

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：33920

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06402・19K21481

研究課題名(和文)炭水化物・脂肪酸摂取と遺伝子多型の脂質異常症発症への影響

研究課題名(英文)Effects of carbohydrate and fatty acid intakes and genetic polymorphisms on the development of dyslipidemia

研究代表者

篠壁 多恵 (Sasakabe, Tae)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：90828774

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、食事からの炭水化物や脂肪酸摂取と脂質異常症の関連における遺伝的要因の影響を明らかにすることである。そこで日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study)の静岡・大幸地区の参加者を対象に、脂質代謝調節などへの関連が示唆されている3つの遺伝子多型による炭水化物や脂肪酸(飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸)摂取と脂質異常症発症の関連への影響を検討した。その結果、炭水化物や脂肪酸摂取と脂質異常症発症において、本研究で検討した遺伝子多型による修飾は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人一般集団において炭水化物や脂肪酸摂取と脂質異常症の関連への遺伝的素因による影響の違いを検討することは、個人差を考慮した脂質異常症予防に役立つと考えられる。本研究では対象とした遺伝子多型による修飾を示すことができなかったが、今後、他の栄養素や遺伝子多型による検討が期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to examine the influence of genetic factors in the associations between carbohydrate and fatty acid intakes and dyslipidemia. For participants in the Shizuoka and Daiko areas of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study), we identified three genetic polymorphisms that have been suggested to be related to the regulation of lipid metabolism and others, and examined the influence of the associations between carbohydrate and fatty acid (saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids) intakes and the development of dyslipidemia. We found no modification by the genetic polymorphisms examined in this study on the associations between carbohydrate and fatty acid intakes and dyslipidemia.

研究分野：疫学

キーワード：脂質異常症 炭水化物 脂肪酸 遺伝子多型

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

1. 研究開始当初の背景

心・脳血管疾患は日本人の死因の上位を占め、脂質異常症はそのリスク因子のひとつである。食事からの影響では、炭水化物や肉類などに含まれる飽和脂肪酸の高摂取がリスクになる一方で、魚類などに含まれる多価不飽和脂肪酸の摂取は予防的効果があると報告されている⁽¹⁾。それぞれの栄養素摂取が血中脂質に異なる影響を及ぼす背景のひとつに脂質合成調節への異なる作用が示唆されている。またこれにはインスリンも重要な役割を持つと考えられる⁽²⁾。しかし、インスリン分泌能や脂質合成調節には遺伝的個人差も示唆されているため、これらに関連する遺伝子多型により炭水化物や脂肪酸摂取と脂質異常症の関連が修飾される可能性がある。また、日本人は炭水化物や脂肪酸の摂取量や質、および遺伝的素因が欧米人と異なるため、日本人における検討が重要である。

2. 研究の目的

日本人一般集団において、炭水化物や脂肪酸摂取と脂質異常症の関連について、膵細胞機能障害関連や脂質合成調節関連などの遺伝子多型の影響を検討し、遺伝的素因による適切な炭水化物や脂肪酸の摂取水準を明らかにする。本研究では主に脂質合成調節などへの関連が示唆される遺伝子多型のタイピングを行い、炭水化物や脂肪酸摂取と脂質異常症の関連への影響を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)対象者

対象者は日本多施設共同コーホート研究(J-MICC Study)の静岡と大幸地区の参加者約1万人である。このうち両地区でベースライン調査、第2次調査ともに参加し、ベースライン時に脂質異常症有病者等を除外した2,495名(男性約42%、平均年齢 50.6 ± 9.2 歳)を解析対象者とした。脂質異常症の定義は血清脂質(中性脂肪 ≥ 150 mg/dl、LDL-C ≥ 140 mg/dl、HDL-C < 40 mg/dl)の値、もしくは高コレステロール薬内服者とした。

(2)遺伝子多型タイピング方法

遺伝子多型のタイピングはPolymerase chain reaction with confronting two-pair primers (PCR-CTPP)法で行った⁽³⁾。先行研究より血中脂質や脂質代謝調節、糖代謝などと関連が示唆される遺伝子多型を選択した。当初、*MLX1PL*(rs3812316)遺伝子多型による検討も計画していたがPCR-CTPP法で用いるプライマーの設計が困難であったため*TBL2*(rs17145738)による検討に変更し、*SREBF1*(rs11868035)、*LRP1*(rs4759277)遺伝子多型の3多型についてタイピングを行った⁽⁴⁻⁶⁾。はじめに、プライマーを設計し予備試験後タイピングを開始した。また、これまでPCR-CTPP法にてタイピングが終了したすべての遺伝子多型について、ランダムに選択した一部サンプルを用いTaqMan法によるタイピングの妥当性を確認した。

(3)統計解析

妥当性を検討済みの食物摂取頻度調査法にて推定した炭水化物(%エネルギー(E))、飽和脂肪酸(%E)、一価不飽和脂肪酸(%E)、および多価不飽和脂肪酸(%E)を用い、男女別で多変量調整したロジスティック回帰分析によるオッズ比にて脂質異常症発症の関連における遺伝子多型の修飾を検討した。

4 . 研究成果

約5年後の脂質異常症有病者は男性22%、女性19%であった。男性の脂質異常症有病者はベースライン時における肥満者の割合が多く($P=0.005$)、多価不飽和脂肪酸の摂取量が少なかった($P=0.041$)。女性ではベースライン時における年齢が高く($P<0.001$)、肥満者や閉経後の者の割合が多かった($P=0.001$, $P=0.002$)。

多変量調整後のロジスティック回帰分析では、男性で多価不飽和脂肪酸(%E)の最低四分位に対するオッズ比は、第2から第4四分位でそれぞれ、1.00(95%信頼区間 0.65-1.52)、0.95(0.61-1.48)、0.64(0.39-1.06)(trend $P=0.063$)であった。*SREBF1* AA群と*AG/GG*群による検討では、AA群における多価不飽和脂肪酸(%E)の最低四分位に対するオッズ比は、第2から第4四分位でそれぞれ、1.13(95%信頼区間 0.67-1.90)、0.80(0.46-1.40)、0.60(0.32-1.11)(trend $P=0.049$)であり、遺伝子多型と多価不飽和脂肪酸摂取の間に有意な交互作用は認められなかった($P=0.426$)。*TBL2* CC群と*CT/TT*群では、CC群で同様に0.81(95%信頼区間 0.50-1.31)、0.87(0.53-1.42)、0.56(0.32-0.98)(trend $P=0.058$)であり、多価不飽和脂肪酸(%E)の最高四分位で脂質異常症と負の関連が認められたが、有意な交互作用は認められなかった($P=0.473$)。また、*LRP1* AA/AC群とCC群では、CC群で多価不飽和脂肪酸(%E)の最低四分位に対するオッズ比は、第2から第4四分位でそれぞれ、0.86(95%信頼区間 0.50-1.47)、1.02(0.59-1.77)、0.49(0.26-0.92)(trend $P=0.033$)であり、他遺伝子多型と同様に有意な交互作用は認められなかった($P=0.779$)。女性では炭水化物や脂肪酸摂取と脂質異常症について有意な関連は認められなかった。

炭水化物や脂肪酸摂取の関連において、本研究で検討した遺伝子多型による修飾は認められなかった。しかし、男性において多価不飽和脂肪酸摂取は脂質異常症発症のリスクを下げる可能性が考えられる。今後、より大規模集団による検討や他の遺伝子多型による評価が求められる。また、炭水化物に関しては脂肪酸と同様、その種類により心・脳血管疾患リスク因子などへの影響が異なる可能性が示唆されている⁽⁷⁾。近年、糖質に注目した検討も報告されているため、今後の課題に加え研究の発展を目指したい。

<引用文献>

1. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:517-43
2. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 2008 Sep;47(5):307-18.
3. Hamajima N. PCR-CTPP: a new genotyping technique in the era of genetic epidemiology. *Expert Rev Mol Diagn.* 2001 May;1(1):119-23.
4. Musso G, Bo S, Cassader M, De Michieli F, Gambino R. Impact of sterol regulatory element-binding factor-1c polymorphism on incidence of nonalcoholic fatty liver disease and on the severity of liver disease and of glucose and lipid dysmetabolism. *Am J Clin Nutr.* 2013 Oct;98(4):895-906.
5. Nakayama K, Bayasgalan T, Yamanaka K, Kumada M, Gotoh T, Utsumi N, Yanagisawa Y, Okayama M, Kajii E, Ishibashi S, Iwamoto S; Jichi Community Genetics Team (JCOG). Large scale replication analysis of loci associated with lipid concentrations in a Japanese population. *J Med Genet.* 2009 Jun;46(6):370-4.
6. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Solivera J, Garcia-Rios A, Perez-Caballero AI, Lovegrove JA, Drevon CA, Defoort C, Blaak EE, Dembinska-Kiec A, Risérus U, Herruzo-Gomez E, Camargo A, Ordovas JM, Roche H, Lopez-Miranda J. Top single nucleotide polymorphisms affecting carbohydrate metabolism in metabolic syndrome: from the LIPGENE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):E384-9
7. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2017 Sep 6;9(9):981.

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
--	---------------------------	-----------------------	----