

Osteoporosis genetic risk prediction using bone mineral density polygenic scores in Japanese: TMM CommCohort Study

骨密度に対するポリジェニックスコアを利用した骨粗鬆症リスク予測

—東北メディカル・メガバンクコホート研究—

Yayoi Otsuka-Yamasaki,^{1,2*} Yoichi Sutoh,^{1,2} Tsuyoshi Hachiya,^{1,2} Motoki Nakao,^{1,3,4}
Shiori Minabe,^{1,2} Shohei Komaki,^{1,2} Hideki Ohmomo,^{1,2} Makoto Sasaki,^{5,6} Atsushi Shimizu^{1,2}

山崎弥生,^{1,2*} 須藤洋一,^{1,2} 八谷剛史,^{1,2} 中尾元基,^{1,3,4}

美辺詩織,^{1,2} 小巻翔平,^{1,2} 大桃秀樹,^{1,2} 佐々木真理,^{5,6} 清水厚志^{1,2}

1 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門

2 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門

3 岩手医科大学 医学部 薬理学講座

4 北海道大学 大学院医学研究院 循環器内科学教室

5 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構

6 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

*責任著者

(所属はいずれも研究当時)

【研究のポイント】

岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 (IMM) 生体情報解析部門の山崎弥生特命助教、部門長の清水厚志教授らの研究グループ (いずれも研究当時) は、東北大

学 東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）と共同で実施したゲノム解析結果に基づき、日本人の骨密度を予測するポリジェニックスコア（PGS）^{*1}を新たに開発しました。

骨粗鬆症は骨密度が著しく低下する病気で、骨折や寝たきりのリスクを高めるため、超高齢化社会において深刻な問題となっています。骨密度の低下には、加齢だけでなく、栄養条件や生活習慣、そして遺伝的要因も関連していることがわかっています[1-4, 8]。

本研究ではまず、東北メディカル・メガバンク計画地域住民コホートのうち、最大 10,794 人の遺伝情報を基にして、骨の状態を示す T-score と関連するゲノム領域を探索しました。その結果を利用し、各個人の遺伝的な特徴から T-score を予測する PGS を開発しました。開発した PGS の性能を、同コホートのうち、先ほどの 10,794 人とは重複しない 8,711 人からなる独立したデータで確認しました。併せて、TMM 計画で実施した詳細二次調査で得られたデータも活用し、PGS の違いにより、一定期間内に発生する骨粗鬆症の頻度がどのように異なるかを検証しました。

その結果、PGS が特に低い（下位 20%）集団では、中程度（20～80%）の集団に比べて、調査開始時に骨粗鬆症に該当する人が多く、統計学的に約 1.2 倍の差が認められました。さらに平均 3.5 年間追跡したところ、PGS が特に低い集団では、中程度の PGS を持つ方々と比べて、骨粗鬆症の発生率が約 1.4 倍高いことがわかりました。

次いで、骨粗鬆症と年齢との関わりを詳しく調べましたが、PGS が高いか低いかによって、加齢による骨密度低下の程度が異なるといったような顕著な傾向は確認されませんでした。一方で、PGS の高低による骨密度の差が、骨密度がピークに達する時期を含む若い年代（20～44 歳）から存在する可能性が示されました。

したがって、骨密度に関わる遺伝的要因による違いは、若い年代からすでに現れている可能性があり、その後、加齢に伴って骨密度が低下する中で、骨粗鬆症になりやすさの違いとして現れる可能性が考えられます（図 1）。

若い年代に十分な骨量を獲得することが、将来の骨粗鬆症リスクを考えるうえで重要であることは、これまでの研究から知られています[1, 3, 5]。今回の研究で、骨密度に関わる

遺伝的要因による違いも、若い年代からすでに現れている可能性が示されました。今回の結果は、骨粗鬆症のリスクを考えるうえで、加齢後の骨密度低下だけでなく、若い年代の骨の状態にも注目することの重要性を、遺伝的要因の観点から示すものです。

なお、本研究における骨粗鬆症は、踵の骨を超音波で測定して得られた T-score に基づいて研究上定義したもので、DXA（二重エネルギーX線吸収測定法）による骨密度検査に基づく診断とは異なります。

この結果は日本人類遺伝学会の学術誌、*Journal of Human Genetics* に 2026 年 9 月 9 日付けで公開されました。

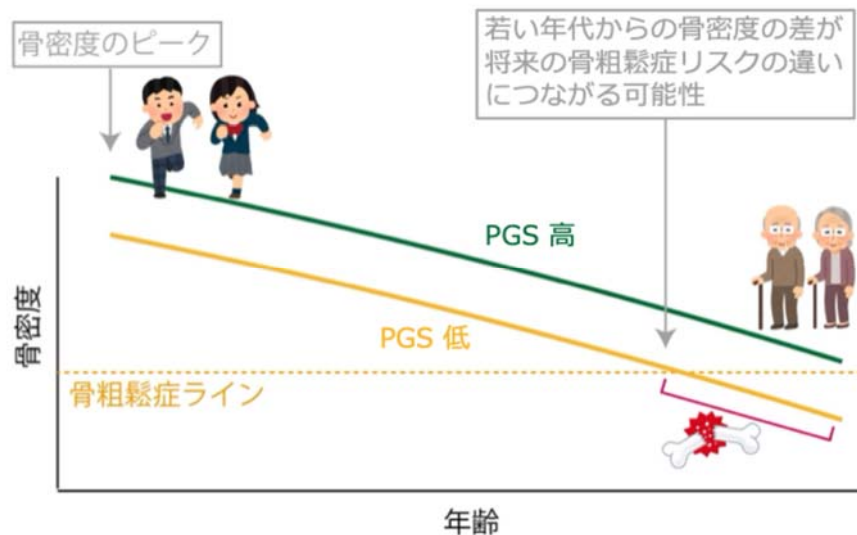


図 1: 骨密度に関する PGS の高低と加齢による骨密度低下のイメージ。

PGS による骨密度の違いは、骨密度がピークを迎える時期を含む若い年代(20～44 歳)から観察される可能性がある。一方、加齢による骨密度低下の程度には PGS による明確な違いは認められなかったことから、若い年代から存在する骨密度の差が、その後の骨粗鬆症リスクの違いにつながる可能性が考えられる(本研究では T-score ≤ -2.5 を骨粗鬆症の基準として解析を行った)。

【概要】

骨粗鬆症は高齢者に多い疾患であり、深刻な骨密度低下により骨折のリスクを高めるため、寝たきりや生活の質 (QOL) の著しい低下を招きます。過去の研究によると、日本国内においても約 1,280 万人の患者がいるとされ、年間約 19 万件発生する大腿骨近位部骨折

などの原因の一つと考えられています[6]。

骨密度は成長期にかけて増大し、20 歳代でピークを迎え、その後、緩やかに減少します[1, 3]。食事や運動など生活習慣の影響を受ける一方、骨密度には遺伝的要因も大きく関与しており、その遺伝率は 50～80%程度と報告されています[2, 4]。

本研究では、骨密度に関わる遺伝的影響を、ポリジェニックスコア (PGS) 法^{*1}を用いて個人ごとに数値化し、骨粗鬆症との関係性を評価しました。(なお、本研究では、踵骨を超音波で測定して得られた T-score が -2.5 以下である場合を「骨粗鬆症」と定義して解析を行っています。)

まず、日本人における骨密度に関する PGS が未整備だったため、PGS を算出するためのモデルを新たに構築しました。モデルの構築には、東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) と共同で実施した骨密度に関するゲノムワイド関連解析 (GWAS) ^{*3}の結果を利用しました。この GWAS では、Mannose Binding Lectin 2 (*MBL2*)、Transmembrane Protein 135 (*TMEM135*)、Wnt Family Member 16 (*WNT16*) を含むゲノム領域で、骨密度との特に顕著な関連が認められました。これらは、過去の GWAS 研究でも骨密度との関連が報告されており[2, 4, 7]、今回の GWAS 結果がこれまでの研究成果と整合することを示しています。

構築した PGS モデルについて、まず東北メディカル・メガバンク計画で収集された 1,419 人のデータで最適なモデルを選択し、さらに別の参加者 8,711 人からなる独立したデータでその性能を検証しました。開発した PGS は実際の T-score と統計的に有意な関連を示し、骨の状態に関わる遺伝的な傾向を反映していることが示されました。

集団をこの PGS に基づいて分けたところ、PGS が最も低い (下位 20%) 集団では、中程度 (20～80%) の集団に比べて、初回調査 (ベースライン調査) 時に骨粗鬆症に該当する人の割合が高いことがわかりました (オッズ比^{*4}約 1.2 倍)。

さらに、TMM 計画が収集した詳細二次調査の結果を利用し、初回調査時には骨粗鬆症に該当していなかった人について、PGS の高低によって、その後の二次調査で骨粗鬆症が発

生する頻度に違いがあるかを評価しました。初回調査から二次調査までの期間は個人によって多少異なるものの、平均で約 3.5 年でした。この間に、PGS が最も低い（下位 20%）集団では、中程度（20～80%）の PGS を持つ集団と比べて、骨粗鬆症の発生率が約 1.4 倍高いことがわかりました。

では、PGS で表される遺伝的要因は、どのようにして骨粗鬆症との関連を示すのでしょうか。骨密度は加齢により自然に低下します。本研究ではまず、この加齢による低下の程度が PGS の高低によって異なっている可能性を考え、年齢と PGS との関係を詳しく解析しました。その結果、少なくとも今回の解析では、PGS が高くても低くても、加齢に伴う骨密度低下の程度に明確な違いは認められませんでした。

一方、若い年代（20～44 歳）に絞った解析では、PGS が最も高い（上位 20%）集団で、中程度（20～80%）の集団に比べて骨密度が高いことが示されました。さらに、加齢に伴う骨密度の減少傾向から遡ると、骨密度がほぼピークを迎える 20 歳前後ですでに、PGS の高低による骨密度の差が存在する可能性が示されました。

したがって、PGS で表される骨密度に関わる遺伝的要因は、少なくとも若い年代から骨密度の違いとして現れている可能性があります。一方、加齢に伴う骨密度の低下の程度には PGS による明確な差が認められなかったことから、若い年代から存在する骨密度の差が、その後、加齢とともに骨密度が低下する中で、骨粗鬆症になりやすさの違いとして現れる可能性が考えられます（図 1）。

【まとめと展望】

若い年代に十分な骨量を獲得することが、将来の骨粗鬆症リスクを考えるうえで重要であることは、これまでの研究から知られています。本研究では、骨密度に関わる遺伝的要因による違いも、若い年代からすでに現れている可能性が示されました。今後、より長期間の追跡調査や異なる集団での検証を進めることで、遺伝的要因が骨粗鬆症の発症にどのように関わるのか、さらに理解が深まることが期待されます。

【用語解説】

***1 ポリジェニックスコア (PGS) :** ポリジェニックリスクスコア (PRS; Polygenic Risk Score) とも呼ばれます。ある疾患のリスクと多型*2 との関係をあらかじめ調べておき、その関係性の強さに応じて、それぞれの多型に得点を割り振っておきます。ある人の遺伝情報 (ゲノム) を調べた際、疾患と関係のある多型が見つかるごとに割り振られた得点を加算し、最終的な個人ごとの得点を出します。この得点が PGS です。計算に用いる多型は一人当たり数百万箇所のにのぼることもあり、多くの場合、計算にはスーパーコンピュータ等の大型計算機が必要になります。

***2 多型 :** ヒトの遺伝情報 (ゲノム) の中には個人ごとに違いが見られる部分があり、これを多型と呼びます。

***3 ゲノムワイド関連解析 (GWAS) :** 個人ごとに見られる特徴 (形質) と多型*2 との関連をゲノム全体に渡って統計的に調べ、関連性を明らかにする方法です。多くの参加者のデータを使用するほど、微かな関係性でも検出できるようになる特徴があります。現在、国際的かつ大規模なものでは、数百万人程度の規模で解析が行われています。

***4 オッズ比 :** ある要因がある群とない群で、ある結果が起こる「オッズ (起こる／起こらないの比)」を比較した指標です。OR=1 は差なし、OR>1 は起こりやすい、OR<1 は起こりにくいことを示します。

【参考文献】

1. Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults. Jt Bone Spine. 2021;88:105135. doi:10.1016/j.jbspin.2021.105135.
2. Zhu X, Bai W, Zheng H. Twelve years of GWAS discoveries for osteoporosis and related traits: advances, challenges and applications. Bone Res. 2021;9:23. doi:10.1038/s41413-021-00143-3.

3. Hereford T, Kellish A, Samora JB, Reid Nichols L. Understanding the importance of peak bone mass. *JPOSNA*. 2024;7:100031. doi:10.1016/j.jposna.2024.100031.
4. Kim SK. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PLoS One*. 2018;13:e0200785. doi:10.1371/journal.pone.0200785.
5. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, et al. Life-course genome-wide association study meta-analysis of total body BMD and assessment of age-specific effects. *Am J Hum Genet*. 2018;102:88–102. doi:10.1016/j.ajhg.2017.12.005.
6. Abe K, Inage K, Yoshimura K, et al. Deaths caused by osteoporotic fractures in Japan: An epidemiological study. *J Orthop Sci*. 2024;29:1477–1482. doi:10.1016/j.jos.2023.10.013.
7. Morris JA, Kemp JP, Youten SE, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet*. 2019;51:258–266. doi:10.1038/s41588-018-0302-x.
8. Yang YQ, Yu XH, Bo L, Lei SF, Deng FY. Genetic risk for osteoporosis and the benefit of adherence to healthy lifestyles. *Int J Public Health*. 2022;67:1605114. doi:10.3389/ijph.2022.1605114.