

平成22年5月31日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2006～2009  
 課題番号：18700545  
 研究課題名（和文）若年女性の「隠れ肥満」是正を考慮した骨粗鬆症予防支援プログラムの開発  
 研究課題名（英文）Evaluation of the effects of body fat and leptin on changes in the bone density of female university students

研究代表者  
 久保田 恵（KUBOTA MEGUMI）  
 岡山県立大学保健福祉学部・准教授

研究者番号：80254564

研究成果の概要（和文）：女子大学生 58 名を対象とし、体脂肪率、踵骨骨密度、血中エストロジオール(E2)、レプチン、ビタミン K を測定し、VD-hSIF1 遺伝子多型解析を行い、女子大学生の骨密度変化に及ぼす体脂肪の影響の検討した。その結果、やせ体型、および普通体型の若年成人女性では腸管からの Ca 吸収の遺伝的影響を強く受けるが、隠れ肥満の若年成人女性では、脂肪細胞におけるレプチンが骨密度維持に寄与することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Leptin, which is synthesized by lipocytes, is involved in osteoblast differentiation and increases in bone mass, and low body fat is considered to be a more serious risk factor than a reduced load. In this study, we evaluated the effects of body fat, estrogen, and leptin on bone density. In young adult females of the lean or normal body type, Ca absorption from the intestinal tract is strongly genetically affected, but it was suggested that leptin in lipocytes contributes to the maintenance of bone density in hidden obesity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,400,000	0	1,400,000
2007年度	72,332	0	72,332
2008年度	1,027,768	308,330	1,336,098
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,600,100	638,330	4,238,430

研究分野：公衆栄養学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学1403

キーワード：健康教育、骨粗鬆症、hVD-SIF1多型、隠れ肥満、エストロゲン レプチン

### 1. 研究開始当初の背景

将来の骨粗鬆症の予防には、思春期より自らの健康に関心を持ち、好ましい生活習慣を身につけ意識的に20歳前後で獲得される最大骨塩量を高め・維持することが重要である。しかし、近年、若年成人女性の80%以上がやせ願望をもち、また彼女達の体格を分類すると、やせが21%と高率であった。更に、栄養摂取状況ではカルシウム充足率が70%と他の年代より著しく低いなど食生活習慣においても好ましくない方向へ進んでいる。

骨粗鬆症の危険因子は多数あるが主に遺伝因子と環境因子に大別できる。これまで我々は、栄養因子と関連が強い遺伝因子として腸管でのカルシウムの吸収を担っているビタミンD受容体(VDR)遺伝子多型を見出し、これらの遺伝子多型と日本人女性の骨密度との関係を検討してきた。その結果、hVD-SIF1多型は、従来報告されて来た遺伝子多型とは異なり閉経後女性の骨密度と特異的に相関することを明らかにした。更に、1998年Y. Lielらは動物実験においてエストロゲンが腸管でのVDR発現を調節していることを報告した。これらの知見は、エストロゲンがVDR発現を介して腸管でのカルシウムの吸収を調節していることを示している。またエストロゲンは、脂肪細胞で合成される。これまで、8-82才の女性を対象に骨密度規定因子に関する横断研究を行い、どの年代においても体脂肪量が骨密度と高く相関することを明らかにした。更に、閉経後女性では体脂肪量の多い者程骨密度が有意に高値であることを明らかにした。また脂肪細胞では体脂肪量調節ホルモンであるレプチンが合成

分泌されている。レプチンは骨芽細胞の分化に直接関与し骨量を増加させることが明らかにされた。

### 2. 研究の目的

骨粗鬆症予防にとり体脂肪量が極端に少ない”やせ”の状態は単に荷重不可を少なくするという以上に、腸管からのカルシウムの吸収に影響を与える可能性がある重大な危険因子と考えられる。そこで本研究では女子大学生を対象に骨密度に及ぼす体脂肪量とエストロゲン、レプチンの影響を検討した。

### 3. 研究の方法

女子大学生232名を対象とし、体脂肪率、身体測定(身長、体重、体脂肪率)を行い、その結果から「隠れ肥満群(BMI25kg/m<sup>2</sup>未満で体脂肪率が30%以上)」、「やせ群(BMI25kg/m<sup>2</sup>未満で体脂肪率が20%以下)」、「普通群(BMI20-25kg/m<sup>2</sup>未満で体脂肪率が25%以下)」、「肥満群(BMI25kg/m<sup>2</sup>以上で体脂肪率が30%以上)」の4群に分類する。初回測定より半年ごと5回骨密度、体重・体脂肪率及び血中レプチン、エストロゲン濃度をELISA法により分析。また、腸管Ca吸収関連遺伝子多型(VDR、Cdx-2)はダイレクトシークエンス法により解析(現有:ABI PRISM™ DNA Sequencer)。同時に環境因子や健康観に関しては、食事調査、問診、質問紙調査を行い、対象の現在の栄養摂取状況、及び思春期以降のダイエット歴や食行動パターンを含むライフスタイルの特長を明らかにする。

### 4. 研究成果

(1)対象の属性のうち、対象の年齢は18-24歳であった。総ての対象が無月経症ではなかった。対象のBMIの値の幅は15.8 - 31.2であり、体脂肪率の値の幅は16.6 - 44.6%であった。対象を方法に示した4群に分類した結果、

Lean group: 40 (26.3%), Normal group: 60 (39.5%), Normal weight obesity group: 48 (32.2%), and Obesity group : 4 (2.6%)であった。また、VDR 遺伝子のhVD-SIF1 領域の遺伝子多型を調べた結果、WT type: 17.6%, MT type: 30.5%, and hetero type: 51.9%であった。

(2) 肥満度がBMD, serum leptin, serum estradiol (E2) and serum osteocalcin level に及ぼす影響

方法に示したBMIと体脂肪率を考慮した肥満度がBMD, serum leptin, serum estradiol (E2) and serum osteocalcin level に及ぼす影響を検討した。その結果、Normal weight obesity group では、BMD, serum leptin と serum estradiol 濃度は lean group と normal group よりも有意に高い値であった。同様に、obesity group でも、BMD, serum leptin と serum estradiol 濃度は the lean and the normal groups よりも高い値であったが、統計学的に有意な差ではなかった。一方、Osteocalcin level は4群間で有意な差はなかった。

(3) VDR 遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響

肥満度の区分ごとにVDR 遺伝子多型が骨密度とZスコアに及ぼす影響を検討した。その結果、the lean group と the normal ではVDR 遺伝子多型のWT typeが最も骨密度が高く、次いで hetero and MT typesの順であった。一方、the Normal weight obesity group と the Obesity groupでは、VDR 遺伝子多型の3タイプの間で骨密度やZスコアの有意な差は認められなかった。

(4) 骨密度とその他の因子の関連

対象全体の骨密度と Serum leptin 濃度との関連を検討した結果、有意な正の相関が認められた。同様に Serum leptin 濃度と体脂肪率の関連を検討した結果、有意な正の相関

が認められた(図1、図2)

次に hVD-SIF1 多型別に骨密度とレプチン濃度の関係を検討すると、the lean /MT type group と Normal /MT type group では有意に正の相関を示したが、the Normal weight obesity /MT type group と obesity /MT type group では有意な関連がなかった。

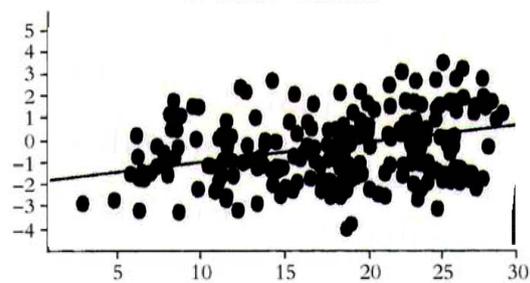


図1 骨密度とレプチン濃度との関連

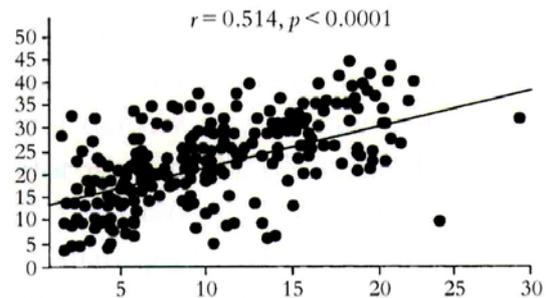


図2 体脂肪率とレプチン濃度との関連

(5) 結論と今後の展望

本研究において、若年女性の正常体重肥満群では痩せや正常群に比べてBMD やleptin および E2濃度が有意に高く、肥満群と有意差がないことが明らかとなった。また、hVD-SIF1 多型はVDRの腸管特異的な発現に関与しており、hVD-SIF1多型のMT型は、腸管におけるVDRの発現量が少なくCa吸収において遺伝的リスクが高い多型である。本研究の結果から、やせ体型、および普通体型の若年成人女性では腸管からのCa吸収の遺伝的影響を強く受けるが、正常体重肥満群の若年成人女性では、脂肪細胞におけるレプチンが骨密度維持に寄与することが示唆された。

今後の展望として、正常体重肥満群の若年成人女性では、活動量(運動量)が他の群に比べて有意に低く、そのため筋力や骨密度が低いとの調査結果もある。そこで、今後は、正常体重肥満群の体脂肪適正化と骨密度の維持・増加に効果的な運動も含めた生活習慣の確立を検討していくことが重要と考える。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

(1) Megumi Kubota, Hirotoishi Shimizu  
Significance of calcium supplement for  
Anti-aging CLINICAL CALCIUM Vol  
18 No.7(2008) 89-95 査読なし

(2) Megumi Kubota, Hirotoishi Shimizu  
Soybean and soy foods, and Bone health.  
CLINICAL CALCIUM Vol 19 No.10(2009)  
110-115 査読なし

[学会発表] (計3件)

(1) Megumi Kubota, Evaluation of the  
effects of body fat and leptin on changes in  
the bone mineral density of female  
university students.国際栄養士会議 2008  
横浜 2008.9.7

(2) 久保田恵 清水洋利 女子大学生の骨密度  
と体脂肪量およびレプチン濃度との関連  
について 日本栄養食糧学会学術総会 長  
崎県 2009.5.21

(3) Megumi Kubota, Hirotoishi Shimizu  
the effects of body fat and leptin on  
changes in the bone mineral density of  
female for Anti-aging.  
日本抗加齢医学会総会 東京 2009.5.29

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

久保田 恵 (KUBOTA MEGUMI)

岡山県立大学保健福祉学部栄養学科・准教授

研究者番号 : 80254564

(2)研究分担者

( )

研究者番号 :

(3)連携研究者

( )

研究者番号 :

