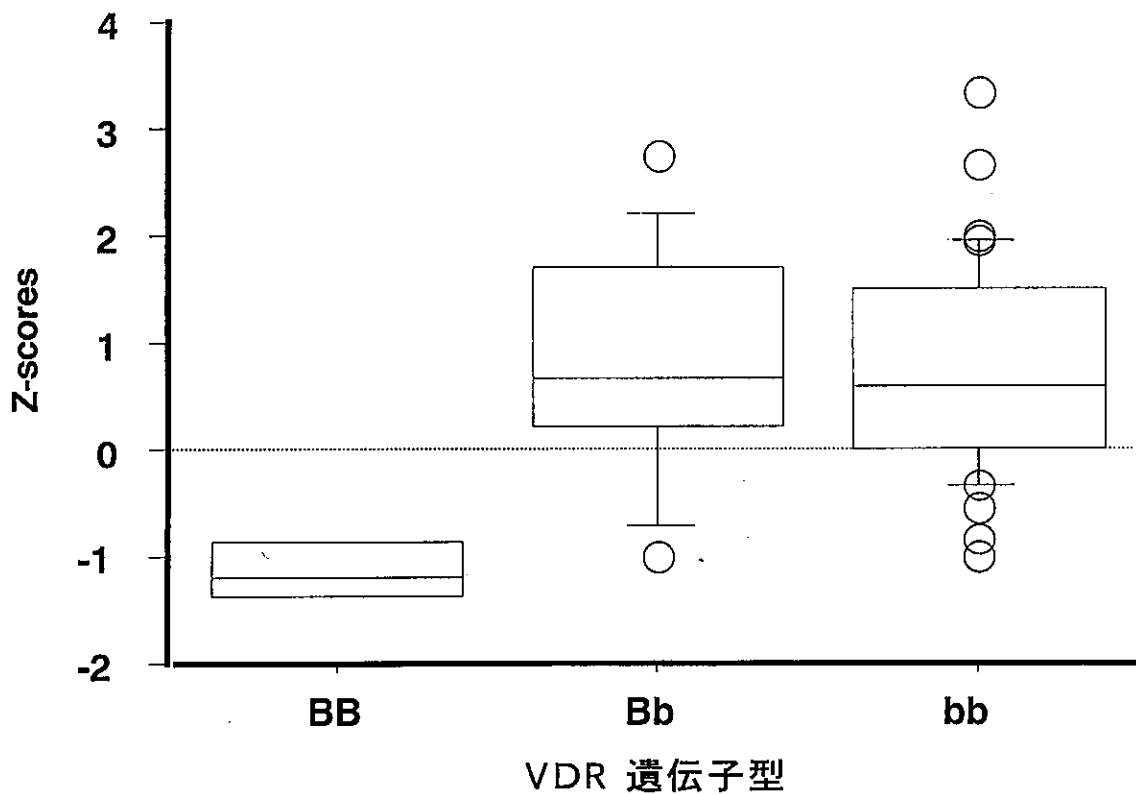


図4 ビタミンDレセプター (VDR) 遺伝子型と腰椎骨密度 (LBMD) の関連

ビタミンDレセプター (VDR) 遺伝子型 (genotypes: BB, Bb, bb) により LBMD (Zスコア) に差が認められた ( $-1.46 \pm 0.50$ , vs.  $0.78 \pm 0.30$ , vs.  $0.77 \pm 0.17$ )。

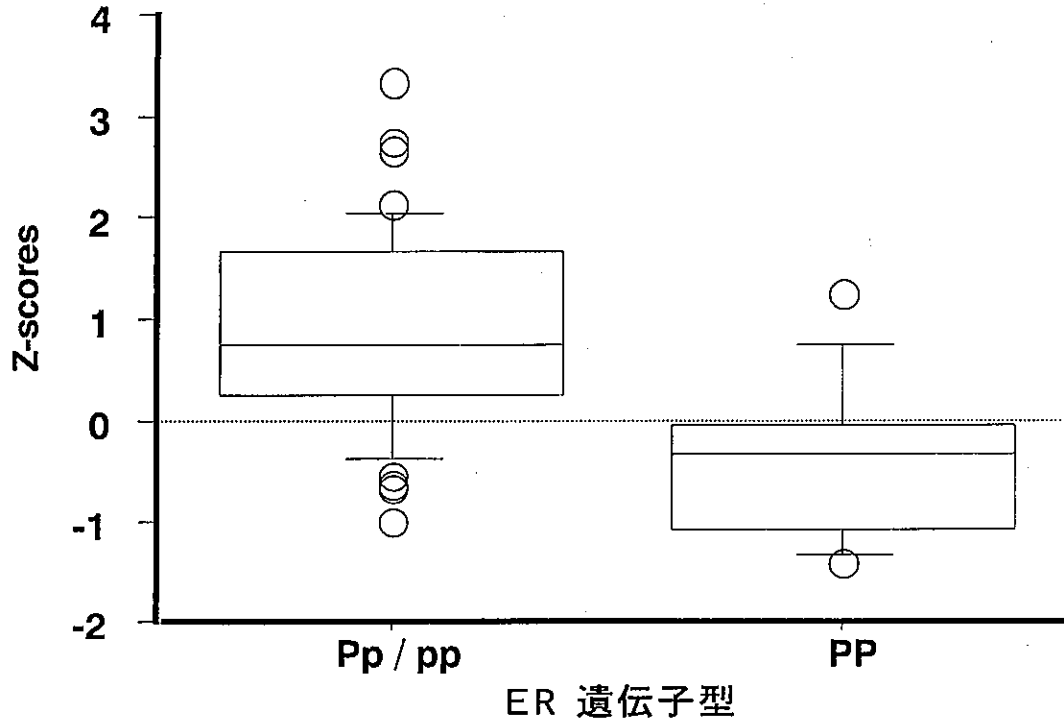


図5 エストロゲンレセプター (ER) 遺伝子型と腰椎骨密度 (LBMD) の関連

エストロゲンレセプター (ER) 遺伝子型 (genotypes: Pp/pp, PP) により LBMD (Z スコア) に差が認められた ( $0.92 \pm 0.15$ , vs.  $-0.42 \pm 0.27$ )。

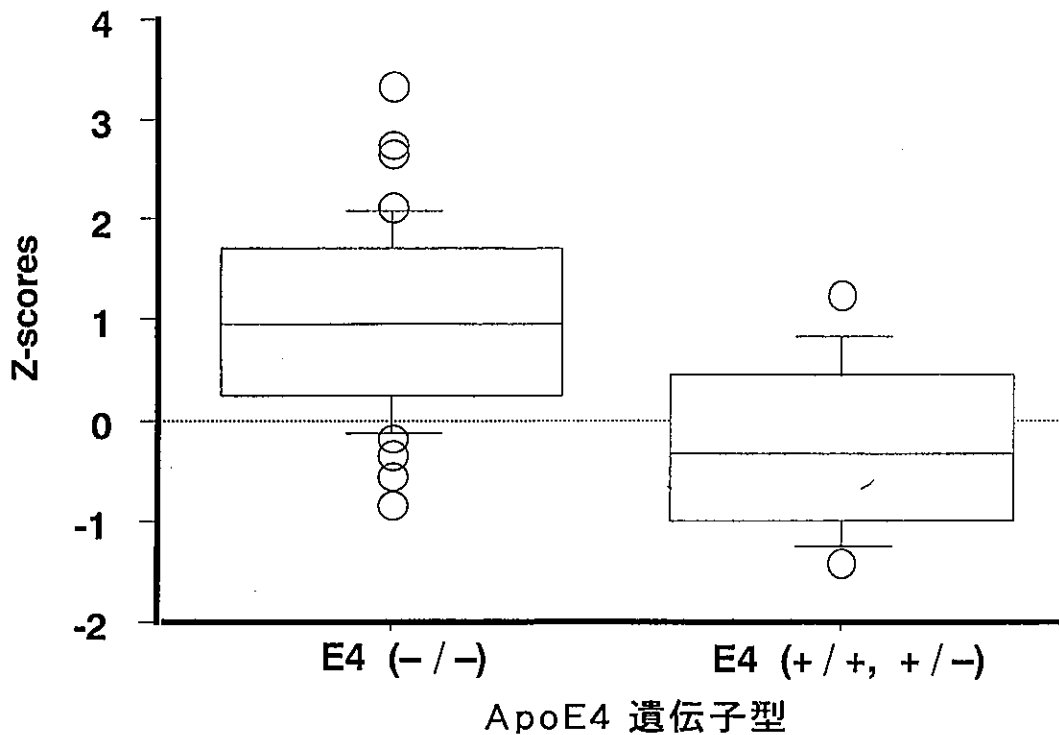


図6 アポ E 4 (Apo E 4) 遺伝子型と腰椎骨密度 (LBMD) の関連

アポ E 4 (Apo E 4) 遺伝子型 (genotypes: E4+/+, +/-, -/-) により LBMD (Z スコア) に差が認められた ( $1.01 \pm 0.15$ , vs.  $-0.27 \pm 0.23$ )。

が認められた ( $-1.46 \pm 0.50$ , vs.  $0.78 \pm 0.30$ ,  $0.77 \pm 0.17$ , 図 4)。BB 遺伝子型の症例では, body mass index (BMI) やカルシウム摂取量に他の群と差が認められないが, 最も LMBD が低値を示した (表 1)。

2) ER 遺伝子型と骨量の関連

ER 遺伝子型 (Pvu II による多型: Pp/pp, PP) により LBMD (Z スコア) に差が認められた ( $0.92 \pm 0.15$ , vs.  $-0.42 \pm 0.27$ , 図 5)。PP 遺伝子型の症例では, LMBD が低値を示した。

3) ApoE 4 遺伝子型と骨量の関連

ApoE 4 遺伝子型 (Hha I による多型: E4) により LBMD (Z スコア) に差が認められた ( $1.01 \pm 0.15$ , vs.  $-0.27 \pm 0.23$ , 図 6)。ApoE 4 (+/+ および +/-) 遺伝子型の症例では, LMBD が低値を示した。

4. 骨代謝マーカーと骨量の検討

血中・尿中カルシウム, リンおよび骨代謝マーカーと骨量の関連を検討した (表 3)。

表 3 血液・尿中骨代謝マーカーと腰椎骨密度 (LBMD) との関連

	マーカー	LBMD	Z-scores
血 中	Ca (mg/dl)	-0.065	0.104
	IP (mg/dl)	-0.093	-0.020
	intact-PTH (pg/ml)	-0.168	-0.182
	bony ALP (IU/l)	-0.498	-0.306
	Osteocalcin (ng/ml)	-0.532	-0.374
尿 中	Ca (mg/day)	0.163	0.133
	IP (mg/day)	0.003	0.131
	Pyridinoline (pmole/mmol.Cr)	-0.289	-0.162
	Deoxypyridinoline (pmole/mmol.Cr)	-0.286	-0.171

数字は相関係数を示す

表 4 多変量解析 (General Linear Model) による骨粗鬆症・骨量減少の危険因子の検討

因 子	$\beta$	Z-scores
年齢 (> 50歳)	0.241	0.001
BMI (> 26.5 kg/m <sup>2</sup> )	0.008	0.053
Ca 摂取量 (< 350 mg/day)	0.106	0.008
運動習慣 (< 4 回/week)	0.163	0.004
骨粗鬆症の家族歴	0.192	0.003
遺伝子型 VDR (BBAA)	0.040	0.030
ER (PPxx)	0.015	0.042
ApoE4 (+/+)	0.014	0.033

$\beta$ : 偏回帰係数 ( $R^2 = 0.196$ ,  $p < 0.0001$ )

カルシウム、リンおよび骨形成マーカー（骨型アルカリホスファターゼ、オステオカルシン）、骨吸収マーカー（副甲状腺ホルモン、ピリジノリン、デオキシピリジノリン）とも骨量との有意な相関は認められなかった。

5. 骨粗鬆症・骨量減少における危険因子の検討

General Linear Model (GLM) を用い多変量解析により骨粗鬆症・骨量減少における危険因子を解析した（表4）。GMLの解析からは、高齢（50歳以上）、肥満（BMI 26.5 kg/m<sup>2</sup>以上）、カルシウム摂取量不足（350mg/day以下）、運動不足、骨粗鬆症の家族歴、骨粗鬆症関連遺伝子の特定の遺伝子型（VDR: BBAA, ER: PPxx, ApoE 4: +/+）が、危険因子として抽出された（R<sup>2</sup>=0.196, p<0.0001）。

6. ライフスタイルの改善と骨量の検討

骨健診受診1年後、1日カルシウム摂取量540 mg以下と低下していた40名中30名

（75%）では摂取量の増加がみられ、尿中のカルシウム排泄も増加していた。また、運動不足（1日歩行30分以下）36例中11例（30.5%）では運動習慣が定着するなどライフスタイルの改善がみられた。運動習慣や食事からのカルシウム摂取などのライフスタイルを是正した改善群18例では、非改善群8例に比し1年後の骨量（Zスコア）の低下が抑制される傾向があった（ $-0.69 \pm 0.24$  vs.  $-1.40 \pm 0.43$ , 図7）。

考 察

骨粗鬆症は、それに伴う骨折により運動機能の低下や介助の必要性、医療費の増加など個人のみならず社会的にも重要な問題であり、予防や治療の確立が急務となっている。現時点では、一度減少した骨量を容易に回復させることは困難であり、女性においては閉経後急速な骨量の減少が認められるため、低骨量者や急速な骨量減少者を骨健診により早期にスクリーニングし骨量の低下および骨粗鬆症に伴う骨折を予防することが重要である。今回、閉経周辺期から閉

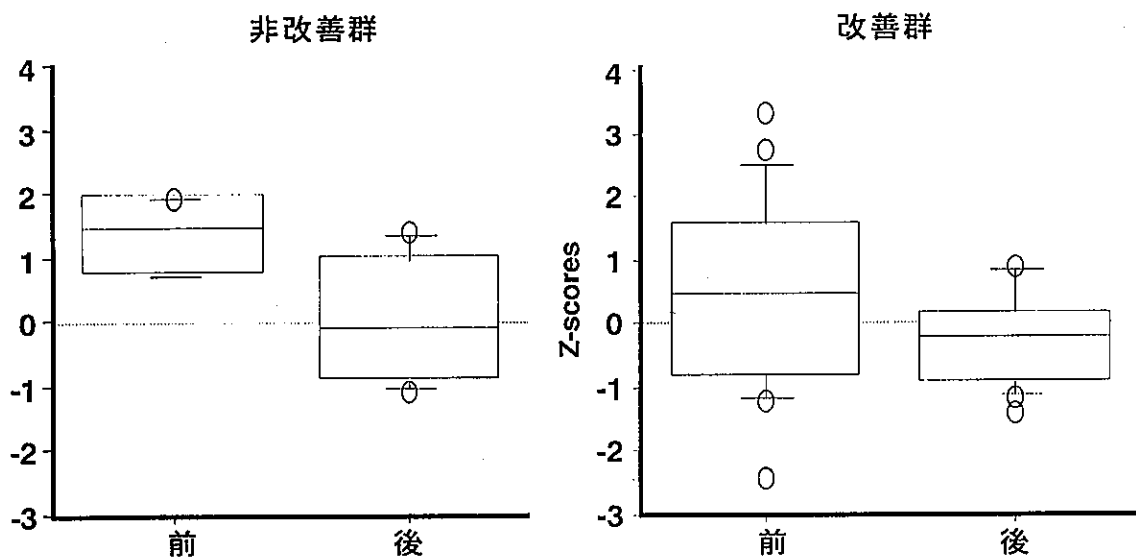


図7 ライフスタイル改善群ならびに非改善群の1年間の腰椎骨密度（LBMD）の変化

ライフスタイル改善群では、1年間のLBMD（Zスコア）の減少が抑制された（ $0.46 \pm 0.24$  to  $-0.23 \pm 0.17$ , vs.  $1.37 \pm 0.24$  to  $-0.03 \pm 0.41$ ）。



経後である40歳以上の女性教職員を対象に骨健診を導入し、骨量減少および骨粗鬆症におけるライフスタイルの危険因子や遺伝的因子について検討した。

骨強度は、骨量、骨質、骨構造により規定され、骨折の発生は主として骨量減少による骨強度の低下により生じる。骨量減少や骨粗鬆症の危険因子には、カルシウム・ビタミンD摂取量不足、運動不足、飲酒、喫煙などが報告されている。今回の多変量解析では、高齢(50歳以上)、肥満、カルシウム摂取量不足(350mg/day未満)、運動不足、骨粗鬆症の家族歴、骨粗鬆症関連遺伝子の特定の遺伝子型が危険因子として明らかとなった。

以前より骨粗鬆症は栄養欠乏との関連が認められ、栄養特にカルシウム摂取量と骨量との関係については多くの報告がある<sup>5)</sup>。食事からのカルシウム摂取量の低い症例では、骨量が低下していることが本研究でも確認された。また、運動習慣のある症例では、骨量が高い傾向がみられた。

骨量減少期である閉経後および老年期におけるカルシウムの補充効果が確認され、カルシウム摂取による骨量減少の抑制や骨折率の減少が認められている。本邦では、厚生省の示す所要量がカルシウム必要量として広く採用されているが、欧米に比べると老若男女の1日所要量は600mgであり、どの年代においてもかなり低い設定となっている。近年の急速な長寿社会の到来、骨粗鬆症の予防にはカルシウム摂取量の増加を推奨すべきである。運動については、骨組織に及ぼす作用のメカニズムは十分に解明はされていないが、運動負荷・スポーツ習慣が骨量を増加させ、閉経後の骨量減少を抑制することや有酸素運動の有効性が報告されている<sup>6)</sup>。

さらに、本研究では骨粗鬆症関連遺伝子の多型性を検討した。骨粗鬆症関連遺伝子である

VDR 遺伝子型 (BBAA)、ER 遺伝子型 (PPxx) および ApoE4 遺伝子型 (E4: +/+ ) では、LBMD (Zスコア) が低値を示した。遺伝的因子の検討は、骨粗鬆症の機序の解明や予防法を確立する上で極めて重要であり、ビタミンDなどの薬剤感受性や治療薬の効果を予測する上でも有用である。骨代謝の遺伝子調節は、多遺伝子 (polygenic)、多時期 (polyphasic) であり、骨代謝に関わる代謝因子が時期により異なるのと連動して、代謝調節遺伝子のかかわりも異なってくるものと推定される。多変量解析によりいくつかの特定遺伝子型が危険因子として明らかとなったが、環境因子と組み合わせられて発症する (incomplete penetrance) と考えられ、さらに多くの遺伝子の検討が必要である。

加齢とともに骨量は低下するため、骨折は個人の骨量頂値 (PBM: peak bone mass) を高く保持しておくことが、最も効果的な骨粗鬆症予防法の一つである。骨粗鬆症予防として、骨密度の急激な上昇期である初経発来時に、十分なカルシウム摂取をすることや各種栄養素の充足および適切な運動習慣を行うことにより効率良く PBM を高めることができる<sup>7)</sup>。喫煙、睡眠不足、ストレス、月経不順なども PBM を変動させる要因であり、どの世代においてもライフスタイルを改善させることにより、骨密度を改善させることが期待できる。

今回、閉経周辺期から閉経後である40歳以上の女性を対象に骨健診を導入したが、骨健診後のライフスタイルの是正、さらに骨量減少の抑制などが認められた。現時点では、健常な強い骨に回復させることは困難であり、成長期や成人において骨量を増加させ、骨代謝の是正により骨量の減少を抑制することが重要であると考えられている。また、PBM をより高く保持することが骨粗鬆症に対して最も有効な予防法で

あることから、骨形成期にある若年成人期の女性に対しても骨健診を導入していく必要があると思われる。

## 総 括

1. 加齢とともに骨量（骨密度）は減少した。  
53名中5名（9.4%）に骨量減少（若年成人平均値の80%以下）が認められ、骨代謝では骨吸収が亢進していた。
2. 53名中19名（35.8%）では、1日カルシウム摂取量が350mg未満と少なく、骨量（Zスコア）が低い傾向があった。
3. 53名中25名（47.1%）では運動習慣がなく、骨量（Zスコア）は低い傾向があった。
4. 骨粗鬆症関連遺伝子であるVDR遺伝子型（BB）、ER遺伝子型（PP）およびApoE4遺伝子型（E4：+/, +/-）では、LBMD（Zスコア）が低値を示した（ $-1.46 \pm 0.50$ ,  $-0.42 \pm 0.27$ ,  $-0.27 \pm 0.23$ ）。
5. 骨粗鬆症の危険因子として、多変量解析により高齢（50歳以上）、肥満、カルシウム摂取量不足（350mg/day未満）、運動不足、骨粗鬆症の家族歴、骨粗鬆症関連遺伝子の特定の遺伝子型が明らかとなった。
6. 骨健診受診後、運動不足36例中11例（30.5

%）、カルシウム摂取量低下例40名中30名（75.0%）がライフスタイルの是正に心がけ、ライフスタイルの改善された例では、1年後の骨量の低下が抑制される傾向があった。

## 文 献

- 1) Aloja JF, et al: Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 78: 95-100, 1985
- 2) Morrison NA, et al: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284-287, 1994
- 3) Kobayashi S, et al: Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 11:306-311, 1996
- 4) Hixson JE, et al: Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 31:545-548, 1990
- 5) Hirota T, et al: Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young woman. *Am J Clin Nutr* 55: 1168-1173, 1992
- 6) Martin D, et al: Effect of aerobic training on bone mineral density of postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 8: 931-936, 1993
- 7) Lloyd T, et al: Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 270: 841-844, 1993