

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：32701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18389

研究課題名(和文)食物摂取頻度調査票による食事由来の炎症能評価の妥当性と大腸がんリスクの関連

研究課題名(英文) Validity of Dietary Inflammatory Index (DII) assessed by food frequency questionnaire and the association between DII and colorectal cancer risk

研究代表者

小手森 綾香 (Kotemori, Ayaka)

麻布大学・生命・環境科学部・特任助教

研究者番号：70701233

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)：生体内の慢性的な炎症は、がん細胞の発生や増殖に関わる。食事が炎症に与える影響を総合的に評価する指標としてDietary Inflammatory Index (DII) が国際的に使われている。日本人ではその妥当性は明らかではないため、炎症マーカーを用いて検討した。さらにDIIと大腸がんの関連を検討した。その結果、男性ではDIIと炎症マーカーに正の関連がみられたが、女性ではみられなかった。さらに、約9万人を対象とするコホートでDIIと大腸がんの関連をみたところ、男性ではDIIと大腸がんリスクの間に正の関連の傾向がみられたが、女性では関連はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人を対象としたバイオマーカーを用いたDIIの妥当性研究は、本研究期間中に本研究の成果を含む2報が報告された。これらの結果を比較すると、男性・女性に分けたときの結果は研究間で結論が一致していなかった。したがって、日本人においてDIIを用いた食事評価を行うためにはさらなる検討が必要だと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Chronic inflammation status is involved in the development and proliferation of cancer cells. The Dietary Inflammatory Index (DII) is used internationally as a comprehensive index to measure impact of diet on inflammation status. There are no validation studies among DII score in Japan, therefore, we examined the association between DII scores and inflammatory biomarkers, and further examined the association between DII and colorectal cancer risk as a one of the inflammation related diseases. As a result of validation study using biomarkers, the validity was confirmed in men, but not in women. In addition, a positive association between DII score and colorectal cancer risk was observed in men in a prospective cohort study among 90,000 participants in Japan. However, no association was observed in Japanese women.

研究分野：栄養疫学

キーワード：栄養疫学 炎症 妥当性 食事記録 食物摂取頻度調査 バイオマーカー 高感度CRP インターロイキン-6

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

炎症は、がん細胞の発生や増殖に関わることが知られている。一方、我が国では、大腸がんの罹患数が近年増加しており、その予防法の探索が喫緊の課題であるが、炎症が大腸がんの一つのリスクであることも報告されている<sup>1)</sup>。大腸がんの予防には、抗炎症能の高い野菜の摂取量を増やすことが有効である可能性があるが、日本人を対象とした研究のメタ解析では統一した見解が得られていない<sup>2)</sup>。

統一した見解が得られていない背景に、野菜の種類によって抗炎症作用に関わる有効成分の量が異なることが考えられる。そのため、総摂取量のみで野菜の抗炎症能を正しく評価することは困難である<sup>3)</sup>。さらに、日本人は緑茶や大豆など抗炎症能の高い食品・栄養素を野菜以外にも日常的に摂取している<sup>4,5)</sup>。したがって、食事が生体の炎症・発がんに及ぼす影響をより正確に評価するためには、食事が炎症に及ぼす影響を総合的に評価する必要がある。

近年、炎症に特化した食事の評価指標として、Dietary Inflammatory Index (DII) が開発された<sup>6)</sup>。DII は、食事記録あるいは食物摂取頻度調査票から得られた栄養素等摂取量・食品摂取量から計算することができる。DII 開発者の Shivappa らは、栄養素・食品それぞれが炎症に及ぼす影響を文献に基づいてスコア化し、一覧にしたデータベースを公表している<sup>6)</sup>。このスコアは、論文 1943 報(1950~2007 年出版)の結果に加え、論文のエビデンスレベル、出版数によって重みづけされている。データベースには、栄養素・食品合計 45 項目のスコアが記載されている。食事調査から得られた各摂取量とこのデータベース中のスコアを掛け合わせ、摂取量で重みづけしたスコアを合計した値が DII となる。値が正であれば炎症を促進する食事、負であれば炎症を抑制する食事と評価できる。

国外では DII 高値が大腸がんのリスクになると報告されているが<sup>7)</sup>、DII 高値を構成する食品の種類は日本人と異なると想定される。現時点では、日本人を対象に DII と大腸がんの関連は検討されておらず、DII が及ぼす影響は不明である。

申請者はこれまでに、野菜のもつ抗炎症作用に着目し、運動後に生じる炎症との関連解明に取り組んできた。しかし、人は様々な栄養素・食品を組み合わせた「食事」を摂っている。したがって、栄養素・食品がもつ抗炎症能・炎症促進能を総合的に評価し、疾病との関連を検討する必要があると考えた。個々の食品のがん予防効果を明らかにすることも重要であるが、抗炎症能の高い「食事」に予防効果があることが明らかとなれば、より自由な食品選択のもとに健康増進が可能となるかもしれない。

### 2. 研究の目的

本研究は、食物摂取頻度調査票から計算した DII について日本人における妥当性を血中炎症マーカーを用いて検討し、さらに大規模コホート研究において DII と大腸がんリスクの関連を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 多目的コホート研究における食物摂取頻度調査票から計算した DII スコアと炎症マーカーの関連

対象は、国立がん研究センターが実施している多目的コホート研究 (JPHC 研究) 参加者のうち、1995~1998 年に行った食事の妥当性研究に参加した 40 歳以上 70 歳未満の男女 565 人とした (コホート は 215 名、コホート は 350 名)。用いた食事調査方法は FFQ および 28 日間の食事記録 (DR) であり、FFQ は 1 年の間隔をあけて 2 回実施した。DR は 1 回目の FFQ 実施後に実施した。1 季節に連続 7 日間の調査とし、1 年間で 4 回、合計 28 日間の調査を行った。また、食事調査と同時に収集した血液を用いて、血中炎症マーカーである高感度 C 反応性たんぱく質 (hs-CRP) およびインターロイキン-6 (IL-6) を測定した。

統計解析では、FFQ および DR から計算した DII 同士の相関係数および重み付き係数を計算した。また、各 DII と血中炎症マーカーの関連については、DII スコアを 4 分位に分けて血中炎症マーカーの濃度を比較した。食事以外の影響を統計学的に除くため、年齢、喫煙、運動習慣、Body Mass Index で調整した。また、2 つのコホートでは調査年が異なるため、コホート別に解析を行った。

#### (2) 多目的コホート研究における DII と大腸がんリスクの関連

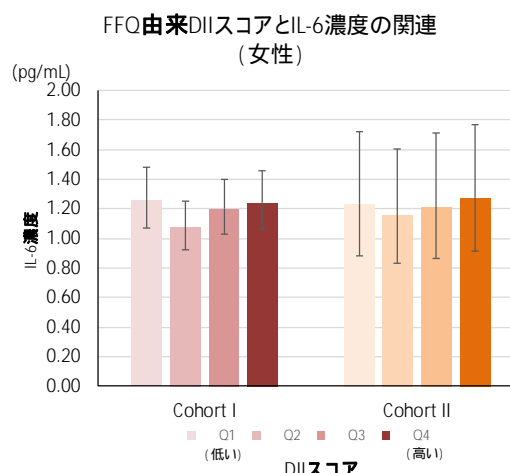
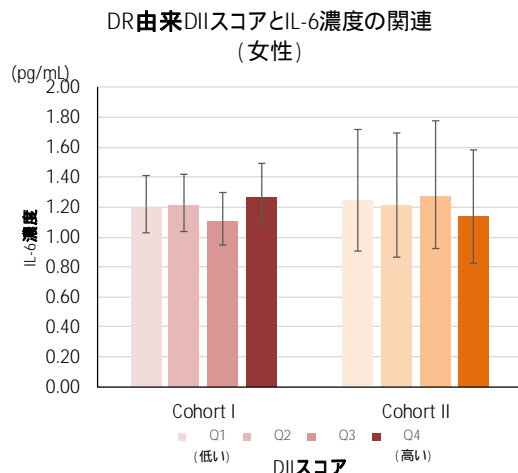
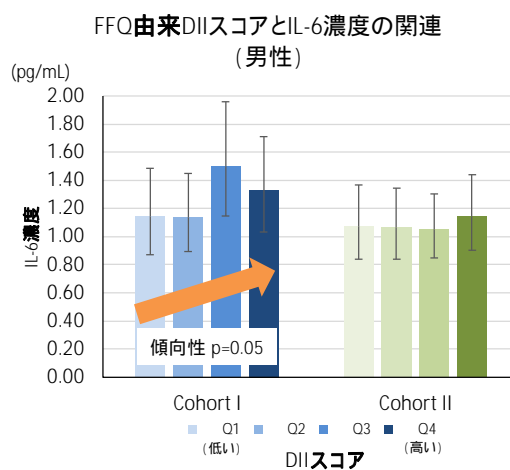
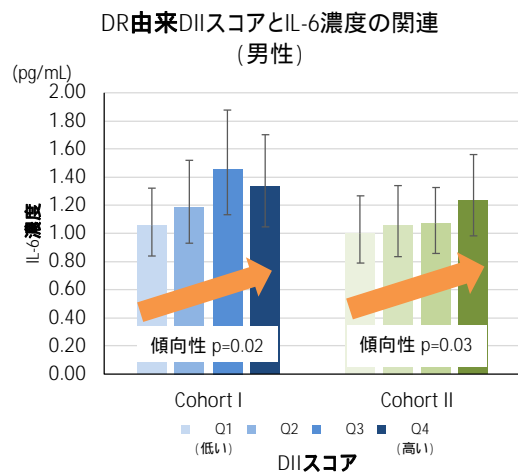
国立がん研究センターが実施している JPHC 研究参加者の男女約 9 万人を対象に、5 年後調査時の FFQ データから DII を計算し、がん罹患リスクを検討した (追跡期間約 11 年)。統計解析は、DII スコアに基づき対象を 4 分位に分け、第 1 四分位を基準とし、各群のハザード比と 95% 信頼区間を計算した。さらに、DII 値依存的にハザード比が上昇するか傾向性の検定を行った。交絡因子として、追跡開始時の年齢、調査地域、喫煙習慣、体格 (BMI)、身体活動量、エネルギー摂取量などを統計的に調整した。

### 4. 研究成果

#### (1) 多目的コホート研究における食物摂取頻度調査票から計算した DII スコアと炎症マーカーの関連

FFQ と DR から計算した DII スコア同士の相関係数は、コホート Ⅰ では男性で 0.35、女性で 0.39、コホート Ⅱ では男性で 0.48、女性で 0.47 だった。さらに、相関係数はいずれも 0.8 を超える高い一致度が示された。

DII スコアと炎症マーカーの関連については、男性では DR および FFQ のいずれにおいても、DII スコアが高いほど IL-6 濃度が高くなり、統計学的有意な正の関連がみられた。一方、女性では DII と炎症マーカーの間に関連はみられなかった。ただし、男女とも、DII スコアと hs-CRP には統計学的有意な関連はみられなかった。



以上の結果から、日本人男性においては DR および FFQ から計算した DII スコアは、疫学研究を行うために必要な、ある程度の妥当性があることが明らかとなった。男性において hs-CRP ではなく IL-6 で関連がみられた理由の一つとして、IL-6 が hs-CRP の上流マーカーであることが考えられる。IL-6 は肝細胞に作用して hs-CRP の産生を促すはたらきがあることから、IL-6 は hs-CRP に比べて敏感な炎症マーカーであると考えられており、循環器系疾患では CRP よりも IL-6 との関連が観察できるという報告もある。

日本人女性において、DII スコアと炎症マーカーの関連が観察されなかった原因は明らかではないが、DII スコアの平均値が男性に比べて低いことから、関連が見えにくかった可能性がある。さらに、本研究では炎症状態に影響を与える女性の生殖関連要因(月経周期やホルモン補充療法の有無)を調整できなかったことが限界として挙げられる。

これらの成果は、Nutrition. 2020 Jan;69:110569 において発表した。

## (2) 多目的コホート研究における DII と大腸がんリスクの関連

約 9 万人を対象とした大規模コホート研究のデータを用いて、FFQ から算出した DII スコアと大腸がんリスクの関連を検討した。その結果、男性では DII と大腸がんリスクに正の関連の傾向がみられた。一方、女性では DII と大腸がんに関連はみられなかった。女性で関連がみられなかった要因については、研究(1)において血中炎症マーカーを用いた妥当性を確認できなかったことから、食事の炎症修飾能を適切に評価できなかったことが一つの原因と考えられる。現在、これらの成果をまとめ、論文投稿準備を行っている。

Apr;15(4):690-5.

2) Kashino I., et al., Vegetable consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Oct;45(10):973-9.

3) Tatsumi Y., et al., Seasonal differences in total antioxidant capacity intake from foods consumed by a Japanese population. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Jul;68(7):799-803.

4) Budhathoki S., et al., Soy food and isoflavone intake and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Feb;46(2):165-72.

5) Simons CC., et al., Dietary flavonol, flavone and catechin intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer.* 2009 Dec 15;125(12):2945-52.

6) Shivappa N., et al., Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014 Aug;17(8):1689-96.

7) Wirth MD., et al., The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer in the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study. *Br J Nutr.* 2015 Jun 14;113(11):1819-27.

8) Rdker PM., et al., Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation.* 2000 Apr 18;101(15):1767-72.

9) Vitale C., et al., Value of C-reactive protein levels and IL-6 in predicting events levels in women at increased cardiovascular risk. *Maturitas.* 2005 Apr 11;50(4):239-46.

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kotemori Ayaka, Sawada Norie, Iwasaki Motoki, Yamaji Taiki, Shivappa Nitin, Hebert James R., Ishihara Junko, Inoue Manami, Tsugane Shoichiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Validating the dietary inflammatory index using inflammatory biomarkers in a Japanese population: A cross-sectional study of the JPHC-FFQ validation study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 110569 ~ 110569
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nut.2019.110569	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ayaka Kotemori, Norie Sawada, Motoki Iwasaki, Taiki Yamaji, Nitin Shivappa, James R. Hebert, Junko Ishihara, Manami Inoue, Shoichiro Tsugane
2. 発表標題 Association between dietary inflammatory index and high-sensitive C-reactive protein levels in cancer screening in Japanese
3. 学会等名 European Congress of Epidemiology (EUROEPI 2018), Lyon, France. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayaka Sunami (Kotemori), Junko Ishihara, Norie Sawada, Motoki Iwasaki, Nitin Shivappa, James R. Hebert, Manami Inoue, Shoichiro Tsugane
2. 発表標題 Validity of a food-frequency questionnaire for dietary inflammatory index: the JPHC FFQ Validation Study
3. 学会等名 21th International Congress of Nutrition (ICN2017), (国際学会)
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----