

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10494

研究課題名（和文）環境因子と高血圧の関連に及ぼす遺伝因子の影響に関する検討

研究課題名（英文）The impact of genetic factors with the association between environmental factors and hypertension

研究代表者

平田 匠（Hirata, Takumi）

奈良県立医科大学・医学部・特任准教授

研究者番号：00383795

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、東北メディカル・メガバンク事業地域住民コホート調査のデータを用いて、高血圧の家族歴または高血圧に関するPolygenic risk score（PRS）が環境因子と高血圧との関連に与える影響を検討した。その結果、高血圧の家族歴を有する者または高血圧のPRSが高い者では環境因子と独立して高血圧の有病オッズが高くなることが示された。一方、両親の高血圧既往と尿Na/K比は高血圧有病に対する負の交互作用を認めた。良好な血圧管理を行う上で遺伝要因を有する者では生活習慣の改善（適切な体重管理・節酒・塩分摂取量の制限と野菜・果物の摂取推奨・十分な身体活動量の維持）をより厳格化する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、遺伝因子を考慮に入れた適切な血圧管理法を提唱する上での基礎的なエビデンスを創出することができた。高血圧の遺伝リスクを有する者では尿Na/K比高値（過剰な塩分摂取や野菜・果物の摂取不足）・過量飲酒・肥満・身体活動量の低下といった環境因子と独立して高血圧の有病オッズが高いことを研究結果から示しており、高血圧の遺伝リスクが高い者では遺伝リスクの低い群と比較して生活習慣の改善をより厳格化する必要がある。また、遺伝リスクの高い者では尿Na/K比の改善に伴う血圧の改善効果が乏しい可能性があり、生活習慣の改善だけでは血圧の管理が不十分と考えられることから積極的な薬物療法の開始も検討される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the effect of family history of hypertension or polygenic risk score (PRS) for hypertension on the association between lifestyle-related factors and hypertension using data from the Tohoku Medical Megabank Community-based Cohort Study. The results showed that the prevalence odds ratio of hypertension was higher in those with a family history of hypertension or a high PRS for hypertension, independent of lifestyle-related factors. On the other hand, parental history of hypertension and urinary Na/K ratio had a negative interaction effect on the prevalence of hypertension. Stricter lifestyle modification (appropriate weight control, moderation of alcohol consumption, restriction of salt intake and increase in vegetable and fruit intake, and maintenance of adequate physical activity) is required for those at high genetic risk to achieve good blood pressure control.

研究分野：疫学

キーワード：遺伝・環境交互作用 個別化予防 高血圧 家族歴 ポリジェニックリスクスコア

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高血圧は脳・心血管疾患の危険因子であることが知られており、高血圧の発症予防ならびに高血圧患者の適切な血圧管理は脳・心血管疾患の発症予防に必要と考えられている。高血圧の危険因子として、体重管理・節酒・塩分制限が重要であると考えられるが、これらの生活習慣改善を行っても高血圧を有する者が多く存在しており、そのような者の多くが遺伝的体質に伴う可能性が示唆されている。近年、遺伝的体質によるリスク予測を行う方法としてポリジェニックリスクスコアが国内外の研究で用いられており、他疾患の発症リスクを高い予測能で予測することが報告されている。これまでは「家族歴」を質問票等で聴取することにより遺伝的体質を把握していたが、家族歴には「家族と同一の生活習慣を有する」という点で環境因子としての側面を有するため、環境因子の影響をできる限り除いて遺伝因子の影響を見積もる上ではポリジェニックリスクスコアの方が家族歴より適していると考えられる。これまで環境因子と高血圧の関連における遺伝因子の影響に関して、わが国で行われた研究は少なく、十分なエビデンスが得られていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、高血圧の家族歴が環境因子と高血圧との関連に与える影響、ならびに高血圧に対するポリジェニックリスクスコアが環境因子と高血圧との関連に与える影響を検討することである。特に、本研究では高血圧の家族歴を有する集団や高血圧に対するポリジェニックリスクスコアが高い集団で血圧への影響が大きい環境因子を見出すことにより、遺伝的体質を考慮に入れた適切な血圧管理法を提唱することが可能となる。

### 3. 研究の方法

東北大学東北メディカル・メガバンク機構が実施している東北メディカル・メガバンク事業地域住民コホート調査のデータを用いて、3つの研究を実施した。各研究の方法を以下に示す。

#### (1) BMI・飲酒・尿Na/K比と高血圧有病の関連における両親の高血圧既往の影響

東北メディカル・メガバンク事業地域住民コホート調査のベースライン調査対象者 63,025 名のうち、循環器疾患の既往を有する者 (3,079 名) 分析データに欠測を有する者 (637 名) を除外した 59,309 名 (男性 21,755 名、女性 37,554 名、平均年齢 60.3 歳) を解析対象とした断面研究である。本研究の要因は BMI・過量飲酒・尿 Na/K 比であり、BMI は身長・体重より算出した。また、過量飲酒は自己記入式質問票により飲酒歴を測定し、現在飲酒 1 日 2 合以上の場合に過量飲酒ありと定義した。さらに、尿 Na/K 比は随時尿を用いて尿中 Na 濃度、尿中 K 濃度を定量的イオン電極選択法により測定し、それらの値より算出した。アウトカムは高血圧の有病であり、血圧計で測定した収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上、もしくは自己記入式質問票にて高血圧の治療ありと回答、のいずれかに該当する場合と定義した。その他、自己記入式質問票を用いて両親 (父または母) の高血圧既往の有無、性別、年齢に関する情報を聴取した。BMI・過量飲酒・尿 Na/K 比と高血圧有病の関連を多変量ロジスティック回帰分析にて検討し、オッズ比 (OR) と 95%信頼区間を算出した。併せて、高血圧の有病に対するこれら環境因子と両親の高血圧既往の交互作用を多変量ロジスティック回帰分析にて検討した。

#### (2) 尿 Na/K 比と収縮期血圧の関連における高血圧の家族歴の影響

東北メディカル・メガバンク事業地域住民コホート調査のベースライン調査対象者 63,025 名のうち、循環器疾患の既往を有する者 (3,079 名) 高血圧の治療中である者 (15,169 名) 分析データに欠測を認める者 (479 名) を除外した 44,298 名 (男性 15,019 名、女性 29,189 名、平均年齢 58.4 歳) を解析対象とした断面研究である。要因である尿 Na/K 比は随時尿を用いて尿中 Na 濃度、尿中 K 濃度を定量的イオン電極選択法により測定し、それらの値より算出した。アウトカムである収縮期血圧は血圧計 (HEM-9000AI もしくは HBP-T105S-N (いずれもオムロンヘルスケア社製)) により上腕部で測定し、1 回目の測定値を分析に採用した。また高血圧の家族歴については、質問票を用いて父・母・兄弟姉妹の高血圧の有無を測定し、いずれかの家族が高血圧を罹患している場合に高血圧の家族歴ありと定義した。その他、性別・年齢・飲酒歴・BMI に関する情報を聴取した。尿 Na/K 比と収縮期血圧の関連は重回帰分析にて検討し、回帰係数 ( ) と 95%信頼区間を算出した。併せて、収縮期血圧に対する尿 Na/K 比と高血圧の家族歴の交互作用を重回帰分析で検討した。

### (3) ポリジェニックリスクスコアおよび生活習慣の組み合わせと高血圧有病との関連

東北メディカル・メガバンク事業地域住民コホート調査におけるベースライン調査参加者のうち宮城県で実施したサテライト来所型の調査に参加した者 13,855 名のうち、分析データに欠測を有する者を除外した 7,027 名を対象とした縦断研究である。まず、全対象者のデータをターゲットデータ (1,405 名: 全体の 20%) とテストデータ (5,622 名: 全体の 80%) に分類し、ターゲットデータを用いて、BioBank Japan から公開されているゲノムワイド関連研究の要約統計量をもとにポリジェニックリスクスコア (PRS) を構築した。その後、テストデータを用いて構築された PRS の性能を評価した。その上で、PRS の 3 分位数によりテストデータの全対象者を 3 群 (高 PRS 群・中 PRS 群・低 PRS 群) に分類した。併せて、肥満の有無、現在飲酒の有無、身体活動量、尿 Na/K 比より構成された生活習慣スコアを独自に作成した。具体的には、血圧を悪化させる生活習慣とされる肥満 (BMI 25kg/m<sup>2</sup> 以上)、現在飲酒あり、身体活動量低下 (週 150 分未満の中強度の活動かつ週 75 分未満の高強度の活動)、尿 Na/K 比高値 (2.0 以上) の 4 項目に対し、各 1 点の 4 点満点で評価した。その上で、生活習慣スコアの得点によりテストデータの全対象者を 3 群 (良好群: 0-1 点、中間群: 2 点、不良群: 3-4 点) に分類した。本研究の要因は PRS と生活習慣スコアの組み合わせであり、テストデータの全対象者を 9 群 (PRS3 群 × 生活習慣スコア 3 群) に分類した。本研究のアウトカムは高血圧の有病であり、血圧計を用いて 2 回測定した平均値で収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上、もしくは自己記入式質問票にて高血圧の治療ありと回答、のいずれかに該当する場合と定義した。PRS と生活習慣スコアの組み合わせと高血圧有病との関連は多変量ロジスティック回帰分析を用いて、低 PRS・生活習慣良好群を基準とした他群のオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間を算出した。

#### 4. 研究成果

各研究の成果は以下の通りである。

##### (1) BMI・飲酒・尿 Na/K 比と高血圧有病の関連における両親の高血圧既往の影響

全解析対象者 59,309 名の対象者特性を表 1 に示す。全解析対象者のうち、高血圧を有する者は 23,043 名 (38.9%) であった。また、平均 BMI は 23.4kg/m<sup>2</sup>、過量飲酒者 5,487 名 (9.3%)、平均尿 Na/K 比は 4.09、両親の高血圧既往を有する者は 18,808 名 (31.7%) であった。

【表 1: 対象者特性】

性別、男性	21,755 (36.7%)	高血圧あり	23,043 (38.9%)
年齢 (歳)	60.3 (11.2)	収縮期血圧 (mmHg)	126.2 (17.4)
現在飲酒2合/日以上	5,487 (9.3%)	拡張期血圧 (mmHg)	75.5 (10.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 (3.5)	高血圧治療中	4.09 (%)
尿Na/K比	4.09 (0.99)		
両親の高血圧既往あり	18,808 (31.7%)		

【表 2: BMI・過量飲酒・尿 Na/K 比と高血圧有病との関連】

	単変量解析		多変量解析	
	OR	95%信頼区間	OR	95%信頼区間
BMI(1ごと)	1.18	1.17-1.18	1.18	1.17-1.19
飲酒2合/日以上	2.20	2.08-2.33	2.23	2.09-2.38
尿Na/K比	1.11	1.10-1.13	1.14	1.12-1.16
両親の高血圧既往あり	1.46	1.41-1.51	2.11	2.03-2.20
性別:男性	1.69	1.63-1.75	1.15	1.10-1.20
年齢(1歳ごと)	1.07	1.07-1.07	1.08	1.08-1.09

BMI・過量飲酒・尿 Na/K 比および両親の高血圧既往と高血圧有病との関連を表 2 に示す。単変量解析・多変量解析のいずれにおいても、BMI・過量飲酒・尿 Na/K 比・両親の高血圧既往はともに高血圧の有病と有意な正の関連を認めた (BMI : OR = 1.18、95%信頼区間 : 1.17-1.19、過量飲酒 : OR = 2.23、95%信頼区間 : 2.09-2.38、尿 Na/K 比 : OR = 1.14、95%信頼区間 : 1.12-1.16、両親の高血圧既往 : OR = 2.12、95%信頼区間 : 2.03-2.20)。また、尿 Na/K 比と両親の高血圧既往が高血圧有病に対する負の交互作用を認めた (OR = 0.96、P for interaction = 0.034)。一方、BMI または過量飲酒と両親の高血圧既往は高血圧有病に対する交互作用を認めなかった (BMI : P for interaction = 0.763、過量飲酒 : P for interaction = 0.684)。

以上のことから、両親の高血圧既往を有する者では、BMI・過量飲酒・尿 Na/K 比と独立して高血圧の有病オッズが高くなるとともに、尿 Na/K 比の増減に伴う血圧への影響が小さくなることが示唆された。体重の減量や節酒が血圧におよぼす効果は両親の高血圧既往の有無で差を認めないが、尿 Na/K 比の減少が血圧におよぼす効果は両親の高血圧既往を有すると乏しくなるため、両親の高血圧既往を有する場合はより厳格な塩分制限と野菜・果物の積極的な摂取を推奨すべきであると考えられた。

## (2) 尿 Na/K 比と収縮期血圧の関連における高血圧の家族歴の影響

全解析対象者 44,298 名の対象者特性を表 3 に示す。全解析対象者の平均尿 Na/K 比は 4.08、平均収縮期血圧は 124.2mmHg であり、高血圧の家族歴を有する者は 13,589 名 (30.7%) であった。尿 Na/K 比および高血圧の家族歴と収縮期血圧との関連を表 4 に示す。単変量解析・多変量解析のいずれにおいても、尿 Na/K 比と高血圧の家族歴はともに収縮期血圧と有意な正の関連を認めた (尿 Na/K 比 :  $\beta = 1.73$ 、95%信頼区間 : 1.58-1.88、家族歴 :  $\beta = 3.12$ 、95%信頼区間 : 2.79-3.44)。しかし、尿 Na/K 比と高血圧の家族歴は収縮期血圧に対し統計学的に有意な交互作用を認めなかったが (P for interaction = 0.072)、高血圧の家族歴を有すると尿 Na/K 比の低下に伴う収縮期血圧の低下の程度が小さい傾向が認められた。

以上のことから、尿 Na/K 比は高血圧の家族歴と独立して収縮期血圧と正の関連を認めており、血圧管理を行う上で高血圧の家族歴を聴取することは必須であるが、高血圧の家族歴とは関係なく塩分制限を厳格に行う必要があると考えられた。

【表 3 : 対象者特性】

性別、男性	15,109 (34.1%)
年齢 (歳)	58.4 (11.9)
現在飲酒2合/日以上	3,524 (8.0%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 (3.4)
収縮期血圧 (mmHg)	124.2 (17.4)
拡張期血圧 (mmHg)	74.7 (10.7)
尿Na/K比	4.08 (0.97)
高血圧家族歴あり	13,589 (30.7%)

【表 4 : 尿 Na/K 比・高血圧の家族歴と収縮期血圧との関連】

	単変量解析		多変量解析	
	$\beta$	95%信頼区間	$\beta$	95%信頼区間
尿Na/K比	1.71	1.55-1.88	1.73	1.58-1.88
高血圧家族歴あり	1.15	0.80-1.50	3.12	2.79-3.44
性別:男性	5.38	5.04-5.72	1.90	1.56-2.23
年齢(1歳ごと)	0.38	0.37-0.40	0.39	0.37-0.40
BMI(1ごと)	1.34	1.30-1.39	1.22	1.18-1.27
飲酒2合/日以上	7.86	7.27-8.46	6.24	5.66-6.82

(3) ポリジェニックリスクスコアおよび生活習慣の組み合わせと高血圧有病との関連

テストデータの全対象者 5,622 名（男性 1,305 名、女性 4,317 名）の対象者特性について、PRS と生活習慣スコアの組み合わせで分類した結果を表 5 に示す。全対象者の平均年齢は 58.1 歳、平均 BMI は 22.7kg/m<sup>2</sup>、平均収縮期血圧が 128.6mmHg、平均拡張期血圧が 77.9mmHg となっており、高血圧を有する者は 2,294 名（40.8%）であった。

【表 5：PRS・生活習慣スコア群別対象者特性】

PRS	低PRS群			中PRS群			高PRS群			
	生活習慣スコア	良好	中間	不良	良好	中間	不良	良好	中間	不良
対象者数		352	807	715	295	787	792	234	740	900
年齢(歳)		59.8 (12.1)	57.9 (12.8)	57.8 (12.3)	61.5 (11.8)	59.1 (12.7)	56.4 (12.7)	60.5 (12.4)	58.3 (13.1)	56.4 (12.2)
女性(%)		320 (90.9)	656 (81.3)	459 (64.2)	277 (93.9)	636 (80.8)	513 (64.8)	221 (94.4)	602 (81.4)	633 (70.3)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		21.3 (2.1)	21.8 (2.9)	24.3 (3.9)	21.2 (2.2)	22.0 (2.6)	24.0 (3.7)	21.2 (2.2)	21.9 (2.8)	23.8 (3.9)
収縮期血圧(mmHg)		126.6 (17.7)	125.4 (17.8)	129.1 (17.3)	129.2 (17.1)	128.9 (18.9)	128.7 (18.2)	131.7 (19.0)	128.8 (18.0)	130.3 (17.7)
拡張期血圧(mmHg)		74.8 (10.5)	75.3 (10.4)	79.3 (10.8)	76.3 (10.0)	77.5 (10.6)	79.2 (11.3)	77.5 (10.0)	77.4 (10.9)	80.2 (11.3)
高血圧有病者数		117 (33.2)	244 (30.2)	303 (42.4)	117 (39.7)	330 (41.9)	341 (43.1)	111 (47.4)	308 (41.6)	423 (47.0)
良好な生活習慣										
非肥満者数		349 (99.1)	75 (9.3)	382 (53.4)	295 (100.0)	718 (91.2)	340 (42.9)	233 (99.6)	678 (91.6)	363 (40.3)
非飲酒者数		347 (98.6)	512 (63.4)	134 (18.7)	289 (98.0)	427 (54.3)	99 (12.5)	226 (96.6)	357 (48.2)	79 (8.8)
身体活動量非低下者数		333 (94.6)	362 (44.9)	73 (10.2)	288 (97.6)	421 (53.5)	104 (13.1)	225 (96.2)	429 (58.0)	125 (13.9)
尿Na/K低値の対象者数		33 (9.4)	8 (1.0)	2 (0.3)	16 (5.4)	8 (1.0)	1 (0.1)	23 (9.8)	16 (2.2)	1 (0.1)

PRS と生活習慣スコアの組み合わせと高血圧有病との関連を表 6 に示す。低 PRS・生活習慣スコア良好群と比較し、低 PRS・生活習慣スコア不良群、中 PRS・生活習慣スコア中間～不良群、高 PRS・生活習慣スコア良好～不良群で高血圧の有病オッズが有意に高かった（低 PRS・生活習慣スコア不良群：OR = 1.57、95%信頼区間：1.17-2.10、中 PRS・生活習慣スコア中間群：OR = 1.53、95%信頼区間：1.15-2.03、中 PRS・生活習慣スコア不良群：OR = 1.81、95%信頼区間：1.36-2.42、高 PRS・生活習慣スコア良好群：OR = 1.94、95%信頼区間：1.34-2.80、高 PRS・生活習慣スコア中間群：OR = 1.61、95%信頼区間：1.21-2.15、高 PRS・生活習慣スコア不良群：OR = 2.29、95%信頼区間：1.73-3.05）。

以上のことから、高血圧の遺伝要因を有していない場合においても、良好な血圧管理を維持するためには、血圧を上昇させない生活習慣（適正な体重管理、節酒、身体活動量の増加、塩分制限ならびに野菜・果物の摂取量の増加など）を維持することが必要であり、高血圧の遺伝要因を有する場合はより厳格に血圧を上昇させない生活習慣を遵守する必要があると考えられた。また、高血圧の遺伝リスクが特に高い者では、血圧を上昇させない生活習慣を維持していても良好な血圧管理を維持することが困難である可能性が高く、そのような者では積極的に薬物療法の導入を考慮する必要があると考えられた。

【表 6：PRS・生活習慣スコアの組み合わせと高血圧有病との関連】

PRS	生活習慣スコア	対象者数	高血圧有病者数	オッズ比	95%信頼区間
	良好	352	117	Reference	
低PRS	中間	807	244	0.92	(0.67-1.23)
	不良	715	303	1.57	(1.17-2.10)
中PRS	良好	295	117	1.25	(0.88-1.77)
	中間	787	330	1.53	(1.15-2.03)
高PRS	不良	792	341	1.81	(1.36-2.42)
	良好	234	111	1.94	(1.34-2.80)
高PRS	中間	740	308	1.61	(1.21-2.15)
	不良	900	423	2.29	(1.73-3.05)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takase M, Hirata T, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Nakaya K, Chiba I, Kanno I, Nochioka K, Tsuchiya N, Narita A, Metoki H, Satoh M, Obara T, Ishikuro M, Ohseto H, Uruno A, Kobayashi T, Kodama EN, Hamanaka Y, Orui M, Ogishima S, Nagaie S, Fuse N, Sugawara J, Kuriyama S, Tamiya G, Hozawa A, Yamamoto M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Associations of combined genetic and lifestyle risks with hypertension and home hypertension	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高瀬雅仁、平田匠、中谷直樹、小暮真奈、畑中里衣子、中谷久美、千葉一平、菅野郁美、目時弘仁、佐藤倫広、小原拓、栗山進一、田宮元、竇澤篤
2. 発表標題 高血圧の家族歴、遺伝要因、生活習慣の組み合わせと家庭高血圧の関連：東北大学東北メディカル・メガバンク地域住民コホート調査
3. 学会等名 第45回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平田 匠
2. 発表標題 尿Na/K比と収縮期血圧の関連における高血圧の家族歴の影響
3. 学会等名 第34回血圧管理研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田 匠、小暮 真奈、畑中 里衣子、千葉 一平、中谷 久美、菅野 郁美、中村 智洋、小原 拓、中谷 直樹、栗山 進一、辻 一郎、竇澤 篤
2. 発表標題 BMI・飲酒・尿Na/K比と高血圧の関連における両親の高血圧既往の影響
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔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	竈澤 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
---------	---------