

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10095

研究課題名(和文)甘味嗜好・単純糖質摂取量に着目したゲノムワイド関連解析およびメンデルランダム化法

研究課題名(英文) Genome-wide association study and Mendelian randomization analysis focusing on sweet taste and sugar intake

研究代表者

後藤 温 (Goto, Atsushi)

横浜市立大学・大学院データサイエンス研究科・教授

研究者番号：80644822

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：炭水化物は、単純糖質、複合糖質の別によってその栄養学的意味は異なり、単純糖質や複合糖質の過剰摂取は糖尿病などのリスク上昇につながると考えられている。本研究では、ゲノムワイド関連解析により単純糖質摂取量・甘味嗜好の遺伝要因を見出すことを計画していたが、日本国内のデータにおいては、統計学的に明確な遺伝要因がなかった。そこで、遺伝情報を用いずに、単純糖質やでんぷんの摂取と2型糖尿病リスクに関するコホート研究を実施した。その結果、女性では、でんぷんの摂取量が多いと糖尿病の罹患リスク増加と関連し、単純糖質の摂取量が極端に多い(一日あたり30%エネルギー以上)と糖尿病の罹患リスク上昇と関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炭水化物摂取量の違いにより、糖尿病などの慢性疾患の罹患リスクが異なると考えられているが、日本人を含むアジア人ではこの関係は検討されていなかった。本研究では、日本人女性において、でんぷんの摂取量が多いと糖尿病の罹患リスク増加と関連し、単純糖質(合計単純糖質や合計果糖)の摂取が極端に多いことも、糖尿病の罹患リスク増加と関連する可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The nutritional implications of carbohydrates differ by simple and complex carbohydrates, and excessive intake of simple and complex carbohydrates is thought to lead to an increased risk of diabetes and other diseases.

In this study, we planned to find genetic factors for simple carbohydrate intake and sweet taste preferences by a genome-wide association study, but statistically significant genetic factors were not identified in the Japanese data. Therefore, we conducted a cohort study on simple sugars and starch intake in relation to the risk of type 2 diabetes without using genetic information. The results showed that in women, higher starch intake was associated with an increased risk of developing diabetes, and extremely high simple carbohydrate intake (>30% energy per day) was associated with an increased risk of developing diabetes.

研究分野：疫学

キーワード：糖質摂取量

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炭水化物は、単純糖質（単糖類や二糖類）、複合糖質（でんぷんなど）の別によってその栄養学的意味は異なり、とくに単純糖質の過剰摂取は肥満・糖尿病・死亡リスク上昇につながると考えられている。

世界的に糖尿病、肥満は増加の一途を辿っており、2015年の時点で世界の糖尿病人口は4億人、肥満人口は6億人にも及ぶことが明らかとなった(参考文献1)。

欧米人清涼飲料水などの加工食品に含まれる添加糖は、肥満や糖尿病リスクと関連していることから、糖尿病や肥満対策として、最近、世界保健機関(WHO)が単純糖質摂取量を総エネルギーの5%未満とするように推奨するガイドラインを発表した(参考文献2)。しかし日本人における単純糖質摂取量の実態はまだ明らかになっていなかった。

さらに、単純糖質摂取量の規定因子には遺伝要因と環境要因があるが、ヒトは単純糖質などの「甘い」物質を摂取すると「おいしい」という快感を生じることにより、エネルギー源の摂取を促進するように、進化の過程で甘味嗜好性は遺伝的に獲得されてきたと考えられており、単純糖質摂取における遺伝要因の果たす役割は大きいことが想定される。しかし、単純糖質摂取量や甘味嗜好に関する遺伝要因の全容は現時点で明らかとなっていない。

2. 研究の目的

そこで本研究では、JPHC Study 参加者で構成され大規模ゲノム研究において、妥当性の確認された単純糖質摂取量や甘味嗜好の遺伝要因を明らかにし、遺伝要因を明らかにした後に遺伝情報を活用したメンデルランダム化解析を実施することにより、交絡の影響を小さくした上で、単純糖質摂取量の健康影響を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究で用いた研究基盤は、1990年に始まった「多目的コホート研究(JPHC study)」(研究代表者 津金昌一郎)である。これは全国11か所の保健所管内に在住する40歳から69歳の地域住民約14万人を対象に、5年おきに3回の生活習慣などに関するアンケート調査を実施するとともに、合計約6万人分の血液試料と健康診断データを収集し、死亡、がん、循環器疾患などのアウトカムを追跡しているコホート研究である。

単純糖質摂取量の規定因子には遺伝要因と環境要因があると考えられるが、単純糖質摂取における遺伝要因の果たす役割は大きいかもしれない。本研究では、約17,000人の疾病に罹患していない一般集団の大規模ゲノムデータを用いて、ゲノム網羅的関連解析を行った。

さらに、JPHC studyの5年後調査のFFQに回答した約10万人の参加者のうち、5年後アンケート時点で糖尿病を有さない者を対象にして、単純糖質を曝露因子、JPHC study 10年後アンケート時点の糖尿病をアウトカムとして、ロジスティック回帰モデルで関連を解析した。

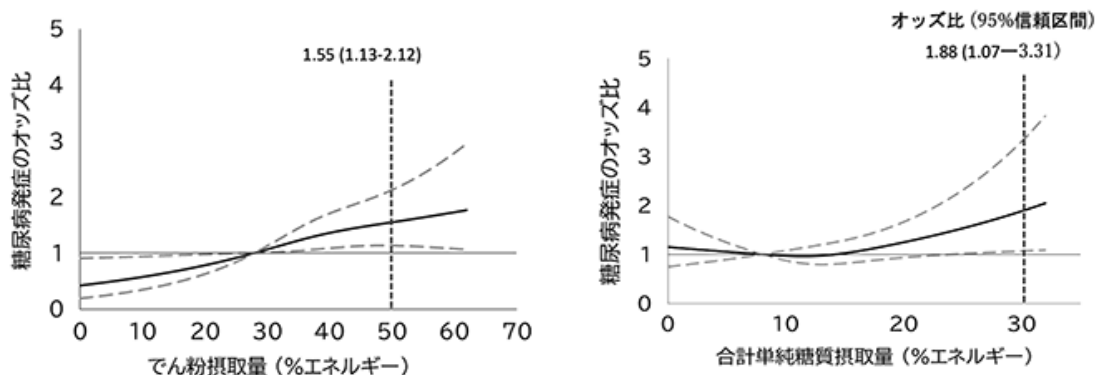
4. 研究成果

本研究では、ゲノムワイド関連解析により単純糖質摂取量・甘味嗜好の遺伝要因を見出し、その遺伝情報を用いてメンデルランダム化法により単純糖質摂取量の健康影響を分析することを計画していたが、日本国内のデータにおいては、統計学的に明確な遺伝要因がなかった。

そこで、遺伝情報を用いずに、単純糖質やでんぷんの摂取と2型糖尿病リスクに関するコホート研究を詳細に分析することとした。

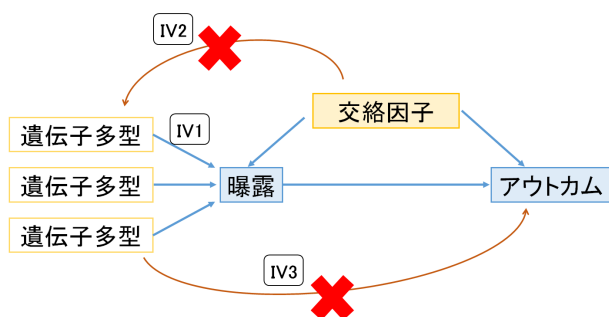
JPHC Study 参加者で45~75歳のうち、糖尿病や循環器疾患、がんの既往などのない64,677人(男性27,797、女性36,880人)を対象に、5年間追跡した調査結果にもとづいて、糖質の摂取量と2型糖尿病罹患との関連を調べた。

5年間の追跡期間で、1190人(男性690人、女性500人)が糖尿病に罹患しました。解析の結果、女性において、でんぷんではは摂取量が多くなるほど糖尿病の罹患リスクが高いと推定された。単純糖質の摂取量については、通常の摂取量の範囲においては、明確な糖尿病のリスクの違いがみられなかったが、極端に多い(一日あたり30%エネルギー以上)と糖尿病の罹患リスク上昇と



なお、糖質摂取量に関するゲノムワイド関連解析の先行研究としては、国際的なデータベース (www.ebi.ac.uk/gwas/)には、2019年に単純糖質摂取量を形質としたものが1件登録されていた (参考文献3)。同研究では、英国のUK Biobankに登録された約17万人の対象者において、16番染色体上のFTO遺伝子領域のrs11642841がゲノムワイド関連解析の水準で統計学的に有意に単純糖質摂取量と関連していた ($P = 3.8 \times 10^{-8}$)。

そこで、本遺伝子多型をメンデルランダム化解析に用いて、単純糖質摂取量と2型糖尿病をはじめとする健康アウトカムとの関連を推定することを検討した。遺伝子多型が妥当な操作変数となるには、1. 遺伝子型と曝露は関連している (IV1)、2. 遺伝子型は曝露と疾患の交絡因子と関連していない (IV2)、3. 遺伝子型は曝露を介してのみ疾患に影響している (IV3)、の仮定を満たす必要がある (下図)。



しかし、rs11642841は、これまでのゲノムワイド関連解析研究から、さまざまな形質と関連することが知られており、単純糖質摂取量を介さずに肥満・高BMI等を介して、健康アウトカムに影響する可能性が十分に考えられ、操作変数としては妥当とは考えられなかった。

以上より、単純糖質摂取量や甘味嗜好に関するメンデルランダム化の仮定を満たす遺伝多型を同定することが困難であった。

【参考文献】

- 1 . Lancet. 2016;388:1545-1602; . N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):13-27)
- 2 . World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. 2015
- 3 . Hwang LD et al. Am J Clin Nutr. 2019;109(6):1724 1737. doi:10.1093/ajcn/nqz043

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzuki Shiori, Goto Atsushi, Nakatochi Masahiro, et al.	4. 巻 112
2. 論文標題 Body mass index and colorectal cancer risk: A Mendelian randomization study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1579 ~ 1588
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14824	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Kanehara R, Goto A, Kotemori A, Mori N, Nakamura A, Sawada N, Ishihara J, Takachi R, Kawano Y, Iwasaki M, Tsugane S	4. 巻 11
2. 論文標題 Validity and Reproducibility of a Self-Administered Food Frequency Questionnaire for the Assessment of Sugar Intake in Middle-Aged Japanese Adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 554
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu11030554	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 Kanehara R, Goto A, Sawada N, Mizoue T, Noda M, Hida A, Iwasaki M, Tsugane S	4. 巻 762
2. 論文標題 Association between sugar and starch intakes and type 2 diabetes risk in middle-aged adults in a prospective cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Clin Nutr.	6. 最初と最後の頁 746-755
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41430-021-01005-1	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 後藤 温	
2. 発表標題 メンデルランダム化は疫学の発展に貢献できるか。	
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会（招待講演）	
4. 発表年 2021年	

1. 発表者名 Rieko Kanehara, Atsushi Goto, Ayaka Kotemori, Nagisa Mori, Ari Nakamura, Norie Sawada, Junko Ishihara, Ribeka Takachi, Yukari Kawano, Motoki Iwasaki, Shoichiro Tsugane
2. 発表標題 Estimation of Sugar Intake and Validation Study for a SelfAdministered Food Frequency Questionnaire Using Urinary Sugar in Middle-Aged Japanese Adults
3. 学会等名 Nutrients 2019 Conference (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究協力者	金原 里恵子 (Kanehara Rieko)		

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