

乳製品摂取が高齢者の骨代謝に及ぼす影響における個人差に関する検討

東京大学医学部老年病学 講師 細井孝之

研究目的

骨粗鬆症、特に退行期骨粗鬆症は加齢に伴う骨量の減少が病的に亢進したことに基づく疾患である。退行期骨粗鬆症は罹患者、とくに高齢者の骨折危険率を増進させ、高齢者のquality of life (QOL)、さらには生命予後にも影響を与える疾患である。このため、社会の高齢化が進む現在、本症の予防と治療方法の確立は急務となっている。その発症には加齢に伴う骨量減少に加えて遺伝、ライフスタイル、内分泌的要因など様々な因子が関与していることが知られている。これらの因子の存在を踏まえてその予防ならびに早期発見／治療を行うためには、個人レベルの情報を的確に得た上での指導が有用である。本研究においては骨粗鬆症予防の一つの柱となる栄養指導／療法の中で中心的役割を果たすと思われるカルシウム補充が骨代謝におよぼす影響の個人差に注目し、特にカルシウム源としても有用な乳製品摂取が高齢者の骨代謝におよぼす影響について、分子生物学的手法も含めた調査研究を行ない検討する。今回は乳製品の摂取量が比較的均一であると思われる高齢者集団における骨密度ならびに骨代謝マーカーと骨代謝関連遺伝子の多型性との関連を検討した。

研究の方法

- a. 対象：骨代謝に影響を与えうる薬剤を服用していない非血縁閉経後女性。2次性骨粗鬆症の原因疾患を持つ者は除く。
- b. 骨の評価：胸腰椎X線写真（2方向）の撮影ならびにdual energy X-ray absorptiometry (DXA) 法による腰椎の骨密度を測定する。
- c. 血液、尿検査：血算、一般生化学、尿一般 (Ca, P, Creatを含む)、骨代謝マーカー (ビタミンD₃分画、血清intact osteocalcin, N-fragment osteocalcin, calcitonin, 骨型アルカリフォスファターゼ、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリン) の測定を空腹時に行う。
- d. 遺伝子解析：対象者の末梢血からDNAを抽出し、骨代謝関連遺伝子の多型性を解析する。骨代謝関連遺伝子としてはビタミンD受容体遺伝子、エストロゲン受容体 (ER α) 遺伝子、副甲状腺ホルモン遺伝子、インターロイキン-1 遺伝子、ApoE遺伝子を取り上げる。
- e. データの解析：遺伝子多型性によって分類された群間で骨密度ならびに骨代謝関連マーカーにつきANOVAによる分散分析またはunpaired testを行なった。

結 果

Z scoreで表した骨密度について、各多型性分類した群間で比較検討した。vitamin D₃受容体(VDR)

についてはMorrisonらの報告(1994)と同様、制限酵素部位を欠く遺伝子型の群において骨密度が低い傾向が認められたが、2種類のRFLPを組合せた場合に、AABの遺伝子型の群において他の群に比較してZ scoreで表した腰椎骨密度が有意に低かった。

ER α 遺伝子については第1イントロンにあるPvu IIとXba IのRELPを組み合わせで分類したところ、PPxx群では他の群に対して、有意に骨密度が低値であった。ERの5'上流に存在するthymine-adenine (TA)の繰り返しによるmicrosatellite多型性を利用した解析では、TA repeatを12回持つ群(すべてヘテロ)でZ scoreで表した骨密度が低く、かつ骨代謝が亢進していることが認められた。

ApoEについてはE4をもつ群において、それをもたない群に比較して、骨密度が低値であることが初めて見いだされた。

PTH遺伝子に関しては第2イントロンのBst BI siteを用いたRELPを行った。bのホモ(bb)は全対象中の3例と他の群と統計的に比較できない少数であったために、BB群とBb群との間で骨密度その他の比較を行った。その結果、それぞれの背景因子については差がないものの、複数の骨代謝マーカーがBb群で有意に高値を示し、この群の骨密度は腰椎、全身ともに、絶対値、Z scoreの両方について、BB群よりも低値であった。一方、IL-1 α とIL-1 β 遺伝子については今回検討した多型性と骨密度との間に有意な関連は認められなかった。

考 察

今回の検討では、日本人閉経後女性の1集団において、VDR遺伝子、ER遺伝子、PTH遺伝子、ApoE遺伝子の多型性が閉経後女性の低骨密度と関連していることが示唆された。また、これらの遺伝子型の分布、独立したものであることがカイ二乗検定で判明している。このことは骨粗鬆症の患者においては、個人レベルで、主な病態生理がさまざまであり、疾患としてheterogeneousであることを示唆する。また、ほぼ同様と推定される乳製品の摂取という条件下でも遺伝的素因の差によって、骨代謝状態ならびに骨量の個人差がもたらされることが示唆された。

今回の検討対象は閉経後の女性であり、その年齢分布は50歳から91歳と広い。このような対象について、加齢にともなう変化がはっきりしている骨密度を解析するにあたって、Z scoreを用いることが必要であった。閉経後女性の骨密度は若年期に得た骨量(最大骨量)の値と、その後の骨量減少によって決定される。今回見いだされた遺伝的危険因子としての遺伝子多型性が加齢に伴う骨量変化のどの部分に影響するのか、最大骨密度の達成に影響を及ぼしているのか、骨量減少速度に影響があるのか、また、骨粗鬆症の薬物療法に対する反応性の多様性との関連があるのか、遺伝子多型性を用いた治療効果予測が可能か、など検討すべきことが多い。

また、non-coding regionの多型性がどのようなメカニズムで骨代謝の個人差に結びつくか、生物学的意義の検討が必要である。我々はER(α)遺伝子のintronic polymorphismと連鎖不均衡にあるエクソン内の未知の変異が存在することを想定して、検索をすすめ、尿中カルシウム排泄量と有意な関連をもつ新しい遺伝子多型性を第4エクソン内に見出し、その生物学的意義に注目して検討を進めている。