

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10669

研究課題名（和文）日米間の代謝プロファイルに基づくBMIを表現する代謝マーカーの解明

研究課題名（英文）Exploring metabolic markers for elevated BMI based on differences in metabolic profiles between Japan and the United States.

研究代表者

栗原 綾子（KURIHARA, Ayako）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員

研究者番号：40645470

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：日本の地域住民を対象に詳細リポ蛋白分画のコレステロールとトリグリセライド（TG）、粒子数を測定し、日本人のBMI増加に関連する血中脂質プロファイルを明らかにした。動脈硬化惹起性のリポ蛋白であるCMおよびVLDL、LDLのコレステロールとTG、粒子数は、リポ蛋白のサイズに関わらずBMIと正の関連を示した。一方、動脈硬化に対して予防的に働くと考えられるHDLでは、サイズが大きなHDLでは各値がBMIと負の関連を示し、サイズの小さなHDLでは正の関連を示したことから、HDLはそのサイズによってBMIとの関連が異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではBMIと詳細リポ蛋白分画のコレステロールとTG、粒子数との関連を検討し、HDLではそのサイズによってBMIとの関連が異なることを明らかにした。リポ蛋白であるCM、VLDL、LDL、HDLのサイズにより詳細に分類した分画を用いて検討した研究は少なく、特にHDLは量よりもその機能が動脈硬化性疾患に影響することから、リポ蛋白の代謝動態を推定できる詳細分画に関する知見を得たことの学術的意義は大きい。今後の研究では、これらの知見をもとに肥満と動脈硬化性疾患との関連における詳細な脂質プロファイルについて検討を行い、脂質プロファイルに関する動脈硬化性疾患予防のためのエビデンスを構築する。

研究成果の概要（英文）：The present study aimed to explore the lipid profile related to elevated BMI values in community dwellers in Japan. The results showed that cholesterol, TG, and the number of particles of atherosclerosis-inducing lipoproteins, CM and VLDL, and LDL, were positively related to BMI regardless of lipoprotein size. On the other hand, for HDL, which is considered to be protective against atherosclerosis, cholesterol, TG, and particle number of HDL showed negative associations with BMI for larger-sized HDL, and positive associations for small-sized HDL, suggesting that HDL has different associations with BMI depending on the size.

研究分野：疫学、公衆衛生

キーワード：BMI 肥満 脂質プロファイル リポ蛋白分画

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満の定義は各国で異なり、日本では body mass index (BMI) : 25 kg/m² 以上、西欧諸国の肥満度は BMI : 30 kg/m² 以上としている。本邦の肥満者 (BMI 25 kg/m²) の割合は男性 31.3%、女性 20.6%であるが、この 10 年間で男女とも有意な増減はみられない(平成 28 年国民健康・栄養調査結果)¹。

近年、メタボローム解析により、肥満や心血管代謝特性を表現することが可能となりつつある。アメリカ人一般集団においては、BMI は芳香族アミノ酸や分岐鎖アミノ酸などと関連し、BMI、腹囲、インスリン抵抗性、脂質異常はその疾患を表現する代謝物が重複していることが報告された。本邦では、肥満度は横ばいで推移しているものの、HbA1c(NGSP)値が 6.5%以上で定義した「糖尿病が疑われる人」は 12.1%と 1997 年以降右肩上がりでも推移しており、内分泌代謝疾患への影響が深刻化している(平成 28 年国民健康・栄養調査結果)。日本人は欧米と比較して肥満度が低くとも糖尿病を発症しやすい集団であることから、肥満が表現される前、すなわち BMI の増加が代謝物に反映されやすいのではないかと問いを得た。

本研究を実施する鶴岡メタボロームコホート研究は、2012 年より山形県鶴岡市において開始された前向きコホート研究(「鶴岡市民を対象とした地域コホート研究」)であり、11,002 名の参加者を得て、現在もフォローアップ調査を継続中である。そのため、ベースライン時と、3 年後の 2 時点の繰り返し測定が実施されており、これらの繰り返し測定のデータを用いることで、肥満度の変化、特に BMI の増加に関連する代謝物を検討することができると考えた。

2. 研究の目的

先述の通り、本研究では当初の計画において、肥満指標の一つである BMI に関連する代謝物を日米間で比較することで日本人に特徴的な肥満による代謝プロファイルを明らかにすることを目的としていたが、新型コロナウイルス感染拡大の影響により米国での検体測定が実施できず日米間での比較が困難となった。これまでの研究で、BMI、腹囲周囲径、内臓脂肪蓄積量、インスリン抵抗性などの肥満関連因子とメタボローム解析の関連を検討し、これらの肥満関連因子に共通する肥満判別マーカー候補については既に知見を得ている。そのため、本研究では当初の計画を変更し、日本の地域住民を対象に詳細リポ蛋白分画(サブクラス)のコレステロールとトリグリセライド(TG)、粒子数、粒子サイズを測定し、日本人の BMI 増加に関連する血中脂質プロファイルを明らかにすることとした。

3. 研究の方法

(1)対象者

鶴岡メタボロームコホート研究のベースライン調査参加者のうち、595 名(男性 414 名、女性 181 名)を対象に検討を実施した。

(2) 詳細リポ蛋白分画の測定

測定は株式会社免疫生物研究所に委託し、2012-2014 年度のベースライン調査時に採取後 - 80 で凍結保存した血清検体を用いて測定を行った。高速液体クロマトグラフ法により、リポ蛋白であるカイロミクロン(cylomicron: CM)、very low-density lipoprotein (VLDL)、low-density lipoprotein (LDL)、high-density lipoprotein (HDL) のサブクラス(large VLDL, medium VLDL, small VLDL, large LDL, medium LDL, small LDL, very small LDL, very large HDL, large HDL, medium HDL, small HDL, very small HDL) のコレステロールおよび TG、粒子数、ならびに LDL コレステロール(LDL-C)・HDL コレステロール(HDL-C)・HDL-TG の粒子サイズを測定した。

(3)統計解析

BMI 値の三分位数により対象者を 3 群に分類し(T1, T2, T3) BMI 三分位群におけるリポ蛋白サブクラスの各値の傾向検定を実施した。さらに HDL の各値について BMI との相関係数を算出するとともに散布図を作成した。有意水準は両側検定 p<0.05 とし、統計解析には Stata/MP 17 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA)を使用した。

4. 研究成果

(1)BMI 三分位群におけるリポ蛋白サブクラス各値の関連

対象者の平均年齢は 64.5 歳、BMI の平均値は 23.7kg/m² であった。傾向検定を行った結果、CM および VLDL、LDL のサブクラスのコレステロールは BMI 三分位群において有意な単調増加の傾向を示した。HDL は、very large HDL、large HDL、medium HDL のコレステロールが有意な単調減少の傾向を示したが、small HDL、very small HDL では有意な単調増加を認めた。TG や粒子数についてもコレステロールとほぼ同様の傾向を示したが、medium HDL-TG では単調増加の傾向を

示した ($p=0.05$)。粒子サイズは、LDL-C、HDL-C、HDL-TG いずれも有意な単調減少の傾向を示した。このように、CM および VLDL、LDL のコレステロールや TG、粒子数は、リポ蛋白のサイズに関わらず BMI と関連において単調増加の傾向を示したが、HDL はそのサイズによって傾向が異なることが示唆された。

(2) BMI と HDL サブクラス各値の散布図

BMI と HDL サブクラスのコレステロールと TG、粒子数の散布図を図に示した。相関係数は $-0.30 \sim 0.30$ 程度で、サイズの大きい HDL のコレステロールや TG、粒子数では負の関連を示し、サイズの小さな HDL では正の関連を示した。medium HDL では一定の傾向を認めず、コレステロールと粒子数は負の関連、TG では正の関連を示した。

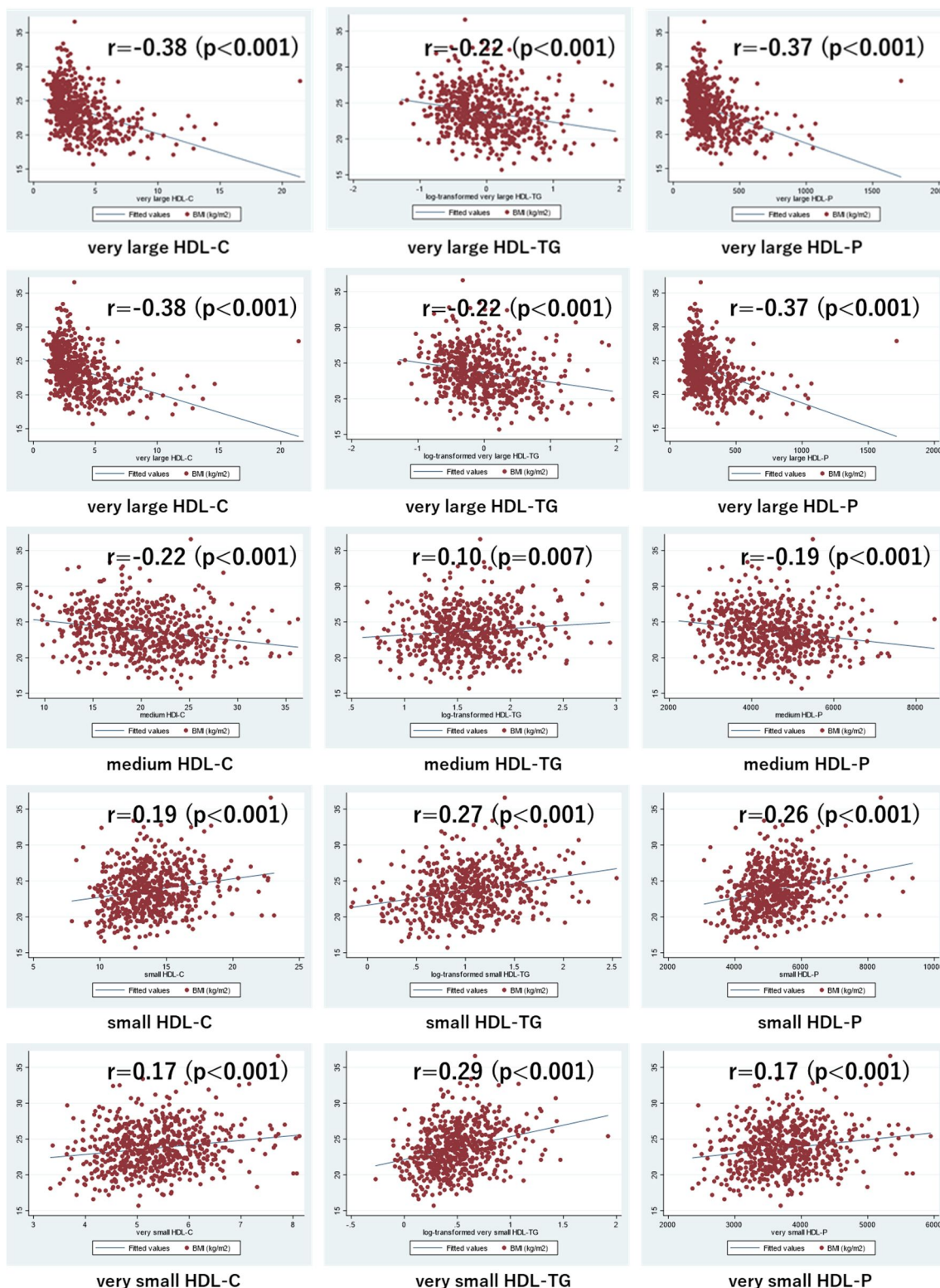


図. BMI と HDL サブクラスのコレステロール、TG、粒子数の散布図

(3) 考察および今後の研究の展望

VLDL や LDL は動脈硬化を促進することが知られており、BMI が高いほどそれらのコレステロー

ルや TG が上昇していることが示唆された。一方、HDL は動脈硬化の予防因子であり抗動脈硬化作用を持つことが知られるが、サブクラスによりその機能が異なることが報告されている。また過去の研究では冠動脈疾患を有する患者では有さない患者に比較して、small VLDL や small LDL、very small LDL、large HDL のコレステロールの値が有意に高いことが明らかとなっている²。本研究では BMI が高いほどより小さな HDL が増加する傾向が示唆され、今後の研究では肥満者における HDL の代謝動態を考慮した動脈硬化性疾患のリスクについて検討する必要があると考えられた。

<引用文献>

1. 厚生労働省. “国民健康・栄養調査”

https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html. (参照 2022 年 5 月 29 日)

2. Okazaki M, Usui S, Fukui A, Kubota I, Tomoike H. Component analysis of HPLC profiles of unique lipoprotein subclass cholesterol for detection of coronary artery disease. Clin Chem. 2006 Nov;52(11):2049-53.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	原田 成 (HARADA Sei) (10738090)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	
研究分担者	竹内 文乃 (TAKEUCHI Ayano) (80511196)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	平田 あや (HIRATA Aya) (20845739)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関