

令和元年6月18日現在

機関番号：84420

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13241

研究課題名(和文) 非肥満者における高LDLコレステロール血症の予防法開発に向けた遺伝疫学研究

研究課題名(英文) Genetic epidemiological study for developing preventive methods of hyper-LDL cholesterol in non-obese individuals

研究代表者

谷澤 薫平 (Tanisawa, Kumpei)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・国立健康・栄養研究所 身体活動研究部・流動研究員

研究者番号：50771812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、非肥満者における高LDLコレステロール(LDL-C)血症の予防改善に向けた、遺伝要因を考慮した運動・栄養処方の開発に向け、血中LDL-C濃度を予測する遺伝的リスクスコアを構築し、血中LDL-C濃度に対する遺伝要因と生活習慣および身体的特徴の影響を検討した。その結果、1) 血中LDL-C濃度に及ぼす遺伝要因の影響は非肥満者と肥満者で同程度であること、2) 非肥満者においてのみBMIの増加が血中LDL-C濃度の増加に関連する可能性、3) BMIの高低に関わらず、全身持久力を高く保つことや動物性脂肪の摂取を控えることにより、遺伝的な血中LDL-C濃度上昇のリスクは抑制される可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の高LDLコレステロール血症患者の多くは非肥満者であるにも関わらず、非肥満者における高LDLコレステロール血症を予防・改善するための方策は講じられてこなかった。本研究により、非肥満者において遺伝要因が血中LDLコレステロール濃度上昇に及ぼす影響と、遺伝的な血中LDLコレステロール濃度上昇のリスクを抑制し得る要因が明らかにされたことは、非肥満者における高LDLコレステロール血症の原因を理解し、その予防・改善策を講じる上で、重要な知見となり得る。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the effect of genetic factors, life styles, and physical characteristics of participants on circulating LDL cholesterol levels by constructing genetic risk score to predict circulating LDL cholesterol levels, aiming for developing personalized exercise and nutritional prescription to prevent non-obese individuals from hyper-LDL cholesterol. The results of this study suggest that 1) the strength of the effect of genetic factor on circulating LDL cholesterol levels is comparable between non-obese and obese individuals, 2) increased BMI is possibly associated with increased circulating LDL cholesterol levels only in non-obese individuals, 3) high cardiorespiratory fitness and low intake of animal fat possibly attenuate genetic risk for increased circulating LDL cholesterol levels.

研究分野：遺伝疫学

キーワード：LDLコレステロール 遺伝要因 非肥満者

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

我が国において、動脈硬化の主要な危険因子である脂質異常症の患者数は、増加の一途を辿っている。脂質異常症の主要な原因として、食生活の欧米化、運動不足、肥満などが挙げられるが、2008年に始まった特定健診・保健指導においては、脂質異常症改善のために、特に腹部肥満改善に焦点を当てた指導が行われてきた。しかし、保健指導の効果を検証した複数の研究において、腹部肥満改善の改善に伴い中性脂肪と HDL コレステロール (HDL-C) は改善するものの、LDL コレステロール (LDL-C) の改善効果は小さい、もしくは全く無いことが報告されている (笠原ら、2010; 今渡ら、2010; 福田、2011)。さらに、申請者らが運営するコホートにおいて、高中性脂肪血症と低 HDL-C 血症の発症者数は、肥満者ではそれぞれ 24% と 6%、非肥満者では 6% と 0.7% と、大きな差が認められたが、高 LDL-C 血症 (LDL-C  $\geq$  140mg/dL) においては、肥満者で 28%、非肥満者で 25% と、同程度の発症者数であった。この調査結果からも、高 LDL-C 血症の発症に肥満は必ずしも寄与せず、非肥満者においても高 LDL-C 血症が蔓延していることは明確である。高 LDL-C 血症を予防改善するにあたり、従来の肥満改善に焦点を当てた保健指導のあり方には疑問が残る。

血中脂質濃度は、生活習慣のみならず遺伝要因の影響を受ける。申請者は、LDL-C の遺伝的リスクスコア (LDL-genetic risk score [LDL-GRS]) を構築し、LDL-GRS と高 LDL-C 血症との関連を予備的に検討したところ、肥満者においては、高 LDL-C 血症の者と正常群との間で LDL-GRS に差は認められなかったが、非肥満者においては、正常群と比較して高 LDL-C 血症の者は有意に高い LDL-GRS を有していた。この結果は、高 LDL-C 血症を発症した非肥満者は、LDL-C が上昇しやすい遺伝要因を有する一方で、肥満者においては、生活習慣がより強く LDL-C 上昇に関与する可能性を示唆している。このように、非肥満者と肥満者では、高 LDL-C 血症に及ぼす遺伝要因と生活習慣の影響は異なる可能性がある。高い遺伝リスクを有する非肥満者においては、生活習慣の改善による LDL-C の低下が起こりにくく、肥満者よりも重点的な介入が必要な可能性もある。

近年、脂質異常症や高血圧などのリスクを有する非肥満者、所謂「かくれメタボ」の者が多く存在することが明らかとなり、腹囲と BMI が基準値以下でもいくつかの心血管代謝リスクを持つ者は、「非肥満保健指導」の対象となることが決定された。しかし、非肥満のハイリスク者に対する適切な介入方法は全く検討されていないのが現状である。非肥満者に対する適切な介入法提案のため、非肥満者の脂質異常症発症における遺伝要因の関与を明らかにした上、どのような要因が遺伝的リスクを軽減するかを探るための研究が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、非肥満者における高 LDL-C 血症の予防改善に向けた、遺伝要因を考慮した運動・栄養処方および保健指導提案のためのエビデンス蓄積を目指し、1) 日本人において血中 LDL-C 濃度と関連する一塩基多型 (SNP) より LDL-GRS を構築し、高 LDL-C 血症に及ぼす遺伝要因の影響は、非肥満者と肥満者で異なるかどうかを明らかにすること、2) 血中 LDL-C と BMI の関連は、非肥満者と肥満者で異なるかどうかを明らかにすること、3) 非肥満者と肥満者それぞれにおいて、遺伝要因に関わらず血中 LDL-C 濃度の増加の抑制と関連する生活習慣要因および身体的特徴を明らかにすることを目的として行った。

## 3. 研究の方法

### 【対象者】

疫学コホートの参加者 933 名を対象とした横断研究を行った。

### 【LDL-GRS の構築】

LDL-GRS を構築するため、Spracklen et al (Hum Mol Genet. 2017) によって報告された、東アジア人において血中 LDL-C 濃度と関連する 12 個の SNP の内、日本人において血中 LDL-C 濃度と強く関連する 6 個の SNP を選択した。各 SNP における遺伝子型は、TaqMan プローブを用いたリアルタイム PCR 法により決定した。LDL-GRS は、Spracklen et al (Hum Mol Genet. 2017) によって報告された LDL-C 関連 SNP の effect size で重み付けしたリスクアレルの保有数を合計して求めた。

### 【全身持久力と栄養摂取状況の評価】

LDL-GRS と血中 LDL-C 濃度との関連を修飾し得る要因として、全身持久力と栄養摂取状況に着目した。全身持久力を評価するため、自転車エルゴメーターを用いた漸増運動負荷試験を行い、最大酸素摂取量を測定した。また、栄養摂取状況は簡易型自記式食事歴法質問票により調査した。

### 【統計解析】

LDL-GRS と血中 LDL-C 濃度との関連と、血中 LDL-C 濃度と BMI との関連を検討するため、年齢、性別、喫煙状況、運動習慣を共変量とした線形回帰分析を行い、標準偏回帰係数を求めた。また、血中 LDL-C 濃度に対する LDL-GRS と全身持久力および栄養摂取状況の交互作用を検討するため、年齢、性別、喫煙状況、運動習慣を共変量とした二元配置共分散分析を行った。

この際、LDL-GRS と栄養摂取状況は 3 分位に分類し、最大酸素摂取量は「健康づくりのための身体活動基準 2013」で定められた最大酸素摂取量の基準値で 2 群に分類し、解析に用いた。

#### 4 . 研究成果

LDL-GRS と血中 LDL-C 濃度との間に有意な正の関連が認められ ( $\beta = 0.28$ ;  $P < 0.001$ )、その関連の強さは BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  未満の非肥満者 ( $\beta = 0.28$ ;  $P < 0.001$ ) と、 $25 \text{ kg/m}^2$  以上の肥満者 ( $\beta = 0.32$ ;  $P < 0.001$ ) において同程度であった。一方、非肥満者においては BMI と血中 LDL-C 濃度との間に有意な正の関連が認められたが ( $\beta = 0.14$ ,  $P = 0.001$ )、肥満者においては有意な負の関連が認められた ( $\beta = -0.15$ ;  $P = 0.039$ )。さらに、LDL-GRS と全身持久力との間に有意な交互作用が認められ ( $P = 0.034$ )、全身持久力が低い者においては LDL-GRS と血中 LDL-C 濃度との間に有意な関連が認められたが (低 LDL-GRS:  $111.7 \text{ mg/dL}$ 、中 LDL-GRS:  $124.0 \text{ mg/dL}$ 、高 LDL-GRS:  $127.0 \text{ mg/dL}$ )、全身持久力が高い者においてはこれらの関連は認められなかった (低 LDL-GRS:  $123.7 \text{ mg/dL}$ 、中 LDL-GRS:  $120.3 \text{ mg/dL}$ 、高 LDL-GRS:  $126.8 \text{ mg/dL}$ )。また、LDL-GRS と動物性脂肪の摂取量との間に有意な交互作用が認められ ( $P = 0.03$ )、動物性脂肪の摂取量が高い者においては LDL-GRS と血中 LDL-C 濃度との間に有意な関連が認められたが (低 LDL-GRS:  $108.6 \text{ mg/dL}$ 、中 LDL-GRS:  $122.2 \text{ mg/dL}$ 、高 LDL-GRS:  $133.3 \text{ mg/dL}$ )、動物性脂肪の摂取量が低い者においては LDL-GRS と血中 LDL-C 濃度との間に有意な関連は認められなかった (低 LDL-GRS:  $115.9 \text{ mg/dL}$ 、中 LDL-GRS:  $123.4 \text{ mg/dL}$ 、高 LDL-GRS:  $122.6 \text{ mg/dL}$ )。BMI の高低はこれらの関連を修飾しなかった。

以上の結果より、1) 血中 LDL-C 濃度に及ぼす遺伝要因の影響は非肥満者と肥満者で同程度であること、2) BMI と血中 LDL-C 濃度の関連は非肥満者と肥満者で異なり、非肥満者においてのみ BMI の増加が血中 LDL-C 濃度の増加に関連する可能性、3) BMI の高低に関わらず、全身持久力を高く保つことや動物性脂肪の摂取を控えることにより、遺伝的な血中 LDL-C 濃度上昇のリスクは抑制される可能性が示唆された。

#### 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

- 1) Ohno H, Murakami H, **Tanisawa K**, Konishi K, Miyachi M. Validity of an observational assessment tool for multifaceted evaluation of faecal conditions. *Sci Rep*. 2019. 9(1):3760 (査読有り)
- 2) Sutehall S, Muniz-Pardos B, Lima G, Wang G, Malinsky FR, Bosch A, Zelenkova I, **Tanisawa K**, and Pitsiladis Y. Altitude Training and Recombinant Human Erythropoietin: Considerations for Doping Detection. *Curr Sports Med Rep*. 2019. 18(4):97-104 (査読有り)
- 3) 近藤 早希, 谷澤 薫平, 鈴木 克彦, 寺田 新, 樋口 満. 運動誘発性低血糖時の血糖変化量の再評価: 安静時との比較. *日本スポーツ栄養研究誌*. 12:77-85 (査読有り)
- 4) Sun X, Cao ZB, **Tanisawa K**, Oshima S, Higuchi M. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With Glucose Profiles in Male Collegiate Football Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2019. 11:1-23 (査読有り)
- 5) Kondo S, **Tanisawa K**, Suzuki K, Terada S, Higuchi M. Preexercise Carbohydrate Ingestion and Transient Hypoglycemia: Fasting versus Feeding. *Med Sci Sports Exerc*. 2019. 51(1):168-173 (査読有り)
- 6) Taniguchi H\*, **Tanisawa K\***, Sun X, Kubo T, Hoshino Y, Hosokawa M, Takeyama H, Higuchi M. Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. *Physiol Rep*. 2018. 6(23):e13935 (\*equal contribution) (査読有り)
- 7) Sun X, Cao ZB, **Tanisawa K**, Oshima S, Higuchi M. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Inversely Correlated with Hepatic Lipid Content in Male Collegiate Football Athletes. *Nutrients*. 2018. 10(7). pii: E942 (査読有り)
- 8) Ito T, Kawakami R, **Tanisawa K**, Miyawaki R, Ishii K, Shibata A, Suzuki K, Torii S, Sakamoto S, Muraoka I, Oka K, Higuchi M. Dietary patterns and abdominal obesity in middle-aged and elderly Japanese adults: Waseda Alumni's Sports, Exercise, Daily Activity, Sedentariness and Health Study (WASEDA'S Health Study). *Nutrition*. 2018. 58:149-155 (査読有り)
- 9) **Tanisawa K**, Suzuki K, Ma S, Kondo S, Okugawa S, Higuchi M. Effects of different amounts of carbohydrate ingestion after endurance exercise on circulating cytokines and markers of neutrophil activation. *Antioxidants (Basel)*. 2018. 7(4): 51 (査読有り)
- 10) **Tanisawa K**, Hirose N, Arai Y, Shimokata H, Yamada Y, Kawai H, Kojima M, Obuchi S, Hirano H, Suzuki H, Fujiwara Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Ihara K, Sugaya M, Higuchi M, Arai T, Mori S, Sawabe M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M. Inverse Association Between Height-Increasing Alleles and Extreme Longevity in Japanese Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018. 73(5):588-595 (査読あり)
- 11) Sun X, Cao ZB, **Tanisawa K**, Taniguchi H, Kubo T, Higuchi M. Effects of chronic endurance exercise training on serum 25(OH)D concentrations in elderly Japanese men. *Endocrine*. 2017. 59(2):330-337 (査読あり)

- 12) Sun X, Cao ZB, Taniguchi H, **Tanisawa K**, Higuchi M. Effect of an acute bout of endurance exercise on serum 25(OH)D levels in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. 102(11):3937-3944 (査読あり)
- 13) Hosomi K, Ohno H, Murakami H, Natsume-Kitatani Y, **Tanisawa K**, Hirata S, Suzuki H, Nagatake T, Nishino T, Mizuguchi K, Miyachi M, Kunisawa J. Method for preparing DNA from feces in guanidine thiocyanate solution affects 16S rRNA-based profiling of human microbiota diversity. *Sci Rep.* 2017. 7(1):4339 (査読あり)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。