

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：83093

研究種目：若手研究（B）

研究期間：平成 22 年度 ～ 平成 23 年度

課題番号：22700709

研究課題名（和文） 高齢者の筋骨格系疾患に及ぼす乳塩基性タンパク質と日常身体活動の相互作用

研究課題名（英文） Interactive effects of milk basic protein supplements and physical activity on bone health in older women

研究代表者朴眩泰

(PARK HYUNTAE)

研究者番号：10506976

研究成果の概要（和文）：乳塩基性タンパク質（MBP）を1日、40 mg を摂取し、歩数および運動持続時間 3METs(metabolic equivalents)による毎日の身体活動が前腕の骨密度（BMD: bone mineral density）と音響的骨評価値（OSI:osteosonic index）を用いた骨代謝に及ぼす効果を調べるため、1年間の無作為化比較試験を行った。対象者は65～86歳の女性79人である。MBPは、オステオカルシンや骨特異的アルカリホスファターゼに影響を及ぼさなかった。しかし、デオキシピリジノリンの尿中排泄とI型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTx: type I collagen cross-linked N-telopeptides）は対照群より実験群の対象者において有意に少なかった。また、介入群において、12ヶ月後、BMDは維持され、OSIは1.5%増加した。年齢、ベースラインの骨のパラメータとしてオステオカルシン、デオキシピリジノリン、NTxとOSIを調整した結果、歩数>7,000～8,000歩/日かつまたは中強度(>3METs)活動時間>15～20の活動維持との有意な関連が確認された。MBPは骨吸収のマーカーを減少させることが確認され、特に下肢で顕著であった。さらに、骨吸収の減少の場合、MBP摂取（療法）は習慣的な身体的活動と有意な交互作用がみられ、中強度の持続的な運動との関連が確認された。

研究成果の概要（英文）：A 1-year randomized controlled trial examined effects of milk basic protein (MBP) supplementation (40 mg/day) and daily physical activity (step count and duration of exercise > 3 metabolic equivalents [METs]) on bone metabolism, forearm bone mineral density (BMD) and a calcaneal osteosonic index (OSI) in 79 females aged 65-86 years. MBP did not affect osteocalcin or bone-specific alkaline phosphatase, but at 12 months, excretion of deoxypyridinoline and cross-linked N-telopeptides of type I collagen (NTx) were significantly less than in controls. Experimental subjects also maintained BMD and had a 1.5% increase of OSI at 12 months. After adjustments for age and baseline bone parameters, osteocalcin, deoxypyridinoline, NTx and/or OSI at 12 months were significantly related to step count (>7000 steps/day) and/or duration of activity > 3 METs (>15 min/day). MBP reduced markers of bone loss, particularly in the lower extremities. Reduced resorption of bone was also associated with moderate-intensity/duration exercise, MBP therapy interacting significantly with habitual physical activity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：高齢者、筋骨格系疾患、運動器、栄養、身体活動、加速度センサー

## 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は骨量の減少は破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成の新陳代謝のアンバランスによって進行する。通常、高齢期や閉経女性で急速に進行することが多く、カルシウム、エストロゲン、カルシトニン、フッ化物、カルシフェロールやビスホスホネートによる予防および治療が行われている。乳清タンパク質、特に基礎等電点電気泳動分の乳塩基性タンパク質 (MBP, milk basic protein) は骨形成の向上と骨吸収の抑制の両方に働く天然産物として注目を浴びている。しかし、MBP は特定の生物学的活性タンパク質、lactoferrin, angiogenin, cystatinC で構成されており、牛乳によるタンパク質の摂取とは区別される必要がある (Kawakami, 2005, 2007, 2010)。この三つの化合物は骨の構造に密接な関連がある。Cornishら (2004) によると、lactoferrin は thymidine 取り込みを用量依存的に増加させ、骨芽細胞の増殖を促すことが知られている。成体マウスへの lactoferrin の局所注射は骨形成骨領域の両方における形態計測指標を持続的にダイナミックに増加させた。さらに、Lorgetら (202) の研究によると、lactoferrin を投与したウサギでは破骨細胞によるピット数が lactoferrin の濃度に応じて減少することが報告された。cystatinC は骨芽細胞により再生され、破骨細胞の酵素である cysteine protease を阻害し、骨吸収を抑制する (Matsuoka et al., 2002)。さらに、lactoferrin は invitro で破骨細胞の分化と吸収活性を減少し、炎症反応の重要な調整因子である。同様に、angiogenin は破骨細胞に直接作用し、破骨細胞の骨吸収を抑制することが、マウスの in vitro と in vivo で報告されている (Morita, Matsuyama, Serizawa, Takeya, & Kawakami, 2008)。

これらの知見に基づき、MBP を用いた骨粗鬆症の治療における研究が行われ、MBP は骨形成の生化学的マーカーである血清オステオカルシン(OC)の増加と、骨吸収の生化学的マーカーであるデオキシピリジノリン (DPD) の尿中排泄 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx: type I collagen cross-linked N-telopeptides) の減少との関連が証明された (Aoe et al., 2001; Aoe, Koyama, Toba, Itabashi, & Takada, 2005; Uenishi et al., 2007; Yamamura et al., 2002)。しかし、これらの研究対象者は健康な 50 歳以下のものが多い。また、MBP による骨代謝と習慣的身体活動との関連を介入と統制群で実施した研究はみられない。骨粗鬆症の発生率の高い高齢者、特に女性のいての研究はみられず、その関連および効果については未だに不明なままである。

## 2. 研究の目的

1 年間の無作為コントロール試験 (RCT) により、MCP の効果および、MCP 摂取が個人の習慣的な身体的活動の量と質とどのような関連があるのか、その相乗、相殺作用について検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 調査対象地域

2000 年より群馬県中之条町を対象とした研究を実施している。中之条町は東京から北西方向の約 150 km に位置しており、2007 年 4 月 1 日現在の人口は 17,491 人、高齢化率は 29.1% (男性 25.7%、女性 32.3%) である地方自治体の一つである。

### 研究デザイン、対象者

ベースライン調査の対象者は、群馬県中之条町の平成 22 年健康調査および日常身体活動測定とした。BMI、年齢、身体活動量、病歴などの属性において 2 群に分けられるよう選別し、65 歳以上の高齢女性約 60 名とした。実験群には 1 日 40mg の MCP を含む飲料を、対照群にはプラセボ飲料を平成 22 年 10 月から平成 23 年 3 月までの 6 ケ月間、毎日 1 本 (50ml) ずつ摂取してもらった。

### 調査方法

主要な検査として、骨代謝 (骨形成および骨吸収) マーカー、骨密度 (踵骨、橈骨、総骨) および筋量 (左右上肢、左右下肢、体幹部) 測定を 3 回行った (平成 22 年 9 月、23 年 3 月、8 月)。骨形成マーカーには 1) オステオカルシン、2) 骨型アルカリフォスファターゼ、一方、骨吸収マーカーには 1) I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx: type I collagen cross-linked N-telopeptides)、2) デオキシピリジノリンを用いた。また、骨密度および筋量は二重 X 線吸収法を用いて測定した。日常身体活動に関しては加速度センサー付体動計 (スズケン社製) を用いて身体活動の量として歩数と、質として 3METs (安静代謝の 3~6 倍に相当する活動時間) を毎日、終日、1 年間にわたり測定した。

### 「分析方法」

MBP の摂取と日常身体活動の平均値や年内変動と骨密度や骨代謝マーカー、身体部位別の筋量との関連性について割り付け重視 (Intent-to-treat; ITT) 分析を用いた。SPSS を用いた t-test、One-factor repeated measures ANOVA、年齢、ベースライン次の骨の状況を調整した偏相関、多重回帰分析を算出した。

### 「倫理的配慮」

すべての対象者には、本研究の趣旨を十分に説明し、参加に対する同意を得た。

#### 4. 研究成果

##### 対象者の特徴

実験群と対照群における特徴を比較で、有意差はみられなかった。

**Table 1**  
Anthropometric, nutritional, bone and physical activity characteristics of subjects.<sup>a</sup>

Variable <sup>b</sup>	Control	Experimental
<b>n</b>	35	44
Age (years)	72 ± 6	72 ± 4
Body mass (kg)	50.4 ± 6.7	51.0 ± 7.6
Height (m)	1.48 ± 0.05	1.47 ± 0.04
Period since menopause (years)	18 ± 4	21 ± 4
Total energy intake (kJ day <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>	7473 ± 1226	7427 ± 1067
Protein intake (g day <sup>-1</sup> )	74.1 ± 19.6	71.9 ± 17.8
Calcium intake (mg day <sup>-1</sup> )	779 ± 206	810 ± 264
Vitamin D intake (IU day <sup>-1</sup> )	354 ± 190	327 ± 190
Serum OC (ng mL <sup>-1</sup> )	7.23 ± 2.71	6.31 ± 2.10
Serum BALP (U L <sup>-1</sup> )	35.5 ± 12.5	33.7 ± 9.4
Urinary Dpd (nmol mmol <sup>-1</sup> Cr)	7.17 ± 1.78	7.20 ± 2.07
Urinary NTx (nmol mmol <sup>-1</sup> Cr)	53.5 ± 4.1	54.4 ± 3.6
Forearm BMD (g cm <sup>-2</sup> )	0.32 ± 0.06	0.32 ± 0.09
Calcaneal OSI (× 10 <sup>6</sup> )	2.24 ± 0.03	2.25 ± 0.03
Year-averaged step count (steps day <sup>-1</sup> )	6362 ± 2329	6312 ± 2066
Year-averaged duration of exercise > 3 METs (min day <sup>-1</sup> )	14.5 ± 9.2	17.5 ± 10.3

<sup>a</sup> Values are means ± SD and did not significantly differ between control and experimental subjects.

<sup>b</sup> Abbreviations are: OC, osteocalcin; BALP, bone-specific alkaline phosphatase; Dpd, deoxypyridinoline; NTx, cross-linked N-telopeptides of type I collagen; BMD, bone mineral density; OSI, osteosonic index; Cr, creatinine; METs, metabolic equivalents.

<sup>c</sup> 1 kJ = 0.239 kcal.

(1) 因子の反復測定 ANOVA の結果、MBP は骨形成マーカー (OC, BALP) との関連が見られなかった。骨吸収マーカーの場合、12 ヶ月後には実験群で有意な変化があり、Dpd と NTx が対照群で増加することに対し、実験群では減少し、1 年間の MBP 摂取が骨吸収の抑制に有効であることが示された。このような傾向は橈骨 (forearm bone) では見られなかったが、踵骨 (Calcaneus bone) の有意な介入効果が得られた。

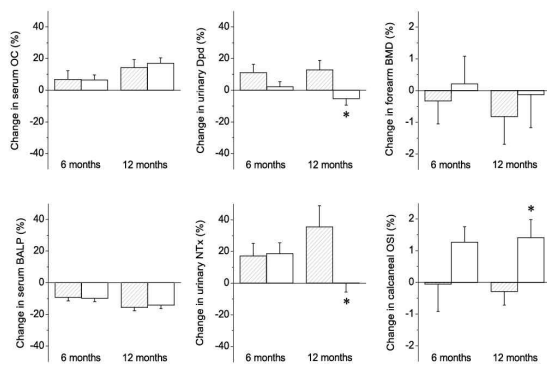


Fig. 1.

(2) 年齢、ベースラインの骨のパラメータとしてオステオカルシン、デオキシピリジノリン、NTx と OSI を調整し、身体活動と MBP 摂取が骨代謝マーカーに及ぼす影響や相互作用を調べた結果、NTx, Dpd のような骨吸収マーカーは歩数 > 7,000 歩/日かつ/または中強度 (>3METs) 活動時間 > 15 の活動維持との有意な関連が確認された。特にその影響は歩数より中強度活動のほうが高いことが確認された。この傾向は、

特に高齢女性では、骨形成の促進よりも骨吸収の抑制において、また橈骨や尺骨のような上肢の骨よりも踵骨のような下肢の骨において顕著であった。

**Table 2**  
Multivariate linear regression models explaining the final values of bone-related parameters (after controlling for age and baseline values)<sup>a</sup>

Variable	Predictor	Step count			Duration of exercise > 3 METs		
		$\beta$	(Standardized $\beta$ )	p	$\beta$	(Standardized $\beta$ )	p
Serum OC	MBP treatment	-0.37	(-0.05)	n.s.	-1.52	(-0.20)	n.s.
	Physical activity	0.38	(0.16)	0.03	1.20	(0.34)	0.02
	Treatment × activity	0.24	(0.12)	0.04	1.06	(0.15)	0.03
	$r^2$	0.44		0.02	0.52	0.001	
Serum BALP	MBP treatment	-0.03	(-0.15)	n.s.	-1.69	(-0.19)	n.s.
	Physical activity	0.11	(0.01)	n.s.	-0.56	(-0.13)	n.s.
	Treatment × activity	0.26	(0.17)	n.s.	1.31	(0.12)	n.s.
	$r^2$	0.61		0.001	0.68	<0.001	
Urinary Dpd	MBP treatment	-2.03	(-0.40)	0.01	-0.44	(-0.16)	0.03
	Physical activity	-0.75	(-0.14)	n.s.	-0.07	(-0.02)	0.04
	Treatment × activity	-0.61	(-0.18)	n.s.	-0.53	(-0.18)	0.03
	$r^2$	0.32		0.003	0.36	0.002	
Urinary NTx	MBP treatment	-3.42	(-0.22)	0.03	-14.62	(-0.41)	0.01
	Physical activity	-1.61	(-0.07)	n.s.	-2.81	(-0.10)	0.04
	Treatment × activity	-4.35	(-0.17)	0.03	-9.92	(-0.15)	0.03
	$r^2$	0.43		0.002	0.46	0.002	
Forearm BMD	MBP treatment	0.01	(0.06)	n.s.	-0.001	(-0.01)	n.s.
	Physical activity	-0.0004	(0.003)	n.s.	-0.01	(-0.05)	n.s.
	Treatment × activity	-0.01	(0.01)	n.s.	0.001	(0.01)	n.s.
	$r^2$	0.77		<0.001	0.78	<0.001	
Calcaneal OSI	MBP treatment	-0.01	(-0.01)	n.s.	0.02	(0.12)	0.04
	Physical activity	0.03	(-0.08)	n.s.	0.01	(0.01)	n.s.
	Treatment × activity	0.03	(0.04)	n.s.	0.03	(0.14)	0.04
	$r^2$	0.64		0.001	0.48	0.002	

<sup>a</sup> For the treatment factor, control (no MBP intake) = 0 and experimental (MBP intake) = 1. For the activity factor, less active (<7000 steps day<sup>-1</sup> or <15 min day<sup>-1</sup> > 3 METs) = 0 and more active (>7000 steps day<sup>-1</sup> or >15 min day<sup>-1</sup> > 3 METs) = 1. OC, osteocalcin; BALP, bone-specific alkaline phosphatase; Dpd, deoxypyridinoline; NTx, cross-linked N-telopeptides of type I collagen; BMD, bone mineral density; OSI, osteosonic index; MBP, milk basic protein; METs, metabolic equivalents.

さらに、常日頃から活動的な、特に中強度活動時間が多い高齢女性ほど、サプリメントの効果が大きい傾向にあった。このような至適身体活動の目安は、先に述べたように、骨粗鬆症の予防に有効な > 7,000 歩・> 15 分/日であると示唆された。以上の研究成果により、特に高齢女性に多く見られる骨粗鬆症とこれに起因する骨折・寝たきりの新しい予防法を提案できると考えられる。

#### 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 5 件)

- ① Park H, Park S, Shephard RJ, Aoyagi Y. Yearlong physical activity and sarcopenia in older adults: the Nakanojo Study. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109(5):953-61, DOI: 10.1007/s00421-010-1424-8
- ② Yoshiuchi K, Inada S, Nakahara R, Akabayashi A, Park H, Park S, et al. Stressful life events and habitual physical activity in older adults: 1-year accelerometer data from the Nakanojo Study. *Mental Health and Physical Activity.* 2010;3(1):23-5. DOI:10.1016/j.mhpa.2010.02.001
- ③ Aoyagi Y, Park H, Kakiyama T, Park S, Yoshiuchi K, Shephard RJ. Yearlong physical activity and regional stiffness of arteries in older adults: the Nakanojo Study. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109(3):455-64. DOI: 10.1007/s00421-010-1357-2
- ④ Aoyagi Y, Park H, Park S, Shephard RJ. Habitual physical activity and health-related quality of life in older adults: interactions between the amount and intensity of activity (the Nakanojo Study). *Qual Life Res.* 2010;19(3):333-8. DOI: 10.1007/s11136-010-9588-6
- ⑤ Aoyagi Y, Park H, Park S, Yoshiuchi K, Kikuchi H, Kawakami H, et al. Interactive

effects of milk basic protein supplements and habitual physical activity on bone health in older women: A 1-year randomized controlled trial. International Dairy Journal. 2010;20(10):724-30.  
DOI: 10.1016/j.idairyj.2010.03.007

〔学会発表〕（計4件）

- ① Park H, Park S, Shephard RJ, Aoyagi Y. Objectively physical activity and bone health in older Japanese adults: longitudinal data from the Nakanojo study. The International Conference on Ambulatory Monitoring of Physical Activity and Movement 2011, 24 - 27 May 2011, Glasgow, UK
- ② Park H, Park S, Shephard RJ, Aoyagi Y. Objectively physical activity and sarcopenia in older Japanese adults: longitudinal data from the Nakanojo study. The International Conference on Ambulatory Monitoring of Physical Activity and Movement 2011, 24 - 27 May 2011, Glasgow, UK
- ③ Park H, Park S, Kwon Y, Kim E, Komatsu T. Objectively measured physical activity and bone health in older women. 64th Annual Scientific Meeting November 18-22, 2011, Boston, MA
- ④ Park S, Park H, Shephard RJ, Aoyagi Y. Objectively physical activity and metabolic syndrome in older Japanese adults: longitudinal data from the Nakanojo study. The International Conference on Ambulatory Monitoring of Physical Activity and Movement 2011, 24 - 27 May 2011, Glasgow, UK

〔図書〕（計1件）

朴眩泰,青柳幸利: 日常身体活動とサルコペニア. 鈴木隆雄,島田裕之. (編), サルコペニアの基礎と臨床, , 振興交易 pp185-189, 2011.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計◇件）

名称：  
発明者：  
権利者：

種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

朴眩泰 (PARK HYUNTAE)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・生活機能賦活研究部・運動機能賦活研究室長  
研究者番号：10506976

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：