

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：33905

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K19993

研究課題名(和文) 女性アスリートの疲労骨折予防に対するMTHFRのSNPおよび血漿Hcy濃度の関与

研究課題名(英文) SNP in the MTHFR and plasma Hcy level are involved in the prevention of stress fracture in female athletes

研究代表者

峰松 明也子 (Minematsu, Ayako)

金城学院大学・生活環境学部・助教

研究者番号：40712998

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：MTHFRという酵素の遺伝子変異は骨強度に対して、骨密度とは異なる影響を有していることが示唆された。さらに、遺伝子変異を有するものは血漿ペントシジン濃度が高く、疲労骨折経験を有するという有意な傾向が得られた。そして、血漿ペントシジン濃度は血漿ホモシステイン濃度と有意に強い正の相関がみられた。このペントシジンおよびホモシステインは、骨密度とは独立した骨折の危険因子として報告されている。

疲労骨折のリスクが非常に高い女性長距離陸上選手における予防・リスク評価には、骨密度測定だけでなく、MTHFRの遺伝子変異を判定することも重要である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疲労骨折の予測手段として、従来はDEXA法による骨密度測定が主である。しかし、骨密度において骨折リスクを判別する閾値は存在しない。また、骨強度は、骨密度とそれ以外の因子である骨質によっても規定されることが報告されている。そのため、骨密度測定のみでのリスク判定は困難である。

本研究は、女性アスリートだけでなく「やせ」意識が高まる若年女性、また、脆弱性骨折のリスクが高まる高齢者の予防スクリーニングにも活用できる可能性がある。また、遺伝子変異の判定には唾液の採取のみで実施でき、侵襲性が低いことも利点である。

研究成果の概要(英文)：Genetic mutation in the enzyme MTHFR suggested that it has a different effect on bone strength than on bone mineral density. In addition, there was a significant tendency for those with the genetic mutation to have higher plasma pentosidine levels and to have experienced stress fractures. And, plasma pentosidine levels showed a significantly strong positive correlation with plasma homocysteine levels. Pentosidine and homocysteine have been reported as risk factors for fracture independent of bone mineral density.

It was suggested that not only bone mineral density measurement but also determination of genetic mutation of MTHFR may be important for prevention and risk assessment in female long-distance runner athletes are at very high risk of stress fracture.

研究分野：骨質劣化(特に、MTHFRのSNPおよびホモシステイン)に着目した疲労骨折、脆弱性骨折の判定と予防

キーワード：疲労骨折 選手 Homocysteine メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR) 一塩基多型 女性長距離陸上選手

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

日常的な運動は心身へのメリットが多くそのリスクを上回るとされ、女性の身体活動やスポーツの実施が奨励されている。しかし、女性アスリート、特に“やせ”が強調されうる持久性、審美性競技に従事するアスリートでは疲労骨折のリスクが高い。特に、女性長距離陸上選手は、疲労骨折の頻度が高く、また、繰り返し骨折を生じてしまうことが報告されている。

骨強度は骨密度とそれ以外の因子である骨質に依存している。近年、疲労骨折リスクの増大は、“骨密度の低下”だけでは説明できず、それ以外の骨強度を規定する因子として“骨質（骨のしなやかさ）の劣化”が指摘されている（図1）。そのため、骨折リスクの評価には、骨密度のみならず骨質の評価も必要である。この骨質を規定する因子としてコラーゲン架橋が挙げられ、コラーゲン架橋の劣化を招く物質としてホモシステインが報告されている。ホモシステインは、メチオニン代謝に関わるアミノ酸であり、血中濃度が高い状態は骨粗鬆症との関連が指摘されている。骨粗鬆症と同様に、血中濃度が高いことは、骨質劣化を招き疲労骨折を生じてしまう。このホモシステイン濃度の調節には、代謝に関与するメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（**MTHFR**）の役割が重要である。この**MTHFR**をコードする遺伝子は変異を有する可能性があり、変異があることによって活性が低下してしまう。その活性によってホモシステイン濃度も強く影響を受けるため、**MTHFR**の遺伝子変異は血中ホモシステイン濃度の強力な決定因子であると言える。

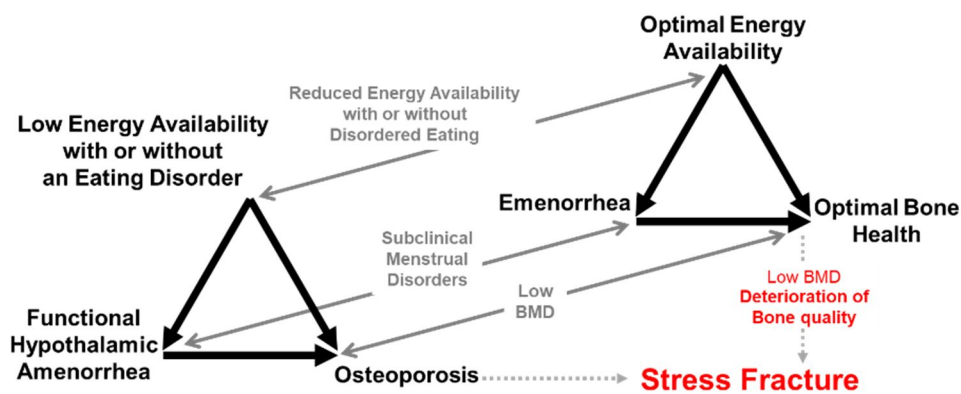


図1. 女性アスリートの三主徴と疲労骨折の関連

2. 研究の目的

女性アスリート（特に、女性長距離陸上選手）における疲労骨折のうち、骨質劣化に着目した有効な予防法の構築を目指す。疲労骨折予防の第1段階として、**MTHFR** 遺伝子変異という個人の先天的な因子の重要性を確認するため骨質劣化の要因となる血中ホモシステイン濃度を含めた既知の疲労骨折関連因子を調査する（図2）。その後、過去の疲労骨折歴をもとに各因子の関連を調査することを目的とした。さらには、食事および運動の影響を把握するため、“安静時”および“運動負荷時”の血中ホモシステイン濃度を調査する。また、疲労骨折の予防マーカーとして危険性が高まる血中ホモシステイン濃度の基準値を検討する。これらの検討を行うことで、女性アスリートの疲労骨折予防の方法として個人の遺伝子型に対応したテーラーメイド栄養指導の実現を目指す。

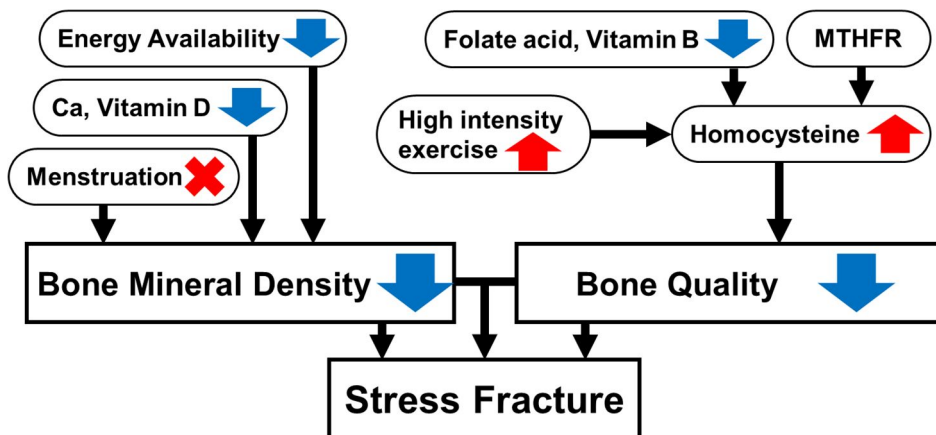


図2. 様々な因子と疲労骨折の関連

3. 研究の方法

個人の遺伝子変異に対応したテーラーメイド栄養指導を用いた女性アスリートの疲労骨折予防法の確立を目指している。そこで、**MTHFR** 遺伝子変異という個人の先天的な因子の重要性を確認するため骨質劣化の要因となる血中ホモシステイン濃度を含めた既知の疲労骨折関連因子を調査する。その後、過去の疲労骨折歴をもとに各因子の関連を調査する。

同意をいただいた対象者の唾液から **DNA** を抽出し、**PCR-RFLP** 法によって **MTHFR** 遺伝子変異の有無を判定する。既知の様々な疲労骨折関連因子を調査する。年齢、競技歴、月間走行距離、過去の疲労骨折経験、月経の有無、サプリメントの使用については調査票を用いる。食事調査には **BDHQ-L** を用いる。身長体重、**BMD** の身体計測には体組成計を用いる。各部位の骨密度および **YAM** は **DXA** 法によって測定する。血液検査では、血中ホモシステイン濃度、ビタミンD、B群および葉酸濃度を測定する。調査が完了した後、過去の疲労骨折歴をもとに各因子の関連を調査した。

4. 研究成果

本研究は、疲労骨折のリスクが高い女性長距離陸上選手における骨折のうち、骨質劣化に着目した有効な予防法の構築を目指すものである。骨強度および疲労骨折の関連因子を包括的に調査し、その中でも先天的な因子であるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (**MTHFR**) の遺伝子変異がスクリーニング項目として有効であるかを調査した。

その結果、**MTHFR** の遺伝子変異は骨強度に対して、骨密度とは異なる影響を有していることが示唆された。さらに遺伝子変異を有するものは、血漿ペントシジン濃度が高く、疲労骨折経験を有するという有意な傾向が得られた。さらに血漿ペントシジン濃度は、血漿ホモシステイン濃度と有意に強い正の相関がみられた。このペントシジンおよびホモシステインは、骨密度とは独立した骨折の危険因子として報告されている。

疲労骨折の予測手段として、従来は **DXA** 法による骨密度測定が主である。しかし、骨密度において骨折リスクを判別する閾値は存在しない。また、骨強度は、骨密度とそれ以外の因子である骨質によっても規定されることが報告されている。そのため、骨密度測定のみでのリスク判定は非常に困難である。

女性アスリート(特に、長距離陸上選手)は、疲労骨折を生じるリスクおよびその頻度が非常に高いため、重要な調査ターゲットである。その女性長距離陸上選手における疲労骨折予防のためのスクリーニングとして、従来の骨密度測定のみではなく **MTHFR** の遺伝子変異を判定することも有効であることが示唆された(図3)。

本研究は、女性アスリートだけでなく「やせ」意識が高まる若年女性、また、脆弱性骨折のリスクが高まる高齢者の予防スクリーニングにも活用できる可能性がある。

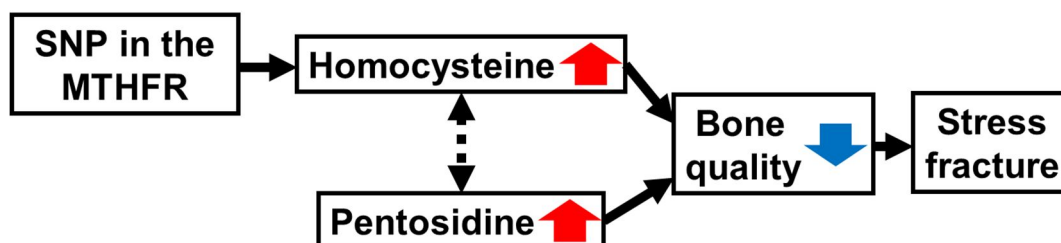


図3. **MTHFR** 遺伝子変異から疲労骨折にいたる流れ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 芹澤奈保、山崎倫生、太田昌子、矢野友啓
2. 発表標題 ビタミンEおよびB2の併用摂取はヒト血中ホモシステイン濃度を低下させる
3. 学会等名 第31回ビタミンE研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎倫生、芹澤奈保、太田昌子、矢野友啓
2. 発表標題 一過性有酸素運動における血漿 および -トコフェロールの変動
3. 学会等名 第31回ビタミンE研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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	芹澤 奈保 (Serizawa Naho)		
研究協力者	山崎 倫生 (Yamazaki Tomoki)		

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
---------	---------