

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09978

研究課題名(和文)自己炎症疾患研究から解明する新規骨量制御機構

研究課題名(英文)Study for novel mechanism orchestrating bone health

研究代表者

有馬 和彦 (ARIMA, Kazuhiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師

研究者番号：30423635

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では「炎症研究成果を活用して骨量調節機構を明らかにする」ことを目標として研究を行なった。対象者は2,628名(男性959名、女性1,669名)であった。骨量測定を含む骨健診の結果では、性別・年齢・体格指数は骨量と関連を認め、飲酒習慣・喫煙習慣は性別に性別・年齢・体格指数とは独立に骨量と関連を認めた。遺伝子解析では、飲酒習慣と最も強い遺伝的要因は飲酒習慣と関連を認めた(男性 $p<0.001$ 、女性 $p<0.001$)。また、脂肪組織の炎症関連遺伝的要因は骨量低下と関連していた(OR 1.6, 95%CI 1.13 2.42, $p=0.01$)。本研究結果は広く国民の健康増進に繋がると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では「炎症研究成果を活用して骨量調節機構を明らかにする」ことを目標として研究を行なった。暴露と帰結間の二値変数間の関連のみならず、骨量と多因子間の関連解析を可能とする解析対象者数を計画した。

既存の長期観察研究(長崎アイランドコホート研究: NaIS)に骨量測定を含む骨健診を追加して拡張したこと、これまでの研究費用では実現できなかった規模の、目標を超える2,600名からの協力を得た。

学術的に信頼性が高い研究成果がえられた。本研究の資料と試料は慢性炎症病態と骨量調節機構の関係を解明する出発点となる。さらに、社会的に広く国民の健康増進に繋がる研究の基盤となる結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we conducted research with the goal of "clarifying the mechanism of bone mass regulation by utilizing the results of inflammation research."

The subjects analyzed were 2,628 residents living in Goto City, Nagasaki.

The drinking habits and smoking habits were confirmed to be related to bone mass independent of sex, age, and body mass index by sex. Genetic analysis of 1,767 individuals showed that genetic factors most strongly associated with drinking habits were associated with drinking habits (male $p<0.001$, female $p<0.001$). In addition, a genetic factor that was reported to be strongly associated with inflammation-induced release from adipose tissue was associated with bone loss (OR 1.6, 95%CI 1.13 2.42, $p=0.01$).

It was considered to be a highly reliable research result. The materials and samples obtained in this study are the starting point for elucidating the relationship between chronic inflammatory pathology and bone mass regulation mechanism.

研究分野：遺伝疫学

キーワード：炎症

1. 研究開始当初の背景

自己炎症疾患は遺伝的異常に起因する炎症性疾患であり、その原因遺伝子変異は原因蛋白質の質的量的変化をもたらし、慢性炎症の病態を形成する。自己炎症疾患は、明らかな誘因のない炎症を呈するが自己免疫疾患でみられる明らかな自己抗体や自己反応性 T 細胞は検出されないことから、自己免疫疾患と対比して命名された新しい疾患概念である (McDermott MF. Cell 1999)。塩基配列解読技術の飛躍的向上を中心とする分子生物学の発展に伴い、次々に自己炎症疾患の原因遺伝子変異が同定された。日本特有の中條-西村症候群、クライオピリン関連周期熱症候群 (Düwell P. Nature 2010)、家族性地中海熱 (Chae JJ. Immunity 2011)、家族性高 IgG 血症 (Neven B. N Engl J Med 2007)、などの原因遺伝子に認められた疾患特異的塩基配列変異の機能解析を通じて、プロテアソームやクライオピリンやパイリンが司る生理的炎症制御機構の破綻が慢性炎症を引き起こすことが判明した。

慢性炎症は骨を含む全身臓器に影響を与え、生活習慣病や老化にも関連している。骨組織は慢性的な炎症による影響を受ける主要な臓器である (Robinson WH. Nat Rev Rheumatol 2016)。近年の戦略的創造研究推進事業や CREST における「慢性炎症」研究領域による研究成果により、慢性炎症はアレルギー性疾患や自己免疫性疾患のみならず加齢とともに増加するがん、動脈硬化、肥満、アルツハイマー病などの疾患、さらには老化そのものも最初は症状として現れない慢性的な炎症による変化によって進行すると考えられるようになった。

研究代表者の長崎地域では、地域住民を対象とする「生活習慣に関連する地域における生活習慣が影響を与えると考えられる疾患の追跡研究」による骨量測定が行われている。研究代表者はこの骨量測定に参画し、地域住民 1,952 名からの研究参加協力を得た。この地域住民追跡研究は、骨量調節に影響する年齢・性別・体重・性ホルモン (Singer FR. Nat Rev Endocrinol 2015) さらには運動習慣や食生活・生活習慣などの良質な生体情報取得と全遺伝子塩基配列解読への書面による説明と自発的な研究同意を含んでいる。

本研究課題では「炎症研究成果を活用して骨量調節機構を明らかにする」ことを目標として研究を行なった。暴露と帰結間の二値変数間の関連のみならず、骨量と多因子間の関連解析を可能とする解析対象者数を計画した。

2. 研究の目的

本研究課題では「炎症研究成果を活用して骨量調節機構を明らかにする」ことを目標として研究を行なった。暴露と帰結間の二値変数間の関連のみならず、骨量と多因子間の関連解析を可能とする解析対象者数を計画した。

3. 研究の方法

解析対象者は長崎県五島市在住者 2,628 名 (男性 959 名、女性 1,669 名) であった。研究参加者は長崎大学大学院先進予防医学共同専攻の 7 講座による、「生活習慣に関連する地域における生活習慣が影響を与えると考えられる疾患の追跡研究 (長崎アイランドコホート研究: NaIS)」に研究参加意思を示して遺伝子試料を提供した。本研究課題の解析対象者は 49 対象疾患群の遺伝子解析への同意し、かつ欠損資料のない者とした。

各種解析では、BMI が 25 以上を肥満とした。骨量は定量的超音波法を用いて測定し、若年成人平均の 80% より低い値を骨量低下とした。

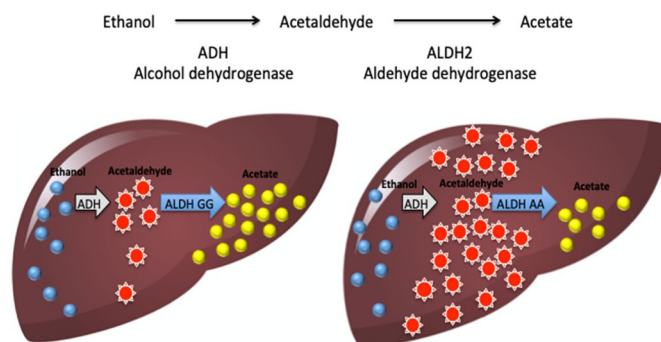
統計解析は t 検定・一限配置分散分析・直線回帰・ロジスティック回帰を用いた。

遺伝子解析は末梢血単核球由来の DNA を用いて Taqman プローブ法で各遺伝子型を判別した。

解析対象遺伝子は機能的遺伝子多型を解析した (図、機能的遺伝子多型)。

遺伝因子は遺伝子量依存性関連をロジスティック回帰分析を用いて Odds 比を算出した。

図 機能的遺伝子多型: アルコール分解経路



Functional polymorphism of ALDH2 (AA: low, GG: high in activity)

4. 研究成果

骨量測定を含む骨健診の結果では、性別・年齢・体格指数は骨量と関連を認め、飲酒習慣・喫煙習慣は性別に性別・年齢・体格指数とは独立に骨量と関連を認めた。

対象者の多くが骨量低下に分類された。男性では 44.3%、女性では 63.7%。骨量低下に分類される率は加齢とともに増加していた（図 1 と 2）。

図 1. 年代別の骨量測定結果男性
若年成人平均 (YAM)

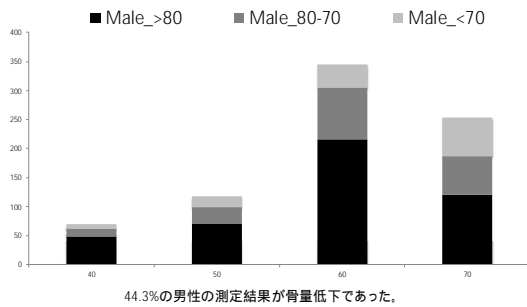
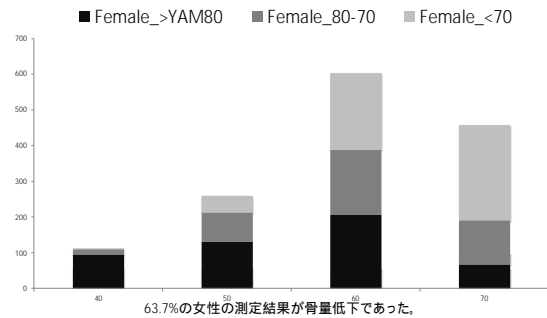


図 2. 年代別の骨量測定結果女性



1,767 名の遺伝子解析の結果では、飲酒習慣と最も強く関連すると報告されている遺伝要因は飲酒習慣と関連を認めた(男性 $p < 0.001$ 、女性 $p < 0.001$)。血液中蛋白質濃度測定を行い、良好な定量結果が得られた。また、脂肪組織からの炎症惹起因子放出に強く関連すると報告されている遺伝要因は骨量低下と関連していた(OR 1.6, 95%CI 1.13 2.42, $p = 0.01$)。

さらに、肥満に関して解析を行った。対象の平均年齢は男性 68.5 歳、女性 68.1 歳。肥満は男性の 164 名 (29.5%) と女性の 206 名 (19.7%)、骨量低下は男性の 238 名 (42.9%) と女性の 698 名 (66.7%) に認めた。単変量解析では、肥満遺伝子多型は肥満に関連していた(男性 OR 1.52, 95%CI 1.07 2.14, $p = 0.02$ 、女性 OR 1.48, 95%CI 1.16 1.95, $p = 0.01$)。

解析結果は妥当性の高いものであったため、本研究課題で収集と解析を行った資料(研究参加者の基本属性情報、身体測定結果、アンケート聞き取り調査結果、提供を受けた遺伝子試料を用いた遺伝子解析結果)は、信頼性が高い研究成果であると考えられた。本研究によって得られた資料と試料は慢性炎症病態と骨量調節機構の関係を解明する出発点である。さらに、広く国民の健康増進に繋がる研究の基盤となる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishimura Takayuki, Arima Kazuhiko, Abe Yasuyo, Kanagae Mitsuo, Mizukami Satoshi, Okabe Takuhiro, Tomita Yoshihito, Goto Hisashi, Horiguchi Itsuko, Aoyagi Kiyoshi	4. 巻 97
2. 論文標題 Relationship between bone turnover markers and the heel stiffness index measured by quantitative ultrasound in middle-aged and elderly Japanese men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e9962 ~ e9962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000009962	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tomita Yoshihito, Arima Kazuhiko, Tsujimoto Ritsu, Kawashiri Shin-ya, Nishimura Takayuki, Mizukami Satoshi, Okabe Takuhiro, Tanaka Natsumi, Honda Yuzo, Izutsu Kazumi, Yamamoto Naoko, Ohmachi Izumi, Kanagae Mitsuo, Abe Yasuyo, Aoyagi Kiyoshi	4. 巻 97
2. 論文標題 Prevalence of fear of falling and associated factors among Japanese community-dwelling older adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e9721 ~ e9721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000009721	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Yuji, Yamanashi Hiroto, Noguchi Yuko, Koyamatsu Jun, Nagayoshi Mako, Kiyoura Kairi, Fukui Shoichi, Tamai Mami, Kawashiri Shin-Ya, Arima Kazuhiko, Maeda Takahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Association of hemoglobin concentration with handgrip strength in relation to hepatocyte growth factor levels among elderly Japanese men aged 60 to 69 years: a cross-sectional study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 e56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-018-0744-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Arima K, Abe Y, Nishimura T, Okabe T, Tomita Y, Mizukami S, Kanagae M, Aoyagi K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Association of vertebral compression fractures with physical performance measures among community-dwelling Japanese women aged 40 years and older.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord	6. 最初と最後の頁 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1186/s12891-017-1531-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Eguchi K, Iwanaga M, Terada K, Aramaki T, Tuji Y, Kurushima S, Kojima K, Arima K, Iwamoto N, Ichinose K, Kawakami A, Hirakata N, Ueki Y.	4. 巻 1
2. 論文標題 Clinical features and human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) proviral load in HTLV-1-positive patients with rheumatoid arthritis: Baseline data in a single center cohort study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1602931.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura T, Arima K, Abe Y, Kanagae M, Mizukami S, Okabe T, Tomita Y, Goto H, Hasegawa M, Sou Y, Horiguchi I, Aoyagi K.	4. 巻 46
2. 論文標題 Relationship between bone turnover markers and the heel stiffness index measured by quantitative ultrasound in post-menopausal Japanese women.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Hum Biol.	6. 最初と最後の頁 330-334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03014460.2019.1607552.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Y, Yamanashi H, Noguchi Y, Koyamatsu J, Nagayoshi M, Kiyoura K, Fukui S, Tamai M, Kawashiri SY, Arima K, Maeda T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Short stature-related single-nucleotide polymorphism (SNP) activates endothelial repair activity in elderly Japanese.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med.	6. 最初と最後の頁 26-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-019-0780-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomita Y, Arima K, Kawashiri SY, Tsujimoto R, Kanagae M, Mizukami S, Okabe T, Yamamoto N, Ohmachi I, Nakahara K, Nishimura T, Abe Y, Aoyagi K.	4. 巻 66
2. 論文標題 Association between fear of falling and activities of daily living among community-dwelling Japanese older adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nihon Koshu Eisei Zasshi.	6. 最初と最後の頁 341-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11236/jph.66.7_341.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kazuhiko Arima
2. 発表標題 Moderate drinking alcohol is associate with higher bone mass in Japanese community dwelling population
3. 学会等名 The 20th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有馬和彦
2. 発表標題 骨量関連因子の解析－長崎アイランドコホート研究骨衛生活動
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有馬和彦
2. 発表標題 地域在住住民における飲酒習慣と骨量の関連解析
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有馬和彦
2. 発表標題 地域在住住民における飲酒と骨量の関連因子
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森川響也
2. 発表標題 地域在住住民における肥満遺伝子多型と骨健康の関連
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 有馬和彦
2. 発表標題 アルデヒド脱水素酵素 2 遺伝子多型と骨健康の関連
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>長崎アイランドコホート http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/cm/index.html 長崎大学医歯薬学総合研究科地域医療協働センター http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/cccm/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	青柳 潔 (AOYAGI Kiyoshi) (80295071)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩本 直樹 (IWAMOTO Naoki) (80437897)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・助教 (17301)	
研究分担者	玉井 慎美 (TAMA Mami) (60380862)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・准教授 (17301)	
研究分担者	折口 智樹 (ORIGUCHI Tomoki) (90295105)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（保健学科）・教授 (17301)	
研究分担者	山梨 啓友 (YAMANASHI Hiroto) (60709864)	長崎大学・病院（医学系）・講師 (17301)	
研究分担者	富田 義人 (TOMITA Yoshihito) (40779584)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・客員研究員 (17301)	