

## トピックス

### 納豆摂取と骨折リスク

#### Natto intake and fracture risk

##### ビタミンKの作用

ビタミンKは、肝臓における血液凝固因子(Ⅱ・Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ)の活性化に必要なビタミンとして見いだされた。酵素 $\gamma$ -カルボキシラーゼによって、凝固因子のGlu(グルタミン酸)残基が、カルボキシル化されたGla残基に変換され、これによりカルシウムイオン結合能を獲得する。ビタミンKはこのカルボキシラーゼの補酵素であり、従ってビタミンK欠乏により、出血傾向が起こる。

しかし凝固因子以外にも、osteocalcin(OC)やmatrix Gla protein(MGP)など、ビタミンK依存性にGla化されるタンパク質が知られている。OCは骨芽細胞により産生され、骨基質タンパク質としては、コラーゲンに次いで含量が高い。Gla化によりOCはハイドロキシapatite結合能を獲得し、骨質の維持に作用すると考えられている。

ビタミンKの同族体として、側鎖構造の異なるフィロキノン(PK, ビタミンK<sub>1</sub>)とメナキノン類(MK, ビタミンK<sub>2</sub>)がある。ビタミンK<sub>1</sub>は緑葉野菜に多く含まれ、ビタミンK<sub>2</sub>はさらに、側鎖イソプレノ単位数(4-14)によって11種類の同族体からなる。栄養上重要なのは動物性食品に広く分布するメナキノン-4と納豆菌が産生するメナキノン-7(MK-7)であり、通常の食事によって多く摂取されるのは、ビタミンK<sub>1</sub>とMK-7であり、ビタミンK<sub>1</sub>がその大半を占める。

Undercarboxylated osteocalcin(ucOC)は、Gla化されていないosteocalcinであり、その血清濃度は骨におけるビタミンK作用不足の指標となり、血清ucOC濃度高値は、骨折リスクであることが報告されている。

##### ビタミンKと骨折リスク

最近発表された観察研究に関するメタアナリシスによると、4つのコホート研究のうち1つのnested case-control study(コホート内ケース・コントロール研究)の結果(80,982名・1,114骨折)から、ビタミンK摂取の

最も低い群に対して、最も高い群の相対リスク(RR)は0.78(95%CI: 0.56-0.99)、ビタミンK摂取50 $\mu$ g/日摂取増加ごとのRRは0.97(95%CI: 0.95-0.99)であり、ビタミンK摂取増加は骨折リスク低下と関連していた<sup>1)</sup>。

##### 納豆摂取と骨折に関する生態学的研究

金木らは2001年、東京・広島・イギリスの閉経後女性における血清MK-7濃度を測定し、東京で5.26 $\pm$ 6.13 ng/mL、広島で1.21 $\pm$ 1.85ng/mL、イギリスで0.37 $\pm$ 0.20 ng/mLと、大きな地域差を認めた<sup>2)</sup>。東京在住の対象者における血清MK-7濃度は、納豆摂取週1回未満群では0.873 $\pm$ 0.589 ng/mL、1回群では2.814 $\pm$ 3.137 ng/mL、2回以上群では7.915 $\pm$ 6.914 ng/mLであったが、PK濃度には有意差を認めなかった。さらに都道府県別の、大腿骨近位部骨折発生率は、家計調査年報による納豆購入額と、有意の負相関を示した。また大豆製品には、イソフラボンなど骨との関連が報告されている成分も含まれるが、大腿骨近位部骨折発生率は、納豆摂取量とは負の相関を示したものの、醤油・味噌・豆腐など、他の大豆製品摂取量とは相関しなかった。これらの結果から著者らは、血清MK-7濃度の顕著な地域差は納豆摂取の相違によるものであり、日本における大腿骨近位部骨折の著明な地域差には、納豆摂取の差異によるビタミンK栄養状態が関係していると結論している。

このようなタイプの研究(生態学的研究)は、直感的に分かりやすいが、交絡因子による補正は一切行われておらず、両者の間に直接の関係があることを示すものではない。すなわち生態学的研究は、仮説を提唱するためのものであり、それを検証するためには、異なったデザインの研究が必要であった。

##### 納豆摂取と骨密度に関する横断調査

藤原京スタディは大規模前向きコホート研究であり、藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究(Fujiwarakyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study)は、藤原

京スタディのうち、高齢男性の骨の健康に着目した、男性のみを対象とした部分研究である。FORMEN スタディのベースラインデータを用い、地域在住高齢男性 1,662 名を対象の横断研究において、納豆摂取と、血清 ucOC 濃度、腰椎・大腿骨骨密度の関係が検討された。血清 ucOC 濃度 (ng/mL) は、納豆摂取が週 1 パック未満群では 3.4 (1.9, 6.0) (中央値, カッコ内 25%・75% 値), 週 1 パック群で 2.7 (1.6, 4.7), 週に数パック群で 2.4 (1.4, 4.2), 1 日 1 パック以上群で 2.1 (1.2, 3.7) と、納豆摂取量増加とともに低下した<sup>3)</sup>。年齢・BMI・牛乳摂取量・喫煙飲酒習慣・身体活動レベルで補正しても、大腿骨近位部骨密度は、納豆摂取が多い群で有意に高かったが、この関係は、血清 ucOC 濃度でさらに補正すると有意ではなくなったことから、著者らは納豆の効果はビタミン K を介するものと考察している。

この研究は良くデザインされたものであるが、問題点としては、横断調査であるということ、骨折リスクではなく、骨密度がアウトカムである点があり、骨折リスクをアウトカムとしたコホート研究が求められるが、最近そのような研究結果が発表された。

### 納豆摂取と骨折に関するコホート研究

コホート研究である Japanese Population-based Osteoporosis Study (JPOS) の初回調査を受けた閉経後女性 1,417 名をフォローした結果 (中央値 15.2 年, 17699 人年), 172 件の骨折が観察された<sup>4)</sup>。

納豆摂取 1 パック / 週未満者に対して、1 ~ 6 パック / 週・7 パック / 週以上摂取者の BMD は高く、骨折リスクは低かった。納豆摂取者は、カルシウム・牛乳・豆腐・その他大豆製品の摂取量が多かったが、これらの摂取や、年齢・BMI・既存骨折・既往疾患などによって補正しても、納豆摂取 1 パック / 週未満者を基準としたハザード比 (HR) は、1 ~ 6 パック / 週摂取者で 0.79 (95%CI: 0.56-1.10), 7 パック / 週以上摂取者で 0.56 (95%CI: 0.32-0.99) であった。豆腐やその他の大豆製品摂取に関しては、このような関連はみられなかった。納豆にはイソフラボンも豊富だが、同様にイソフラボンを含有する豆腐などでは関連が認められなかったことから、著者らは納豆に多量に含まれるビタミン K (MK-7) の効果ではないかと考察している。

最初に紹介した論文は生態学的研究、次に紹介した論文は、骨折ではなく骨密度を指標とした横断研究であったが、これは納豆摂取と骨折リスクに関する前向きコホート研究であり、エビデンスレベルは高い。

### まとめ

ビタミン K 不足が骨折リスクであり、納豆は多量のビタミン K を含むことから、納豆摂取は骨折リスクと関係するだろうと思われてきたが、エビデンスは十分でなかった。しかし最近、エビデンスレベルの高い前向きコホート研究により、この点を明らかにした論文が発表された。納豆の介入による骨折予防効果は発表されていないが、すでに習慣的に摂取している人が多く、納豆嫌いの人に摂取させることが難しいなど、介入試験には困難が予想される。通常の食品による健康増進効果の評価には、前向きコホート研究は有用性が高く、納豆であれば、毎日追加摂取しても、有害事象などの懸念が全くない、栄養素レベルでの安全な介入であり、またこのような介入は低コスト、高安全性が担保された疾患予防策として考えられる。

**Key words** :natto, vitamin K, fracture, cohort study, under-carboxylated osteocalcin

<sup>1</sup> Faculty of Nutrition, Kobe Gakuin University

<sup>2</sup> Research Support Center, Shizuoka General Hospital

<sup>3</sup> Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University

<sup>4</sup> Department of Clinical Nutrition, Graduate School of Comprehensive Rehabilitation, Osaka Prefecture University  
Kiyoshi Tanaka<sup>1,2</sup>, Misora Ao<sup>3</sup>, Akiko Kuwabara<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 神戸学院大学 栄養学部

<sup>2</sup> 静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター

<sup>3</sup> 大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部

<sup>4</sup> 大阪府立大学地域保健学域 総合リハビリテーション学類 栄養療法学専攻

田中 清<sup>1,2</sup>, 青 未空<sup>3</sup>, 栞原 晶子<sup>4</sup>

利益相反：本稿に関して、申告すべき利益相反はない  
謝辞：JSPS 科研費 19K11755 の助成による

(2021.4.30 受付)

### 文 献

- 1) Hao G, Zhang B, Gu M, Zhang Q, Zhang G, Cao W. (2017) Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **96**: e6725
- 2) Kaneki M, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean SJ,

- Ishida N, Nakagawa M, Takeuchi M, Sano Y, Mizuno Y, Hoshino S, Miyao M, Inoue S, Horiki K, Shiraki M, Ouchi Y, Orimo H. (2001) Japanese Fermented Soybean Food as the Major Determinant of the Large Geographic Difference in Circulating Levels of Vitamin K2: Possible Implications for Hip-Fracture Risk. *Nutrition* **17**, 315-321
- 3) Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon J-S, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. (2012) Association between vitamin K intake from fermented soybeans, natto, and bone mineral density in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Osteoporos Int* **23**, 705-714
- 4) Kojima A, Ikehara S, Kamiya K, Kajita E, Sato Y, Kouda K, Tamaki J, Kagamimori S, Iki M. (2020) Natto intake is inversely associated with osteoporotic fracture risk in postmenopausal Japanese women. *J Nutr* **150**, 599-605