

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23370105

研究課題名(和文) ビタミンKが骨代謝の生理的多型性に与える影響

研究課題名(英文) Influence of vitamin K status to physiological polymorphism of bone metabolism

研究代表者

青柳 潔 (AOYAGI, Kiyoshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：80295071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,100,000円

研究成果の概要(和文)：一般中高年者1127名(男性461名、女性666名)において、ビタミンKの充足状態を血清低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)を用いて評価し、脆弱性骨折につながる低骨量に対する関連を、年齢、体格及び運動機能(椅子からの立ち上がり時間)を含めて検討した。骨量(stiffness index)に対する重回帰分析を行った。男性において、骨量は、年齢のみで負の関連があった。BMIはボーダーラインの正の関連だった。ucOCと椅子からの立ち上がり時間は関連していなかった。女性において、骨量は、ucOC、年齢、椅子からの立ち上がり時間と有意な負の関連を示した。BMIは有意な正の関連を示した。

研究成果の概要(英文)：We studied Vitamin K status using serum undercarboxylated osteocalcin (ucOC), and examined the association of ucOC with low bone mass contributing to fragile fracture, adjusting for age, body size (body mass index: BMI) and physical performance (5-times chair stand time). Subjects were 1127 community-dwelling people (461 men and 666 women). We conducted multiple linear regression analysis. In men, bone mass (stiffness index) was negatively associated with age. BMI had a borderline association. No association was found between bone mass and ucOC or 5-times chair stand time. In women, bone mass (stiffness index) was negatively associated with ucOC, age and 5-times chair stand time, and was positively associated with BMI.

研究分野：応用人類学

キーワード：ビタミンK 骨代謝 骨粗鬆症 生理的多型性 運動機能 踵骨超音波法

1. 研究開始当初の背景

(1) オステオカルシン(OC)は -カルボキシグルタミン酸 (Gla)を含んだペプチドであり、1,25 ビタミン D により産生が調節されている。OC は骨形成を担う骨芽細胞で合成された後、ビタミン K 依存性カルボキシラーゼによりグルタミン酸 (Glu)が -カルボキシル化 (Gla 化)される。Gla 化された OC は骨と高い親和性を有し、骨基質に蓄積され、一部が血中に遊出する。従って、血清 OC は骨芽細胞機能のマーカーとされ、骨形成率を反映する。一方、ビタミン K 不足になると Gla 化がなされず、低カルボキシル化オステオカルシン (undercarboxylated osteocalcin: ucOC)の量が増える。この ucOC は骨基質に取り込まれず、すべて血中に放出される。従って、ビタミン K 摂取不足は血清 ucOC を増加させ (McKeown et al. J Nutr 2002)、骨形成の低下・骨脆弱性を来す。

(2) Vergnaud et al. は、血清 ucOC が高値の高齢女性は、大腿骨頸部骨折の危険性が高いと報告した (J Endocrinol Metab 1997)。高齢者での研究では、低ビタミン K 摂取は、骨量との関連はなかったが、大腿骨頸部骨折リスクとは関連していた (Feskanich et al. Am J Clin Nutr 1999, Booth et al. Am J Clin Nutr 2000)。また、Booth らの研究によると、閉経前後の女性では、低ビタミン K 摂取は、骨量との関連が認められたが、男性ではなかった (Am J Clin Nutr 2003)。

(3) これまでの報告は欧米人を対象に行われたものであった。最近発表された、日本人閉経後女性を対象にした結果によると、血清 ucOC 高値は、骨吸収マーカーである尿中 NTx と正に関連していたが、骨量との関連は認められなかった (Yamauchi et al. Clin Nutr 2010)。このように、ビタミン K 摂取不足と骨脆弱性との関連は、人種、性・年齢差の違いも考えられるが、一致したエビデンスはない。

2. 研究の目的

(1) 骨は加齢に従い生理的に減少し、骨折リスクは高まる。脆弱性骨折 (骨粗鬆症関連骨折) は、痛み、精神的不安、日常生活動作 (ADL) 制限等を来し、生活の質 (QOL) を低下させる。死亡率の増加も指摘されており、そのメカニズム解明は急務である。ビタミン K 不足状態時に高値となる血清 ucOC は、骨におけるビタミン K の充足状態を示す。WHO のテクニカルレポートによると、血清 ucOC の高値は年齢、体格、骨量とは独立した大腿骨頸部骨折のリスクファクターであった。

(2) 本研究では、一般中高年男女において、ビタミン K の充足状態を血清 ucOC を用いて評価し、脆弱性骨折につながる低骨量に対する関連を、年齢、体格及び運動機能を含めて検討した。

3. 研究の方法

(1) 調査対象

長崎県雲仙市在住の成人 1127 名 (男性 461

名、女性 666 名) を対象とした。調査は 2011-2013 年に行われた。男性の年齢は平均 64.7 ± 11.9 歳で範囲は 22 - 92 歳だった。身長は平均 164.0 ± 6.8cm で範囲は 141.5 - 182.8cm、体重は平均 63.6 ± 10.3kg で範囲は 40.2 - 99.2kg だった。女性の年齢は平均 64.8 ± 11.0 歳で範囲は 22 - 89 歳だった。身長は平均 151.9 ± 6.0cm で範囲は 128.5 - 168.7cm、体重は平均 51.4 ± 8.7kg で、範囲は 30.1 - 94.8kg だった。

(2) 測定

骨量は踵骨超音波法 (A-1000、Lunar Corp.) を用いて、stiffness index を測定した。骨量判定は、正常: 若年成人骨量平均の 80% 以上、骨減少: 若年成人骨量平均の 70% 以上 80% 未満、骨粗鬆症: 若年成人骨量平均の 70% 未満とした。低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC, ng/mL) は ECLIA 法で測定した。4.50 (ng/mL) 未満を正常、4.50 (ng/mL) 以上を高値 (ビタミン K 不足) とした。骨形成マーカーとして血清骨型アルカリフォスファターゼ (BAP, µg/L) を CLEIA 法で測定した。骨吸収マーカーとして血清酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b (TRACP-5b, mU/dL) を EIA 法で測定した。運動機能検査として握力、椅子からの立ち上がり時間 (5 回)、手伸ばし試験を測定した。身長、体重を測定し、body mass index (BMI, kg/m²) を算出した。

4. 研究成果

(1) 年齢群別の骨量判定割合

男性では全体で、98 人 (21.2%) が骨減少症 (若年成人骨量の 70 - 80%)、90 人 (19.5%) が骨粗鬆症 (若年成人骨量の 70% 未満) と判定された。年齢が高くなるに従って、骨粗鬆症の人の割合は高くなった。女性では全体で、187 人 (28.1%) が骨減少症 (若年成人骨量の 70 - 80%)、220 人 (33.0%) が骨粗鬆症 (若年成人骨量の 70% 未満) と判定された。年齢が高くなるに従って、骨粗鬆症の人の割合は高くなった。60 歳以上では、男性に比べ女性の方が骨粗鬆症の人の割合が高かった。

(2) 年齢群別のビタミン K 不足 (血清 ucOC が 4.5 ng/mL 以上) 割合

男性 (n=401) では全体で 101 人 (25.2%) がビタミン K 不足と判定された。年齢群間の違いは認められなかった。女性 (n=569) では全体で 274 人 (48.2%) がビタミン K 不足と判定された。50 歳代でビタミン K 不足の割合が高く、60 歳代、70 歳代でも高い傾向がみられた。男性に比べ女性の方がビタミン K 不足の人の割合は高かった。

(3) 年齢群別の手伸ばし平均値

男女とも年齢が高くなるに従って手伸ばし長さは短くなった。これはバランス能力を調べる検査であるので、年齢が高くなるほどバランス能力は低下していた。

(4) 年齢群別の握力平均値

男女とも 40 歳代以降、年齢が高くなるに従って握力は弱くなった。これは上肢筋力を調べる検査であるので、年齢が高くなるほど上

肢筋力は低下していた。

(5) 年齢群別の椅子からの立ち上がり時間(5回)平均値

男女とも60歳代以降、年齢が高くなるに従って椅子からの立ち上がり時間は長くなった。これは下肢筋力を調べる検査であるので、年齢が高くなるほど下肢筋力は低下していた。

(6) 血清 ucOC との単相関係数(p値)(表1) 男性において、血清 ucOC は、年齢、椅子立ち上がり時間、TRACP-5b と有意な正の相関を、BMI、手伸ばし試験、握力、stiffness と有意な負の相関を示した。一方、女性において、血清 ucOC は、TRACP-5b と有意な正の相関を、stiffness と有意な負の相関を示した。

表1

	男性	女性
年齢	0.10 (0.05)	0.07 (0.09)
BMI	-0.15 (0.004)	-0.04 (0.35)
手伸ばし	-0.14 (0.006)	-0.02 (0.64)
握力	-0.11 (0.03)	0.02 (0.58)
椅子立ち上がり	0.16 (0.003)	0.07 (0.11)
Stiffness	-0.11 (0.04)	-0.13 (0.002)
TRACP-5b	0.42 (<0.001)	0.57 (<0.001)

(7) 骨量(stiffness index) との単相関係数(p値)(表2)

男性において、骨量(stiffness index) は、BMI、手伸ばし試験、握力と有意な正の相関を、年齢、ucOC、TRACP-5b と有意な負の相関を示した。女性において、骨量(stiffness index) は、BMI、手伸ばし試験、握力と有意な正の相関を、年齢、椅子からの立ち上がり時間、ucOC、TRACP-5b と有意な負の相関を示した。

表2

	男性	女性
年齢	-0.33 (<0.001)	-0.55 (<0.001)
BMI	0.13 (0.01)	0.09 (0.04)
手伸ばし	0.13 (0.01)	0.20 (<0.001)
握力	0.21 (<0.001)	0.41 (<0.001)
椅子立ち上がり	-0.07 (0.16)	-0.28 (<0.001)
ucOC	-0.11 (0.04)	-0.13 (0.002)
TRACP-5b	-0.16 (0.003)	-0.25

		(<0.001)
--	--	----------

(8) 骨量(stiffness index) に対する重回帰分析(表3)

男性において、骨量(stiffness index) は、年齢のみで負の関連があった。BMI はボーダーラインの正の関連だった。ucOC と椅子からの立ち上がり時間は関連していなかった。女性において、骨量(stiffness index) は、ucOC、年齢、椅子からの立ち上がり時間と有意な負の関連を示した。BMI は有意な正の関連を示した。

表3

	係数(標準誤差)	P値
男性		
ucOC	-0.36 (0.27)	0.18
年齢	-0.48 (0.08)	<0.001
BMI	0.50 (0.26)	0.06
椅子立ち上がり	0.33 (0.33)	0.31
女性		
ucOC	-0.37 (0.15)	0.02
年齢	-0.73 (0.06)	<0.001
BMI	0.60 (0.18)	<0.001
椅子立ち上がり	-0.66 (0.30)	0.03

<引用文献>

- Booth SL et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. Am J Clin Nutr. 2000 May;71(5):1201-8.
- Booth SL et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. Am J Clin Nutr. 2003 Feb;77(2):512-6.
- McKeown NM et al. Dietary and nondietary determinants of vitamin K biochemical measures in men and women. J Nutr. 2002 Jun;132(6):1329-34.
- Vergnaud P et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Mar;82(3):719-24.
- Feskanich D et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. Am J Clin Nutr. 1999 Jan;69(1):74-9.
- Yamauchi M et al. Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes,

bone turnover, and bone mineral density in healthy women. Clin Nutr. 2010 Dec;29(6):761-5.

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 11 件)

Mizukami S, Abe Y, Tsujimoto R, Arima K, Kanagae M, Chiba G, Aoyagi K. Accuracy of spinal curvature assessed by a computer-assisted device and anthropometric indicators in discriminating vertebral fractures among individuals with back pain. Osteoporos Int 査読有 25: 1727-1734, 2014 doi: 10.1007/s00198-014-2680-y

Okano K, Aoyagi K, Enomoto H, Osaki M, Chiba K, Yamaguchi K. Bone mineral density in patients with destructive arthrosis of the hip joint. J Bone Miner Metab 査読有 32:312-316, 2014 doi: 10.1007/s00774-013-0501-6

Okano K, Ito M, Aoyagi K, Osaki M, Enomoto H, Yamaguchi K. Discrepancy in bone mineral densities at different skeletal sites in hip osteoarthritis patients. Mod Rheumatol 査読有 24:340-342, 2014 doi: 10.3109/14397595.2013.854078

Mizukami S, Arima K, Abe Y, Kanagae M, Kusano Y, Niino N, Aoyagi K. Falls Are Associated with Stroke, Arthritis and Multiple Medications among Community-Dwelling Elderly Persons in Japan. Tohoku J Exp Med 査読有, 231,299-303, 2013

Abe Y, Aoyagi K, Tsurumoto T, Chen CY, Kanagae M, Mizukami S, Ye Z, Kusano Y. Association of spinal inclination with physical performance measures among community-dwelling Japanese women aged 40 years and older. Geriatr Gerontol Int 査読有, 13(4):881-886, 2013 doi: 10.1111/ggi.12020

Kitahara H, Ye Z, Aoyagi K, Ross PD, Abe Y, Honda S, Kanagae M, Mizukami S, Kusano Y, Tomita M, Shindo H, Osaki M. Associations of vertebral deformities and osteoarthritis with back pain among Japanese women: the Hizen-Oshima study. Osteoporos Int 査読有. 24(3):907-915, 2013 doi: 10.1007/s00198-012-2038-2

Osaki M, Tomita M, Abe Y, Ye Z, Honda S, Yoshida S, Shindo H, Aoyagi K. Physical performance and knee osteoarthritis among community-dwelling women in Japan:

the Hizen-Oshima Study, cross-sectional study. Rheumatol Int 査読有 32(8): 2245-2249, 2012 doi: 10.1007/s00296-011-1949-0

Norimatsu T, Osaki M, Tomita M, Ye Z, Abe Y, Honda S, Kanagae M, Mizukami S, Takamura N, Kusano Y, Shindo H, Aoyagi K. Factors predicting health-related quality of life in knee osteoarthritis among community-dwelling women in Japan: the Hizen-Oshima study. Orthopedics 査読有, 34(9):e535-540, 2011 doi: 10.3928/01477447-20110714-04

Okano K, Aoyagi K, Chiba K, Motokawa S, Matsumoto T. Bone mineral density is not related to osteophyte formation in osteoarthritis of the hip. J Rheumatol 査読有, 38 (2):358-361, 2011 doi: 10.3899/jrheum.100533

Hashikawa T, Osaki M, Ye Z, Tomita M, Abe Y, Honda S, Takamura N, Shindo H, Aoyagi K. Factors associated with radiographic osteoarthritis of the knee among community-dwelling Japanese women: the Hizen-Oshima Study. J Orthop Sci 査読有, 16(1):51-55, 2011 doi: 10.1007/s00776-010-0013-3.

Abe Y, Takamura N, Ye Z, Tomita M, Osaki M, Kusano Y, Nakamura T, Aoyagi K, Honda S. Quantitative ultrasound and radiographic absorptiometry are associated with vertebral deformity in Japanese Women: the Hizen-Oshima study. Osteoporos Int 査読有, 22(4):1167-1173, 2011 doi: 10.1007/s00198-010-1295-1

[学会発表](計 14 件)

安部恵代, 有吉拓也, 西村貴孝, 有馬和彦, 青柳 潔. 脊柱傾斜角及び脊椎椎体変形と日常生活動作困難との関連. 第 16 回日本骨粗鬆症学会総会: 2014 年 10 月 23 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

西村貴孝, 安部恵代, 有馬和彦, 青柳 潔. 中高年男性における骨吸収マーカーと骨量との関連. 第 16 回日本骨粗鬆症学会総会: 2014 年 10 月 23 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

辻本 律, 前田純一郎, 安部恵代, 有馬和彦, 富田雅人, 小関弘展, 杉山正泰, 貝田英二, 青柳 潔, 尾崎 誠. 日本の地域在住中高年女性における Kienboeck 病の有病率と ulnar variance との関係 community-based study. 第 87 回日本整形外科学会学術総会: 2014 年 5 月 24 日、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

有馬和彦, 安部恵代, 金ヶ江光生, 岡部拓大, 富田義人, 後藤 尚, 青柳 潔. 有

症状変形性膝関節症は日常生活動作困難の発生に影響する。第 72 回日本公衆衛生学会総会：2013 年 10 月 24 日、三重県総合文化センター（三重県津市）

富田義人，有馬和彦，安部恵代，金ヶ江光生，岡部拓大，後藤 尚，青柳 潔。転倒恐怖感と運動機能・腰痛との関連。第 72 回日本公衆衛生学会総会：2013 年 10 月 24 日、三重県総合文化センター（三重県津市）

水上 諭，安部恵代，有馬和彦，金ヶ江光生，青柳 潔。椎体骨折スクリーニング 直接法と間接法。日本理人類学会第 68 回大会：2013 年 6 月 23 日、金沢大学医学部（石川県金沢市）

有馬和彦，安部恵代，金ヶ江光生，水上諭，岡部拓大，富田義人，後藤 尚，青柳 潔。椎体変形の運動機能へ及ぼす影響。第 71 回日本公衆衛生学会総会：2012 年 10 月 25 日、山口市民会館（山口県山口市）

Abe Y, Arima K, Kusano Y, Aoyagi K. Relationship between undercarboxylated osteocalcin, bone turnover and body mass among Japanese men and women. International Congress of Physiological Anthropology, 2012 年 9 月 4 日、(Beijing, China)

Abe Y, McCloskey E, Osaki M, Aoyagi K. Prevalence of Higher Fracture Risk Using FRAX in Community-Dwelling Japanese People. ASBMR 2011 Annual Meeting, 2011 年 9 月 18 日(San Diego, USA)

Abe Y, Johansson H, Aoyagi K, Oden A, Charlesworth D, Beneton M, Cliffe J, Kersh L, McGurk C, Kanis J, McCloskey E. Nitrate Use For Angina Is Not Associated with a Reduction in Osteoporotic Fractures in Elderly Women. ASBMR 2011 Annual Meeting, 2011 年 9 月 18 日(San Diego, USA)

青柳 潔。高齢者の運動機能と転倒・骨折。第 65 回日本生理人類学会：2011 年 11 月 26 日、関西大学（大阪府吹田市）

安部恵代，青柳 潔。健診での FRAX を用いた高骨折リスク者スクリーニング。第 13 回日本骨粗鬆症学会：2011 年 11 月 3 日、神戸国際会議場（兵庫県神戸市）

安部恵代，本石裕也，叶 兆嘉，金ヶ江光生，水上 諭，青柳 潔。地域在住女性における脊椎椎体変形と運動機能。第 76 回日本民族衛生学会総会：2011 年 11 月 23 日、福岡大学病院（福岡県福岡市）
青柳 潔。運動器の健康と介護予防。第 70 回日本公衆衛生学会総会：2011 年 10 月 20 日、秋田県民会館（秋田県秋田市）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホ ム ペ ー ジ 等 :
<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/public-h/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青柳 潔 (AOYAGI Kiyoshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：80295074

(2) 研究分担者

尾崎 誠 (OSAKI Makoto)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：20380959

本田 純久 (HONDA Sumihisa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学系)・教授

研究者番号：90244053

安部 恵代 (ABE Yasuyo)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号：90372771

〔図書〕(計 0 件)