

令和元年6月11日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01699

研究課題名(和文)高齢者の健康維持に関わる高血圧関連遺伝子多型の解析

研究課題名(英文) Analysis of hypertension related gene polymorphisms related to health maintenance of elderly people

研究代表者

坂野 麻里子 (BANNO, Mariko)

武庫川女子大学・生活環境学部・准教授

研究者番号：90400530

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、百寿者を中心に高齢者の食生活を調査することで健康長寿の共通要因を明らかにすることおよび、加齢によって急増する高血圧の関連遺伝子と高齢者の健康維持との関係を解明することを目的とした。解析の結果、地域や年代差があっても、共通する食生活(肉・魚・野菜・乳製品の摂取状況)や日常生活(運動をしている、趣味がある)が健康長寿への重要な要因となることが明らかになった。特に成人期までの食生活が健康長寿と関連することが示唆されたことから、高血圧および動脈硬化関連遺伝子多型の遺伝子型情報に基づいて、生活習慣病予防のための食教育を幼少期から実施することが健康長寿の実現に向けて重要になると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

百寿者を中心に高齢者の食生活と遺伝子多型の特徴に関する情報を並行して収集、解析した結果、健康長寿を迎えるために必要な栄養教育やヘルスプロモーションの改善につながる成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the eating habits of the elderly people, focusing on centenarians, to clarify the common factors of health longevity. We also examined the relationship between the hypertension related genes and the health maintenance of the elderly people. Our results showed that regardless of regional and age differences, common eating habits (intake status of meat, fish, vegetables, dairy products) and daily life (exercising, having hobbies) are important to healthy longevity. Since the dietary life until adulthood is strongly associated with healthy longevity, it is better to provide dietary education for prevention of lifestyle-related diseases from early childhood on the basis of genotype information of hypertension and arteriosclerosis related gene polymorphism.

研究分野：栄養教育、ヘルスプロモーション

キーワード：健康長寿 高齢者 高血圧 遺伝子多型 食生活

## 1. 研究開始当初の背景

日本では満 100 歳以上の百寿者が急速に増加しており、1950 年には 97 人であったが、研究開始当初には約 7 万人となり、人口の 10 万人当たり 55 人は百寿者となっていた。この急増には、医療環境の整備や栄養事情の改善、遺伝的要因などが複雑に関わるとされていたが、個々の要因が寿命の延長にどれだけ寄与したかは明確でなかった。また、寿命が延びたとはいえ、必ずしも健康な百寿者ばかりではなく、百寿者の身体機能や認知機能、病気の既往などを正確に評価し、健康長寿に関わる要因を同定することは、超高齢化社会を迎えた本邦において特に重要な研究課題と考えられた。

高血圧は最も頻度の高い生活習慣病であり、その罹患率は加齢と共に増加し、脳卒中や虚血性心疾患などの心血管イベントの危険因子となる。重篤な心血管疾患の既往が無く、高い活動性が維持されていることが健康長寿の必要条件となるが、高血圧関連遺伝子が健康寿命にどのくらい影響するか、減塩指導や降圧剤の投与がどれほど寿命の延長に寄与するかは定かでない。

これらの背景をふまえて高血圧とその合併症に関連する遺伝子多型と健康長寿との関連性を解析することで、高齢者の栄養教育やヘルスプロモーションの更なる改善につなげたいと考え、70 歳から 100 歳以上の地域 高齢者を対象に既往歴、健康状態、栄養状態および高血圧関連遺伝子多型を解析することにより、健康長寿に関わる遺伝素因の同定を目指した。

## 2. 研究の目的

本研究では、百寿者を含む高齢者を対象として高血圧関連遺伝子多型と健康状態を比較解析することにより、高齢者の健康維持に関わる遺伝子多型を明らかにすることを目的とした。

(1) 健康長寿を達成するには重篤な循環器疾患の既往がないこと、高い活動性が維持されていることが重要であることが知られている。このため、高齢者の健康状態の調査においては、集団検診と訪問調査を併用し、被験者の問診、身体計測、血液生化学検査、循環系機能検査を実施することにより、心血管疾患の既往の有無および家族歴、日常的な身体機能、高血圧・腎障害・動脈硬化傾向の包括的な把握を目指した。

(2) 百寿者の病歴で最も多い疾患が高血圧であることが知られている。高血圧に起因する慢性腎臓病 (CKD) の併発は、重篤な心血管イベント発症リスクを高めることから、CKD の予防対策が健康長寿を目指すうえで重要と考えられる。そこで、高血圧関連遺伝子多型の中で、CKD の発症や重症度にかかわる遺伝子多型の同定を目指した。

(3) 百寿者では高血圧罹患率は高いものの、動脈硬化や糖尿病は少ないと言われており、動脈硬化を抑制することが健康長寿を達成する上で重要となる可能性が考えられた。そこで、高血圧関連遺伝子多型の中で、特に動脈硬化発症につながる遺伝子多型の同定を目指した。

(4) 我が国では、加齢に伴い投薬数が増加すると言われており、経口抗凝固薬ワルファリンの薬効に大きく影響する食品中のビタミン K 含量について、調理に伴う変化の影響を検討し、安心安全な服薬の実現を目指した。

## 3. 研究の方法

### (1) 高齢者の健康状態の調査

#### 聞き取り調査

関西地区 (大阪・兵庫・京都) および静岡県において、調査研究にご協力頂いている高齢者宅もしくは入居されている施設を訪問し、ご本人やその主介護者から疾患に関する項目、心理状態に関する項目、日常生活に関する項目、家族との関わりに関する項目、栄養・食事に関する項目の聞き取り調査を行った。

#### 身体計測

調査研究者の方の身長、体重、体脂肪、血圧測定および血液検査を行った。

### (2) 高血圧患者の CKD 発症に関わる遺伝子多型の同定

#### CKD の判定

本態性高血圧患者を対象とし、Jaffe 法により血清クレアチニン値を測定した。この測定値を基に、日本腎臓学会による「日本人のための GFR 推算式」に従って、推算糸球体濾過量 (eGFR) を算出した。eGFR が 60ml/分/1.73m<sup>2</sup> 未満の場合を CKD と判定した。

#### TaqMan-PCR 法

対象患者の血液サンプルよりゲノム DNA を抽出し、高血圧関連遺伝子の一塩基多型 (SNP) 遺

伝子型を TaqMan-PCR 法を用いて判定した。

### (3) 高血圧患者の動脈硬化形成に関わる遺伝子多型の同定

#### 頸動脈肥厚の判定

本態性高血圧患者を対象とし、頸動脈エコーにより両側総頸動脈の内膜中膜複合体厚の最大厚と平均厚を測定し、頸動脈肥厚の進行度を判定した。

#### TaqMan PCR 法

対象者の血液サンプルよりゲノム DNA を抽出し、高血圧患者の動脈硬化形成に関わる遺伝子多型を TaqMan PCR 法を用いて判定した。

### (4) 食品中のビタミン K が服薬に及ぼす影響の検討

#### 試料調製

ビタミン K 含量が高く、主に調理して摂取される緑色野菜 10 種を対象に生、ゆでおよび炒めの調理前後のビタミン K 含量を測定した。

#### ビタミン K 分析法

食品成分表の公定法に則って行い、ビタミン K をヘキサノ酢酸エチルにて抽出し、シリカゲルカラムで精製後、ヘキサノエーテル混合溶液にて溶出される分画を、蛍光 HPLC で測定した。

(人権の保護及び法令等の遵守への対応)

本研究ではヒト遺伝子および検体を使用するため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 20 年 12 月 1 日一部改正)」、「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)」、「疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年 8 月 16 日全部改正)」を遵守した。また、事前に所属機関の倫理審査委員会の承認を得て実施した。被験者およびその家族に研究内容を十分説明した上で、書面にて同意を得た。全ての臨床情報、遺伝子情報は匿名化し、パスワードで守られたコンピュータで管理した。

## 4. 研究成果

### (1) 高齢者の健康状態の調査

身体計測および聞き取り調査を実施した結果、対象とした高齢者に極端な痩せや肥満はなく、栄養状態が良好であることが明確となった。また、慢性疾患はあるが、糖尿病や動脈硬化はほとんど無く、聴力、視力が保持されていることも特徴であった。口腔状態も良好であるため、食事はほぼ常食であり、三食定時に摂っており、間食(飲料も含む)も一定量摂るといった特徴と認められた。また、趣味や運動習慣があり、何事にも前向きで積極的で、生きる意欲が強いことがわかった。上記すべてにおいて、若い頃からの習慣を維持していることが最大の特徴とされたことから、遺伝子型情報を踏まえて食生活教育を幼少期から実施していくことが健康長寿の実現に向けて重要になると考えられた。

### (2) 高血圧患者の慢性腎臓病発症に関わる遺伝子多型の同定

高血圧性 CKD 発症に関わる遺伝子多型解析の結果、Klotho 遺伝子多型が本邦高血圧患者の CKD 発症と関連を示すことが明らかとなった。Klotho は CKD 発症と関わっており、その遺伝子解析により、致死的な心血管イベント発症リスクの高い高血圧患者を早期に発見できる可能性がある。

### (3) 高血圧患者の動脈硬化形成に関わる遺伝子多型の同定

高血圧性動脈硬化形成に関わる遺伝子多型解析の結果、MMP ファミリーの 6 遺伝子 11 多型、IGF1R 遺伝子の 2 多型、RGS 遺伝子の 4 多型、APO ファミリー遺伝子の 7 多型が高血圧患者の頸動脈肥厚進行と有意な関連を示すことが明らかとなった。これらの SNP 解析により動脈硬化リスクの高い高血圧患者を予見できる可能性がある。

### (4) 食品中のビタミン K が服薬に及ぼす影響の検討

循環器疾患と関連の深い経口抗凝固剤であるワルファリンの薬効に強く影響を及ぼす、緑色野菜中のビタミン K 含量は「ゆで」により野菜毎に異なる変化を示した。また、「炒め」によ

でも変化し、使用油脂のビタミンK含量の違いは「炒め」後の野菜のビタミンK含量に必ずしも反映されないことが明らかとなった。食品中のビタミンK量は生食材を基準に試算されているが、調理後のビタミンK含量は生食材とは異なるため、特にビタミンK含量の高い食材について、調理後のビタミンK含量の基準値を確立し、より正確な栄養管理を実施する必要があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計12件)

坂野麻里子, 坂野史明, フライ油の劣化過程における遊離脂肪酸生成機構, オレオサイエンス, 査読有, 19, 89-92, 2019.

坂野麻里子, 坂野史明, 遠藤泰志, 藤本健四郎, 酸価はフライ油の単純加水分解では無く酸化劣化の指標の一つである, 日本調理科学会誌, 査読有, 50, 239-244, 2017. (DOI: 10.11402/cookeryscience.50.239)

Hasibeder A, Prufer S, Ebner K, Reuter S, Lopez PA, Scharrer I, Banno F, Stassen M, Schild H, Jurk K, Bosmann M, Beckert H, Radsak MP, ADAMTS-13 regulates neutrophil recruitment in a mouse model of invasive pulmonary aspergillosis, Sci Rep, 査読有, 7, 7184, 2017. (DOI: 10.1038/s41598-017-07340-3)

Tashima Y, Banno F, Kita T, Matsuda Y, Yanamoto H, Miyata T, Plasminogen Tochigi mice exhibit phenotypes similar to wild-type mice under experimental thrombotic conditions, PLoS One, 査読有, 12, e0180981, 2017. (DOI: 10.1371/journal.pone.0180981)

Hiratsuka T, Sano T, Kato H, Komatsu N, Imajo M, Kamioka Y, Sumiyama K, Banno F, Miyata T, Matsuda M, Live imaging of extracellular signal-regulated kinase and protein kinase A activities during thrombus formation in mice expressing biosensors based on Förster resonance energy transfer, J Thromb Haemost, 査読有, 15, 1487-1499, 2017. (DOI: 10.1111/jth.13723)

坂野史明, ADAMTS13 のノックアウトマウス, 日本血栓止血学会誌, 査読有, 27, 86-90, 2016. (DOI: 10.2491/jjsth.27.86)

Kato H, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Kashiwagi H, Morikawa Y, Morita D, Banno F, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y, Human CALDAG-GEFI deficiency increases bleeding and delays IIb/3 activation, Blood, 査読有, 128, 2729-2733, 2016. (DOI: 10.1182/blood-2016-03-704825)

Miyata T, Maruyama K, Banno F, Neki R, Thrombophilia in East Asian Countries: Are there any genetic differences in these countries?, Thromb J, 査読有, 14, 25 eCollection, 2016. (DOI: 10.1186/s12959-016-0109-x)

Banno F, Kita T, Fernández JA, Yanamoto H, Tashima Y, Kokame K, Griffin JH, Miyata T, Exacerbated venous thromboembolism in mice carrying protein S K196E mutation, Blood, 査読有, 126, 2247-2253, 2015. (DOI: 10.1182/blood-2015-06-653162)

Tashima Y, Banno F, Akiyama M, Miyata T, Influence of ADAMTS13 deficiency on venous thrombosis in mice, Thromb Haemost, 査読有, 114, 206-207, 2015. (DOI: 10.1160/TH14-08-0656)

坂野史明, 宮田敏行, Introduce My Article, 臨床血液, 査読有, 56, 2357-2358, 2015. (DOI: 10.11406/rinketsu.56.2357)

坂野史明, 特集 遺伝的素因による血栓症 7. 血栓症のモデルマウス, 血液フロンティア, 査読無, 25, 73-79, 2015. ([https://www.iyaku-j.com/iyaku-j/system/M2-1/summary\\_viewer.php?trgid=29312](https://www.iyaku-j.com/iyaku-j/system/M2-1/summary_viewer.php?trgid=29312))

[学会発表](計13件)

坂野史明, 静脈血栓塞栓症に対する n-3 系多価不飽和脂肪酸の効果, 第 7 回あしなが予防医学研究会, 帝京大学, 2019 年 2 月 16 日.

Akuta K, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Banno F, Kokame K, Nishiura N, Morikawa Y, Kato H, Honda S, Kanakura Y, Miyata T, Tomiyama Y, Ilb (R990W) knock-in mice show impaired thrombopoiesis, 第 80 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場, 2018 年 10 月 12-14 日.

芥田敬吾, 清水一亘, 柏木浩和, 國島伸治, 坂野史明, 小亀浩市, 西浦伸子, 森川陽一郎, 加藤恒, 本田繁則, 金倉讓, 宮田敏行, 富山佳昭, インテグリン Ilb 3 活性化変異 Ilb (R990W) ノックインマウスにおける血小板産生障害, 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, ロイトン札幌, 2018 年 6 月 28-30 日.

Matsuda M, Hiratsuka T, Sano T, Kato H, Komatsu N, Imajo M, Kamioka Y, Sumiyama K, Banno F, Miyata T, Live imaging of extracellular signal-regulated kinase and protein kinase A activities during thrombus formation in mice expressing biosensors based on Forster resonance energy transfer, 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, SPC シンポジウム 2, ロイトン札幌, 2018 年 6 月 28-30 日.

菊池節子, 大沼佳乃, 三浦里花, 郡司尚子, 善方美千子, 坂野史明, 小幡明雄, 藤本健四郎, 減塩醤油を活用した浅漬風味調味野菜の調理科学的開発研究, 第 29 回福島県栄養改善学会, 郡山市労働福祉会館, 2017 年 12 月 6 日.

菊池節子, 善方美千子, 坂野史明, 藤本健四郎, 小幡明雄, 減塩醤油を用いた減塩調理への慣れの評価 (第 4 報) -減塩調理の慣れに必要な期間について-, 日本調理科学会平成 29 年度大会, お茶の水女子大学, 2017 年 8 月 31-9 月 1 日.

Hasibeder A, Prufer S, Ebner K, Reuter S, Lopez PA, Scharrer I, Banno F, Stassen M, Schild H, Jurk K, Bosmann M, Beckert H, Radsak MP, ADAMTS-13 regulates neutrophil recruitment in a mouse model of invasive pulmonary aspergillosis, 22nd Congress of European Hematology Association, IFEMA-Feria de Madrid, Madrid, Spain, 2017 年 6 月 22-25 日.

宮田敏行, 坂野史明, 田嶋優子, 柳本広二, 小亀浩市, Mouse genetics と血栓止血学, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 会長シンポジウム, 名古屋国際会議場, 2017 年 6 月 8-10 日.

善方美千子, 坂野史明, 菊池節子, 小幡明雄, 藤本健四郎, 減塩醤油を用いた減塩調理への慣れの評価, 第 53 回日本食生活学会大会, 大阪樟蔭女子大学, 2016 年 11 月 26 日.

坂野麻里子, 高齢者における健康長寿のための食事・栄養を考える-SONIC(健康長寿)研究からの知見-, 第 38 回日本臨床栄養学会総会, ワークショップ, 大阪国際会議場, 2016 年 10 月 8 日.

坂野麻里子, 遠藤泰志, 藤本健四郎, 低酸素雰囲気はフライ油中の遊離脂肪酸生成を抑制する, 第 38 回日本臨床栄養学会総会, 大阪国際会議場, 2016 年 10 月 7 日.

坂野史明, 遺伝子改変血栓症モデルマウスを用いた深部静脈血栓症の病態解析と新規治療法の開発, 第 56 回日本脈管学会総会, バイエル循環器病研究助成第 22 回研究発表会, 虎ノ門ヒルズフォーラム, 2015 年 10 月 30 日.

柏木浩和, 清水一亘, 國島伸治, 坂野史明, 加藤恒, 森川陽一郎, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田敏行, 金倉讓, 富山佳昭, Ilb 3 活性化変異、Ilb(R990W)KI マウスは巨大血小板減少症とともに血小板機能障害をきたす, 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館, 2015 年 5 月 22 日.

〔図書〕(計 1 件)

坂野麻里子 他, テキスト食物と栄養科学シリーズ 8 栄養教育論 (第 2 版), 朝倉書店, 73-78, 99-109, 2017.

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：坂野 史明  
ローマ字氏名：(BANNO, fumiaki)  
所属研究機関名：日本女子大学  
部局名：家政学部  
職名：講師  
研究者番号(8桁): 00373514

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：宮田 敏行  
ローマ字氏名：(MIYATA, toshiyuki)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。