

# 平成19年度研究報告書

研究代表者

島根難病研究所研究部門 老年研究部門

所属 島根大学医学部内科学講座 内科学第一

氏名 杉本利嗣

## 1. 研究テーマ

骨代謝と動脈硬化の関連に関わる因子の検討

## 2. 研究者氏名

杉本 利嗣、山内 美香、高岡 伸<sup>1</sup>、名和田 清子<sup>2</sup>

## 3. 研究概要

(目的)

WHOによる世界的なメタアナリシスにおいて、喫煙や過度のアルコール摂取といった生活習慣が骨粗鬆症による骨折の危険因子であることが示され、骨粗鬆症が生活習慣病であるとの認識が高まった。骨粗鬆症の予防における栄養面の重要性も再認識されつつあるが、カルシウム(Ca)、ビタミンD(VD)、ビタミンK(VK)以外の栄養素の骨粗鬆症及び骨折予防に対する影響は明らかとなっていない。

一方、骨粗鬆症と動脈硬化はいずれも加齢に伴い増加する疾患であるが、動脈硬化が著明な例ほど骨粗鬆症を認めることが知られており、骨代謝と動脈硬化の関連性が示唆されている。動脈硬化予防には、脂肪酸の摂取が関与すると言われている。脂肪酸はその二重結合の数により、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸に分類される。多価不飽和脂肪酸はその二重結合の位置により、n-3系多価不飽和脂肪酸(n-3)とn-6系多価不飽和脂肪酸(n-6)に分けられる。調理油などに多く含まれるn-6は血小板凝集促進やHDL-Cの低下など動脈硬化促進の作用を有し、魚油に多く含まれるn-3は中性脂肪の低下、血管内皮細胞機能の改善、血栓形成予防など動脈硬化抑制の作用を示すとされる。n-3摂取量と動脈硬化の関連については、n-3摂取量の低下が致死的冠動脈イベントの発症に関与するとの報告や<sup>1)</sup>、心筋梗塞発症患者にn-3であるeicosapentaenoic acid (EPA)とdocosahexaenoic acid (DHA)を投与することにより、冠動脈イベントによる死亡率を有意に低下させたとの報告がある<sup>2)</sup>。さらに、最近我が国でも、冠動脈疾患の2次予防

<sup>1</sup> 島根大学医学部内科学講座 内科学第一

<sup>2</sup> 島根県立大学短期大学部 健康栄養学科

群においてn-3の投与が冠動脈イベントの発生率を低下させたとの報告がなされており<sup>3)</sup>、n-3は動脈硬化を改善する。一方、n-3の骨に対する影響については*in vitro*の検討において、n-3投与が破骨細胞形成を抑制するとの報告があるが<sup>4)</sup>、ヒトにおける骨への影響の詳細は明らかとなっていない。今回我々は、抗動脈硬化作用を有するn-3の食事における摂取量と骨密度との関係について検討を行った。

#### (方法)

##### 1) 対象

骨粗鬆症健診の受診者のうち、本研究に対して同意の得られた成人女性243名(閉経前女性32名、閉経後女性211名)を対象とした。骨代謝に影響を及ぼす疾患の合併や薬剤の服用歴を認める者は除外した。

##### 2) 検査項目

身長、体重を測定し、BMIを算出した。血液検査ではCa、P、ALP、T-chol、TG、HDL-C、空腹時血糖(FPG)、HbA1cを測定し、尿検査では骨吸収マーカーである尿中NTXを測定した。LDL-Cは計算式:  $T\text{-chol} - HDL\text{-C} - TG/5$ にて算出した。骨密度検査はDXA法(QDR-4500、Hologic社)を用い、腰椎と大腿骨頸部の骨密度を測定した。

##### 3) 食事調査

3日間の食事記録と食物摂取頻度調査法を用いて、栄養士が個別の聞き取り調査を行った。栄養量の計算は五訂増補日本食品標準成分表及び栄養価計算ソフト(エクセル栄養君 食物摂取頻度調査FFQ Ver.2.0 建帛社)を用いて行った。

##### 4) 統計解析

年齢と栄養素摂取量、n-3摂取量と脂質代謝指標、栄養素摂取量と骨密度の相関を単回帰分析にて検討した。相関を有した場合は重回帰分析を行った。統計解析はStatView J-5.0を用い、いずれの場合も危険率5%未満をもって有意とした。

#### (結果)

対象者の背景を表1に示す。対象の平均年齢は $61.5 \pm 9.8$ 歳、BMIは $22.7 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ であった。骨密度は腰椎 $0.858 \pm 0.162 \text{ g/cm}^2$ 、Z値 $0.276 \pm 1.084$ 、大腿骨頸部 $0.632 \pm 0.102 \text{ g/cm}^2$ 、Z値 $0.097 \pm 1.011$ と、年齢相応の骨密度を有する群であった。栄養素摂取量を表2に示す。骨代謝に関連のあるVD、VK摂取量はいずれも日本人の食事摂取基準の目安量を充足していた。Ca摂取量は目標量( $588 \pm 21 \text{ mg}$ )は充足していたが、目安量は満たしていなかった。n-3摂取量は $2.7 \pm 0.8 \text{ g}$ で、食事摂取基準の目標量を満たしていた。

##### 1) 年齢とn-3摂取量との相関

n-3 摂取量は年齢と相関を認めなかった。

2) n-3 摂取量と脂質代謝指標との相関

n-3 摂取量は、T-choI、TG、LDL-C、HDL-C のいずれとも相関を認めなかった。

3) 栄養素摂取量と骨密度との相関

骨代謝と関連のある Ca、VD、VK 摂取量は、腰椎及び大腿骨頸部骨密度 Z 値と有意な正相関を認めた。そこで、それぞれの栄養素と年齢、BMI を独立変数、腰椎と大腿骨頸部骨密度を従属変数として検討したところ、いずれの栄養素も、腰椎骨密度、大腿骨頸部骨密度いずれとも有意な相関を認めなかった(表 3)。

4) n-3 摂取量と骨密度との相関

n-3 摂取量は腰椎 Z 値及び大腿骨頸部 Z 値と有意な正の相関を示した(図 1)。さらに、重回帰分析にて、n-3 摂取量と年齢、BMI を独立変数、それぞれの骨密度を従属変数として検討したところ、n-3 摂取量は腰椎骨密度 ( $r=0.147$ ,  $p=0.011$ )、大腿骨頸部骨密度 ( $r=0.133$ ,  $p=0.021$ )いずれとも有意な正の相関を示した。

(考察)

n-3 の摂取は高血圧、2 型糖尿病、関節リウマチなどのリスクを低下させることが知られている。さらに、n-3 の摂取あるいは EPA の投与が冠動脈イベントの発症あるいはそれによる死亡率を低減させると、各国から報告されており、最近、日本人における JELIS スタディでも、EPA の投与が冠動脈イベントを 19%低下させるという 2 次予防効果が報告された<sup>3)</sup>。このように、n-3 は人種を問わず抗動脈硬化作用を有する可能性がある。n-3 が骨にどのような影響を及ぼすかは明らかになっていないが、いくつかの報告がある。基礎的研究では、骨髄細胞に n-3 を投与すると破骨細胞形成が抑制されることや<sup>4)</sup>、骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 cell に n-3 を投与すると ALP 活性が亢進することが報告されており<sup>5)</sup>、n-3 は骨にも影響を及ぼす可能性が示唆されている。ヒトにおける臨床検討では、高 n-3 摂取群では、高 n-6 摂取群に比し、骨吸収マーカーを低下するとの報告や<sup>6)</sup>、若年男性において、n-3 血中濃度が腰椎骨密度と正相関を認めたとの報告がある<sup>7)</sup>。また、n-6/n-3 摂取比が大腿骨骨密度と有意な負の相関を認めるといった、n-6 との比が重要である可能性も示唆されている<sup>8)</sup>。一方、閉経後女性に n-3 を投与した検討では、骨密度の上昇を認めたとする報告と<sup>9)</sup>、認めなかったという報告がある<sup>10)</sup>。性差や人種差などが存在するかもしれないが、その詳細は明らかとなっていない。本検討では、骨代謝と関連があるとされている Ca、VD、VK 摂取量は、骨密度と有意な正の単相関は認められたが、年齢と BMI での補正により、いずれも骨密度との相関も消失した。一方、n-3 摂取量は、年齢や BMI とは独立して、骨密度に正の影響を及ぼす因子であることを初めて示した。n-3 摂取量は、脂質代謝指標と相関を認めず、n-3 の骨への作用は、これらを介するものではないようである。抗動脈硬化作用を有する n-3 と骨密度の相関を認めたことから、n-3 は未だ明らかとなつて

いない骨血管連関に関わる因子の1つであると考えられる。

(結語)

女性において、n-3 摂取量が、骨密度に正の影響を及ぼすことが明らかとなった。骨粗鬆症の食事療法として、Ca、VD、VK の摂取が重要とされているが、今回の検討により、n-3 摂取量も重要であることが示唆された。今後、n-3 摂取量の骨折リスクへの影響や、動脈硬化と骨に対する影響の関連などについてさらなる検討を要する。



(文献)

- 1) Hu FB, Bronner L, Willet WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-1821.
- 2) GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevezione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
- 3) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzaki Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098.
- 4) Sun D, Krishnan A, Zaman K, Lawrence R, Bhattacharya A, Fernandes G. Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. *Journal of bone and mineral research* 2003; 18: 1206-16.
- 5) Watkins BA, Yong Li, Hugh E, Lippman HE, Feng S. Modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on osteoblast function and bone metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68: 387-398.
- 6) Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, Zhao G, West SG, Corwin RL. An increase in dietary n-3 fatty acids decrease a marker of bone resorption in humans. *Nutr J* 2007; 6: 1-8.
- 7) Högström M, Nordström P, Nordström A. N-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. *Am. J Clin Nutr* 2007; 85: 803-7.

- 8) Weiss LA, Barrett-Connor E, von Mühlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 934-938.
- 9) Terano T. Effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid ingestion on bone metabolism and osteoporosis. *World Rev Nutr Diet* 2001; 88: 141-147.
- 10) Dodin S, Lemay A, Jacques H, Légaré J, Forest C, Mâsse B. The effect of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1390-1397.

#### 4. 学会機関誌もしくは学会への関連論文(演題)発表状況

(論文発表)

1. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Adiponectin and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC Cell Biol.* 2007 Nov 29;8:51.
2. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(3):1013-1019, 2007
3. 名和田清子、山内美香、高岡伸、今岡美奈、影山明美、山口 徹、杉本利嗣.n-3系多価不飽和脂肪酸摂取量の骨密度に及ぼす影響の検討.*Osteoporosis Japan* 16(1):23-27, 2008

(学会発表)

1. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T: AMP-kinase Activator (AICAR) and Rho-kinase inhibitor (hydroxyfasudil) induce the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via inhibiting the mevalonate pathway and enhancing BMP-2 expression. The 29<sup>th</sup> American Society for Bone and Mineral Research, Honolulu USA, 2007.9
2. 名和田清子、山内美香、高岡伸、今岡美奈、景山明美、山口徹、杉本利嗣:n-3系多価不飽和脂肪酸摂取量の骨密度に及ぼす影響の検討.第9回日本骨粗鬆症学会学術総会 (東京) 2007年11月
3. 金沢一平、山口徹、山本昌弘、山内美香、矢野彰三、杉本利嗣:男性2型糖尿病において肥満かつ血糖コントロール不良であることは多発椎体骨折の危険因子である.第9回日本骨粗鬆症学会学術総会 (東京) 2007年11月