

《自主研究》

若年女性の骨量に影響を及ぼす遺伝子多型と生活習慣の関連

新井由里香* 田地陽一*

Relationship between Gene Polymorphisms and Lifestyles that Effects Bone Mass in Young Women

Yurika ARAI, and Yoichi TACHI

1. 緒 言

骨量は20~30歳ごろにピークを迎え、その後は減少するとされており、骨粗鬆症を防ぐためには、若年期に骨量を高めておくことが重要である。骨量は、3/4が遺伝的要因の影響を受けているとされており¹⁾、ビタミンD受容体やカルシトニン受容体、エストロゲン受容体などの遺伝子多型との関連が報告されている²⁾。また、骨量は栄養素摂取量や身体活動などの生活習慣と関連しているとされている^{1,3)}。

骨量、遺伝子多型及び食品・栄養素摂取量の関連では、ビタミンD受容体遺伝子プロモーター(VDRp)の多型を調べた報告がある。VDRpである-1012遺伝子座の多型は、AG及びGG遺伝子型で腰椎の骨密度が、牛乳摂取量260 mL/日以下の群と比較して、260 mL/日以上で高かったとされている⁴⁾。また、近年日本人若年女性において、VDRpの一つであるCdx2遺伝子は、カルシウム(Ca)摂取量250 mg/1,000 kcal以上の群では、GG遺伝子型で、250 mg/1,000 kcal未満の群と比較して、踵骨の骨量が高かったということが報告されている⁵⁾。

本研究では、最大骨量獲得時期である若年女性を対象に、骨代謝に関連するカルシトニン受容体の遺伝子多型に着目し、遺伝子多型と骨量、生活習慣との関連を調べた。

2. 方 法

1) 対象者

対象者は、東京家政大学に通う20~24歳の女性とし、2021年4月から2021年12月に実施した。実施に際し、口頭及び文書で研究の説明を行い、同意の得られた33名のうち、欠損データを除いた28名を分析対象とした。本研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

2) 遺伝子多型の分析

ゲノムDNAは、被検者の唾液より、DNA採取キット

Oragene®・DISCOVER (DNA Genotek Inc.)を用いて抽出した。ゲノムDNAのカルシトニン受容体遺伝子多型(rs2299247)は、100 ng/μL以下に調製したDNA 1 μL、TaqMan™ SNP Genotyping Assay, human (Applied Biosystems Inc.) 0.25 μL、TaqPath™ ProAmp™ Master Mix (Applied Biosystems Inc.) 5 μL、超純水3.75 μLを混合し、Thermal Cycler Dice® Real Time System (タカラバイオ)を用いて、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により分析した。

3) 骨量の評価

骨量は、超音波骨評価装置AOS-100SA(日立製作所)を使用して、右踵骨部の音響的骨評価値(OSI)を計測した。OSIは超音波速度(SOS)と透過指標(TI)から次式により算出された骨強度を評価する指標である。

$$OSI=TI \times SOS^2$$

4) 生活習慣調査

生活習慣の調査は、習慣的な栄養素摂取量と運動習慣について行った。

栄養素摂取量の調査には、エクセル栄養君食物摂取頻度調査FFQgVer.6を用いた。運動習慣は、質問紙調査票により中学生及び高校生時の1週間あたりの運動時間を質問した。

5) 統計解析

統計解析は、SPSS Statistics 23.0 (IBM)を使用した。結果は、平均±標準偏差で示した。カルシトニン受容体遺伝子(rs2299247)多型によるOSI、年齢、身長、体重、BMI、中学生及び高校生時の運動時間、Ca摂取量は、一元配置分散分析(ANOVA)を行った。また、Ca摂取量(mg/日)により、中央値で2群に分け、高摂取群と低摂取群とした。

Ca高・低摂取群の対象者のOSI、年齢、身長、体重、BMI、中学生及び高校生時の運動時間の平均の差の検定はt検定を行った。カルシトニン受容体遺伝子多型のCa

*1 東京家政大学 (Tokyo Kosei University)

摂取量の違いによる骨量 (OSI) の比較では、共変量を設定しない「調整なし」と共変量を設定した「調整あり」について共分散分析 (ANCOVA) を行った。共変量は BMI と中学生及び高校生時の1週間あたりの運動時間とした。

3. 結果及び考察

解析対象者の平均年齢は 20.5±0.8 歳、身長は 157.9±5.4 cm、体重は 50.9±5.8 kg、BMI は 20.4±1.8 kg/m²、OSI は 2.639±0.241 であった。また、習慣的な Ca 摂取量は 482.0±123.6 mg/日、中学生時の運動時間は 14.7±10.7 時間/週、高校生時の運動時間は 11.8±12.9 時間/週であった。カルシトニン受容体遺伝子多型 (rs2299247) の頻度は GG、GT、TT がそれぞれ 6 (21.4)、15 (53.6)、7 (25.0) 名 (%) であった。OSI は、それぞれ 2.626±0.225、2.595±0.186、2.746±0.348 であり、有意差はなかった ($p=0.403$)。また、年齢、身長、体重、BMI、中学生及び高校生時の運動時間、Ca 摂取量にも差は認められなかった。

本研究では、生活習慣との関連においては Ca 摂取量に着目して、Ca 摂取量の違いが、同じ多型の骨量に影響を与えるかどうかを調べた。Ca 摂取量により高摂取群と低摂取群に分けた対象者の特徴を表 1 に示す。Ca 高・低摂取群の 2 群間では、年齢や身長、体重、BMI、OSI、中学生及び高校生時の運動時間に有意差は認められなかった。次に、同一のカルシトニン受容体遺伝子多型における Ca

表 1 Ca 高・低摂取群の対象者の特徴

	Ca高摂取群	Ca低摂取群	p値
n数	14	14	-
Ca摂取量 (mg/日)	579.2±59.6	384.7±88.4	-
年齢 (歳)	20.4± 0.2	20.6± 0.3	0.377
身長 (cm)	157.3± 6.0	158.5± 4.9	0.568
体重 (kg)	50.2± 6.4	51.6± 5.3	0.532
BMI (kg/m ²)	20.3± 1.9	20.5± 1.7	0.698
OSI	2.702± 0.259	2.577± 0.214	0.172
中学生時の運動時間 (時間/週)	13.7± 9.6	15.8±12.0	0.612
高校生時の運動時間 (時間/週)	13.4±12.5	10.2±13.6	0.521

対象者の特徴の結果は平均±標準偏差を示した。p 値は t 検定を行った結果を示した。

表 2 カルシトニン受容体遺伝子多型 (rs2299247) の Ca 摂取量の違いによる骨量の比較

	Ca	n数	OSI	p値	
				調整なし	調整あり
GG	高摂取群	3	2.741±0.226	0.249	0.705
	低摂取群	3	2.511±0.191		
GT	高摂取群	7	2.696±0.151	0.043	0.053
	低摂取群	8	2.507±0.174		
TT	高摂取群	4	2.684±0.457	0.631	0.770
	低摂取群	3	2.829±0.181		

OSI は平均±標準偏差を示した。p 値は共分散分析 (ANCOVA) を行った結果を示した。「調整なし」は共変量を設定しなかった結果、「調整あり」は BMI と中学生及び高校生時の運動量を共変量とした結果を示した。

摂取量が OSI に与える影響について調べた (表 2)。その結果、GT では Ca 低摂取群と比較して高摂取群で OSI が高かった。骨量に影響を与える要因として BMI や運動習慣が報告されている^{3,6)}。そのため、BMI と中学生及び高校生時の運動時間を共変量として共分散分析を行った。その結果、OSI は Ca 高摂取群で高い傾向が見られた。GG や TT では Ca 高・低摂取群間で OSI に差は認められなかったが、GT では Ca 高摂取群で OSI が高い傾向を示したことから、同じ遺伝子型であっても Ca 摂取量により、骨量に影響を及ぼす可能性が示唆された。

本研究では、研究対象者数が少なかつたため、骨量の結果に影響を与えた可能性が考えられる。研究対象者を増やして、遺伝子多型の骨量に与える影響および運動習慣や食品・栄養素摂取量との関連を明らかにする必要があると考える。また、カルシトニン受容体遺伝子における他の多型や、エストロゲン受容体やパラトルモン受容体などの骨代謝に関連する遺伝子多型との関連について調べる必要がある。

文 献

- 1) Heaney PR, Abrams S, Hughes DB, Looker A, Marcus R, Matkovic V and Weaver C.: Peak Bone Mass. *Osteoporos Int* 11, 985-1009 (2000).
- 2) Li FW, Hou XS, Yu B, Li MM, Ferec C and Chen MJ.: Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum Genet* 127, 249-285 (2010).
- 3) Tachi Y, Sakamoto Y, Koike A, Fukatsu SK, Iida K, Kita T and Wang LP.: Impact of exercise and nutrition on bone mass. *J Hard Tissue Biol* 26, 381-385 (2017).
- 4) Esterle L, Jehan F, Sabatier PJ and Garabedian M.: Higher milk requirements for bone mineral accrual in adolescent girls bearing specific caucasian genotypes in the VDR promoter. *J Bone Miner Res* 24, 1389-1397 (2009).
- 5) Oono F, Sakamoto Y, Yoichi Tachi, Asazuma MH and Iida K: Effect of Cdx2 polymorphism on the relationship between dietary calcium intake and peak bone mass in young Japanese women. *Nutrients* 12 (2020). <https://doi.org/10.3390/nu12010191>
- 6) Lloyd TJ, Alley ED, Hawkes GW, Hochberg CM, Waldstein RS and Orwig LD.: Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch Osteoporos* 9, 175 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11657-014-0175-2>