

平成18年度共同研究報告書

研究代表者

所属 島根大学医学部 内科学第一

氏名 杉本 利嗣

1. 研究テーマ

骨代謝と脂質代謝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

名和田 清子

3. 研究概要

【目的】

骨粗鬆症治療と予防の目標は骨折を防止し、大腿骨頸部骨折によるねたきりや多発脊椎圧迫骨折によるQOL低下を阻止することにある。骨粗鬆症が生活習慣病であるとの認識が高まり、骨粗鬆症の予防における栄養面の重要性が認識されつつある。また、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。近年 n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量を増加させると冠動脈疾患の発生率が抑制されることが報告されており、n-3 系多価不飽和脂肪酸は動脈硬化を改善するとされる。一方、動物実験では骨にも影響を及ぼすことが示されており、n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取は骨芽細胞数を増加させ、骨強度を増大させるという。しかし、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。この点を明らかにするため脂肪摂取量を n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量に分け、これらが骨に影響を及ぼすか否かの検討を行った。

【方法】

「骨・血管ドック」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 224 名（閉経前女性 32 名、閉経後女性 192 名）を対象とした。身体測定、

体組成測定に加え、血液検査では Ca、P、ALP、T-chol、TG、HDL-chol、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。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、同機で椎体側面像をスキャンし椎体骨折の有無を判定した。また、3 日間にわたる食事アンケートを用いて栄養士が個別の聞き取り調査を行い、栄養素の摂取量の算定を行った。脂肪摂取量については n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取率および n-6 系多価飽和脂肪酸摂取率をそれぞれ求めた。これらの指標について統計学的検討を行った。つまり、1) 年齢と体格、体組成、骨密度、骨代謝マーカー、栄養素の摂取量との相関、2) 栄養素の摂取量と体格、体組成、骨密度、骨代謝マーカーと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。さらに 3) これらの各指標について椎体骨折の有無にて検討を行った。

【結果】

対象群の背景を表 1 に示す。栄養素の摂取量は 2005 年のわが国における食事摂取基準で、カルシウム摂取量が不足している以外は充足していた (表 2)。

1) 各指標の年齢との相関

体格指標では BMI、体脂肪量、体脂肪率が年齢と有意な正相関を示し、筋肉量を示す Lean body mass (LBM) は年齢と有意な負相関を示した。腰椎骨密度、大腿骨頸部骨密度は年齢と有意な負相関を示した。n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取率は年齢と有意な相関は認めなかった (図 1)。

2) 栄養素の摂取量と骨密度の相関

骨代謝に関わるカルシウム、リン、ビタミン D、ビタミン K 摂取量は骨密度と有意な相関を認めなかったが、n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量は腰椎、大腿骨骨密度、および年齢を考慮した腰椎、大腿骨骨密度 Z 値と有意な正相関を認めた (図 2)。n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量は大腿骨密度、大腿骨骨密度 Z 値のみと弱いながらも有意な正相関を認めた (図 3)。

腰椎骨密度および大腿骨骨密度を従属変数とし、年齢、BMI、尿中 NTX、n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量を独立変数として重回帰分析を行ったところ、n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量は腰椎骨密度および大腿骨骨密度に有意に関与する因子として選択された。

3) 椎体骨折の有無での比較

椎体骨折を有する群で年齢が有意に高く、LBM は骨折群で有意に低値を示した (表 3)。骨密度は腰椎、大腿骨とも骨折群で有意に低く、大腿骨骨密度 Z 値も骨折群で有意に低値を示した。いずれの栄養素摂取量も骨折の有無で差を認めなかった (表 4)。

【考察】

n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取は冠動脈疾患、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。近年、n-3系多価不飽和脂肪酸が骨にも影響を及ぼす可能性が示唆されている。動物実験において、n-3系多価不飽和脂肪酸飽和脂肪酸の摂取が骨芽細胞を活性化することや¹⁾、破骨細胞の活性化を抑制することが報告されている²⁾。ヒトにおいても、n-6/n-3系不飽和脂肪酸摂取比が骨密度に関与することが報告されており、n-6/n-3系不飽和脂肪酸摂取比は大腿骨骨密度と有意な負の相関を認めたとされる³⁾。また、女性にn-3系多価不飽和脂肪酸を投与した検討で、骨密度の上昇を認めたとする報告と^{4,5)}、認めなかったとの報告がある^{6,7)}。また、最近、n-3系不飽和脂肪酸摂取が骨吸収マーカーを低下させることが示された⁸⁾。これらのことから、n-3系不飽和脂肪酸が骨に影響を及ぼす可能性が示唆されるが、報告が少なく、詳細は明らかとなっていない。本検討において、n-3系不飽和脂肪酸摂取量は年齢とは相関を認めず、腰椎および大腿骨骨密度と有意な正の相関を認めた。さらに重回帰分析の結果、n-3系不飽和脂肪酸摂取量は年齢、体格、骨吸収マーカーとは独立して腰椎および大腿骨骨密度に関与することが明らかとなった。椎体骨折の有無ではn-3系不飽和脂肪酸摂取量に差を認めなかったことから、骨の脆弱性にどのような影響を及ぼすかは不明であり、今後、椎体骨折以外の骨折も考慮した検討を要する。

骨粗鬆症の食事療法としてカルシウム、ビタミンD、ビタミンKの摂取が重要性とされているが、今回の検討から、脂肪摂取においてn-3系不飽和脂肪酸摂取も重要である可能性が明らかとなった。

動脈硬化と骨粗鬆症の関連は古くから知られているが、その機序は明らかとなっていない。最近、高脂血症治療薬が骨に影響を及ぼす可能性が示唆されており、骨代謝と脂質代謝の関連が考えられている。本検討は骨代謝と脂質代謝の関連を明らかにする一助となるものと考えられた。

【文献】

- 1) Watkins BA et al.: Modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on osteoblast function and bone metabolism. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 68: 387-398, 2003
- 2) Sun D et al.: Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. J Bone Miner Res 18:1206-1216, 2003
- 3) Weiss LA et al.: Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. Am J Clin Nutr 81: 934-938, 2005

- 4) Terano T: Effect of omega 3 polyunsaturated fatty acid ingestion on bone metabolism and osteoporosis. *World Rev Nutr Diet* 88:141-147, 2001
 - 5) Kruger MC et al.: Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. *Aging (Milano)* 10: 385-394, 1998
 - 6) Bassey EJ et al.: Lack of effect of supplementation with essential fatty acids on bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: two randomized controlled trials of Efacal v. calcium alone. *Br J Nutr* 83:629-635, 2000
 - 7) Dodin S et al.: 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* 90:1390-1397, 2005
4. 学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）発表状況
- Kaji H, Tobimatsu T, Naito J, Iu M-F, Yamauchi M, Sugimoto T and Chihara K. Body composition and vertebral fractures in female patients treated with glucocorticoid. *Osteoporosis Int* 17(4):627-633, 2006.
 - Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamane Y, Murakami N, Kato Y and Sugimoto T. Acromegaly associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (AGUS). *Endocrine J* 53(5):687-691, 2006.
 - Kaji H, Nomura R, Yamauchi M, Chihara K and Sugimoto T. The usefulness of bone metabolic indices for the prediction of changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 38(6):411-416, 2006.
 - 山内美香、杉本利嗣：骨粗鬆症治療における副甲状腺ホルモンとビスホスホネート製剤の逐次療法の有用性. *内科* 97(5) : 928-930, 2006
 - 山内美香、杉本利嗣：責任遺伝子の特定された副甲状腺機能低下症：カルシウム感知受容体自己免疫異常. *ホルモンと臨床* 54(7) : 581-586, 2006
 - 山内美香、杉本利嗣：低カルシウム尿性高カルシウム血症[家族性、非家族性]. *日本臨床 新領域別症候群シリーズ No2*:173-178, 2006
 - 山内美香、杉本利嗣：pQCT でみる加齢に伴う骨構造の変化. *日本臨床* 64(9) :1570-1572, 2006
- [学会発表]
- Mika Yamauchi, Nomura, Shozo Yano, Hiroshi Kaji, Toru Yamaguchi, Kazuo Chihara, Toshitsugu Sugimoto: Two-year longitudinal changes in

- cortical bone geometry in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism: their comparison with normal and hypoparathyroidism women. The 28th American Society for Bone and Mineral Research, Philadelphia USA, 2006. 9. 15-19
- Mika Yamauchi, Toru Yamaguchi, Shozo Yano, Hiroshi Kaji, Kazuo Chihara, Toshitsugu Sugimoto: The Influence of Endogenous Excess of Glucocorticoid on Cortical Bone Geometry in Cushing's Syndrome: Comparison between Menstrual and Postmenopausal Women. The 3rd IOF Asia-Pacific Conference on Osteoporosis and 16th Annual Meeting of the Australian & New Zealand Bone and Mineral Society, Port Douglas Australia, 2006. 10. 22-26
 - 山内美香、山口徹、矢野彰三、梶博史、千原和夫、杉本利嗣：ステロイド性骨粗鬆症における内因性PTHの関与. 第79回日本内分泌学会学術総会（神戸）2006. 5. 19-21
 - 林公美、山口徹、矢野彰三、山内美香、山本昌弘、杉本利嗣：グルココルチコイドは骨芽細胞様細胞MC3T3-E1においてfollistatin, Dan, sFRPの発現を増加させ, BMPシグナル, Wntシグナルを抑制し骨芽細胞分化, 骨形成を抑制する. 第79回日本内分泌学会学術総会（神戸）2006. 5. 19-21
 - 山本昌弘、山内美香、梶博史、山口徹、杉本利嗣：2型糖尿病におけるDXA法骨密度での椎体骨折閾値の検討. 第79回日本内分泌学会学術総会（神戸）2006. 5. 19-21
 - 山口徹、山内美香、矢野彰三、梶博史、千原和夫、杉本利嗣：血清脂質を介した動脈硬化と骨粗鬆症の関係. 第79回日本内分泌学会学術総会（神戸）2006. 5. 19-21
 - 山内美香、野村利可子、山口徹、矢野彰三、梶博史、千原和夫、杉本利嗣：軽度のPTH過剰が皮質骨構造に及ぼす影響：閉経後女性における縦断的検討. 第24回日本骨代謝学会学術総会（東京）2006. 7. 6-8
 - 山内美香、野村利可子、梶博史、矢野彰三、山口徹、千原和夫、杉本利嗣：PTH持続的過剰の解除が皮質骨構造に及ぼす影響：閉経後原発性副甲状腺機能亢進症患者における縦断的検討. 第8回日本骨粗鬆症学会学術総会（東京）2006. 10. 11-14

表 1 : 対象群の背景

		閉経前 (n=32)	閉経後 (n=192)
年齢	(歳)	45.3 ± 4.9	63.4 ± 8.2
身長	(cm)	156.6 ± 4.0	151.6 ± 5.5
体重	(kg)	52.9 ± 5.6	52.2 ± 7.2
BMI	(kg/m ²)	21.6 ± 2.5	22.7 ± 3.0
体脂肪率	(%)	26.2 ± 4.2	28.2 ± 5.4
体脂肪量	(kg)	14.0 ± 3.6	15.0 ± 4.6
除脂肪量	(kg)	38.9 ± 2.7	37.2 ± 3.4
臍周囲径	(cm)	72.0 ± 5.3	74.8 ± 7.6
ウエスト/ヒップ 比		0.81 ± 0.59	0.81 ± 0.59
血圧 収縮期	(mmHg)	127 ± 16	139 ± 20
拡張期	(mmHg)	73 ± 10	75 ± 12
総コレステロール	(mg/dL)	200 ± 26	216 ± 31
LDLコレステロール	(mg/dL)	113 ± 23	130 ± 27
中性脂肪	(mg/dL)	65 ± 33	86 ± 49
HDLコレステロール	(mg/dL)	74 ± 18	67 ± 16
空腹時血糖	(mg/dL)	88 ± 8	91 ± 10
HbA1c	(%)	5.0 ± 0.4	5.4 ± 0.5
アルカリフォスファターゼ [*]	(IU/L)	156 ± 36	238 ± 63
カルシウム	(mg/dL)	9.0 ± 0.3	9.1 ± 0.3
リン	(mg/dL)	3.3 ± 0.3	3.5 ± 0.4
尿中NTX	(mMBCE/mM・Cr)	25.2 ± 7.2	52.5 ± 23.3
腰椎骨密度	(g/cm ²)	1.033 ± 0.139	0.837 ± 0.157
Z値	(%)	0.282 ± 1.105	0.194 ± 1.110
大腿骨骨密度	(g/cm ²)	0.732 ± 0.106	0.619 ± 0.095
Z値	(%)	0.057 ± 0.972	0.046 ± 1.052

表 2 : 栄養素摂取量

	閉経前	閉経後
エネルギー (kcal)	1928 ± 279	1956 ± 390
たんぱく質 (g)	67.0 ± 12.6	71.3 ± 17.3
脂質 (g)	65.5 ± 15.2	58.0 ± 17.2
カルシウム (mg)	588 ± 184	671 ± 197
マグネシウム (mg)	244 ± 59	287 ± 74
リン (mg)	1030 ± 210	1117 ± 267
ビタミンD (ug)	9.4 ± 1.2	10.7 ± 2.0
ビタミンK (mg)	217 ± 76	272 ± 85
飽和脂肪酸量 (g)	20.4 ± 5.7	17.3 ± 6.1
n-3系多価不飽和脂肪酸 (g)	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.9
n-6系多価不飽和脂肪酸 (g)	11.3 ± 3.0	10.6 ± 3.2
n-6/n-3 比	4.5 ± 0.7	3.9 ± 0.7

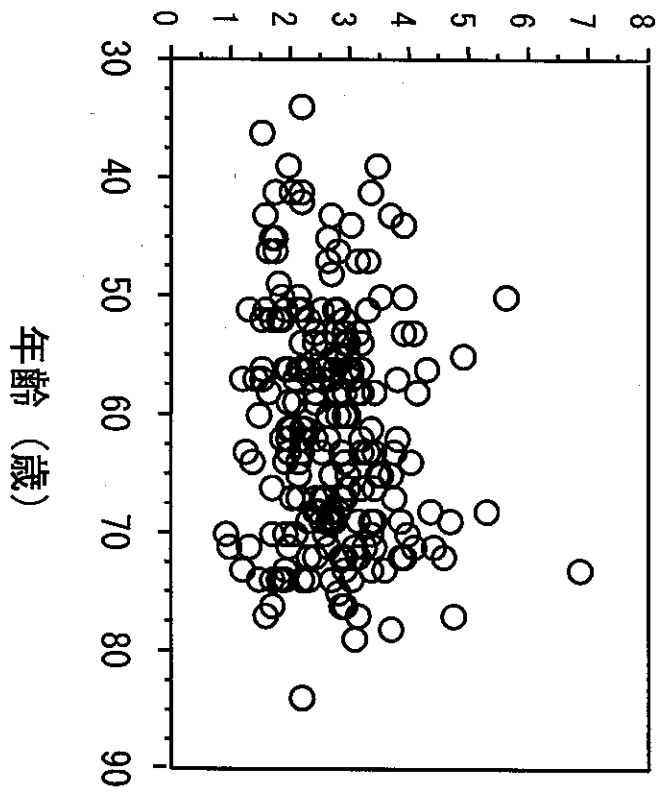
表 3 : 椎体骨折の有無での各指標の比較

		骨折あり (n=49)	骨折なし (n=175)	P値
年齢	(歳)	65.6 ± 8.0	59.8 ± 10.0	0.0003
閉経年齢	(歳) (n=192)	49.9 ± 3.9	50.1 ± 3.2	0.6725
身長	(cm)	151.3 ± 6.3	152.6 ± 5.4	0.1573
体重	(kg)	50.7 ± 7.0	52.8 ± 6.9	0.0595
BMI	(kg/m ²)	22.2 ± 3.2	22.6 ± 2.9	0.2733
Fat	(%)	27.1 ± 6.0	28.0 ± 5.1	0.2503
	(kg)	14.1 ± 4.7	15.0 ± 4.4	0.1634
LBM	(kg)	36.6 ± 3.2	37.7 ± 3.4	0.0415
臍周囲径	(cm)	75.1 ± 8.0	74.2 ± 7.2	0.4573
ウエスト/ヒップ ^o 比		0.82 ± 0.07	0.80 ± 0.06	0.0543
血圧 収縮期	(mmHg)	135 ± 19	134 ± 20	0.7294
拡張期	(mmHg)	74 ± 13	75 ± 11	0.5626
Tchol	(mg/dL)	213 ± 25	214 ± 32	0.8731
LDLchol	(mg/dL)	126 ± 24	129 ± 28	0.5708
HDLchol	(mg/dL)	67 ± 17	69 ± 16	0.5455
TG	(mg/dL)	92 ± 64	81 ± 42	0.1540
BS	(mg/dL)	91 ± 13	91 ± 9	0.9950
HbA1c	(%)	5.4 ± 0.5	5.3 ± 0.5	0.2972
Ca	(mg/dL)	9.2 ± 0.4	9.1 ± 0.3	0.3305
P	(mg/dL)	3.5 ± 0.4	3.5 ± 0.4	0.6527
Alp	(IU/L)	236 ± 59	224 ± 68	0.2433
尿中 NTX	(mMBCE/mM・Cr)	51.2 ± 23.3	48.0 ± 23.8	0.3881
腰椎骨密度	(g/cm ²)	0.804 ± 0.152	0.883 ± 0.169	0.0039
Z値		0.104 ± 1.150	0.242 ± 1.091	0.3756
大腿骨骨密度	(g/cm ²)	0.581 ± 0.094	0.650 ± 0.102	<0.0001
Z値		-0.264 ± 1.080	0.114 ± 1.016	0.0238

表 4 : 椎体骨折の有無での栄養素摂取量の比較

	骨折あり	骨折なし	P値
カルシウム (mg)	661 ± 225	658 ± 189	0.9378
リン (mg)	1098 ± 284	1106 ± 255	0.8415
ビタミンD (ug)	10.6 ± 4.5	10.5 ± 3.5	0.7437
ビタミンK (mg)	270 ± 79	262 ± 88	0.7437
脂質 (g)	56.1 ± 17.2	59.9 ± 17.0	0.5867
飽和脂肪酸量 (g)	16.4 ± 5.3	18.2 ± 6.3	0.0840
n-3系多価不飽和脂肪酸(g)	2.7 ± 0.9	2.7 ± 0.9	0.9848
n-6系多価不飽和脂肪酸(g)	10.5 ± 3.7	10.7 ± 3.1	0.7537
n6/n3	3.9 ± 0.7	4.0 ± 0.7	0.3600

n-3系多価不飽和脂肪酸摂取量



n-6系多価不飽和脂肪酸摂取量

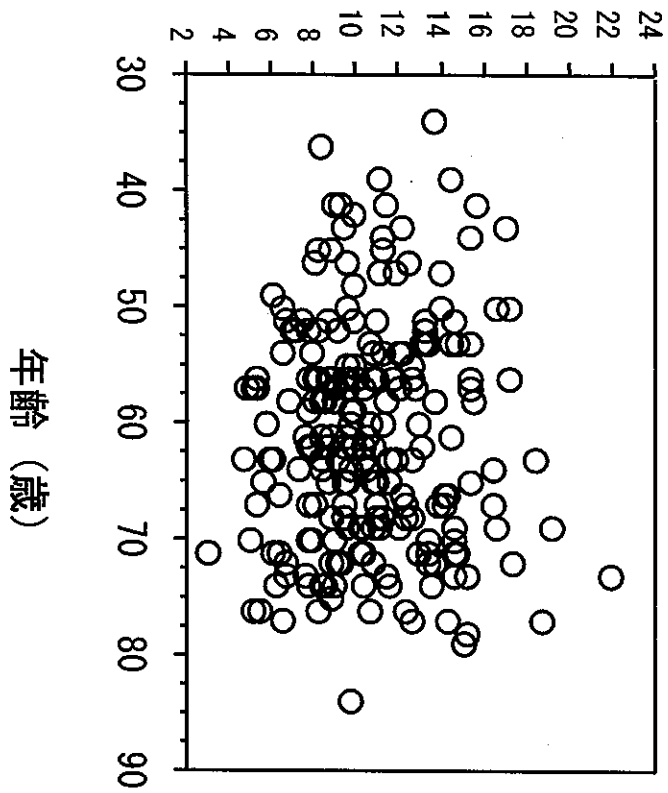
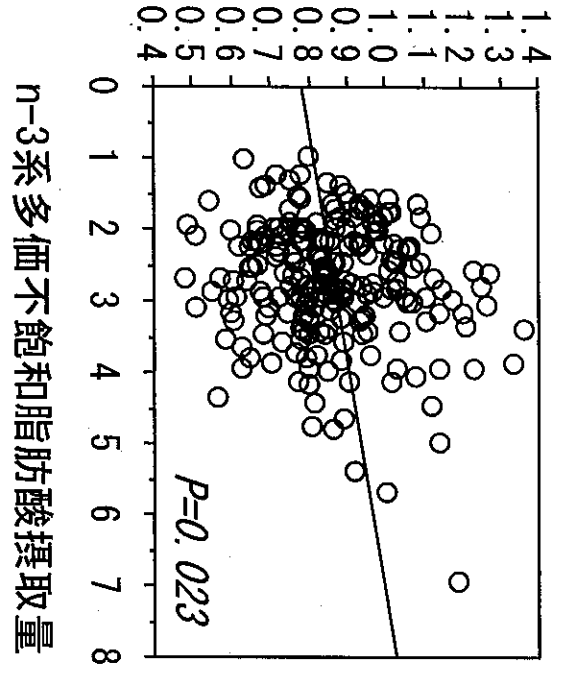
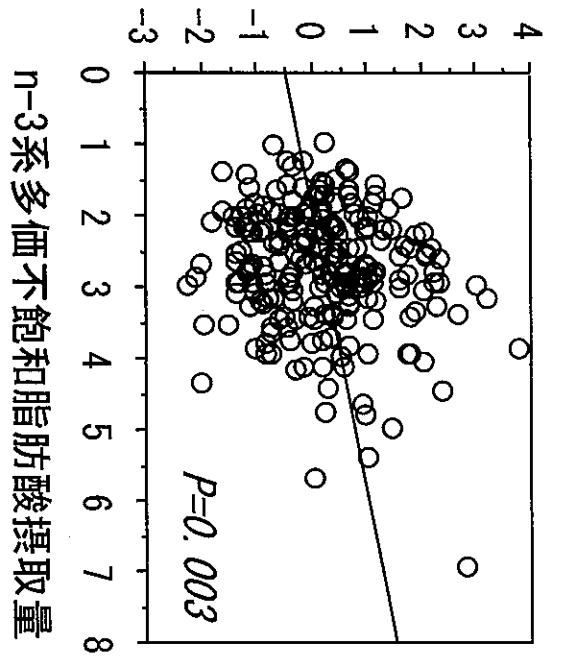


図 1 : 年齢と多価不飽和脂肪酸摂取量の相関

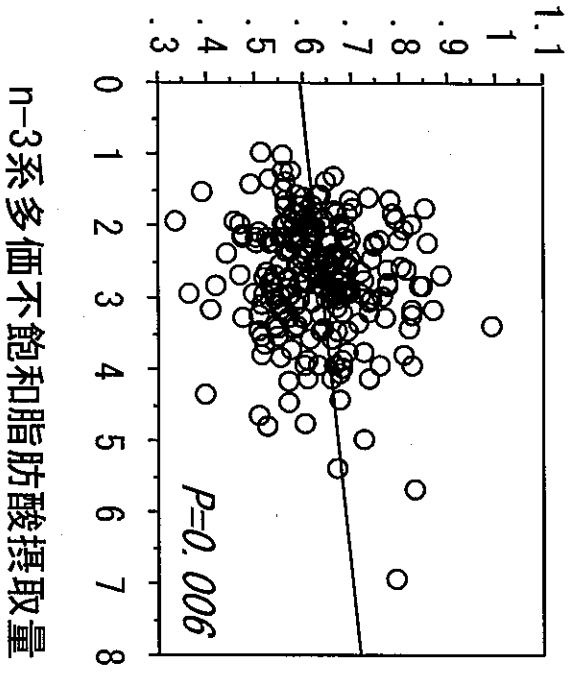
腰椎骨密度



腰椎骨密度Z値



大腿骨骨密度



大腿骨骨密度Z値

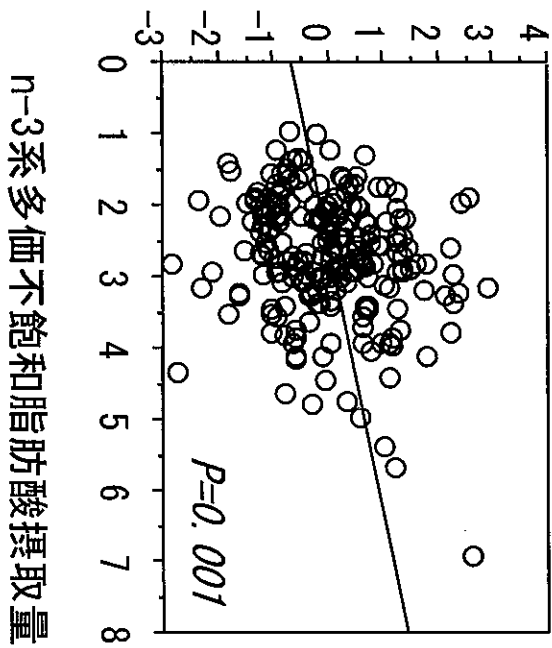
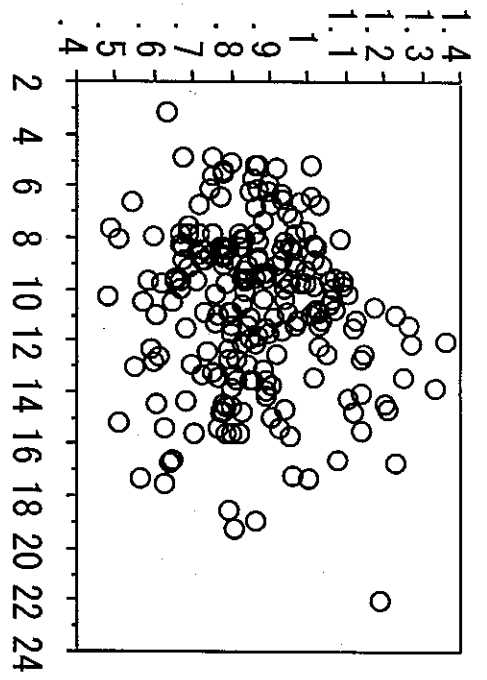


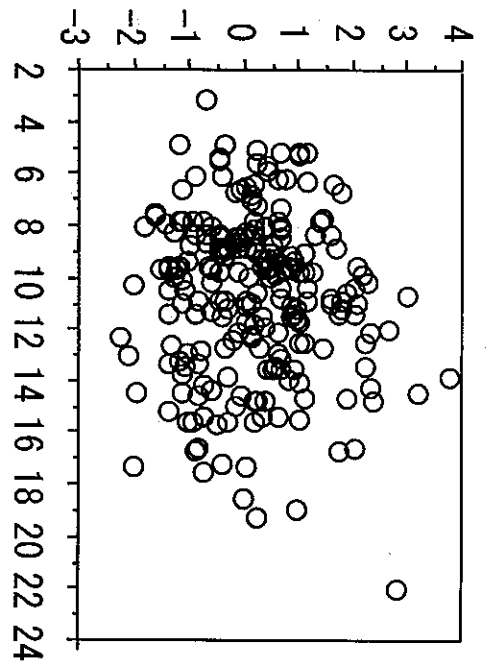
図2: n-3系多価不飽和脂肪酸摂取量と骨密度の相関

腰椎骨密度



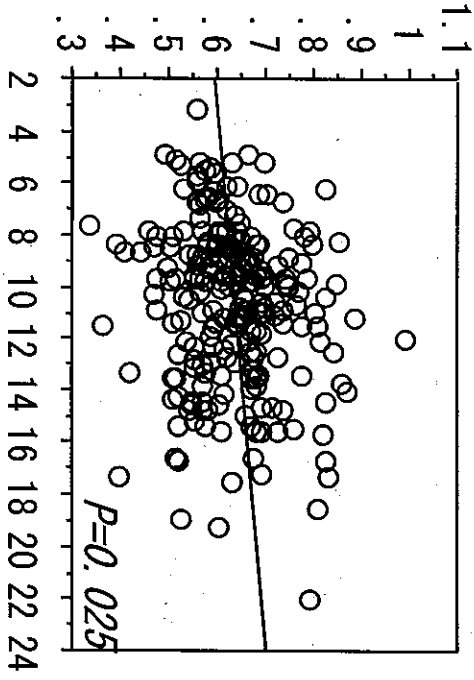
n-6系多価不飽和脂肪酸摂取量

腰椎骨密度Z値



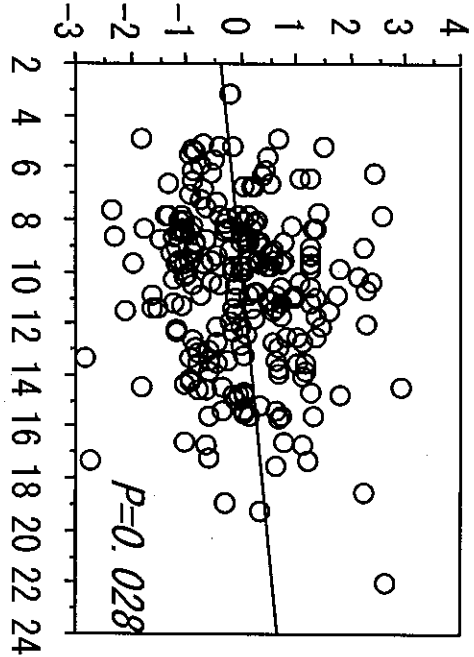
n-6系多価不飽和脂肪酸摂取量

大腿骨骨密度



n-6系多価不飽和脂肪酸摂取量

大腿骨骨密度Z値



n-6系多価不飽和脂肪酸摂取量

$P=0.025$

$P=0.028$

図3：n-6系多価不飽和脂肪酸摂取量と骨密度の相関