肖　旭　論文内容の要旨

主　　論　　文

Association of FTO genotype with obesity and bone health among community-dwelling adults ; Goto Island study on bone health

地域住民における FTO 遺伝子型と肥満および骨の健康状態との関連性；五島列島における骨の健康に関する研究

肖旭、 水上諭、 有馬和彦、 森川響也、 本井碧、 岩本直樹、 富田義人、 内山迪子、 本田祐造、 田中奈津美、 後藤尚、 長谷川麻衣子、 宗陽子、 辻本律、 西村貴孝、 川尻真也、 玉井慎美、 山梨啓友、 安部恵代、 折口智樹、 永田康浩、 川上純、 前田隆浩、 青柳　潔

(ACTA MEDICA NAGASAKIENSIA)（in press）

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　先進予防医学共同専攻　公衆衛生学分野
（主任指導教員：青柳　潔　教授）

緒　　言

骨量は、加齢、閉経、低体重、遺伝的変異など様々な要因によって調整される。今回我々は、脂肪量と肥満に関連する Fat-Mass-and-Obesity-associated（FTO）遺伝子（OMIM では#610966）の遺伝子型と骨量減少との間に、年齢と BMI を調整した後の独立した関連があることを明らかにした。

FTO 遺伝子は、2007 年に Fraylin によって最初に報告された。肥満関連遺伝子多型 1 アレルの肥満発生率は、非関連遺伝子多型の発生率よりも 30%高く、 2 アレルの肥満発生率は 70%高く、肥満と有意に関連するが、その機能とメカニズムは完全には解明されていない。

骨粗鬆症は、低骨量、骨の微細構造の破壊、骨の脆弱性の増加をともない、骨折しやすいことを特徴とする全身性骨疾患である。一部の研究では、体脂肪量と肥満が骨量に密接に関連していることも示されているが、他の一部の研究では、他の要因を調整した後、多い脂肪量や高い脂肪率が骨量と逆相関を示すことが示された。これは、体重、体格指数、体脂肪分布、脂肪含有量などの体組成が骨量へ与える影響は確定できていないことを示す。近年、FTO 遺伝子がエネルギー代謝に密接に関連していることがいくつかの研究で示されている。しかし、FTO 遺伝子が骨の健康に影響を与えることができるかどうかはまだ決定的ではない。

対象と方法

長崎県島嶼住む 1,828 人（年齢中央値：男性 69［62-76］歳、女性 68［61-75］歳）の前向き観察研究（五島研究）の対象者において、横断研究を実施した。参加者は、2014 年から 2016 年の特定健康診査会場にて地域住民から募集された。踵骨の骨量は定量的超音波検査（quantitative ultrasound：QUS）で評価した。一塩基多型（SNP）rs1421085 は，加水分解プローブを用いて遺伝子型決定を行った。この集団で二つの遺伝子多型が平衡状態にあるかどうかを調べるために、カイ二乗検定を用いた。

結　　果

BMI の中央値には遺伝子型の群間で差が見られた（CC で 24.3、CT で 23.0、TT で 22.6、P = 0.01）、骨量の中央値には差が見られなかった。低頻度アレル（C）と体重過多の間には、遺伝子量依存的に有意な関連が見られた（BMI > 25、男性ではアレルごとの OR = 1.52、95%CI = 1.07-2.14、P = 0.02、女性では OR = 1.48、95% CI = 1.16-1.95、P = 0.01）。ロジスティック回帰分析では、65～75 歳の男性において、年齢と BMI を調整した後、低頻度アレルを保有する男性において低骨量（QUS の T スコア-2.0 未満）に対して有意な保護的関連が認められた（OR = 0.50, 95% CI = 0.27-0.96, P = 0.036）、女性では有意な関連は認めなかった。

考　　察

本研究は、1828 名の集団において、FTO 遺伝子の遺伝子型と骨量との関係を調べたものである。その結果、FTO 遺伝子における低頻度アレルは日本人においても体重過多と関連があり、BMI を調整後も低い骨量に関連することがわかった。興味深いことに、この関係が 65-75 歳の男性に限定して認められ、女性には認められなかった。このことは、ホルモンや肥満の性差などの他の要因の影響が考えられた。

本研究は、肥満関連 FTO 遺伝子型が低骨量に対して保護的であることを示しているが、このような遺伝子型の効果は骨量の変化の一部であり、骨量の変化は他の多くの非遺伝的要因によっても修飾される複雑な現象である。

研究の限界として、対象者の中で低頻度アレルを 2 本有する対象者が少なく、遺伝子型と低骨量との関連を遺伝子量依存的に評価することを妨げていた。骨粗鬆症の診断のゴールドスタンダードである DXA 法 による骨密度ではなく QUS 法による骨量を測定したために、骨粗鬆症診断との関連は検討できない。

結論として、本研究は、65-75 歳の地域在住男性において、FTO 遺伝子多型と骨量との関連を示唆した。この多型は、高い BMI に加えて、骨の健康に有益な機能を果たしている可能性がある。