

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10466

研究課題名(和文) 血圧に対するナトリウムカリウム比感受性者の選別とその保健指導への活用に向けた研究

研究課題名(英文) Research on selection of susceptibility genes for the urinary sodium to potassium ratio to blood pressure and utilization for health guidance

研究代表者

小暮 真奈 (Kogure, Mana)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師

研究者番号：30789764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、東北メディカル・メガバンク計画 地域住民コホート調査のデータを用いてNa/K比の感受性遺伝子を同定することを目的とした。

推定24時間尿中Na排泄量、K排泄量、随時尿Na/K比それぞれのGWAS解析を実施した結果、それぞれでいくつかの遺伝子座が同定された。また、収縮期血圧に対する推定24時間尿中Na排泄量、K排泄量、随時尿Na/Kと遺伝子の交互作用GWASを実施した結果、有意な交互作用のP値は認められなかった。今後もNa/K比の感受性遺伝子について共同研究等で詳細に検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、ゲノム測定の進歩により、廉価で個人の遺伝子多型の測定が可能な時代となった。もしNa/K比の感受性があった場合、「減塩および野菜摂取増加」を中心とした食事指導の強化が可能となり、Na/K比の感受性がなかった場合は、「減塩や野菜摂取増加」以外の生活習慣指導の提案等が可能となる。このようにNa/K比の感受性遺伝子が同定できれば、Na/K比感受性に基づいた血圧低下方法の提案が可能となり、今後の高血圧予防、ひいては循環器疾患対策を実施する上で非常に重要な知見となる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to identify susceptibility genes for the urinary sodium to potassium ratio (Na/K ratio) using data from the Tohoku Medical Megabank community-based cohort study.

We performed GWAS on the estimated 24-h urinary sodium, potassium and Na/K ratio respectively, and found several loci were statistically significant. Furthermore, in relation to systolic blood pressure, we examined the interaction of genotype with estimated 24-h urinary sodium, potassium and Na/K ratio. The results showed no significant interaction of genotype with estimated 24-h urinary sodium, potassium and Na/K ratio.

We will conduct further examination through collaborative research to identify susceptibility genes for the urinary Na/K ratio.

研究分野：栄養疫学、疫学、公衆衛生

キーワード：高血圧 ナトリウム・カリウム比 ナトリウム・カリウム比感受性 ゲノム 保健指導

1. 研究開始当初の背景

NIPPON DATA2010 の報告では、日本の高血圧者は 4,300 万人と推計されている。また、WHO の報告によると世界では成人の 3 人に 1 人が高血圧と推測されている。高血圧は動脈硬化をはじめ、心筋梗塞や脳梗塞等の危険因子となるため、高血圧予防が国内外で喫緊の課題となっている。

血圧は生活習慣と密接に関連しており、高血圧の原因のひとつに塩分の過剰摂取がある。また野菜や果物に多く含まれるカリウム摂取が降圧効果を示す報告もあることから、減塩に加え、カリウム摂取の評価も重要視されている。近年ナトリウムとカリウムのバランスの指標として、ナトリウムカリウム比 (Na/K 比) が注目されている。先行研究においても Na/K 比が高いと、高血圧のリスクが高くなることが報告されている。

塩分摂取の評価方法は 24 時間蓄尿がゴールドスタンダードであるが、手間と時間がかかり、その場で結果がわからないという欠点があった。しかし、オムロンヘルスケア株式会社がナトカリ計 (HEU-001F, OMRON, Kyoto) を開発したことで、尿 Na/K 比が簡便に測定かつその場で結果が分かるようになった。

このナトカリ計を特定健康診査(特定健診)や人間ドック等の現場で使用することができれば、参加者に対して、より細やかな生活習慣指導を行うことが可能となり、より良い高血圧指導へとつながる。申請者(小暮)らは東北大学・COI 東北拠点等でナトカリ計が地域の保健事業に活用できるか既に検証を行っており、その結果、特定健診会場でナトカリ計を用いた尿 Na/K 比測定が可能であること、参加者へその場でフィードバックを行うことが可能であること、特定保健指導においても活用が可能であることを明らかとした。

しかし、その中で尿 Na/K 比が低下したにも関わらず、血圧の変わらない集団の存在を確認した。その理由として、Na/K 比の感受性に個人差があることが考えられる。

近年、ゲノム測定の進歩により、廉価で個人の遺伝子多型の測定が可能な時代となった。もし Na/K 比の感受性があった場合、「減塩および野菜摂取増加」を中心とした食事指導の強化が可能となり、Na/K 比の感受性がなかった場合は、「減塩や野菜摂取増加」以外の生活習慣指導の提案等が可能となる。以上より Na/K 比の感受性遺伝子が同定できれば、Na/K 比感受性に基づいた血圧低下方法の提案が可能であると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、東北メディカル・メガバンク計画 地域住民コホート調査のデータ(宮城県在住の成人 50,000 人)を用いて Na/K 比の感受性遺伝子を同定することを目的とした。

第一の検証として、大規模集団におけるスポット随時尿の Na/K 比と随時血圧のデータを用いて、Na/K 比の感受性遺伝子を同定し、第二の検証として、第一の検証で抽出された感受性あり群と感受性なし群の SNP 情報を用いて、10 日間の尿 Na/K 比および家庭血圧の測定データがある約 10,000 人の集団で同様の検証を行い、再現性を確認した。

3. 研究の方法

(1) 対象者

2013 年度～2015 年度に東北メディカル・メガバンク計画の「特定健診共同参加型」に参加し、調査票の回答があり、かつ同意撤回をしていない 66,347 人（2021 年 7 月 13 日時点）を対象とした。「特定健診共同参加型」とは、市町村および健診団体と協議の上、県内の一部の自治体の健康診査会場のうち、一部の日程および会場で実施した調査を指す。下記 2 段階に分けて解析を実施した。

Tanaka 式より算出した推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量、随時尿 Na/K 比それぞれで GWAS (Genome-Wide Association Study) 解析を実施した。66,347 人のうち、身長、体重、尿検査情報 (Na、K、クレアチニン) の情報および SNP アレイ情報が欠損した者 (n=13,249)、主成分 1 あるいは 2 が 6SD 以上だった者 (n=1) を除外した 53,097 人を解析対象とした。

同じ Na 排泄量、K 排泄量、Na/K 比でも遺伝子によって血圧の上がりやすさに違いが認められるか検討するため、収縮期血圧に対する推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量、随時尿 Na/K と遺伝子の交互作用 GWAS を実施した。66,347 人のうち、身長、体重、血圧、尿検査情報 (Na、K、クレアチニン) および SNP アレイ情報が欠損した者 (n=13,250)、近親者を除外 (n=11,238) した 41,859 人を解析対象とした。

(2) 推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量および尿 Na/K 比の算出について

随時尿を用いて Tanaka 式により推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量を算出した¹⁾。尿 Na/K 比は随時尿中の Na/K 比を算出した。

(3) 血圧について

健診会場で測定した随時血圧のデータ (収縮期血圧値) を使用した。

(4) Genotyping, SNP のクオリティーコントロール基準 (SNP-QC) について

ジェノタイピングは、ジャポニカアレイ v2 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構が構築した「全ゲノムリファレンスパネル」を基にした日本人向けのゲノム解析ツール) を用いて行った。また、日本人のリファレンスパネルを基にインピュテーションを行った。

SNP のクオリティーコントロール基準については、先行研究をもとにして下記とした。

Call rate (検出された SNP の割合): 99%以上

マイナーアレル頻度: 1%以上

ハーディワインベルク平衡検定の P 値: 1×10^{-5} 未満

Imputation information score: 0.8 以上

上記実施の結果、ともに約 10,000,000 variants を対象に GWAS 解析を実施した。

(5) 統計解析

Tanaka 式より算出した推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量、随時尿 Na/K 比それぞれで実施した GWAS 解析では、FastGWA-LMM (mixed linear model) を、収縮期血圧に対する推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量、随時尿 Na/K 比と遺伝子の交互作用 GWAS では GEM (gene environment interaction analysis for millions of samples) を使用した²⁾。共変量は年齢、性別、高血圧通院中の有無 (自記式調査票による回答)、SNP アレイデー

タの主成分分析から得られた上位 10 主成分とした。

P 値については $P < 5 \times 10^{-8}$ を genome-wide significance、 $P < 1 \times 10^{-8}$ を suggestively significance とした。

4. 研究成果

(1) 対象者の基本特性

表 1 にメイン解析となる の対象者の基本特性を示す。

平均年齢 ± 標準偏差は 60.7 ± 10.9 歳、女性の割合は 61.4%、推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量、随時尿 Na/K 比、平均収縮期血圧の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 230.3 ± 53.8 mEq/日、 75.5 ± 17.2 mEq/日、 3.1 ± 0.8 、 126.3 ± 17.4 mmHg であった。高血圧で現在通院中であると回答した者の割合は 25.9% であった。

(2) 結果

推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量、随時尿 Na/K 比それぞれの GWAS 解析を実施した結果、推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量、随時尿 Na/K 比それぞれでいくつかの遺伝子座が同定された（推定 24 時間尿中 Na 排泄量：3 か所、推定 24 時間尿中 K 排泄量：4 か所、随時尿 Na/K 比：1 か所）。

収縮期血圧に対する推定 24 時間尿中 Na 排泄量、K 排泄量、随時尿 Na/K 比と遺伝子の交互作用 GWAS を実施した結果、有意な交互作用の P 値は認められなかった。

なお、第二の検証として、第一の検証で抽出された感受性あり群と感受性なし群の SNP 情報を用いて、10 日間の尿 Na/K 比および家庭血圧の測定データがある約 10,000 人の集団で同様の検証を行い、再現性の確認を試みたが、n 数が少なかったため詳細に検討することができなかった。

今回はゲノムワイドに血圧と交互作用を認める SNP を検討しているため、今後さらに別のアプローチで検討を重ねることで Na/K 比低減を勧めるべき者とそうでない者が分けられ、より効率的な公衆衛生活動が可能となり、循環器疾患対策を実施する上で非常に重要な知見となると考えられる。

表 1. 解析対象者の基本特性

項目	
人数	41,859
年齢（歳）（平均 ± 標準偏差）	60.7 ± 10.9
女性（n, %）	25,702 (61.4)
Na（mEq/日）（平均 ± 標準偏差）	230.3 ± 53.8
K（mEq/日）（平均 ± 標準偏差）	75.5 ± 17.2
随時尿 Na/K 比（平均 ± 標準偏差）	3.1 ± 0.8
収縮期血圧（mmHg）（平均 ± 標準偏差）	126.3 ± 17.4
高血圧通院中（n, %）	10,828 (25.9)

<参考文献>

- 1) Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens*. 2002 Feb;16(2):97-103.
- 2) Westerman KE, Pham DT, Hong L, Chen Y, Sevilla-González M, Sung YJ, Sun YV, Morrison AC, Chen H, Manning AK. GEM: scalable and flexible gene-environment interaction analysis in millions of samples. *Bioinformatics*. 2021 Oct 25;37(20):3514-3520.

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	竇澤 篤 (Hozawa Atsushi) (00432302)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授 (11301)	

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