

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14日現在

機関番号：25301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500671

研究課題名（和文）中高年女性のメタボリックシンドローム是正を考慮した骨粗鬆症予防プログラムの開発

研究課題名（英文）Development of an osteoporosis prevention program involving metabolic syndrome correction in middle-aged to elderly females

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）：地域在住女性 83 名を対象とし体脂肪率、骨密度、血中エストラジオール(E2)、レプチンを測定した。隠れ肥満群ではやせ群、普通群に比し、骨密度、及びレプチン濃度は有意に高く、逆に E2 濃度は有意に低かった。hVD-SIF1 多型別に骨密度を比較するとやせ群、普通群では WT 型>ヘテロ型>MT 型の順で有意に高かったが、隠れ肥満群と肥満群では差がなかった。hVD-SIF1 多型別に踵骨骨密度とレプチン濃度の関係を検討するとやせ/MT 型群、普通/MT 型群では踵骨骨密度とレプチン濃度有意に正の相関を示したが、隠れ肥満/MT 型群と肥満/MT 型群では有意な関連がなかった。よってやせ体型、及び普通体型の中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、隠れ肥満や肥満の体脂肪率の高い中高年成人女性では、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）：The subjects consisted of 83 female residents who had been continuously investigated. In the latently obese group, the heel bone mineral density and leptin level were significantly higher than in the thin and normal groups, as previously reported, whereas the E2 level was significantly lower. These results suggest that Ca absorption in the intestinal tract is genetically influenced in thin/normal middle-aged females, whereas leptin in adipose cells contributes to the maintenance of the bone mineral density in latently obese/obese middle-aged to elderly females with a high percent body fat.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 ・ 健康教育

キーワード：中高年女性、肥満、メタボリックシンドローム、骨密度

1. 研究開始当初の背景

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。これまで栄養因子と関連が強い遺伝因子としてビタミンD受容体遺伝子多型を見出した。また若年女性を対象に骨密度規定因子に関する横断研究を行い、遺伝因子や栄養因子以上に体脂肪量が骨密度と高く相関すること、脂肪細胞では骨代謝に重要な役割を果たすエストロゲンが合成されるため、特に若年女性では体脂肪量の少ない者程骨密度が有意に低値であることを明らかにした。また脂肪細胞ではアディポカインであるエストロゲンやレプチンも合成分泌されている。肥満は脂肪組織でのエストロゲン合成酵素の発現亢進によりエストロゲンの過剰生産により結果として骨芽細胞の増殖や骨基質タンパク質の産生促進がおこり、骨密度の維持に寄与していると予測される。更に2004年エストロゲンに続きレプチンも骨芽細胞にレプチン受容体が存在し、骨芽細胞の分化に直接関与し骨量を増加させることが細胞レベルで明らかにされた。

骨代謝に影響を及ぼす因子には遺伝素因とホルモン、栄養、運動等の環境因子があるが、日常生活で改善できるのは栄養と運動である。閉経後女性では女性ホルモンの分泌が低下し、骨及び脂質代謝に異常をきたす。大豆はカルシウムを比較的多く含むとともに、血中のコレステロールを低下させる大豆タンパク質の他に弱いエストロゲン様作用を示すイソフラボンも多く含んでいる。大豆中のイソフラボンはダイゼインやゲニステインなどの形で存在し、その構造がエストロゲンに類似しているため、エストロゲンの受容体に対して親和性を有する。そのためイソフラボンは、更年期障害、骨粗鬆症、乳がん等

の予防に有効と北欧では考えられているが、効果については世界的に一定のコンセンサスが得られていない。

2. 研究の目的

近年、特定健診特定保健指導の実施などにより、国民のメタボリックシンドロームへの関心は非常に高まっている。特に女性では閉経により女性ホルモンであるエストロゲンが減少し脂質代謝異常症や動脈硬化症を惹起することが知られているが、十分には解明されていない。また、生活習慣病であるメタボリックシンドローム予防のためには、肥満者においては体重減少をはかることが第一義となる。しかしながら、肥満は中高年女性の骨密度に対して保護的要因と考えられており、減量を伴う生活習慣への長期介入により、骨代謝にどのような影響があるのかはよくわかっていない。そこで、中高年女性を対象に脂質代謝異常や動脈硬化症の進展と骨密度に及ぼす体脂肪量とエストロゲン、レプチン、大豆製品の摂取量の影響、及び脂質を検討した。

3. 研究の方法

岡山県在住中高年女性487名に身体測定(身長、体重、体脂肪率)を行い、その結果から「閉経直後群(月経不規則)」「閉経後2-9年未満)」、「高齢群(閉経後10年以上)」の3群に分類する。更に体脂肪率、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/m²未満で体脂肪率が30%以上)」、「やせ群(BMI25kg/m²未満で体脂肪率が20%以下)」、「普通群(BMI20-25kg/m²未満で体脂肪率が25%以下)」、「肥満群(BMI25kg/m²以上で体脂肪率が30%以上)」の4群に分類後1年間追跡調査し、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。動脈

硬化に関しては血液生化学（血清コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール濃度）と動脈硬化指数を測定した。また、腸管 Ca 吸収関連遺伝子多型（VDR、Cdx-2）はダイレクトシーケンス法により解析。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を調査した。

4. 研究成果

(1) 対象はやせ (24%)、普通肥満 (35%)、隠れ肥満 (31.5%)、肥満 (2.5%) であった。継続対象の体重変動は平均 1.4kg 以内であり、体格・肥満度による 4 群間での骨密度の 1 年間の変化率に群間で有意差はなかった。しかし、隠れ肥満、肥満群では体重の変化により 3 分位に分けた場合、第 1 三分位の体重変動が 0.4kg/年以下では骨密度の有意な減少が見られなかったが、第 2 三分位、第 3 三分位 (4.7kg/年以上) では、第 1 三分位に比べて有意に骨密度の減少率が大きかった。

(2) 脂質代謝に関連した血清コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール濃度に関しては、隠れ肥満群、肥満群では TG、コレステロール、LDL コレステロールが高い傾向にあったが、体格・肥満度の 4 群間に有意な差はなかった。また、2 年後の変化率はコレステロール、LDL コレステロールが上昇傾向にあったが、体格・肥満度の 4 群間とも経年変化で有意な差はなかった。閉経後女性では動脈硬化指数は、血清コレステロール濃度とのみ正の相関を示した。また、動脈硬化指数は、やせ群と普通群では経年変化の値の上昇が見られなかったが、隠れ肥満群、肥満群では上昇傾向が見られた。反面、隠れ肥満群、肥満群の中で体重減少をしたものでは統計的な有意差は認められないものの血清コレステロール濃度や中性脂肪、動脈硬化指数に改善傾向がみられた。

(3) VD-hSIF1 領域の多型は WT 型 (17.6%)、MT 型 (30.5%)、ヘテロ型 (51.9%) であり、他の日本人の調査集団と出現頻度の差はなかった。hVD-SIF1 多型別に骨密度を比較すると irregular 群 (72 人) WT 型 > hetero 型 > MT 型、Post (2-9y) 群 (252 人) では有意差はなく、Post (10y) 群 (163 人) で WT 型 > hetero 型 > MT 型の順であった。月経状況別即ちエストロゲン量に関連して腸管での VDR 発現を調節し骨密度に影響を与えている因子の可能性が示唆された (図 1)。

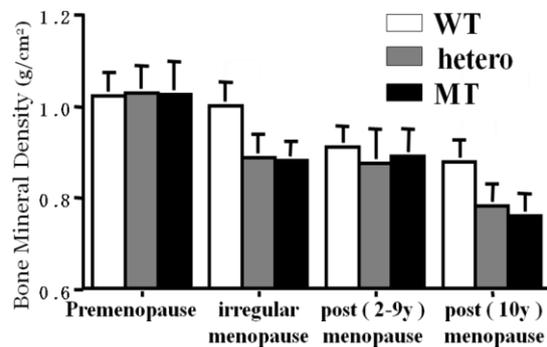


Fig 1. Allele effect of VDR genotype on BMD

また、閉経後 2~9 年のやせ群、普通群では WT 型 > ヘテロ型 > MT 型の順で有意に高かったが、隠れ肥満群と肥満群では差がなかった (図 2)。

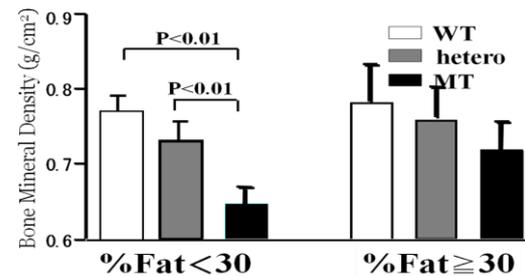


Fig. 2 BMD of postmenopausal women (2-9y) according to %Fat and VDR genotype

(4) 隠れ肥満群ではやせ群、普通群に比し、骨密度、及びレプチン濃度は有意に高く、逆に E2 濃度は有意に低かった。hVD-SIF1 多型別に踵骨骨密度とレプチン濃度の関係を検討するとやせ/MT 型群、普通/MT 型群では踵骨骨密度とレプチン濃度有意に正の相関を

示したが、隠れ肥満/MT 型群と肥満/MT 型群では有意な関連がなかった。

(5)対象者の栄養摂取状況のうち、大豆製品として豆腐、薄あげ、厚揚げ、納豆、大豆煮豆、枝豆、高野豆腐、味噌汁の食物摂取頻度より大豆イソフラボン摂取量を把握したが、各群ともアグリコン換算で約 25mg/日であり、有意差はなかった。その他の骨代謝に関連する栄養素（エネルギー、脂質、たんぱく質、Ca、食物繊維、ビタミン K）の摂取量も全ての群間で有意差はなかった。また、大豆イソフラボンの摂取量と骨密度の関連は、本研究対象では有意な差は認められなかった。

(6)結論と今後の展望

本研究において、閉経後の中高年成人女性においてはやせ体型、及び普通体型の場合、腸管からのCa吸収の遺伝的影響を強く受けるが、隠れ肥満や肥満のもの、つまり体脂肪率の高い中高年成人女性では、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。また、閉経後女性の正常体重肥満群、及び肥満者にとり、年間5kg程度の緩やかな体重減少であったも、骨密度の減少を引き起こすことが示唆された。

今後の展望として、正常体重肥満群の中高年成人女性では活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。

また、本研究では栄養素摂取状況のうち大豆製品の摂取量で骨密度に有意な差は認められなかった。その理由として、大豆イソフラボンのうちダイゼインは腸内細菌によりエストロゲン様作用が数倍強いエクオールあるいは作用が弱いO-DMAに変換されることが明らかとなった。そして、エクオールを作り

出す腸内細菌を持つ人は、日本人の約 50%、欧米人の約 30%であり、O-DMA では 80-90%である。よって、大豆及び大豆イソフラボンに対する応答の差異がエクオール産生能の有無で説明できるのではないかと推察され、今後はエクオール産生能の有無で分類し、有効性を検討することの必要性が示唆された。

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 1 件)

(1)Megumi Kubota, Hirotoshi Shimizu Soybean and soy foods, and Bone health. CLINICAL CALCIUM Vol 19 No.10(2010) 110-115 査読なし

[学会発表] (計 7 件)

(1) Tomioka kayoko, Kawakami Takayo, Megumi Kubota, et al Dihomo Linolenic acid level in plasma phospholipids of middle aged male with abdominal obesity and fatty liver.19th International congress of Nutrition Bangkok 2010.10.8.

(2) Megumi Kubota, Hirotoshi 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) 2010.6.29

(3)Megumi Kubota, Hirotoshi Shimizu Significance of calcium supplement for Anti-aging日本抗加齢医学会総会 (横浜) 2011.6.20

(4)久保田恵 清水洋利 地域中高年女性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 第9回日本栄養改善学会中国四国支部学術総会 (松江) 2012.7.7

(5) Megumi Kubota, Hirotoshi Shimizu Evaluation of the effects of body fat and leptin on changes in the bone density of female un

iversity students国際栄養士会議 2012 dney
Australia 2012.9.7

(6) Megui Kubota, , Investigation of The Eating habits of Male University Students by Use of The Point-of Sale Register System国際栄養士会議 2012 Sdney Australia 2012.9.7

(7) Kawakami Takayo, Megui Kubota, et al The impact of an interprofessional collaborative education on health and welfare student All Together Better Health conferences 6th 2012 .10.8

〔図書〕（計2件）

(1) 久保田恵、NEXT臨床栄養管理学各論、6章 歯・骨・筋肉の疾患と栄養管理、2010 ; p137-148

(2) 久保田恵 講談社、NEXT応用栄養学、12章成人期・更年期の栄養、2012 ; p113-121

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等
なし

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

なし