

# 乳製品によるカルシウム摂取と骨代謝反応における骨密度 関連遺伝子の関与に関する研究

山梨医科大学保健学Ⅱ講座 助教授 山 縣 然太郎

## 1. 研究目的

これまで骨粗鬆症の疫学研究は多くあり、年齢や閉経のほか栄養や運動などの生活習慣との関連について報告されているがその結果は必ずしも一致していない。ひとつには栄養調査など生活習慣の正確な把握が困難であることに起因しているのかも知れない。一方で、個体の環境要因に対する感受性(個体差・遺伝要因)が存在し、それがバイアスになっていたことも一因と考えられる。また、我々のこれまでの調査によると日本人のカルシウム摂取量を左右するものは牛乳、乳製品であり、カルシウム総摂取量と骨密度は必ずしも正の相関を持たないが、牛乳、乳製品の摂取量と骨密度は正の相関があるとの知見を得ている。これは、カルシウムをどんな食品群で取るのが骨代謝に有効に働くかということを示唆している。そこで、本研究では牛乳、乳製品を含む栄養摂取と運動が骨代謝に及ぼす影響に対する個体差に着目し、遺伝要因と環境要因の相互作用を分子遺伝学的手法を用いて解明することを目的とする。

本対象は地域に住む健康な女性を対象にしており、研究結果はそのまま住民に還元できると同時に骨粗鬆症の予防の立場から対象としてもっとも相応しいと思われる。本研究は生活習慣と骨密度の関連に存在すると思われる個々の反応性の違いの概念を解析するものであり、遺伝要因と環境要因を独立でなくその相互作用の点からの分析は独創的である。また、本研究は遺伝要因の解明に家族歴や双生児研究等の手法を用いるのではなく、遺伝子多型に基づく分子遺伝学的方法を用いる。本研究で骨密度と生活習慣(とくに栄養、運動)に対する遺伝子の影響が明らかになることにより、個人差を前提とし、それをカバーするための骨粗鬆症予防の生活指導方法の道が開かれるにとどまらず、新たな治療法の開発も期待される。

## 2. 研究結果の総括

### 1. 結 論

本研究は骨密度の遺伝要因を明らかにし、環境要因との交互作用を明らかにし、骨粗鬆症の予防に寄与することを目的とした研究である。遺伝要因としてビタミンD受容体遺伝子、エストロゲン受容体遺伝子、オステオカルシン遺伝子が関与している可能性を示唆し、更に、ビタミンD受容体遺伝子多型は牛乳摂取などのカルシウム摂取と交互作用があることが示唆された。しかし、個々の遺伝子の骨密度に与える影響は最も大きいビタミンD受容体遺伝子で4%と年齢の25%、閉経の13%に比べる

と小さい。一方で、牛乳摂取量は骨密度に対する寄与率が12%と大きく、骨粗鬆症の予防にとって、生活習慣が大切であることがあらためて示唆された。

## 2. 研究結果の概要

### (1) 骨密度に対する牛乳摂取量とビタミンD受容体遺伝子多型との関連

結論：ビタミンD受容体遺伝子型の内、bb型の人他他の遺伝子型に比べて、牛乳などカルシウムを多く含む食品の摂取に対して、骨密度を上げる反応が高かった。これは、ビタミンD受容体遺伝子がカルシウム摂取と骨密度との関係になんらかの関与をしていることを示唆するものである。

### (2) エストロゲン受容体遺伝子多型と骨密度との関連

結論：エストロゲン受容体遺伝子多型はPvuII、XbaIともに、単独でも骨密度と弱い関連があった。また、PvuII、XbaI遺伝子多型は強い連鎖をしており、そのハプロタイプXXPP型(ともに制限酵素部位を持たない対立遺伝子)は他のハプロタイプに比べて骨密度が高かった。

### (3) 骨密度に対する牛乳摂取量とエストロゲン受容体遺伝子多型との関連

結論：エストロゲン受容体遺伝子型の内、ハプロタイプXXPP型の人他他の遺伝子型に比べて骨密度が高かった。しかし、牛乳などカルシウムを多く含む食品の摂取に対しては、骨密度との関連は見いだせなかった。

### (4) オステオカルシン遺伝子多型と骨密度との関連

結論：オステオカルシン遺伝子における制限酵素多型を検討した。この多型はHindIIIによる制限酵素多型で未だ報告のないものである。遺伝子型により骨密度に違いが認められた。また、生活習慣との関連も明らかになった。

### (5) 骨密度関連遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響力の強さの検討

結論：単相関係数と重回帰分析の標準偏回帰係数から求められる寄与率を検討した結果、今回取り上げた遺伝子の骨密度に対する寄与率は数%程度であり、年齢、閉経などの影響や牛乳摂取などの影響が大きいことが明らかとなった。

## 3. 骨密度に対する牛乳摂取量とビタミンD受容体遺伝子多型との関連

### 【研究方法】

対象は山梨県在住の健康な女性108名。骨密度はDXA法(Hologic QDR-1000/W)を用いて、第2腰椎から第4腰椎を約1年の間隔をおいて測定した。骨密度測定時に生活習慣、産婦人科に関する質問、主観的健康度に関する質問、運動歴に関する質問、運動適性テストおよび食品摂取調査を実施した。VDR遺伝子多型はVDR遺伝子のIntron8に存在する制限酵素BsmIによる制限酵素断片長多型(RFLP)を解析した。骨密度は年齢による補正のため年齢階級ごとに平均値を0、標準偏差を1としたZ Scoreを算

出して用いた。

## 【結果と考察】

### 1. VDR遺伝子多型：

VDRの遺伝子型はPCR産物が制限酵素BsmIで切断される対立遺伝子(allele b)、切断されない対立遺伝子(allele B)の2種類が観察され、遺伝子型の頻度はbbが59名(0.546)、Bbが42名(0.389)、BBが7名(0.065)であり、白人に比べallele Bが少なく人種差を認めた。

### 2. VDR遺伝子多型と骨密度、骨密度変化率：

ANOVA分析により1992年、1993年ともに骨密度はVDR遺伝子多型と有意な関係を示した。両測定ともに対立遺伝子Bのホモ接合体の骨密度が対立遺伝子bのホモ接合体の骨密度より低く、ヘテロ接合体はその中間の値であった。骨密度変化率はBB、Bb、bbの順に減少率が大きく、有意差を認めた(図3-1、図3-2)。

### 3. 骨密度、骨密度変化率に対する重回帰分析：

身体所見、生活習慣、栄養、運動に関する項目のうち、骨密度と相関係数が有意に高かった変数は年齢、VDR遺伝子型、食品群摂取頻度得点、身長、体重、閉経の有無、閉経後年数であり、これらの変数を独立変数、骨密度を従属変数とする重回帰分析の最適のモデルによる重回帰方程式は次のようになった。骨密度 $=0.685-0.014\times(\text{閉経後年数})+0.104\times(\text{VDR遺伝子allele bの数})+0.023\times(\text{食品群摂取頻度得点})$ 。骨密度変化率についての重回帰方程式は骨密度変化率 $=-3.864+1.621\times(\text{VDR遺伝子allele bの数})+0.101\times(\text{閉経後年数})$ となった。

### 4. VDR遺伝子多型別の食品群摂取頻度得点と骨密度：

各VDR遺伝子型における食品群頻度得点はBB、Bb、bbそれぞれ $8.0\pm 2.6$ 、 $9.0\pm 2.7$ 、 $8.8\pm 1.1$ と有為差は認められなかったが、図3-3に示すようにbb群においてのみ食品群摂取頻度得点と骨密度は正の相関を示した( $r=0.481$ 、 $n=42$ 、 $p=0.0013$ )。

## 【まとめ】

本研究においてVDR遺伝子多型が骨密度の遺伝子マーカーになることが示唆された。また、骨密度に閉経や食事に関連していることも確認された。さらに、VDR遺伝子多型により食事に対する骨代謝の反応が異なる可能性も示唆された。今後はこの遺伝子マーカーによる遺伝的高危険群に対してどのようなヘルスプロモーションを行っていくかが重要な課題であり、食事や運動など環境要因との関連から検討していく必要がある。

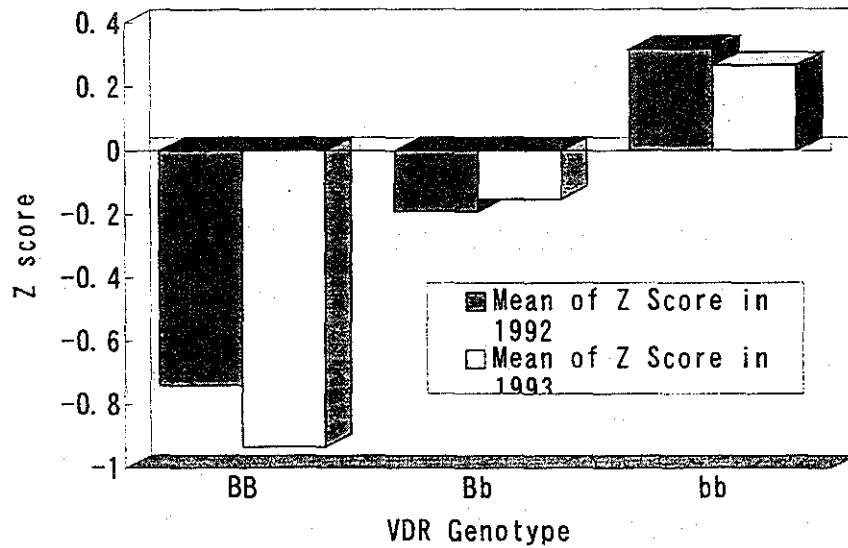


図3-1 ビタミンD受容体遺伝子多型と骨密度の関連

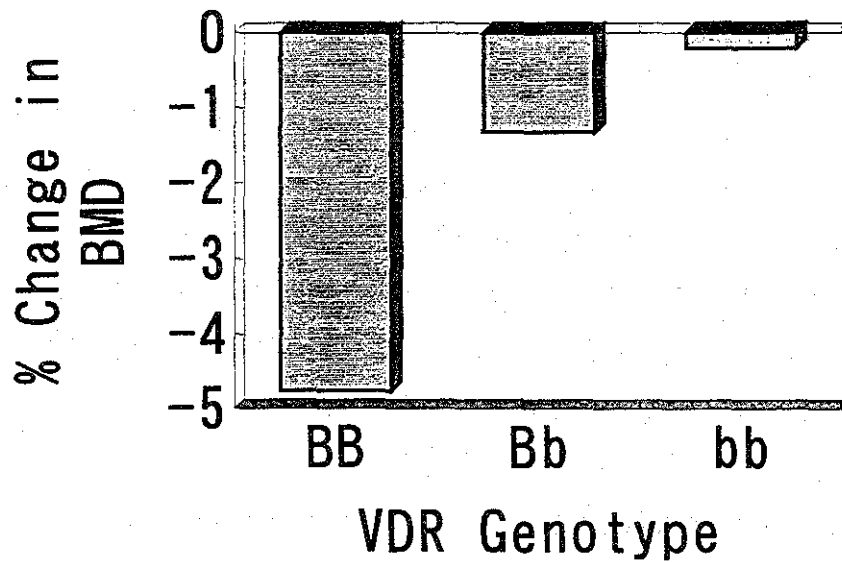


図3-2 ビタミンD受容体遺伝子多型と骨密度の経年的変化

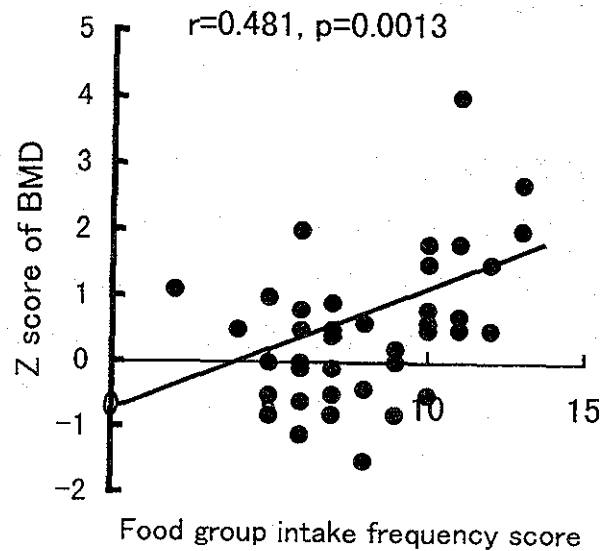


図3-3 The relationship between Z score of BMD and Food group intake frequency score in bb subjects

## 4. 骨密度とエストロゲン受容体遺伝子多型の関連

### 【はじめに】

高齢化社会における寝たきりの予防に骨粗鬆症が注目されている。骨粗鬆症の重要所見は骨密度の減少であり、骨密度減少のリスクファクターはすなわち骨粗鬆症のリスクファクターとなる。年齢や閉経の他、食事や運動など関連する因子が検討されているが、遺伝要因の存在も双生児研究や家系解析で明らかにされている。しかし、その実体は不明であった。最近、ビタミンD受容体遺伝子多型が骨密度と関連しているとの報告があり注目された。日本人においても我々の報告などでその関連性が支持されているが、否定的な報告もあり、メカニズムの解明が待たれるところである。一方で、骨密度は遺伝的にも多因子に決定されていると思われ、ビタミンD受容体遺伝子以外の候補遺伝子の検討も必要である。我々はコラーゲン遺伝子について関連なしとの報告をしている。本研究では閉経後の急激な骨密度減少に見られるように、骨代謝と密接な関連にあるエストロゲンについてその受容体遺伝子の遺伝子多型に注目し、検討した。

### 【対象と方法】

対象は某市在住の健康な女性106名であり、DXA法(Hologic QDR-1000/W)により第2腰椎から第4腰椎を約1年の間隔をおいて測定した。骨密度測定時に生活習慣、婦人科に関する質問、主観的健康度に関する質問、運動歴に関する質問、運動適正テストおよび食品摂取調査を実施した。エストロゲン受容体(ESR)遺伝子多型は対象者の末梢白血球から抽出したゲノムDNAを鋳型として、ESR遺伝子のイントロン1に存在するPvuIIおよびXbaI制限酵素断片長多型(RFLP)とエクソン1に存在するBstUI制限酵素断片長多型をPCR-RFLP法にて観察した。骨密度は年齢補正のため年齢階級ごとに平均値を0、標準偏差を1としたZ Scoreを算出して用いた。

### 【結果と考察】

#### 1. ESR遺伝子多型：

PvuIIおよびXbaIの制限酵素部位を有する対立遺伝子をそれぞれp、xとし、有さない対立遺伝子をP、Xとすると、その遺伝子型の頻度はPvuII遺伝子多型はPP、Pp、ppそれぞれ15.0%、52.3%、32.7%となり、XbaI遺伝子型はXX、Xx、xxそれぞれ2.8%、39.3%、57.9%となった。これから算出される各々の遺伝子頻度は白人の頻度とほとんど違いがなかった。BstUI遺伝子多型はこの対象では認められなかった。また、PvuIIとXbaI遺伝子多型は強く連鎖していた(表4-1)。

#### 2. ESR遺伝子多型と骨密度の関連：

表4-2のようにPvuII遺伝子多型は有意差はないもののPPの骨密度が高値で、Pp、ppの順に骨密度が低くなっていった。また、ビタミンD受容体遺伝子多型や体重、年齢などで調整した骨密度では有意にその関連を認めた(図4-1)。XbaIではXXが他の遺伝子型に比べて骨密度が高く、ANOVA

で有意差を示した(ビタミンD受容体遺伝子多型、体重、年齢での補正した骨密度との関連は図4-2)。さらに、ハプロタイプではPPXX型が他の遺伝子型に比べて有為に骨密度が高くなっていた(図4-3)。この遺伝子多型が骨密度と関連しているとの報告は他の日本人を対象とした研究でも報告されており、ビタミンD遺伝子多型とともに骨粗鬆症の危険因子の遺伝子マーカーとなりうることを示唆した。

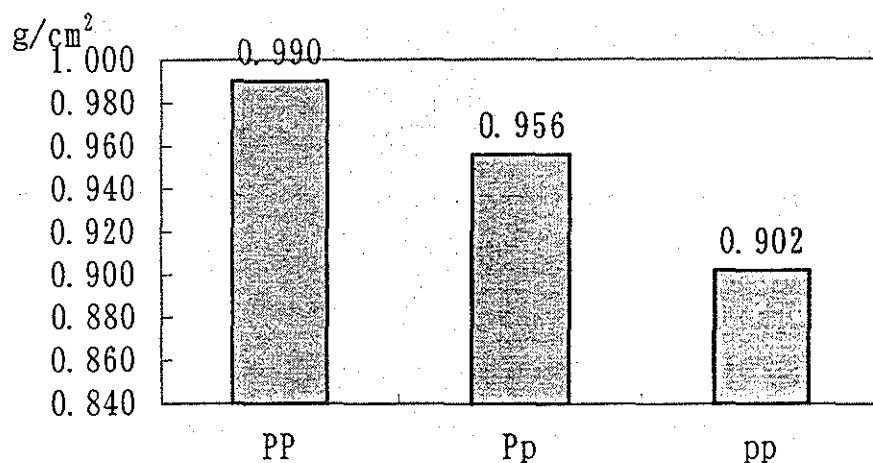
表4-1 Chi-square test for independence

|    | XX         | Xx          | xx          |              |
|----|------------|-------------|-------------|--------------|
| PP | 2 (66.7%)  | 8 (19.1%)   | 6 (9.7%)    | 16 (15.0%)   |
| Pp | 1 (33.3%)  | 30 (71.4%)  | 25 (40.3%)  | 56 (52.3%)   |
| pp | 0 (0.0%)   | 4 (9.5%)    | 31 (50.0%)  | 35 (32.7%)   |
|    | 3 (100.0%) | 42 (100.0%) | 62 (100.0%) | 107 (100.0%) |

Df=4,  $\chi^2=25.4$ ,  $p<0.0001$

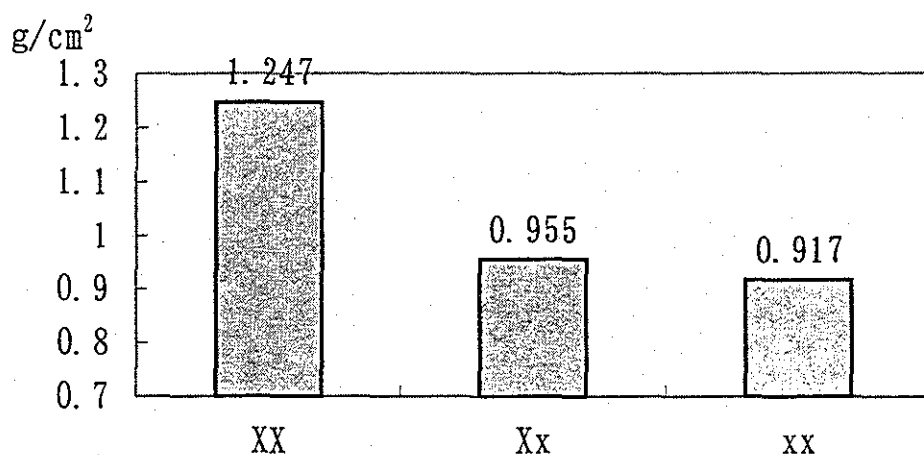
表4-2 エストロゲン受容体遺伝子多型と骨密度

| Genotype | Z score        | ANOVA    |
|----------|----------------|----------|
| PP       | 0.348 ± 1.078  | F=1.71   |
| Pp       | 0.057 ± 1.016  | p=0.186  |
| Pp       | -0.184 ± 0.856 |          |
| XX       | 1.086 ± 1.741  | F=8.38   |
| Xx       | -0.064 ± 0.937 | p=0.0004 |
| Xx       | -0.064 ± 0.858 |          |



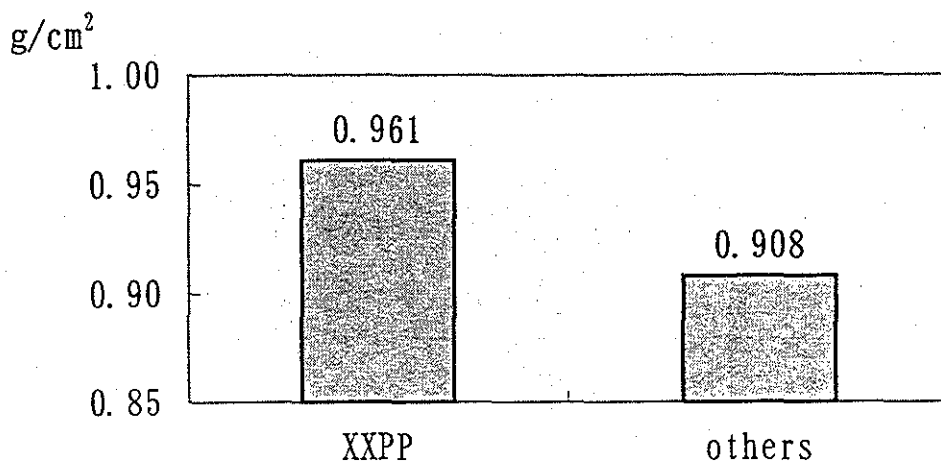
F=3.59, p=0.032

图 4-1 BMD adjusted by age, menopause status, VDR genotype and weight according to PvuII genotypes of ESR gene



F=13.12, p=0.0001

图 4-2 BMD adjusted by age, menopause status, VDR genotype and weight according to XbaI genotypes of ESR gene



F=4.49, p=0.037

图 4-3 BMD adjusted by age, menopause status, VDR genotype and weight according to haplotypes of ESR gene

## 5. 骨密度に対する牛乳摂取量エストロゲン受容体遺伝子多型との関連

### 【研究方法】

対象は健康な女性107名。骨密度はDXA法(Hologic QDR-1000/W)を用いて、第2腰椎から第4腰椎を約1年の間隔をおいて測定しました。骨密度測定時に生活習慣、産婦人科に関する質問、主観的健康度に関する質問、運動歴に関する質問、運動適性テストおよび食品摂取調査を実施した。エストロゲン受容体(ESR)遺伝子多型は対象者の末梢血白血球から抽出したゲノムDNAを鋳型として、ESR遺伝子のイントロン1に存在するPvuIIおよびXbaI制限酵素断片長多型(RFLP)とエクソン1に存在するBstUI制限酵素断片長多型をPCR-RFLP法にて観察した。骨密度は年齢による補正のため年齢階級ごとに平均値を0、標準偏差を1としたZ Scoreを算出して用いた。

また、各遺伝子型別に牛乳摂取と骨密度との関連を検討した。

### 【結果と考察】

#### 1. ESR遺伝子多型：

PvuIIおよびXbaIの制限酵素部位を有する対立遺伝子をそれぞれp、xとし、有さない対立遺伝子をP、Xとすると、その遺伝子型の頻度はPvuII遺伝子多型はPP、Pp、ppそれぞれ15.0%、52.3%、32.7%となり、XbaI遺伝子型はXX、Xx、xxそれぞれ2.8%、39.3%、57.9%となった。これから算出される各々の遺伝子頻度は白人の頻度とほとんど違いがなかった。BstUI遺伝子多型はこの対象では認められなかった。また、PvuIIとXbaI遺伝子多型は強く連鎖していた(表5-1)。

#### 2. ESR遺伝子多型と骨密度の関連：

表5-2のようにPvuII遺伝子多型は有意差はないもののPPの骨密度が高値で、Pp、ppの順に骨密度が低くなっていった。また、ビタミンD受容体遺伝子多型や体重、年齢などで調整した骨密度では有意にその関連を認めた(図5-1)。XbaIではXXが他の遺伝子型に比べて骨密度が高く、ANOVAで有意差を示した(ビタミンD受容体遺伝子多型、体重、年齢での補正した骨密度との関連は図5-2)。さらに、ハプロタイプではPPXX型が他の遺伝子型に比べて有為に骨密度が高くなっていった(図5-3)。この遺伝子多型が骨密度と関連しているとの報告は他の日本人を対象とした研究でも報告されており、ビタミンD遺伝子多型とともに骨粗鬆症の危険因子の遺伝子マーカーとなりうることを示唆した。

#### 3. ESR遺伝子多型別の食品群摂取頻度得点と骨密度：

各ESR遺伝子型における食品群摂取頻度取得点はpp、Pp、PPそれぞれ $9.0 \pm 3.1$ 、 $8.5 \pm 2.5$ 、 $8.9 \pm 2.1$ と有意差は認められなかった(図5-4)。

各遺伝子型別に牛乳摂取と骨密度との関連を検討した。PP、Pp、ppにおける牛乳摂取頻度と骨密度の相関係数はそれぞれ、0.357、0.287、0.388と遺伝子型ごとの相関係数に差は見られず、遺伝子型別に牛乳摂取と骨密度との反応が異なるとの結果は得られなかった。



【まとめ】

本研究においてESR遺伝子多型が骨密度の遺伝子マーカーになることが示唆された。また、骨密度に閉経や食事に関連していることも確認された。しかし、遺伝子多型により牛乳を含む食事に対する骨代謝の反応が異なるとの結果は得られなかった。

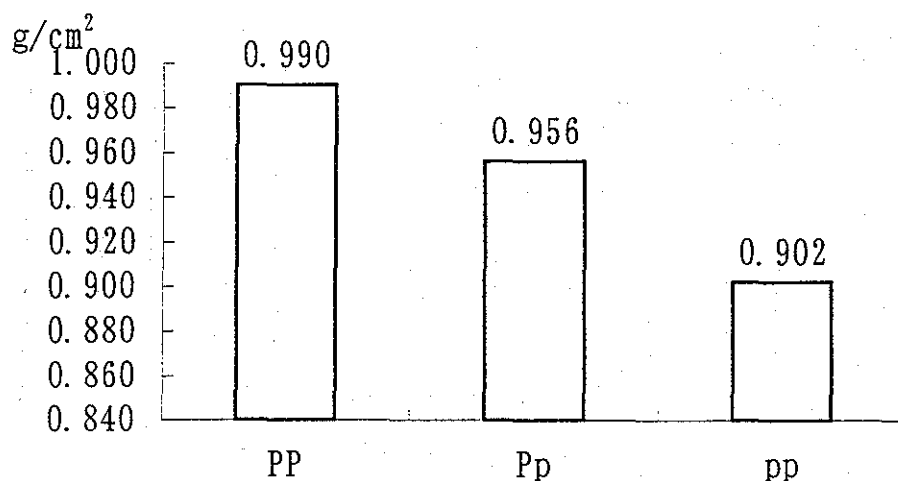
表 5 - 1 Chi-square test for independence

|    |            |             |             |              |
|----|------------|-------------|-------------|--------------|
|    | XX         | Xx          | xx          |              |
| PP | 2 (66.7%)  | 8 (19.1%)   | 6 (9.7%)    | 16 (15.0%)   |
| Pp | 1 (33.3%)  | 30 (71.4%)  | 25 (40.3%)  | 56 (52.3%)   |
| pp | 0 (0.0%)   | 4 (9.5%)    | 31 (50.0%)  | 35 (32.7%)   |
|    | 3 (100.0%) | 42 (100.0%) | 62 (100.0%) | 107 (100.0%) |

df=4,  $\chi^2=25.4$ ,  $p<0.0001$

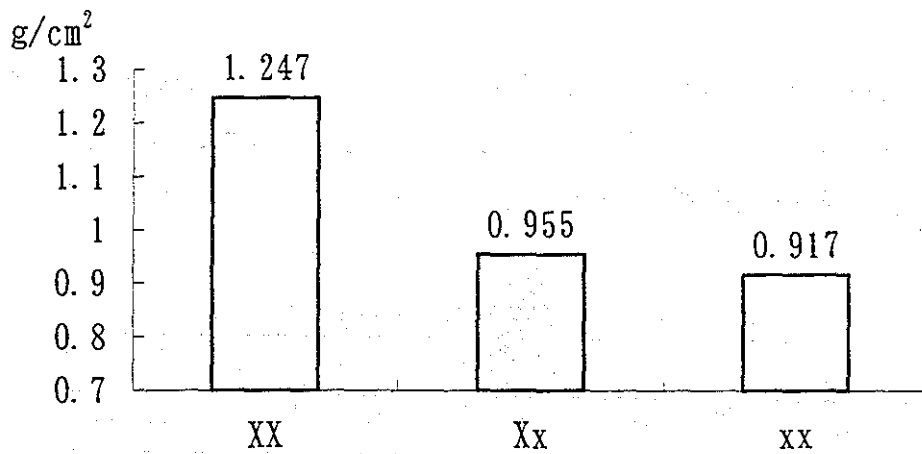
表 5 - 2 エストロゲン受容体遺伝子多型と骨密度

| Genotype | Z score        | ANOVA    |
|----------|----------------|----------|
| PP       | 0.348 ± 1.078  | F=1.71   |
| Pp       | 0.057 ± 1.016  | p=0.186  |
| Pp       | -0.184 ± 0.856 |          |
| XX       | 1.086 ± 1.741  | F=8.38   |
| Xx       | -0.064 ± 0.937 | p=0.0004 |
| Xx       | -0.064 ± 0.858 |          |



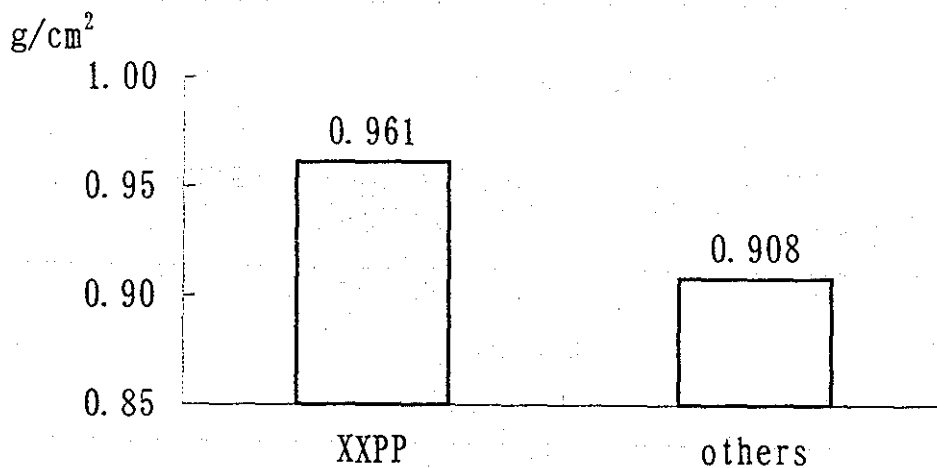
F=3.59, p=0.032

図 5 - 1 BMD adjusted by age, menopause status, VDR genotype and weight according to PvuII genotypes of ESR gene



F=13.12, p=0.0001

图 5-2 BMD adjusted by age, menopause status, VDR genotype and weight according to XbaI genotypes ESR gene



F=4.49, p=0.037

图 5-3 BMD adjusted by age, menopause status, VDR genotype and weight according to haplotypes of ESR gene

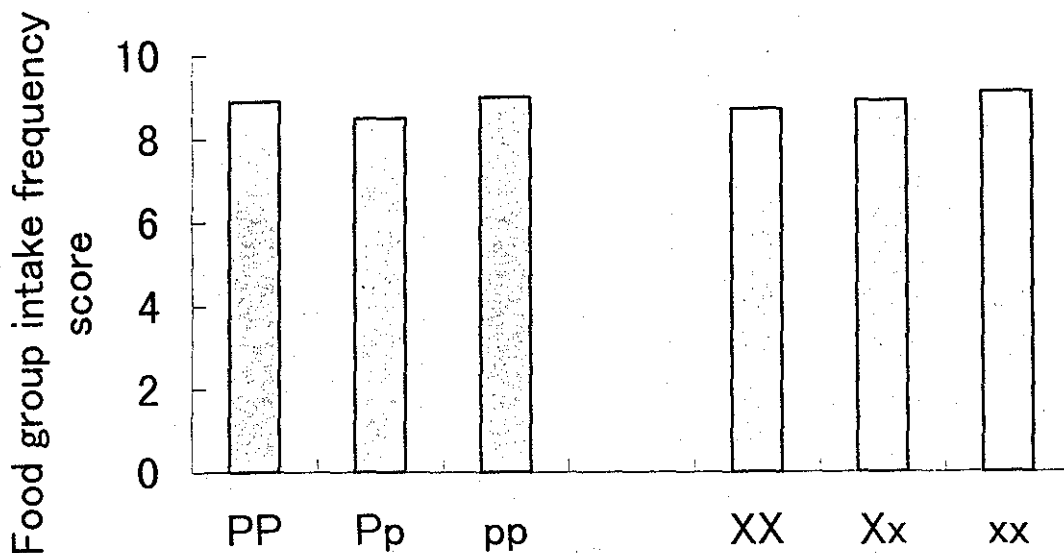


图 5-4 遗传子型別食品摄取頻度得点

## 6. 骨密度とオステオカルシン遺伝子多型の関連

### 【はじめに】

高齢化社会における寝たきりの予防に骨粗鬆症が注目されている。骨粗鬆症の重要所見は骨密度の減少であり、骨密度減少のリスクファクターはすなわち骨粗鬆症のリスクファクターとなる。年齢や閉経の他、食事や運動など関連する因子が検討されているが、遺伝要因の存在も双生児研究や家系解析で明らかにされている。しかし、その実体は不明であった。最近、ビタミンD受容体遺伝子多型が骨密度と関連しているとの報告があり注目された。日本人においても我々の報告などでその関連性が支持されているが、否定的な報告もあり、メカニズムの解明が待たれるところである。一方で、骨密度は遺伝的にも多因子に決定されていると思われ、ビタミンD受容体遺伝子以外の候補遺伝子の検討も必要である。我々はエストロゲンについてその受容体遺伝子の遺伝子多型を検討し、関連がある結果を得ている。本研究では新たな遺伝子マーカーとしてオステオカルシン遺伝子を取り上げ検討した。

### 【対象と方法】

対象は健康な女性106名であり、DXA法(Hologic QDR-1000/W)により第2腰椎から第4腰椎を約1年の間隔をおいて測定した。骨密度測定時に生活習慣、婦人科に関する質問、主観的健康度に関する質問、運動歴に関する質問、運動適正テストおよび食品摂取調査を実施した。骨密度は年齢補正のため年齢階級ごとに平均値を0、標準偏差を1としたZ Scoreを算出して用いた。

オステオカルシン遺伝子はその遺伝子を約300bpに分けた断片によるPCR-SSCP方により見いだした遺伝子多型(奈良県立医大土肥祥子先生)を用い、骨密度との関連を検討した。

### 【結果と考察】

遺伝子型別の対象者の属性は特に違いを認めなかった(表6-1)。骨密度との関連は2年ともHH、Hh、hhの順に骨密度が低くなってたが、ANOVA検定による統計学的有意差は認められなかった(図6-1)。

次に対立遺伝子ビッグHをもつ群ともたない群で骨密度のZ Scoreを比較するとビッグHをもつ群が有意に骨密度が低くなっていた(図6-2)。すなわち、オステオカルシン遺伝子が骨密度と関連しており、ビッグHを持つものは骨密度減少の遺伝的素因を持つ可能性を示唆している。

この結果は先行する土肥らのグループと同様の結果であり、日本人においてオステオカルシン遺伝子多型と骨密度の関連性を強く示唆するものとして注目される。欧米における結果はまだ出ておらず今後、興味深いところである。

骨密度と関連のある因子を加えた多変量解析を試みた。我々はVDR遺伝子多型について日本人ではじめてその関連性を報告したが、年齢とVDRが2年とも骨密度の強い関連因子であり、BMIや閉経の有無も骨密度に関連する因子として従来の報告を支持した。オステオカルシン遺伝子も単独で関連因

子であることを示唆する結果となった(表6-2)。

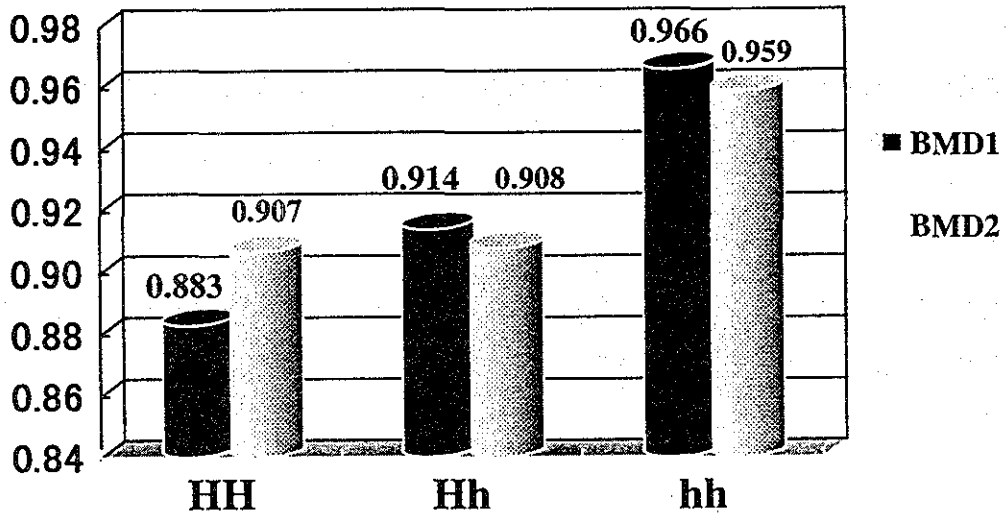
ビタミンDが骨芽細胞でのオステオカルシンの合成を遺伝子の転写レベルで増加させるとの報告があり、このあたりと遺伝子多型との関連を検討していきたい。

表6-1 オステオカルシン遺伝子多型の頻度と対象者の属性

| Genotypes | HH        | Hh        | hh        |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Observed  | 7         | 42        | 66        |
| Expected  | 6.7       | 42.3      | 65.9      |
| Age       | 51.5±10.7 | 53.6±6.6  | 52.4±8.5  |
| Height    | 154.9±3.6 | 153.9±5.3 | 154.1±4.4 |
| Weight    | 52.8±7.1  | 53.3±5.8  | 54.4±6.7  |

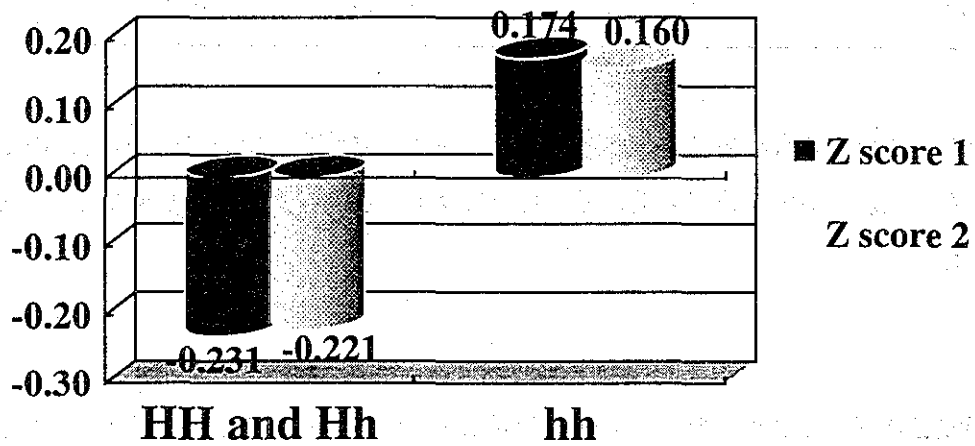
表6-2 重回帰分析の結果

|           | BMD 1  |       |        | BMD 2  |       |        |
|-----------|--------|-------|--------|--------|-------|--------|
|           | Beta   | SE    | p      | Beta   | SE    | p      |
| Intercept | 1.208  | 0.142 | <0.001 | 1.190  | 0.145 | <0.001 |
| Age       | -0.010 | 0.002 | <0.001 | -0.007 | 0.002 | 0.002  |
| VDR       | -0.044 | 0.019 | 0.025  | -0.056 | 0.020 | 0.006  |
| OC        | -0.033 | 0.020 | 0.094  | -0.043 | 0.021 | 0.043  |
| BMI       | 0.013  | 0.005 | 0.010  | 0.009  | 0.005 | 0.107  |
| Menopause | -0.042 | 0.032 | 0.190  | -0.086 | 0.034 | 0.012  |



BMD1:  $F=1.79$ ,  $p=0.17$ , BMD2:  $F=1.47$ ,  $p=0.26$

図6-1 オステオカルシン遺伝子多型と骨密度の関連(1)



Z score 1:  $F=4.91$ ,  $p=0.029$ , Z score 2:  $F=4.27$ ,  $p=0.041$

図6-2 オステオカルシン遺伝子多型と骨密度の関連(2)

## 7. 骨密度関連遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響力の強さの検討

### 【目的】

これまでの研究で明らかになった骨密度と関連のある遺伝要因と環境要因がどの程度、骨密度に影響を与えているかを検討することを目的とした。

### 【方法】

骨密度を独立変数として遺伝要因、環境要因を説明変数とした単相関解析および重回帰分析を行い、相関係数と標準偏回帰係数からその寄与率を算出した。

### 【結果】

| 変数      | 標準偏回帰係数 | 相関係数   | 寄与率   |
|---------|---------|--------|-------|
| 年齢      | -0.469  | -0.552 | 0.259 |
| BMI     | 0.196   | 0.062  | 0.012 |
| 閉経の有無   | -0.290  | -0.459 | 0.133 |
| 牛乳摂取量   | 0.312   | 0.390  | 0.122 |
| VDR     | -0.168  | -0.238 | 0.040 |
| ESR-Pvu | -0.139  | -0.113 | 0.016 |
| ESR-Xba | -0.078  | -0.151 | 0.012 |
| OC      | -0.125  | -0.174 | 0.022 |

上記より骨密度に対する寄与率は年齢が最も大きく25.9%であり、次いで閉経の13.3%、牛乳摂取量は12.2%であった。一方で、遺伝要因は最も強いビタミンD受容体遺伝子多型で4%、その他は2%前後であった。

### 【考察】

従来より指摘されているように年齢、閉経の影響は骨密度にとって決定的なほど大きい。また、牛乳摂取量の影響も大きいことが明らかとなった。一方で、遺伝要因は高々4%と、一つ一つの遺伝子の影響は大きくないことが示唆された。

# 生活習慣に関するアンケート調査票

氏名 \_\_\_\_\_

問1 あなたの平成8年1月1日現在のお年をお答えください。 (満 ) 歳

問2 あなたのご職業は次のどれですか。1つだけ番号に○を付けてください。

- |             |  |
|-------------|--|
|             | 1. 農業・林業   |
| A. 自営       | 2. 商工サービス業（卸店、小売店、飲食店、理髪店、工作所、修理店など従業員9人以下の会社、商店、団体の経営者または個人営業主） |
|             | 3. その他の自営業（開業医、弁護士事務所経営、宗教家、著述業、芸術家、茶華道師匠など）                     |
| B. 家族従業員    | 4. 農家や個人商店などで自分の家族が経営する事業を手伝っている者                                |
|             | 5. 従業員10人以上の会社や団体の経営者（会社社長、団体役員など）                               |
|             | 6. 管理的職業（官庁・会社の課長以上。ただし経営者を除く）                                   |
|             | 7. 専門的職業（研究者、裁判官、弁護士、病院勤務医、教員、保健婦など）                             |
| C. 企業経営者勤め人 | 8. 技術的職業（エンジニア、鉱山技術者、科学技術者、看護婦、医療技術者、保母など）                       |
|             | 9. 事務的職業（事務系会社員、事務系公務員、事務機械のオペレーターなど）                            |
|             | 10. 販売系職員（小売店、販売店の店員、外交員）  |
|             | 11. 技術的、労務的職業（運転手、通信士、技能士、生産工程従業員など）                             |
|             | 12. サービス職業（守衛、理容師、調理師、給仕人、家政婦、職業スポーツ家など）                         |
| D. 主婦       | 13. 主婦（ふだんパートタイムや内職をしている）  |
|             | 14. 主婦（パートタイムや内職をしていない）  |
| E. その他      | 15. 学生   |
|             | 16. 無職   |

問3 あなたは現在つぎのうちどれにあてはまりますか。

1. 未婚
2. 既婚（再婚も含む）（こどもの数： 人）
3. その他（死別・離別）

問4 あなたの身長・体重はおよそどれくらいですか。

1. 身長（ ）
2. 体重（ ）

問5 現在のあなたの健康状態は次のうちのどれですか。

1. 非常に健康である
2. まあ健康である
3. あまり健康でない
4. 健康ではない
5. よくわからない

問6 最近のあなたの健康状態についてあてはまるものに○をつけてください

|                         | よくある | 時々ある | ほとんどない |
|-------------------------|------|------|--------|
| 1. 食欲がない                |      |      |        |
| 2. 眠れない                 |      |      |        |
| 3. 異常に疲れる               |      |      |        |
| 4. 階段や坂道を昇るときどうきや息切れがする |      |      |        |
| 5. 胸が痛い                 |      |      |        |
| 6. 肩がこる                 |      |      |        |
| 7. 腰が痛い                 |      |      |        |
| 8. せきやたんがでる             |      |      |        |
| 9. 便秘や下痢をする             |      |      |        |
| 10. 体重が減った              |      |      |        |
| 11. 耳鳴りやめまいがする          |      |      |        |
| 12. 午前中調子が悪い            |      |      |        |
| 13. 頭痛                  |      |      |        |
| 14. 不安になる               |      |      |        |
| 15. 目が疲れる               |      |      |        |
| 16. めまいや立ちくらみがする        |      |      |        |
| 17. 手足がしびれる             |      |      |        |
| 18. かぜをひきやすい            |      |      |        |



問7 病院から薬をもらってのんでいたり、生活指導（栄養、運動等）を受けていますか

1. 薬をのんでいないし、生活指導も受けていない。
  2. 薬をのんでいる
  3. 薬はのんでいないが、生活指導は受けている。
- 2、3と答えた方、その病名は何ですか（当てはまるものすべてに○をつけてください）
1. 高血圧
  2. 心臓病
  3. 脳卒中
  4. 胃腸の病気（胃十二指腸潰瘍など）
  5. 糖尿病
  6. 肝臓や胆嚢の病気（胆石、脂肪肝などを含む）
  7. 腎臓病（前立腺炎などを含む）
  8. 骨や筋肉の病気（関節痛、腰痛など）
  9. 婦人科の病気
  10. 肺、気管支の病気（結核、喘息など）
  11. 高脂血症（高コレステロール血症など）
  12. その他（風邪など）（ ）

問8 あなたはタバコを吸いますか。

1. 吸う（1日平均（ ）本、今まで（ ）年間吸っている）  
現在吸っているタバコの名前はなんですか（ ）
2. 以前は吸っていたが今は吸わない  
（以前1日平均（ ）本、（ ）歳から（ ）歳まで吸った）
3. 以前から全く吸わない

問9 一緒に住んでいる家族でタバコを吸う人はいますか。

1. いる
2. いない

問10 あなたは、お酒などのアルコール飲料をどのくらいの頻度で飲みますか。

1. 週に6～7日
2. 週に3～5日
3. 週に1～2日
4. たまに飲む程度（月に1～2回以下の頻度）
5. 飲まない

問11 （飲むと答えた方）飲むお酒の種類は何ですか。一番多いものひとつに○をつけて、1回に飲むお酒の量を記入してください。

1. ビール（大びん（ ）本、缶350（ ）本、缶500（ ）本）
2. 日本酒（（ ）合）
3. ワイン（（ ）合）
4. ウイスキー・ブランデー（水割り（ ）杯）
5. しょうちゅう（水割り等（ ）杯）
6. その他（（ ））

問12 あなたは中学、高校の時（または、10代）に部活などで定期的に運動をおこなっていましたか。

1. おこなっていた
2. 特におこなっていなかった

「1. おこなっていた」と答えた方

おこなっていた運動のうち、最も頻回におこなっていた運動の項目、期間、頻度について教えてください。

種目（ ）を（ ）歳から（ ）歳まで 週に（ ）回

問13 あなたは20歳から昨年までに、1年以上にわたって、週1回以上の運動を定期的におこなったことがありますか。

1. おこなっていた
2. 特におこなっていなかった

「1. おこなっていた」と答えた方

おこなっていた運動について項目、期間、頻度を教えてください（頻回におこなっていた運動3つまで）。

種目（ ）を（ ）歳から（ ）歳まで 週に（ ）回

種目（ ）を（ ）歳から（ ）歳まで 週に（ ）回

種目（ ）を（ ）歳から（ ）歳まで 週に（ ）回

問14 最近1年間で週1回以上の運動を3ヶ月以上おこなったことがありますか。

1. おこなっていた
2. 特におこなっていなかった

「1. おこなっていた」と答えた方

その運動種目、期間、頻度を教えてください（3つまで）。

種目（ ）を（ ）歳から（ ）歳まで 週に（ ）回

種目（ ）を（ ）歳から（ ）歳まで 週に（ ）回

種目 ( ) を ( ) 歳から ( ) 歳まで 週に ( ) 回

問15 徒歩で10分くらいの所(約700m)へでかける場合、たいていどの手段を使いますか。

1. 徒歩    2. 自転車    3. バイク    4. バス    5. 自家用車

問16 一日どのくらい歩きますか。

1. 15分以下    2. 15-29分    3. 30-44分  
4. 45分-59分    5. 1時間以上

問17 以下の食品を1週間にどのくらいの頻度で食べますか。

|                                    | ほとんど毎日食べる | ときどき食べる<br>(週1~3回) | ほとんど食べない |
|------------------------------------|-----------|--------------------|----------|
| 1. 米飯                              |           |                    |          |
| 2. パン                              |           |                    |          |
| 3. めん類                             |           |                    |          |
| 4. 魚介類(加工品 -ちくわ、かまぼこ、さつまあげなど- を含む) |           |                    |          |
| 5. 肉類(加工品 -ハム、ソーセージなど- を含む)        |           |                    |          |
|                                    | ほとんど毎日食べる | ときどき食べる<br>(週1~3回) | ほとんど食べない |
| 6. 大豆、大豆製品(豆腐、油揚げ、厚揚げ、豆乳など)        |           |                    |          |
| 7. 油類(揚げ物料理やバター、マーガリンなど)           |           |                    |          |
| 8. ドレッシング、マヨネーズ                    |           |                    |          |
| 9. 卵類                              |           |                    |          |
| 10. 牛乳、乳製品                         |           |                    |          |

|                                     |  |  |  |
|-------------------------------------|--|--|--|
| 11. 緑黄色野菜（にんじん、かぼちゃ、ホウレン草など色の濃い野菜類） |  |  |  |
| 12. 淡色野菜（上記以外の野菜）                   |  |  |  |
| 13. きのこと類                           |  |  |  |
| 14. 漬物                              |  |  |  |
| 15. いも類                             |  |  |  |
| 16. 果物                              |  |  |  |
| 17. 甘い菓子（まんじゅう、ケーキなど）               |  |  |  |
| 18. 甘くない菓子（せんべい、スナック菓子など）           |  |  |  |
| 19. コーヒー、紅茶                         |  |  |  |
| 20. ジュース（清涼飲料、炭酸飲料など）               |  |  |  |
| 21. 補助食品（栄養強化食品、栄養剤）                |  |  |  |
| 22. みそ汁                             |  |  |  |