

氏 名	兒島 茜
(ふりがな)	(こじま あかね)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第12号
学位審査年月日	令和4年1月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Natto Intake is Inversely Associated with Osteoporotic Fracture Risk in Postmenopausal Japanese Women (日本人の閉経女性における納豆摂取頻度と骨粗鬆 症性骨折リスクとの関連)
論文審査委員	(主) 教授 大道 正英 教授 根尾 昌志 教授 佐浦 隆一

学位論文内容の要旨

《背景/目的》

納豆の摂取頻度と骨密度(BMD)の関連は報告されているが、納豆の摂取頻度と骨粗鬆症性骨折の発生リスクとの関連は明らかではない。そこで、骨領域の疫学研究のなかでも本邦最長のコホート研究である Japanese Population-based Osteoporosis Study (JPOS) 研究のデータを用いて、習慣的な納豆摂取と骨粗鬆症性骨折の発生リスクとの関連を検討した。

《対 象》

JPOS 研究に参加した 45 歳以上の閉経後女性で 1996 年、1999 年、2002 年および 2006 年のいずれかの調査において納豆、豆腐、その他の大豆製品および食事性カルシウム、乳

製品の摂取量や頻度、大腿骨近位部の BMD、喫煙習慣、アルコール摂取の情報が取得された者のうち、2011/2012 年までの追跡期間のデータが欠損している者と疾病により閉経した者を除外した 1,417 人を解析した。

《方 法》

納豆、豆腐、その他の大豆製品、乳製品の摂取量や頻度、および食事性カルシウム摂取量は食物摂取頻度調査票を用いて調査した。BMD 値として二重エネルギー X 線吸収測定法にて測定した大腿骨近位部の値を使用し、レントゲン検査で診断された強い外力によらない臨床的骨折を骨粗鬆症性骨折と定義した。骨折の発生情報は、1999 年、2002 年、2006 年、2011/2012 年の追跡調査時に質問票の回答と保健師の聞き取りによる回答の補完によって収集した。期間中の初回の骨粗鬆症性骨折を解析に用い、骨粗鬆症性骨折に関する納豆の摂取頻度のハザード比と 95%信頼区間は Cox 比例ハザードモデルを使用して推定した。

《結 果》

総人年 17,699 人年（追跡期間の中央値 15.2 年）中、172 人に骨粗鬆症性骨折発生を認めた。納豆摂取頻度は、食事性カルシウム、乳製品の摂取量、豆腐およびその他の大豆製品の摂取頻度、BMD と各々有意な関連を認めた。週 1 パック（約 40g）未満の納豆摂取頻度を基準として年齢と BMD で調整した骨粗鬆症性骨折発生のハザード比は週 1～6 パックで 0.72（95%CI : 0.52、0.98）、週 7 パック以上で 0.51（95%CI : 0.30、0.87）であった。さらに、BMI、骨粗鬆症性骨折の病歴、心筋梗塞または脳卒中の病歴、糖尿病、現在の喫煙習慣、アルコール摂取、豆腐およびその他の大豆製品の摂取頻度および食事性カルシウム、乳製品の摂取量を調整変数としてモデルに加えた場合のハザード比は週 1～6 パックで 0.79（95%CI : 0.56、1.10）、週 7 パック以上で 0.56（95%CI : 0.32、0.99）であった。一方、豆腐やその他の大豆製品およびカルシウム、乳製品の摂取頻度や摂取量と骨粗鬆症性骨折発生にはいずれも有意な関連は認めなかった。

《考 察》

本研究はベースライン調査に全国の5つの対象市町から5歳階級毎にランダムに抽出された女性の大規模集団を対象とし、ベースライン参加率も87.6%と高く、このような研究を用いて、習慣的な納豆の摂取頻度と閉経後の日本人の骨粗鬆症性骨折のリスクの関連性が示された。この関連性は、年齢、BMI、BMD、骨粗鬆症性骨折の病歴、現在の喫煙習慣、アルコール摂取などの骨折の古典的な危険因子だけでなく、心筋梗塞や脳卒中の病歴、糖尿病、豆腐または他の大豆製品の摂取頻度、食事性カルシウムや乳製品の摂取量などとも独立していた。

納豆には納豆菌が産生するビタミンK2 (Menaquinone-7: MK-7) が豊富に含まれており、MK-7 は骨代謝回転、損傷の蓄積および石灰化の代理マーカーであるオステオカルシンの γ -カルボキシル化を促進することが示唆されている。閉経後白人女性に対する3年間のMK-7 サプリメント投与は、プラセボと比較して投与2年目以降のBMDの低下を抑制する効果を示し、加えて投与1年目から3年目までの骨強度を上昇させることが報告されている。また、MK-7 は骨梁の脆弱性の決定要因である骨梁の数、間隔、および厚さを含む骨の微細構造を維持することが示唆されている。したがって、MK-7 はBMDに対する影響に加え、骨の脆弱性に関連する骨質に影響を与える可能性が大きい。

今回の検討でも、習慣的な納豆摂取は骨量と独立して骨粗鬆症性骨折のリスクと関連していた。すなわち、習慣的な納豆摂取により増加したMK-7 が骨の微細構造の維持を含む骨質を改善し骨粗鬆症性骨折のリスクを低下させたと推察できる。

納豆にはMK-7の他にイソフラボンも豊富に含まれている。無作為化比較試験でイソフラボンの骨量減少抑制や骨形成増加が示されている。我々の結果では、イソフラボンが豊富な豆腐やその他の大豆製品の摂取は骨粗鬆症性骨折のリスクとは関連していなかったが、これは納豆や豆腐などの大豆製品に含まれるイソフラボンの種類の違いによる可能性が推察される。納豆は豆腐や他の大豆製品などの非発酵食品よりも1食分量あたり、より多くのイソフラボンアグリコンを含むが、イソフラボンアグリコンはイソフラボン配糖体よりも速く大量に吸収される。ヒトの摂取試験でも生物学的利用率が高い可能性が示されてお

り、今回の検討結果から、納豆由来の **MK-7** に加えてイソフラボンアグリコンが骨質の改善に寄与した可能性があると考えた。

《結 論》

納豆の習慣的な摂取は **BMD** やその他の食事因子などを含む交絡因子とは独立して、日本人の閉経後女性の骨粗鬆症性骨折の発生リスクを低下させることが示された。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

骨粗鬆症性骨折は、その後の骨折および死亡率のリスクの増加と関連している。発酵大豆である納豆の1食分量は通常1パック(約40g)あたりにビタミンK2 (menaquinone-7: MK-7) を350 μ g含むことから、骨の健康に重要な役割を果たす可能性が示されている。これまでも、地域在住女性を対象としたJPOS研究を用いて、閉経女性の納豆の摂取が大腿骨頸部の骨量減少抑制と関連することを報告した。また、本邦の地域相関研究では、納豆摂取量と大腿骨骨折発生率との間に負の相関があることが示されている。しかし、この関連性を検討した前向きコホート研究はないため、申請者は骨領域では大規模な前向きコホート研究のJPOS研究のデータを用いて、日本人の閉経女性における習慣的な納豆摂取と骨粗鬆症性骨折のリスクとの関連性を検討した。

その結果、習慣的な納豆の摂取量が多いほど、日本人の閉経女性の骨粗鬆症性骨折の発生リスクが低下することを示した。この関連性は、年齢、BMI、BMD、骨粗鬆症性骨折の病歴、現在の喫煙習慣、アルコール摂取などの骨折の古典的な危険因子だけでなく、心筋梗塞や脳卒中の病歴、糖尿病、豆腐または他の大豆製品の摂取頻度、食事性カルシウムや乳製品の摂取量などとも独立していた。これらの共変量を調整した上で、週7パック以上の納豆摂取が週1パック未満の納豆摂取と比較して骨粗鬆症性骨折の発生リスクを44%低減させる可能性も明らかにした。豆腐や他の大豆製品の摂取量は骨折発生リスクと関連しなかったことから、納豆に特異的に豊富なビタミンK2 (MK-7) やイソフラボンアグリコンが骨質改善をも介して骨折リスクの低減に寄与した可能性を提示したと考えられる。本研究の結果は、習慣的な納豆摂取が地域在住高齢女性の骨粗鬆症性骨折の発生リスクを低減させる可能性を示すものであり、医学的にも社会的にも意義深いものとする。

以上により、本論文は本学大学院学則第13条第1項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

The Journal of Nutrition 150(3): 599-605, 2020 Mar

doi: 10.1093/jn/nxz292