

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11586

研究課題名(和文) 我が国の栄養環境変化と血漿脂質指標長期変動のパラドックスの解明

研究課題名(英文) Study on paradox between the trends in nutritional environment and plasma lipid parameters in Japan

研究代表者

横山 信治 (Yokoyama, Shinji)

中部大学・応用生物学部・客員教授

研究者番号：10142192

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)：血漿HDL濃度は動脈硬化性疾患の負の危険因子として重要である。日本人のHDLは国際的に比較して高く、その遺伝子背景や公衆衛生学的動向を明らかにすることは、我が国の疾病構造の特徴やその動向を捉える上で重要である。本研究では東アジアにおける高HDLの原因の一つであるCETP欠損症の地域的蓄積要因を日本住血吸虫症であることを確認した。また日本人のHDLが長期的な上昇傾向を続けており、その要素が、アポAIのみを含むHDL(アポAIIを含まない)の顕著な増加である要因を詳細に検討した。通常的生活習慣要素や栄養学的要素には関わらず、魚介類と肉類の摂取比率の低下との関連という逆説的知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血漿HDLの公衆衛生学的動向は、その地域の疾病構造やその動向を予測する上で重要な要素の一つである。本研究では、日本人の高HDLの傾向の要因の一つであるCETP欠損症の遺伝子蓄積要因についての知見が前進したことは、他の脂質異常症の遺伝子異常の解析にヒントを与えるものである。また日本人の血漿HDL値が上昇を続けていることが詳細に確認できたことと、その要因に従来知られていたHDL値との関連要因以外の要因が関わっている可能性が示唆された。見かけ上魚介類対肉類の摂取比率との逆説的関連が見られたが、今後、それ以外に未知の環境要因などが絡んでいることなどを、検討してゆく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Plasma HDL concentration is an important negative risk factor for atherosclerotic diseases. HDL in the Japanese population is high compared to that internationally, and clarification of its genetic background and public health trends is important to understand the characteristics of the disease structure and its trends in Japan. In this study, we identified Japanese schistosomiasis as a regional accumulator of CETP deficiency, one of the causes of high HDL in East Asia. We also examined in detail the factors contributing to the long-term upward trend of HDL in the Japanese population, an element of which is the marked increase in HDL containing only apo AI (but not apo AII). Paradoxical findings were obtained: regardless of normal lifestyle and nutritional factors, it is associated with a decrease in the ratio of seafood to meat intake.

研究分野：脂質代謝学、栄養学

キーワード：HDL 動脈硬化 生活環境 疫学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国の（或いは日本人の）血漿脂質プロファイルの特徴として、HDL コレステロールが比較的高値を示すことが知られており、これが我が国に於いて虚血性心疾患の発症数が比較的少ないことと関連しているかもしれないとも考えられている。しかしその実体はよくわかっていない。これについて、遺伝子背景としては、血漿コレステリルエステル転送タンパク質(CETP)欠損症の発症頻度が高いことが知られ、わが国の高 HDL 保有者の 20%以上を占めている。これは東アジア特有の現象で、コーカシアン、ラテンアメリカン、アフリカなどの他のすべての人種地域では殆ど見られない。これについては、日本住血吸虫感染への抵抗性がこの変異遺伝子のスクリーニング因子ではないかと考えられている。一方、疫学的側面についての理解は掘り下げられて居らず、その長期的推移についても何の知見も得られていなかった。申請者等は、2014 年、我が国の血漿 HDL が二〇年以上にわたって上昇を続けていることを発見し、さらにその後それが HDL の亜分画であるアポ AI のみを持つ粒子の増加で有りアポ AII をも粒子は逆に減少傾向をしめすことなどを明らかにした。この現象の詳細と背景を明らかにすることは、我が国の将来の疾病構造への影響、とりわけ虚血性心疾患の推移などの背景を考える上で重要な因子と考えられた。

2. 研究の目的

上に述べたわが国の血漿 HDL の持続的上昇現象のその後の推移を確認し、それを定性的・定量的に解析し、その背景となる因子を探ることを目的とした。それによりわが国の生活習慣と環境因子の歴史的変化がその疾病構造の経時的変化と関係するかどうかを明らかにし、今後のわが国の疾病構造への影響など公衆衛生学的予後を予測して、その取り得る政策的選択肢を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

- 1) 疫学的解析の対象として、30 年以上の時間軸で解析可能な集積データとして公共アクセスが可能なものは国民健康栄養調査であり、これを遡上可能な限り(血漿 HDL コレステロールのデータが存在する限り)求めて再整理し、時間軸に沿って、性別・年齢別などのそれぞれの範疇毎に、通年一貫解析が可能なデータベースとして再構築した。またそれに従う形で、国民健康栄養調査における生活習慣健康因子である食餌摂取、喫煙、アルコール摂取などのデータも再構築した。
- 2) 独立した栄養指標として、国連食糧農業機構の食品消費のデータを国民栄養調査の結果と比較可能な形式のデータベースに再構築した。またアジア・欧米の主な国々についても同様のデータベースを作成、わが国との経年変化の比較を行った。
- 3) HDL の持続的变化と関連した栄養因子が判明した場合、in vitro での支持データを得るために、HDL 産生因子である細胞 ABCA1 の遺伝子転写、タンパク質の発現、HDL の産生能に対する影響をヒト繊維芽細胞 HEK293 において解析することとした。栄養因子としてはオメガ 3 脂肪酸、オメガ 6 脂肪酸などを用いることとした。

4. 研究成果

- 1) 国民健康栄養調査の結果を男女別年齢別(10 年くぎり)に 1985 年から 2019 年(新型コロナウイルス感染パンデミックのため以後中断)までを整理し直し、HDL コレステロールの経年変

化などをそれぞれの群（性別・年齢別）などでもとめ、そのデータと他の因子との相関関係をを経年的に解析した。

- 2) 国連食糧農業機構のデータベースから、わが国とアジアと欧米の主要な国々について、毎年の食品消費データを国民栄養調査の結果と比較可能となるように再構築し、経時的变化を解析した。
- 3) 国民健康栄養調査の解析の結果、わが国の血漿 HDL コレステロール値は性別の各年齢別において全て上昇し続けている。一方、他の指標である nonHDL コレステロール(総コレステロールから HDL コレステロールをひいたもの)、Sampson の計算式による VLDL, LDL, small denseLDL などは全て一定かやや減少の傾向を示した。HDL コレステロールの上昇が最も顕著なのは、40代と50代の女性で有り、もっとも小さいのは20代(男女とも)であった。この結果、HDL コレステロールの加齢による推移は、女性においては1980年代後半には年齢とともに直線的に低下していたが、2020年代後半になると50代までは上昇し続け、その後僅かに低下するというパターンを示す。一方男性ではこのような明解なパターンの変化はみとられず、この30年で、全年齢で経年的に平均して上昇を示している。こうした年齢性別群間の上昇やパターンの違いは、この変化が HDK コレステロール測定試薬の標準化により artifact などではないことを改めて示した。
- 4) こうした HDL コレステロールの変化が他の健康栄養因子と交絡しているかどうかを、国民健康栄養調査のデータの範囲内で解析した。上にも述べたように、他の脂質データを見ると、nonHDL コレステロールやトリグリセライド値にはHDLのようは経年上昇変化は認められず、どちらかと言えば低下傾向にある。また最近 Simpson らにより開発された計算式を用いて VLDL、LDL、small dense LDL、large buoyant LDL などのそれぞれのコレステロール値にも変化は見られなかった。他の HDL 代謝に影響を与えるとする生活習慣パラメータとしての習慣的アルコール摂取、喫煙習慣、カロリー摂取のパラメータである Body Mass Index などは、性別各年齢別に解析しても、それぞれの範疇ないでの相関関係めいたものがみられるものの、一貫した一定方向での交絡する関係性はみとめられなかった。
- 5) 唯一交絡が認められたのは、国民栄養調査における摂食データにおいて肉類に対する魚介類の比率で、これが HDL コレステロールの上昇と有意の逆相関を示した。さらにこの関係は年齢性別別に分けた時の変化の大きさにおいて、明白な相関関係を示した。わが国の魚介類/肉類摂取比率は1945年以降急速に減少し1970年代で一度安定するが、1990年前後から再び急激な低下を示しており、わが国の政治経済の動きと非常によく連動している。この傾向は国連の食糧消費のデータベースにおけるわが国の魚介類/肉類の消費比率の動向とも非常によく一致し、国民健康栄養調査の「個人別聞き取り」によるデータが意外に信頼性の高いものであることも示している。このような関連は、これまで議論されている魚介類に豊富なオメガ3脂肪酸摂取はHDLを増加させるというこれまでの一般的理解とは逆の関係で有り、内容をよく検討せねばならない。また、此処に示された、わが国近年の栄養学的背景の潜在的かつドラスティックな変化は、国際的比較においても群を抜いたものであり、その公衆衛生学影響については重要なものと注視せねばならない。
- 6) オメガ3脂肪酸含有食品摂取の減少と HDL 増加の関連というこれまでの常識を覆す関係について、細胞レベルで確認するため、ヒト繊維芽細胞 HEK293 における HDL 産生因子 ABCA1 の転写活性と蛋白量への脂肪酸の影響、及びアポリポタンパク AI による HDL 産生への影響を調べた。オメガ3脂肪酸として EPA と DHA、オメガ6脂肪酸としてアラキドン酸の影響をみたが、仮説を結論づけるような結果を得るには居たらなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Lu R, Sugimoto T, Tsuboi T, Sekikawa T, Tanaka M, Lyu X, Yokoyama S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Sichuan dark tea improves lipid metabolism and prevents aortic lipid deposition in diet-induced atherosclerosis model rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 1014883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2022.1014883	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Shinji Yokoyama	4. 巻 30
2. 論文標題 Continuous and Marked Increase of Japanese HDL Associates Paradoxically with their Nutritional Shift	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 919-933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63894	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shinji Yokoyama	4. 巻 17
2. 論文標題 HDL Receptor in Schistosoma japonicum Mediating Egg Embryonation: Potential Molecular Basis for High Prevalence of Cholesteryl Ester Transfer Protein Deficiency in East Asia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Cell Dev Biol	6. 最初と最後の頁 10:807289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.807289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yokoyama S, Remaley AT, Sampson M, Ai M and Okazaki M	4. 巻 1866
2. 論文標題 Validation by HPLC analysis of new equations for estimating cholesterol in plasma lipoprotein subfractions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BBA Molecular and Cell Biology of Lipid	6. 最初と最後の頁 158986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2021.158986	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 該当する

1. 著者名 Jifeng Zhu, Lina Zhang, Zechao Xue, Zilue Li, Chun Wang, Fanyan Chen, Yalin Li, Yang Dai, Yonghua Zhou, Sha Zhou, Xiaojun Chen, Kuniko Okumura-Noji, Rui Lu, Shinji Yokoyama, and Chuan Su	4. 巻 17
2. 論文標題 Vaccination against the HDL Receptor of <i>S. japonicum</i> Inhibits Egg Embryonation and Prevents Fatal Hepatic Complication in Rabbit Model.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases	6. 最初と最後の頁 e0011749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pntd.0011749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yokoyama, Shinji
2. 発表標題 Heterogeneity of HDL: What should be a target ?
3. 学会等名 International Symposium on Atherosclerosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021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	呂 銳 (Lu Rui) (80381862)	中部大学・応用生物学部・准教授 (33910)	

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