様式Ｃ－１９

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　25 年　6 月　15 日現在

機関番号：32625
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2011～2012
課題番号：23800056
研究課題名（和文）骨量維持を目的とした適正リン摂取量の解明－「多面的評価」をもとに－

研究課題名（英文）Study of adequate phosphorus intake for keeping bone mass

研究代表者
伊藤　早苗（ITO SANAE）
女子栄養大学・栄養学部・助教
研究者番号：50610846

研究成果の概要（和文）：日本人若年成人女性を対象とした観察疫学研究により，血清繊維芽細胞成長因子 23 (FGF-23)濃度と，3 日間の秤量目安量記録法による食事記録より算出した習慣的なリン摂取量，および 24 時間尿中リン排泄量とが有意な正の関係にあることを見出した。血清 FGF-23 濃度はリン摂取量およびリン吸収量の指標となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We conducted a observational study for Japanese young women. There were significant positive relationships between serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23) and habitual phosphorus intake estimated with 3 days food recording method, and also 24 hours urinary excretion of phosphorus.

交付決定額　（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：栄養学
科研費の分科・細目：生活科学・食生活学
キーワード：リン・カルシウム・ビタミン D・骨密度

1.　研究開始当初の背景

(1) 骨量維持にリンは重要

我が国の総人口の少なくとも 10 %弱が骨粗鬆症であり，骨粗鬆症による骨折件数は増加の一途をたどっている(Yoshimura, J Bone Miner Metab, 2005)。骨折のリスクには骨量が大きく影響する。骨量は成人期以降増加しないため，成人期においては骨量をどれだけ維持させられるかが、高齢期での骨粗鬆症リスクに大きな影響を及ぼす。骨量の維持には，骨の材料となるミネラルや，これらミネラルの吸収や保持に働くビタミン等の栄養素の適切な摂取が重要である。

リンは主要骨ミネラルの一つであり，ヒトの生体内において体重の約 1 %を占める。そのうち 85 %が骨や歯にカルシウムと共にハイドロキシアパタイトの結晶として存在する(Nordin, J Food Nutr, 1988)。すなわち，

リンは骨量維持に必要不可欠な栄養素である。 高齢期における骨粗鬆症リスクは、成人期におけるリンの適切な摂取により低減できると考えられる。

(2) 骨量維持に必要なリン摂取量は不明

骨に関連する栄養素の推定平均必要量は，骨粗鬆症リスクの低減を視野に含めて策定されることが望ましい(Cashman et. al., Pro Nutr Soc, 1999)。しかし，リンについては，摂取量の基準策定のための科学的根拠が不足していることから，我が国では推定平均必要量の設定はされていない(厚労省，日本人の食事摂取基準，2010)。現在の日本人の食生活において，リンは不足することはなく，むしろ過剰摂取の可能性が指摘されている(Takeda et. al., J Nutr Sci Vitaminol, 2002)。米国においてはリン推定平均必要量を「血清無機リン濃度が基準範囲の最低レベルにあるときのリン摂取量」として定めている。しかし，この設定値は「不足からの回避」を目的として策定されており，骨量維持に適正であるかどうかは不明である。我が国の現代の食生活を踏まえ，骨粗鬆症リスクの低減を視野に含めた適正リン摂取量を解明し，提示することは，国民の健康の維持と改善に重要かつ緊喫な課題である。

(3) リン栄養状態の新しい指標 FGF-23

これまで，体内のリン栄養状態を示す指標として空腹時血清無機リン濃度が用いられてきた。しかし，腎機能に異常がない場合，血清無機リン濃度は一定の範囲内に保たれる。すなわち，空腹時血清無機リン濃度をリンの栄養状態の指標として用いることに限界があった。実際，申請者の試験においても、リン摂取量と血清無機リン濃度の間に明確な相関はみられなかった。そこで申請者は，リンの栄養状態の評価指標として繊維芽細胞成長因子 23(FGF-23: Fibroblast growth factor 23)に着目した。

近年，FGF-23 は腎尿細管でのリンの再吸収を阻害し，リン摂取量の負荷による尿中リン排泄に働くことが明らかになりつつあり(Burnett et. al., J Bone Miner Res, 2006)，食事からのリンは血清 FGF-23 濃度に大きく影響すると考えられる。FGF-23 はリン摂取量増加による腎臓への負荷に反応するため，リン摂取量を反映する機能的指標として有用であると考えられる。

2.　研究の目的

本研究では，適切なリン摂取量を把握するための第一歩として，血清 FGF-23 濃度がリン摂取量や腸管からの吸収量を示す指標として有用かを明らかにすることを目的とした。具体的には，日本人若年成人女性と対象とした観察疫学研究より，血清 FGF-23 濃度とリン代謝関連因子との関係を検討した。

3. 研究の方法

日本人若年成人女性を対象とした観察疫学研究を行った。調査内容は以下の通りである。

調査時期：2012 年度 2 月下旬から 3 月上旬

対象者：大学 1 年生の女子学生 209 名

調査項目：以下の項目についての調査を実施した。

(1) 軽装で靴下を脱いだ状態で身長および体重の測定を行った。

(2) 二重エネルギーX 線吸収法(DXA 法)により骨量の指標として骨密度測定，また体脂肪率の測定を行った。

(3) 早朝空腹時採血(10 時間以上の空腹後)を行った。測定項目は血清 FGF-23, 無機リン，総カルシウム，副甲状腺ホルモン

(whole-PTH)，活性型ビタミン D(1,25(OH)2D)濃度である。FGF-23 は，生理活性をもつ全長 FGF-23 を特異的に検出できる酵素免疫測定法(ELISA)を用いた測定キットにて測定を行った(カイノス社，東京)。その他の項目の測定は SRL㈱(東京)に依頼した。血清無機リンの測定方法はモリブデン酸直接法，カルシウムはオルトクレゾールフタレインコンプレクソン (OCPC) 法，whole-PTH は電気化学発光免疫測定法(ECLIA)，1,25(OH)2D は放射免疫測定法(RIA)である。

(4) 24時間に排泄された尿を全量採取する24時間蓄尿を行った。蓄尿期間中はふだん通りの飲食と生活パターンとするよう依頼した。蓄尿した尿量を計測し，十分に撹拌した後，一部を採取した。測定項目は尿中無機リン，カルシウム濃度である。測定は SRL㈱(東京)に依頼した。測定した濃度に蓄尿量を乗じて 24 時間尿中無機リン, カルシウム排泄量とした。尿中無機リンの測定方法はモリブデン酸直接法，尿中カルシウムは OCPC 法，クレアチニンは酵素法である。

(5) 連続した 3 日間の秤量目安量記録法を用いた食事記録を行った。この食事記録法は対象者に期間内に摂取した料理名および食材量名とその重量を記録してもらうものである。重量については量りで秤量するか，もしくは概量を記録してもらった。調査後に熟練した管理栄養士が 1 対 1 で面接を行い，不明な点を聞き出した上で解析を行った。この解析により，エネルギーおよびリン，カルシウム等の栄養素摂取量を推定し，3 日間の平均を 1 日あたりの習慣的な摂取量として算出した。なお, 本研究では, エネルギー摂取量が, 基礎代謝量(体重×基礎代謝基準値)以下の者は過少申告と判断し，解析対象者から除外した。

(6) 自記式のアンケート調査票により，対象者の年齢および初経年齢の情報を収集した。

統計解析には IBM SPSS Statistics version 19.0 (日本 IBM㈱，東京)を用いた。いずれの場合も有意水準は 5%とした。また，本研究は香川栄養学園医学倫理委員会の承認を得て実施し，対象者本人の同意を得て実施した。

4. 研究成果

(1) 対象者特性

本研究では，必要なデータの揃う 150 名について解析を行った。対象者の特性を表 1 に示す。

表 1　対象者特性

項目	平均±標準偏差
年齢(歳)	19.5 ± 0.3
初経からの年数(年)	7.1 ± 1.3
身長(cm)	157.4 ± 5.1
体重(kg)	52.1 ± 6.7
体脂肪率(%)	27.4 ± 5.5
全身骨密度(g/cm^2)	1.128 ± 0.073
血清	
FGF-23(pg/ml)	29.5 ± 10.6
無機リン(mg/ml)	3.8 ± 0.4
総カルシウム(mg/ml)	9.7 ± 0.3
whole-PTH(pg/ml)	17.6 ± 3.5
1,25(OH)2D(pg/ml)	73.6 ± 21.7
尿中	
無機リン排泄量(mg/day)	648 ± 143
カルシウム排泄量(mg/day)	92 ± 40
摂取量	
エネルギー(kcal/day)	1600 ± 295
リン(mg/day)	807 ± 202
カルシウム(mg/day)	417 ± 178

また，血清 FGF-23 濃度の分布を図 1 に示す。血清 FGF-23 濃度の平均は 29.5±10.6

pg/ml であり, 中央値は 28.7 pg/ml であった。

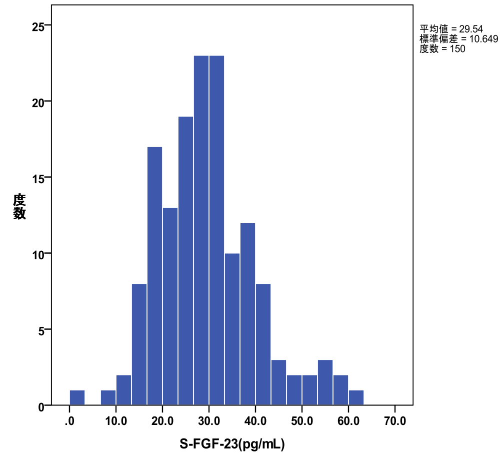

図 1　血清 FGF-23 濃度の分布

(2) 血清 FGF-23 濃度と他の項目との関係

血清 FGF-23 濃度と他の項目との相関(pearson の相関係数)を表 2 に示す。

表 2　血清 FGF-23 濃度との相関

項目	pearson の相関係数
年齢(歳)	0.110
初経からの年数(年)	-0.057
身長(cm)	0.195 *
体重(kg)	0.181 *
体脂肪率(%)	0.067
全身骨密度(g/cm^2)	0.120
血清	
無機リン(mg/ml)	0.275 **
総カルシウム(mg/ml)	0.140
whole-PTH(pg/ml)	0.139
1,25(OH)2D(pg/ml)	-0.158
尿中	
無機リン排泄量(mg/day)	0.186 *
カルシウム排泄量(mg/day)	-0.108
摂取量	
エネルギー(kcal/day)	0.094
リン(mg/day)	0.212 **
カルシウム(mg/day)	0.204 *

(* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001)

血清 FGF-23 と有意な正の相関にあったものは，身長，体重および血清無機リン濃度，尿中無機リン排泄量，またリン，カルシウム摂取量であった。

血清 FGF-23 濃度は身長および体重と正の相関があったことは，海外における健康な者を対象とした他の 2 研究とも同様の結果であった。1 つ目は，アメリカ人白人男性を対象とした研究で，血清 FGF-23 濃度は BMI と正の関係にあった(Orland et al., Clin J Am Soc Nephrol, 2011)。2 つ目は，スウェーデン人高齢男性を対象とした研究で，血清 FGF-23 濃度は体重と正の関係にあった(Marsell et al., Osteoporos Int, 2009)。この研究では，体重が FGF-23 と骨密度との正の関係を説明していた。体重という物理的負荷が FGF-23 の発現を促進しているのではないかと考察されている。このように血清 FGF-23 濃度は体格の大きさに影響を受ける可能性がある。このことは，今後，血清 FGF-23 濃度をリン摂取量の指標として扱う際に考慮しなければならないと考える。

また，本研究では血清 FGF-23 濃度は尿中無機リン排泄量およびリン摂取量と正の関係にあった。体内のリンが平衡状態にある場合，腸管から吸収されるリンの量を尿中より排泄されるリンの量はほぼ等量であると考えられる。血清 FGF-23 濃度がリンの吸収量と正の関係にあったと考えられる。

本研究では，リン摂取量は尿中リン排泄量と有意な正の相関関係にあった($r = 0.424$, $p < 0.001$)。一般に，食事調査法の限界として過少報告もしくは過大報告による結果への影響が挙げられるが，本研究ではリン摂取量の推定が妥当であったことが確認された。

以上の結果より，血清 FGF-23 濃度は，リン摂取量およびリンの吸収量の指標となる可能性があることが示唆された。健康な日本

人を対象とした研究で，血清 FGF-23 濃度とリン摂取量との関係を明らかにした研究は我々が知る限り本研究が初めてである。今後は，適切な血清 FGF-23 濃度を明らかにすることができれば，適切なリン摂取量を提示していくことが可能となると考える。

5．主な論文発表等
（研究代表者，研究分担者及び連携研究者には下線）
［学会発表］
① 伊藤早苗，石田裕美，上西一弘，若年成人女性における血清 FGF-23 濃度とその関連因子との関係，第 67 回日本栄養・食糧学会大会，愛知，2013 年 5 月

6．研究組織
(1)研究代表者
伊藤　早苗（ITO SANAE）
女子栄養大学・栄養学部・助教
研究者番号：50610846