

令和 4 年 5 月 5 日現在

機関番号：32403

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17938

研究課題名（和文）若年女性における骨代謝関連遺伝子と生活習慣が骨量に及ぼす影響

研究課題名（英文）Effect of bone mass on the relationship between bone metabolism related genes and lifestyle in young Japanese women

研究代表者

坂本 友里（SAKAMOTO, YURI）

城西大学・薬学部・助教

研究者番号：60815281

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：最終的に被検者数は500名となった。5つのビタミンD受容体遺伝子多型のうち、Cdx2遺伝子型はカルシウム摂取量との相互作用により骨量に有意な差が認められた（Nutrient, 2020）。さらに、BMIで調整を行ってもBsmI、TaqI遺伝子型において骨量と遺伝子型に有意な差が認められ、BsmI、TaqI、Apal遺伝子型もカルシウム摂取量との相互作用により骨量に有意な差が認められた（BMC Women's Health, 2021）。本研究により、ビタミンD受容体の遺伝子型はカルシウム摂取量と相互作用を示し、若年女性の骨量に影響を与えることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症の重大なリスク要因である骨量の低値は、遺伝要因と生活習慣要因の影響を受けるが、遺伝要因として遺伝子内DNA塩基配列のわずかな違いである遺伝子多型が影響すると言われている。しかし、遺伝子多型の割合は人種によって異なるため、日本人における骨量と骨代謝関連遺伝子多型の関連性を明らかにすることが必要である。骨量は30歳頃まで増大し続けるため、20代前半で自身の骨量を理解することは骨量の増加の最後の機会であり、栄養や運動といった生活習慣を含め自分自身の今後の健康管理に役立てることができる。骨粗鬆症の一次予防をはじめとする健康の維持増進への啓蒙に繋がることから、学術的、社会的意義が高いと考える。

研究成果の概要（英文）：Eventually, the number of subjects reached 500. Of the five vitamin D receptor gene polymorphisms, the Cdx2 genotype was found to have a significant difference between dietary calcium intake and bone mass (Nutrient, 2020). Furthermore, bone mass was significantly different among the BsmI and TaqI genotypes after adjusting for body mass index (BMI). The BsmI, TaqI and Apal genotypes showed significant differences in bone mass between the calcium-intake groups (BMC Women's Health, 2021). These findings revealed that the genotype of vitamin D receptors interacts with calcium intake and affects bone mass in young women.

研究分野：食品科学

キーワード：骨密度 一塩基多型 SNP ビタミンD受容体 若年女性 カルシウム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

平成 27 年度国民健康・栄養調査によると、20 歳代の女性のやせの割合は 22.3%であり、ここ 10 年もの間、横ばい状態が続いている。日本は先進国の中でも、特に若年女子のやせの割合が多いことが知られている。女性の骨量は最大骨量の 90%が 18 歳までに得られることから、若年期の痩せは最大骨量の低値を招き、将来骨粗鬆症のリスクが高くなると考えられる。

骨粗鬆症の重大なリスク要因である骨量の低値は、遺伝要因と生活習慣要因の影響を受けると言われている。これまで我々の研究グループは、若年女性(20~24 歳)の骨量に及ぼす生活習慣の影響について明らかにしてきた。生活習慣要因の中でも運動習慣および栄養素摂取量との関連性について着目したところ、思春期における高強度な運動、および継続的な運動習慣が骨量を高めることが明らかとなった(Tachi, Sakamoto et al. *J Hard Tissue Biol.* 2017)。

さらに、骨量は遺伝要因として遺伝子内 DNA 塩基配列のわずかな違いである「遺伝子多型」が影響するとされている。骨代謝関連遺伝子の中で最も代表的なビタミン D 受容体は、遺伝子多型が多数存在する。その中でも *Taq* 多型、*Bsm* 多型が閉経期の女性において骨量との関連性が強く見られている。しかし、遺伝子多型の割合は人種によって異なるため、日本人における骨量と骨代謝関連遺伝子多型の関連性を明らかにすることが必要である。さらに、これら要因との交互作用が明らかとなれば、骨粗鬆症の一次予防に繋がる行動変容への支援として遺伝子診断の応用展開の可能性が期待される。

2. 研究の目的

本研究では遺伝要因として遺伝子内 DNA 塩基配列のわずかな違いである遺伝子多型に着目し、若年女性(20~24 歳)の骨量と遺伝子多型及び生活習慣要因の関係を明らかにすることを目的とした。これを基に遺伝解析情報を骨量の増強・骨量の減少予防に繋がる行動変容への支援に活用し、個々に望ましい生活習慣へ導くオーダーメイド栄養指導へと展開させるための基盤づくりを目指す。

本研究の具体的な目的として、以下の 2 項目とした。

- 1) 若年女性の骨量とビタミン D 受容体遺伝子多型との関連性を明らかにする。
- 2) 骨量に対するビタミン D 受容体遺伝子多型と栄養素摂取量との交互作用を明らかにする。

3. 研究の方法

1) 若年女性の骨量とビタミン D 受容体遺伝子多型との関連性を明らかにする
遺伝子型による骨量の差を年齢と体格指数 (Body mass index, BMI) を調整して解析した。

骨量の測定

定量的超音波骨評価装置 (日立アロカ株式会社 AOS-100SA) を使用して右足踵骨で測定した。一般的に骨の弾性や強度に関連するしなやかさを含めた骨強度の指標である音響的骨評価値 (osteosono assessment index, OSI) を算出し、本研究では OSI を骨量に相当する指標として用いた。

ビタミン D 受容体遺伝子多型の解析

ビタミン D 受容体遺伝子多型を解析するための DNA は、被験者の唾液から採取し、DNA 抽出キットを用いて抽出した。遺伝子多型検出用リアルタイム PCR プライマー・プローブを自ら設計し、遺伝子多型解析を行った。

これらの検討から、ビタミン D 受容体遺伝子多型による骨量への影響を明らかにした。

2) 骨量に対するビタミン D 受容体遺伝子多型と栄養素摂取量との相互作用を明らかにする

ビタミン D 受容体遺伝子多型、及び栄養素摂取量による骨量の差を年齢と BMI を調整して解析した。また、骨量に影響を及ぼす要因は複数存在することから、骨量を従属変数、年齢、BMI、ビタミン D 受容体遺伝子多型および栄養素摂取量を独立変数として重回帰分析を行った。

食物摂取頻度調査法による現在の栄養素摂取量

現在の栄養素摂取量は一定数の食品の摂取頻度を質問紙により回答する食物摂取頻度調査法を使用して算出した。栄養素は骨量に影響を及ぼすとされているカルシウム、マグネシウム、リン、ビタミン D、ビタミン K に着目し、一日当たりの摂取量を算出した。

質問紙による調査

質問紙により、身長、体重、及び小学校・中学校・高校・大学における運動習慣を調査した。

これらの検討から、骨量に影響を及ぼす生活習慣要因を明らかにした。

4. 研究成果

若年女性 (20~24 歳) 500 人を対象に骨量に及ぼすビタミン D 受容体遺伝子多型 (Cdx2) と運動習慣の関連を明らかにした。Cdx2 多型群間、及びカルシウム摂取群間において骨量に有意な差は認められなかった。一方、GG 遺伝子型は、カルシウム摂取量の違いが骨量に有意差を示した。これらの結果は BMI で調整した場合も変化は認められなかった (Oono F, Sakamoto Y et al. *Nutrient*, 2020)。

さらに、若年女性 (20~24 歳) 499 人を対象に骨量に及ぼすビタミン D 受容体遺伝子多型 (Bsm1、Taq1、Apa1、及び Fok1) の関連を明らかにした。その結果、BMI を調整した後の Bsm1・Taq1 遺伝子型間で骨量に有意差が認められた。さらに、Bsm1AA と Apa1GT の遺伝子型は、BMI で調整した後もカルシウム摂取群間で骨量に有意差を示し、低カルシウム摂取群では骨量が低値、高カルシウム摂取群では骨量が高値を示した (Sakamoto Y et al. *BMC Women's Health*, 2021)。

本研究により、ビタミン D 受容体の遺伝子型はカルシウム摂取量と相互作用を示し、若年女性の骨量に影響を与えることが明らかとなった。これらの知見は、若年日本人女性で、骨量減少を防ぐための論理的アプローチの開発に役立つ可能性があると考えます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 Sakamoto Yuri, Oono Fumi, Iida Kaoruko, Wang Pao-Li, Tachi Yoichi | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms (BsmI, TaqI, ApaI, and FokI) and calcium intake on bone mass in young Japanese women | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 BMC Women's Health | 6. 最初と最後の頁 76 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12905-021-01222-7 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Oono Fumi, Sakamoto Yuri, Tachi Yoichi, Mabashi-Asazuma Hideaki, Iida Kaoruko | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Effect of Cdx2 Polymorphism on the Relationship between Dietary Calcium Intake and Peak Bone Mass in Young Japanese Women | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 191 ~ 191 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu12010191 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 大野富美、坂本友里、田地陽一、飯田薫子 |
| 2. 発表標題 日本人若年女性においてビタミンD受容体の遺伝子型とカルシウム摂取量が最大骨量に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuri Sakamoto, Fumi Oono, Yoichi Tachi, Kaoruko Iida |
| 2. 発表標題 The Effect of Vitamin D Receptor Polymorphisms on Peak Bone Mass in Young Japanese Women. |
| 3. 学会等名 Asian Congress of Nutrition 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Fumi Oono, Yuri Sakamoto, Yoichi Tachi, Kaoruko Iida |
| 2. 発表標題 The Interaction between Cdx2 Polymorphism of Vitamin D Receptor and Calcium Intake on Peak Bone Mass in Young Japanese Women. |
| 3. 学会等名 Asian Congress of Nutrition 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 坂本 友里 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 北隆館 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 ビタミンD受容体遺伝子多型が骨量に及ぼす影響 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|-----------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 田地 陽一 (Tachi Yoichi) | | |
| 研究協力者 | 飯田 薫子 (Iida Kaoruko) | | |
| 研究協力者 | 大野 富美 (Oono Fumi) | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|