

## 栄養学から 骨代謝に關与する食品・栄養素

森田 恭子, 谷 佳子

徳島大学医学部病態栄養学教室

(平成11年9月20日受付)

### はじめに

高齢化社会を迎え、深刻な問題である骨粗鬆症への対策を図るため、その危険因子から予防、治療に至る研究が進められてきた。1997年、Fujiwaraらは、広島県の約4,500人を対象とした14年間に及ぶ日本で初めての大規模コホート研究をまとめ、大腿骨頸部骨折の危険因子について報告した<sup>1)</sup>。その結果、牛乳摂取不足、アルコール摂取、Body Mass Index (BMI) 低値、遅い初潮、椎体骨折の既往、子供を5人以上もつ女性など6つの項目が危険因子として示された(図1)。栄養学的に注目すべき点は、やはり牛乳の摂取量が少ないことがリスクとなっていることである。さらに興味深いことに、これらの危険因子を、個人レベルで改善できる因子とできない因子に分類して骨折リスクを検討すると、たとえ改善できない因子を持っていても、改善できる危険因子が少ないほど、骨折のリスクが低下する。これらの結果は、遺伝や環境など多因子によって発症する骨粗鬆症は、「牛

乳を飲む」という一つの食習慣によって予防できる可能性を示しており、骨粗鬆症が生活習慣病となる理由である。すなわち、骨粗鬆症予防において栄養、食習慣は極めて重要な因子と考えられ、今回とくにカルシウム摂取の現状と対策についてまとめた。

### 1. 日本人のカルシウム摂取状況

日本人成人のカルシウム所要量は1日600mgで、アメリカやイギリスと比較して非常に低い設定である(図2)。これは、各国の栄養所要量の定義や算出方法の違いに起因しているが、人種差などを考慮しても日本のカルシウム所要量は低いと考えられる。日本人の高齢女性を対象としたカルシウムバランス・スタディーの結果では、1日788mgのカルシウム摂取で、ようやくカルシウム出納がゼロになり、高齢者の骨量低下を予防するためには、最低でも1日800mg以上のカルシウム摂取が必要であると思われる<sup>2)</sup>。さらに、平成9年度国民栄養調査のカルシウム摂取状況の結果を見ると、600mgの摂取に満たない人の割合は実に60%を占め(図2)、日本人はカルシウム摂取が少ない生活習慣であるといえる。従って、日本人は少ないカルシウムを効率よく吸収して利用する工夫が必要になる。

### 2. カルシウムの吸収を高めるビタミンD(図3)

Dauson-Hughesらは、65歳以上の男女にビタミンD 700 IU/日とカルシウム500mg/日を3年間服用させると、大腿骨頸部、脊椎の骨量減少が抑制され、脊椎以外の骨折発生率が低下したことを報告した<sup>3)</sup>。このような背景から、骨粗鬆症の予防法として、カルシウムとともに

図1 骨粗鬆症の危険因子

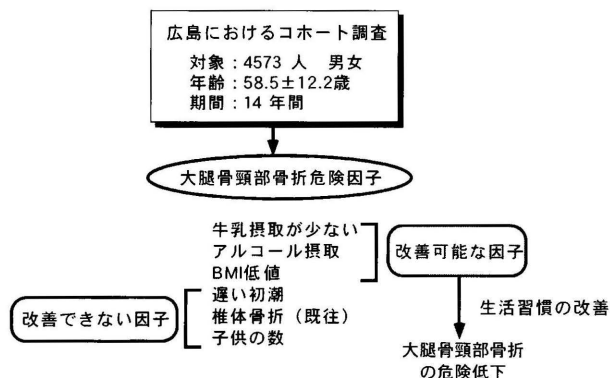
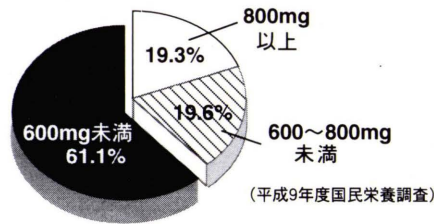


図2 日本人のカルシウム摂取割合と女性のカルシウム所要量の比較

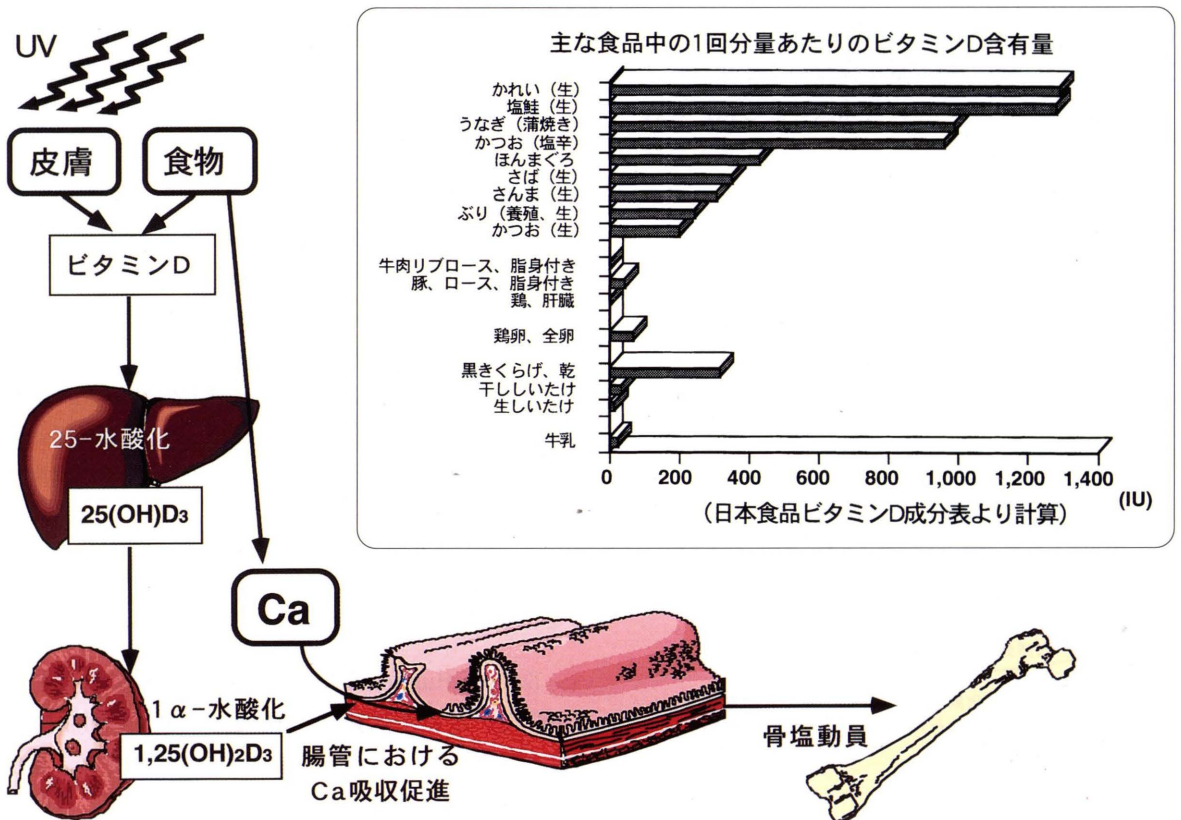


年齢	日本 (1994)	アメリカ (1994)	イギリス (1989)(mg/日)
6 - 8歳	500	800 - 1,200	800
9歳	600		
10歳	700		1,200
11 - 18歳		1,200 - 1,500	
19 - 24歳	600		1,000 - 1,200
25 - 50歳		1,000	
51 - 59歳		1,500(1,000)	1,500(1,000)
61歳以上			1,200
妊娠期	900	1,200 - 1,500	1,500
授乳期	1,100		

( )はホルモン補充療法の場合

にビタミンDの摂取が勧められている。ビタミンDは骨粗鬆症の治療薬の一つであるが、通常は、食物から摂取するか、皮膚で紫外線によりコレステロールを原料として合成される。吸収あるいは生成されたビタミンDは、肝臓において25位の水酸化を受け、さらに腎臓において活性型の1,25-ジヒドロキシビタミンD (1,25(OH)<sub>2</sub>D)となる。1,25(OH)<sub>2</sub>Dは腸管からのカルシウム吸収に重要な働きをしており、ビタミンDの不足は、腸管でのカルシウム吸収の低下をもたらすおそれがある。Takeuchiらの調査によると、健全な若壮年男子のビタミンD摂取量は312IU/日、女子で184IU/日、施設の高齢者では117IU/日といずれも所要量(100IU/日)を満たしてい

図3 ビタミンDとカルシウム吸収



た<sup>4)</sup>。ビタミンDは、魚介類や、キノコ類に多く含まれ、週2, 3回の魚介類の摂取で十分量補給可能と思われる。

### 3. ビタミンDの有効性

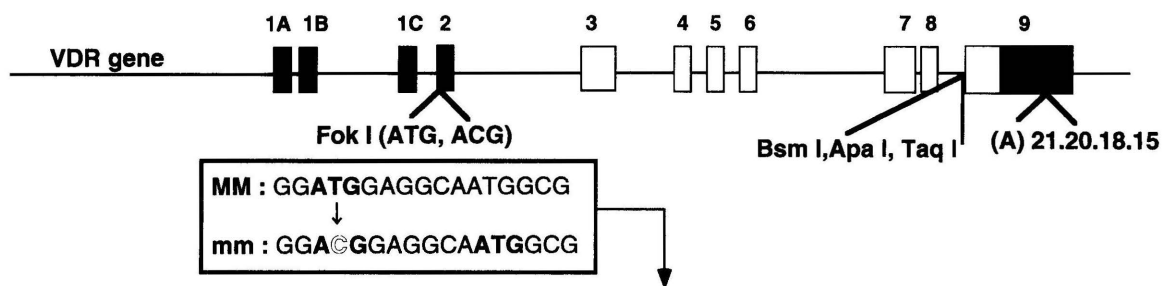
生体内において、1,25(OH)<sub>2</sub>DはビタミンD受容体(VDR)を介して、腸管のカルシウムチャネル<sup>5)</sup>や、カルシウム結合タンパク質の転写を亢進させ、カルシウム吸収を促進する。高齢者でカルシウム吸収が低下する原因の一つとして、加齢に伴うVDRの発現低下や反応性の低下が考えられ<sup>6)</sup>、カルシウム吸収を助けるビタミンDは、単純に多く摂取すればよいわけではなく、VDRによって規定される。そこで、骨粗鬆症を遺伝学的に予防することを目的としたVDR遺伝子多型解析が進められ、VDR遺伝子の多型と女性の骨密度との相関関係が検討された<sup>7)</sup>。しかし、1994年 Morrisonらが初めて報告した多型に関する評価はばらついており、またこの多型が日本人および骨粗鬆症患者で少ないことから、我々は新たな多型部位を見だし検討した<sup>8)</sup>。図4に、VDR遺伝子の翻訳開始点において見いだした多型を示した。多型が検出されたエクソン2の配列には、従来翻訳開始点と考えられているコドンATGと異なるACGを示す

タイプが存在し、ATG型をM型、ACG型をm型とした。閉経前の健康な女性を対象に腰椎骨密度とVDR遺伝子多型とを比較したところ、MM型に比しmm型は有意に高値を示した。世界各国で行われたこの多型についての追試結果では、ほとんどの人種間で骨密度との相関関係が認められた<sup>9-10)</sup>。唯一、フランス人で相関が認められなかったが、フランス人が豊富なカルシウムを含む飲料水を摂取していることと関連していることが考えられた<sup>11)</sup>。すなわち、骨粗鬆症の遺伝的素因をもっていたとしても、生活習慣を改善することにより予防できる可能性があると考えられる。従って、早期に骨粗鬆症の遺伝的素因を検出し、最大骨密度を高めるような栄養療法を確立していくことが今後の課題である。

### 4. リンの過剰摂取問題

一方、カルシウムの吸収を抑制する因子の一つとしてリンがあげられる。日本人のカルシウム摂取不足に対し、リンは食物に豊富に存在しており、日常の食生活で不足することはない。日本人のリン摂取量を示したデータがないため、我々は農林水産省が発行する食糧需給表をもとに日本人のリン摂取量を算出した(表1)。食糧需

図4 ビタミンD受容体遺伝子多型と骨塩量



人種	人数 (人)	年齢 (歳)	%MM (ff)	%Mm (Ff)	%mm (FF)	骨密度	文献
日本人	239	24 - 45 (閉経前)	13	55	32	M < m (腰椎)	8
メキシコ系 米国人	100	59 - 82 (閉経後)	15	48	37	M < m (腰椎)	9
米国白人	82	20 - 40 (閉経前)	18	45	37	M < m (大腿骨頭)	10
米国黒人	72		4	31	65		
フランス人	174	31 - 56 (閉経前)	16	44	40	M = m	11

表1 食糧需給表から算出した日本人のカルシウム・リン供給量およびP/Ca比

	昭和35年	昭和50年	平成7年
Ca (mg)	353.6	460.9	581.7
P (mg)	1242.9	1331.9	1420.6
P/Ca比	3.51	2.89	2.44
類別P/ Ca比			
穀類	19.1	18.0	17.0
豆類	3.2	3.1	2.9
野菜類	1.8	1.8	1.8
肉類	33.8	24.5	23.2
鶏卵	3.7	3.7	3.7
牛乳および乳製品	0.9	0.9	0.9
魚介類	4.3	4.4	4.3

給表は、我が国で供給される食糧の生産から最終消費に至るまでの総量を示すとともに、国民一人あたりの供給純食料および栄養量を示したものである。カルシウムも同様に算出した結果、国民栄養調査の結果とほぼ同様な値を示し、この算出方法は信頼できるものと考えられる。昭和35年以降の推移を見ると、カルシウム摂取量の増加に伴い、リン/カルシウム比は改善されつつあるが、カルシウムに対してリンの摂取は2倍以上と適正量以上であった。また、リンは食品添加物にも含まれているが、食糧需給表には加味されておらず、実際はさらに多くのリンが摂取されているものと推察される。過剰なリンの摂取は、直接カルシウムと結合して不溶性の複合体を形成し、吸収を阻害する。その結果、低カルシウム血症や高リン血症をきたし、PTHの分泌亢進、さらに骨吸収が亢進することになる。従って、リンの過剰摂取への対処が必要と考えられるが、加工食品やインスタント食品に偏りがちな現代の食生活では摂取制限は困難である。加工食品由来のリン付加量を明確にすることや、生体に悪影響、特に骨代謝異常をもたらすリン摂取量を示すことなど、今後の課題は多い。

#### おわりに

現在の骨粗鬆症への栄養学的な対策は、カルシウム摂取を中心とした食生活習慣の改善といえる。また、ビタミンDおよびリン以外にも多くの栄養素が、カルシウムの吸収を左右しており、各栄養素の作用を把握し、バランスよく摂取することが重要である。2000年には、日本人の栄養所要量に初めて上限値が設定されることとな

り、国民の健康増進を図る対策は、欠乏症を目的とした考え方から、過剰摂取への対策へと移行しつつある。そんな中、カルシウムの摂取不足が骨折を招く現状に対応し、より有効な予防対策を確立していく必要性がある。

#### 文 献

- 1) Fujiwara, S., Kasagi, F., Yamada, M., and Kodama, K.: Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J. Bone Miner. Res.*, 12(7): 998-1004, 1997
- 2) Uenishi, K., Ishida, H., Kamei, A., Shiraki, M., et al.: Calcium requirement in Japanese elderly people. *Bone*, 23(5): S608, 1998
- 3) Dawson-Hughes, B., Harris, SS., Krall, EA., and Dallal, GE.: Effects of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N. Engl. J. Med.*, 337(10): 670-676, 1997
- 4) Takeuchi, A., Okano, T., Ishida, Y., and Kobayashi, T.: Effects of dietary vitamin D intake on plasma levels of parathyroid hormone and vitamin D metabolites in healthy Japanese. *Miner. Electrolyte Metab.*, 21(1-3): 217-222, 1995
- 5) Hoenderop, JGH., van der Kemp, ARCM., and Hartog, A., van de Graaf, SFJ., et al.: Molecular identification of the apical  $Ca^{2+}$  channel in 1,25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia. *J. Biol. Chem.*, 274(13), 8375-8378, 1999
- 6) Kinyamu, HK., Gallagher, JC., Prahl, JM., DeLuca, HF., et al.: Association between intestinal vitamin D receptor, calcium absorption, and serum 1,25-dihydroxyvitamin D in normal young and elderly women. *J. Bone Miner. Res.*, 12(6), 922-928, 1997
- 7) Haussler, MR., Whitfield, GK., Haussler, CA., Hsieh, JC., et al.: The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J. Bone Miner. Res.*, 13(3), 325-349, 1998
- 8) Arai, H., Miyamoto, K., Taketani, Y., Yamamoto, H., et al.: A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J. Bone Miner. Res.*, 12(6): 915-921, 1997
- 9) Gross, C., Eccleshall, TR., Malloy, PJ., Villa, ML., et

- al. : The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J. Bone Miner. Res.*, 1996;11(12) : 1835-40
- 10) Harris, SS., Eccleshall, TR., Gross, C., Dawson-Hughes, B., et al. : The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J. Bone Miner. Res.*, 12(7) : 1043-1048, 1997
- 11) Eccleshall, TR., Garner, P., Gross, C., Delmas, PD., et al. : Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in premenopausal French women : The OFELY study. *J. Bone Miner. Res.*, 13 : 31-35, 1998

## *Osteoporosis and nutrition*

*Kyoko Morita, and Yoshiko Tani*

*Department of Clinical Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima*

### SUMMARY

Osteoporosis is considered to be one of the life style related disease. Therefore, from the viewpoint of osteoporosis prevention, daily diet and nutrient intake are important. A Japanese cohort study showed that low milk (calcium) intake may increase the risk of hip fracture. However, daily calcium intake was about 579 mg/day on average in 1996, which is lower than the dietary allowance for calcium recommended by Japanese government (600 mg/day). Then, we focused on appropriate nutrient that can be modified calcium absorption. Vitamin D is important because age-related vitamin D deficiency lead to malabsorption of calcium. Vitamin D supplementation has been shown to retard bone loss and reduce hip fracture incidence in elderly women. Furthermore, excessive intake of phosphorus presumably leads to bone impairment, life style particularly on food habit depending on retort foods, containing high phosphorus, must be changed. In conclusion, an adequate intake of calcium together with nutrient balance plays an essential role in maintaining and promoting health and preventing osteoporosis.

Key words : calcium, vitamin D, phosphorus, osteoporosis