

船越 弥生 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

橈骨骨密度とビタミンD受容体遺伝子多型・生活習慣要因との関連に関する分子疫学研究
(A Molecular epidemiological study on the relationship between bone mineral density of the distal radius, *vitamin D receptor* gene polymorphism, and lifestyle factors)

[目的] 骨粗鬆症関連遺伝子として多数の遺伝子多型が同定されているが、骨密度に対する生活習慣と遺伝子多型との交互作用についての報告は極めて少なく不明な点が多い。本研究では、ビタミンD受容体 (Vitamin D receptor :VDR) 遺伝子多型を分析し、生活習慣や骨代謝マーカーとともに橈骨骨密度との関連を明らかにすることを目的とした。

[方法] 日本国内の某電気部品製造業の従業員 686 人 (男性 524 人、女性 162 人) に二重エネルギーX線吸収測定法による橈骨骨密度の測定および PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) 法による VDR 遺伝子多型の分析を行った。生活習慣の情報は質問紙にて測定と同時に収集した。その他のデータは同時に行った問診および健康診断から得た。

[結果] 骨密度の平均値は男性では 0.559 ± 0.058 g/cm²、女性では 0.463 ± 0.043 g/cm² であった。VDR 遺伝子の Taq I 多型頻度は、男性では TT 型 81.3%、Tt 型 17.9%、tt 型 0.8%、女性では TT 型 77.2%、Tt 型 22.8%、tt 型 0% であった。年齢と Body mass index (BMI) を調整した共分散分析の結果、女性では Tt 型群が TT 型群に比較し骨密度が有意に低値であったが、男性では有意差は認められなかった。VDR 遺伝子多型と骨代謝マーカーとの間に有意な関連はみられなかった。骨密度と生活習慣要因との関連を解析した結果、男性では過去の運動習慣、週に 3~7 回の現在の運動または毎日の飲酒習慣のある人は、それらの生活習慣がない人と比較して骨密度が有意に高値を示したが、女性ではすべての生活習慣因子に有意差を認めなかった。さらに、VDR 遺伝子多型を含めた解析によると、男性では 1 日 2 食または 1 日 21 本以上の喫煙習慣のある人では、Tt + tt 型群は TT 型群と比較して骨密度が有意に低値を示し、女性では飲酒習慣のある人では、Tt 型群は TT 型群と比較して骨密度が有意に低値を示した。重回帰分析の結果から、骨密度に影響する要因は、男性では BMI (coefficient = 0.006, $p < 0.001$)、過去の運動 (coefficient = 0.019, $p < 0.05$)、女性では年齢 (coefficient = 0.001, $p < 0.05$)、BMI (coefficient = 0.006, $p < 0.001$)、VDR 遺伝子多型 (TT vs. Tt; coefficient = -0.016, $p < 0.05$) であった。

[考察] 男性で 1 日 2 食または 1 日 21 本以上の喫煙習慣のある人では、Tt + tt 型群は TT 型群と比較して骨密度が有意に低値を示し、女性で飲酒習慣のある人では、Tt 型群は TT 型群と比較して骨密度が有意に低値を示したことから、VDR 遺伝子多型によって骨密度に対する生活習慣の影響が異なる可能性が示唆された。男性では過去の運動習慣が、女性では VDR 遺伝子多型が骨密度との間に年齢、BMI およびその他の生活習慣とは独立した有意な関連が認められ、これらが骨密度を規定する要因であるものと考えられた。

[結論] 男性では過去の運動習慣が、女性では VDR 遺伝子多型が骨密度を規定する要因であるものと考えられた。また、骨密度に対する生活習慣の影響が VDR 遺伝子多型によって異なる可能性があることから、骨粗鬆症の予防には遺伝的背景を考慮した上で個人の体質に応じた保健指導を行うことが重要と考えられた。

審査会では 4 名の審査委員から、橈骨骨密度測定の感度、対象者の年齢選択、女性の運動負荷、飲酒量の骨量への影響と性差、VDR 遺伝子多型の機能性差、ビタミン D 代謝および VDR 遺伝子多型に関連する骨粗鬆症発症機序、Taq I 多型解析を選択した理由、研究対象者の潜在的バイアス、共分散分析における変数の選択、将来の遺伝子診断とヘルスプロモーション等に関する多数の質問が出されたが、学位申請者からは概ね適切な回答が得られ、医学博士の学位に値する研究論文であると判断した。

審査委員長 生命倫理学分野担当教授

三井 篤

審査結果

学位申請者名：船越 弥生

分野名：公衆衛生・医療科学分野

学位論文題名：

橈骨骨密度とビタミンD受容体遺伝子多型・生活習慣要因との関連に関する分子疫学研究

(A Molecular epidemiological study on the relationship between bone mineral density of the distal radius, *vitamin D receptor* gene polymorphism, and lifestyle factors)

指導： 加藤 貴彦教授

判定結果：

可

不可

平成23年12月14日

審査委員長 生命倫理学分野担当教授

浅井 篤

審査委員 運動骨格病態学分野担当教授

小川 岸心

審査委員 病態生化学分野担当教授

山野 和也

審査委員 法医学分野担当教授

西谷 陽子