

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：17102
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2023
課題番号：20K17155
研究課題名（和文）非アルコール性脂肪肝疾患関連遺伝子変異が脂質代謝および動脈硬化に及ぼす影響の検討

研究課題名（英文）Association between non-alcoholic fatty liver diseases related genetic polymorphism, lipid metabolism, and atherosclerosis

研究代表者
池崎 裕昭（Ikezaki, Hiroaki）
九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：70838482
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、非アルコール性脂肪肝/脂肪肝炎に関連する遺伝子が動脈硬化やコレステロールに与える影響について、5年間の前向き観察研究のデータを用いて解析した。高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症のない約1000人を対象とした解析では、NCAN遺伝子に変異があると、5年後の動脈硬化症新規発症のリスクが低いことが分かった。さらに、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症のいずれかを有する約1500人を対象とした解析では、TM6SF2とGCKR遺伝子に変異があると、LDLコレステロールなどの動脈硬化に悪影響を与えるコレステロールが低い傾向であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の死因やADL低下の原因として重要な心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の予防として、高血圧や糖尿病、脂質代謝異常の治療・予防が挙げられる。近年、非アルコール性脂肪肝/脂肪肝炎（NAFLD）が動脈硬化症のリスクとなることが注目されている。本研究ではNAFLD関連遺伝子と動脈硬化および脂質代謝異常との相関について、日本人の前向き観察研究のデータを用いて解析を行った。NAFLD関連遺伝子の中で、NCANの変異は動脈硬化に保護的、TM6SF2とGCKRの変異は脂質代謝異常に対して保護的であることが示された。今後はNAFLD関連遺伝子変異が動脈硬化性疾患に対して与える影響の検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the impact of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) related SNPs on atherosclerosis and lipid metabolism, using data from a 5-year prospective observational study. Analysis targeting approximately 1000 individuals without hypertension, diabetes, or dyslipidemia revealed that the minor allele of NCAN carriers had a significant lower risk of developing new atherosclerosis five years later. Another analysis involving approximately 1500 individuals with either hypertension, diabetes, or dyslipidemia showed that minor allele of TM6SF2 and GCKR carriers had significant lower levels of atherogenic lipoproteins such as LDL cholesterol.

研究分野：脂質代謝・動脈硬化症・糖尿病

キーワード：NAFLD MASLD 動脈硬化症 リポ蛋白 SNP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本人の死因は悪性腫瘍が一位となっているが、心血管疾患および脳血管疾患も依然として死因の20~25%を占め、要介護となる原因の20~30%を占めている。心血管疾患および脳血管疾患の多くは動脈硬化症を背景としており、その発症・進展予防は重要な課題である。動脈硬化症は糖尿病や高血圧症・脂質異常症などの生活習慣病を中心としたメタボリックシンドロームの臓器表現型の一つと考えられ、生活習慣病の予防・治療が動脈硬化症の発症・進展予防に用いられる。一方で、生活習慣病を有さない、あるいは軽微にも関わらず著しい動脈硬化症を発症する人や、生活習慣病を多数抱えていても動脈硬化症を発症しない人がおり、動脈硬化に対する疾病感受性の差が存在する。

近年、非アルコール性脂肪肝疾患(NASH/NAFLD)もメタボリックシンドロームの表現型の一つと考えられており、動脈硬化症との関連も報告されている。しかし、NASH/NAFLDの背景に糖尿病や脂質異常症などの生活習慣病があるため、NASH/NAFLDがこれらの生活習慣病と独立して動脈硬化症に影響を与えるかについてはまだ議論が残る。

2. 研究の目的

本研究は九州大学病院総合診療科で行っている、地域一般住民を対象とした前向き観察型疫学研究 Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) のデータを用いて、NASH/NAFLD 関連遺伝子変異が頸動脈硬化症の進展および脂質代謝異常症に与える影響について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

NASH/NAFLD 関連遺伝子として、PNPLA3、GCKR、TM6SF2、NCAN の4 つについて、TaqMan 法を用いて SNP genotyping を行った。頸動脈エコーはベースライン調査時と、5年後のフォローアップ調査時に行ったデータを用いた。脂質項目については、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪に加えて、small dense LDL コレステロール、LDL-TG、リポ蛋白(a)について測定を行った。

(1) 糖尿病・高血圧症・脂質異常症を持たない対象者における、NASH/NAFLD 関連遺伝子変異と動脈硬化症発症の相関

KOPS の参加者の中で、頸動脈エコー検査を2回受検し、ベースライン調査時に糖尿病・高血圧症・脂質異常症を持たず、頸動脈エコーで異常のなかった住民を対象として、5年後の頸動脈エコーにおけるプラーク形成と NASH/NAFLD 関連遺伝子の相関を検討する。

(2) 糖尿病・高血圧症・脂質異常症がある対象者において、NASH/NAFLD 関連遺伝子変

異が脂質代謝に与える影響

KOPSの参加者の中で、調査を2回受検し、ベースライン調査時に糖尿病・高血圧症・脂質異常症のいずれかがあった住民を対象として、5年間の脂質代謝変化に NASH/NAFLD 関連遺伝子が与える影響を検討する。

4. 研究成果

ベースライン時に糖尿病・高血圧・脂質異常症および心筋梗塞や脳血管障害の既往がなく、頸動脈エコーで異常がない、NASH/NAFLD 関連遺伝子の解析が可能であった 945 名を対象として、NASH/NAFLD 関連遺伝子変異が頸動脈プラークの新規形成に対して与える影響について解析を行った。4つの NASH/NAFLD 関連遺伝子の中で、NCAN のマイナーアレルである T アレル保持者は、メジャーアレルである C アレル保持者に比べて、5年後の頸動脈プラーク新規形成率が有意に低率であった。脂質項目に群間差はなく、NCAN の遺伝子変異は頸動脈の動脈硬化に独立して影響を与えられた。

次に、ベースライン時に糖尿病・高血圧症・脂質異常症のいずれかを有するが、脂質降下薬の服用および心筋梗塞や脳血管障害の既往がない 1488 名を対象として、5年間の脂質代謝に NASH/NAFLD 関連遺伝子が与える影響を検討した。NASH/NAFLD 関連遺伝子の中で、TM6SF2 のマイナーアレル群は5年後の LDL コレステロール、small dense LDL コレステロール、LDL-TG がメジャーアレル群に比較して高値となっていた。また、GCKR のマイナーアレル群はメジャーアレル群と比較して、LDL コレステロール、small dense LDL コレステロール、LDL-TG がベースライン時および5年後のフォローアップ時ともに高値であった。

これらの結果から、NASH/NAFLD 関連遺伝子は動脈硬化に対して直接的あるいは脂質代謝を通じて間接的に影響を与えることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ikezaki H, Schaefer EJ, Murata M, Shimono N
2. 発表標題 Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk Alleles And Atherosclerosis
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikezaki H, Schaefer EJ, Murata M, Shimono N
2. 発表標題 Variants of Neurocan, a nonalcoholic fatty liver disease risk allele, are associated with plaque development in the carotid artery over 5 years
3. 学会等名 EPI Lifestyle 2023 (国際学会)
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
---------------------------	-----------------------	----

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