

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K21575

研究課題名（和文）苦味受容体と解毒酵素の多型解析と医療ビッグデータによる発がんリスク評価法の開発

研究課題名（英文）Polymorphism Analysis of Bitter Taste Receptors and Detoxification Enzymes and Development of a Carcinogenic Risk Assessment Method Using Big Medical Data

研究代表者

庄司 憲明（Shoji, Noriaki）

東北大学・歯学研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：70250800

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）のリファレンスパネル2000人規模のデータを利用して、苦味受容体の遺伝子多型と、BMI、飲料・食物の摂取頻度との関連性について解析した。マイナーアレルを持つ被験者は2047人中16人であり、AVI/AVV、AAI/PAV、AVI/PVV、AVI/AAIという5つの複合ハプロタイプであった。メジャーアレルであるAVI/AVI、AVI/PAV、PAV/PAVとBMIおよび食物の摂取頻度との関連では、3群において関連性は見られなかった。一方、お酒の嗜好性はAVI/AVI群で高い傾向が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会において、がんを含めた生活習慣病の発症予防と重症化予防の徹底により健康増進を図ることは重要な施策である。本研究では、TAS2R38の主たる3つの遺伝子型AVI/AVI、AVI/PAV、PAV/PAVの違いにより、アルコール摂取頻度が異なる傾向が示された。本研究結果は、発がんに対する先天的（食習慣関連遺伝子）および後天的（各種生活習慣：飲酒、喫煙、食事、睡眠、運動等）因子のリスク強度の予測、ひいてはテーラーメイドの生活栄養管理による積極的介入の足がかりとなるもので、大きな社会的意義を有している。

研究成果の概要（英文）：Type 2 taste receptor (TAS2R) genes encode bitter-taste receptors that are activated by various bitter ligands. It has been said that TAS2R38 may detect bitter substances and then suppress their intake by controlling gustatory or digestive response. The major haplotypes in TAS2R38 involve three non-synonymous, closely linked SNPs (single nucleotide polymorphisms), leading to three amino acid substitutions (A49P, V262A and I296V) and resulting in a PAV or AVI allele. In the present study, we identified 5 combined haplotypes of minor alleles; i.e., AVI/AAV, AVI/AVV, AAI/PAV, AVI/PVV, AVI/AAI in 2047 Japanese Tohoku Medical Megabank Organization (ToMMo) subjects. These subjects with minor allele were totally 16 out of 2047. The results of the questionnaire analyses indicated there was no significant differences both in BMI and in the intake frequency of the cruciferous vegetables among AVI/AVI, AVI/PAV and PAV/PAV, but higher tendency in alcohol drinking frequency in AVI/AVI.

研究分野：医学・食品科学

キーワード：苦味受容体 遺伝子多型 発がんリスク 医療ビッグデータ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

苦味の感覚は、しばしば苦味を感じることがある毒物や有害物質の摂取を警告するために生じたと考えられ、ヒトでは、25 種類の 2 型味覚受容体 (TAS2R) 遺伝子が同定されている。TAS2R は舌上皮細胞のみならず、味覚器官、消化管、甲状腺、呼吸器官、腎臓、中枢神経系、皮膚、生殖器官など様々な器官で発現している。TAS2Rs 受容体ファミリーは消化行動を調節する可能性があり、例えば、苦味化合物の一つであるカフェインは胃の頭頂細胞で苦味シグナルを介して胃酸分泌を誘導する。また、TAS2R ファミリーはエネルギー代謝やグルコース代謝に関与していることが示されている。

苦味を感じる能力は、個人の食の嗜好性の発達を通じて、人間の食行動に大きく影響する。例えば、TAS2R38 は、フェニルチオカルバミド (PTC) や 6-n-プロピル-2-チオウラシル (PROP) などのチオ尿素含有化合物に対する苦味受容体をコードしており、TAS2R38 遺伝子内の 3 つの一塩基多型 (SNP) は、3 つのアミノ酸置換 (P49A、A262V、V296I) により、PTC や PROP に反応した苦味知覚の個人差に主に関与する。

ヒトのメジャ - アレルは、プロリン・アラニン・バリン (PAV) とアラニン・バリン・イソロイシン (AVI) の 2 つのハプロタイプの組み合わせから成る (約 95%)。non-tasters (AVI/AVI キャリア) は tasters (PAV/PAV キャリア、PAV/AVI キャリア) よりも肥満度 (BMI)、ウエスト周囲径 (WC) が高い傾向にあると報告されている。関連するチオ尿素化合物はアブラナ科の野菜にも含まれており、PROP 感受性および/または TAS2R38 遺伝子型は、特に小児のアブラナ科の野菜に対する好みや摂取に影響を与えると想定される。また、苦味に対する感受性がアルコール摂取量や喫煙行動に影響することが示されている (Duffy et al, 2004)。すなわち、PAV/PAV キャリアは AVI/AVI キャリアに比べてアルコール摂取量が少なく、tasters と比べて non-tasters で喫煙量が多くなることが確認されている (Mangold et al, 2008)。これまでの研究で、TAS2R38 AVI/AVI 遺伝子型を持つ人はヘビースモーカーである可能性が高いことが示唆されており、候補物質の 1 つは喫煙習慣と関連している可能性がある。欧米の研究では、TAS2R の遺伝子型の観点から食習慣と疾患発症の関係について多くの報告がなされているが、日本人を対象とした報告はこれまでほとんどない。

2. 研究の目的

ブロッコリーなどのアブラナ科植物の摂取量が多い集団では、肺がんや乳がんの発症率が低いという疫学調査が報告され (Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 18, 184-195, 2009)、アブラナ科植物に含まれる苦味物質 (isothiocyanate 類) の発がん抑制作用が明らかになった。そこで、本研究では消化器がんを有する患者を対象とし、官能検査やアンケート調査、苦味の嗜好に関連する苦味受容体遺伝子の一塩基多型 (SNPs) 解析を行い、苦味感受性の相違による発がんリスクの関連性を明らかにすることを目的とした。この目的のために、東日本大震災復興事業「東北メディカル・メガバンク (ToMMo) 計画」に登録されているリファレンスパネルから抽出した約 2000 人の日本人を対象に、大規模なアンケート解析を行い、TAS2R の遺伝子型と喫煙習慣、飲酒頻度、飲料摂取量、アブラナ科野菜の摂取頻度との関係を解析した。

3. 研究の方法

サンプル情報

本研究は、ヘルシンキ宣言のガイドライン (<http://www.wma.net>) に則り、東北大学医学部倫理委員会 (登録番号: 2014-1-248、2014-1-407) の承認を得て、ToMMo における前向きコホート研究の一環として実施された。本コホートプロジェクトへの参加者に対し、「配列決定データ、バリエーションコール、推定遺伝子型」を含む全ゲノムデータは、東北メディカル・メガバンク事業の資料分配審査委員会の下で安全に管理され、研究者へのデータ共有については、審査委員会において審議された各研究計画について説明し同意を得た。サンプルはすべて、書面による同意を得たコホート参加者からのデータを用いた。

本研究では、2KJPN 全ゲノムリファレンスパネル (2,049 人) の同一個体遺伝子型データセットを使用した。末梢血サンプルから得られた 2,049 人のゲノム DNA を、Illumina HiSeq2500 プラットフォームを用いた 162 のペアエンドシーケンスを実施した。6 つの SNV コールステップは、(1)各サンプルのアライメントとバリエーションコール、(2)各個体の遺伝子型深度フィルター、(3)各座位の SNV 深度フィルター、ゲノム複雑性フィルター、(4)ツールバイアスフィルター、(5)集団遺伝学フィルター (35 Nagasaki et al; Nature Comm 2015) とした。最終的に、TAS2R38 のハプロタイプを決定するために、高信頼バリエーションセット 2,049 人から 2 名の不参加者除いた 2,047 人の遺伝子型データセットを解析した。また、TAS2R46 の rs2708381 については、同じ高信頼性バリエーションセットから 2,047 人分の遺伝子型情報を使用した。

アンケートの方法

アンケートデータは、ToMMo のリファレンスパネルにおけるアンケート調査から、自筆の食生活や飲酒習慣の情報を収集した。調査項目は、932 または 942 (アルコール摂取量 + 遺伝子型)

1455 (喫煙習慣 + 遺伝子型)、1465 (BMI + 遺伝子型)、(アブラナ科野菜摂取量 + 遺伝子型)等、それぞれ異なる番号で集計した。

飲酒頻度は、「月に1~3回」「週に1~2回」「週に3~4回」「週に5~6回」「毎日」(高飲酒者)に分類した。

飲料の摂取頻度は以下のように数値化した。すなわち、「体質的に飲めない」:0、「週1回未満」:0.14、「週1~2回」:0.21、「週に3~4回」:0.5:0.5、「週に5~6回」:0.79、「1日1杯」:1、「毎日2~3杯」:2.5、「毎日4~6杯」:5、「毎日7~9杯」:8、「毎日10杯以上」:10とした。

野菜の摂取頻度は、摂取頻度×摂取量の大きさ(0.5:希少、1.0:平均、1.5:高)で正規化し、摂取回数は、1日7回以上:7.00、1日4~6回:5.00、1日2~3回:2.50、1日1回:1.00、週5~6回:0.78、週3~4回:0.50、週1~2回:0.21、月1~3回:0.07、月1回以下:0.03、体質にあった食事ができていない:0.00とした。

全カテゴリーのアンケート解析と TAS2R38 の遺伝子型分類を合わせたデータは、TAS2R38 のメジャーアレル(AVI/AVI、AVI/PAV、PAV/PAV)を持つ 2031 名、TAS2R46 のメジャーアレル(W/W、*/*)を持つ 2047 名について解析した。

さらに、乳タンパク質加水分解物由来のジペプチド(TAS2R1、TAS2R4)、ブドウ果実(TAS2R19)をリガンドとする他の3つのTAS2Rについて、これらのTAS2Rの遺伝子型とBMI、アルコール摂取、アブラナ科野菜摂取との関連について解析を行った。

統計解析

すべての統計解析は、SAS Enterprise Guide 7.1 software (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用い、ノンパラメトリック一元配置分散分析と分割表分析を組み合わせ実施した。質問紙分析の差は、 $p < 0.01$ の統計的確率の場合に有意とみなした。

4. 研究成果

(1) TAS2R38 と TAS2R46 の遺伝子型解析

本研究では PAV/AVI の対立遺伝子の頻度は 0.57/0.43 だった。TAS2R38 の遺伝子型頻度分布は、AVI/AVI、AVI/PAV、PAV/PAV でそれぞれ 18.32%、46.95%、33.95%で、ハーディーワインバーグ平衡ならびに iJGVD (日本人約 2000 人を対象とした統合的日本人ゲノム変異データベース)とほぼ一致した。また、マイナーアレルを持つ被験者は 2047 人中 16 人であり、AVI/AVV、AVI/AVV、AAI/PAV、AVI/PVV、AVI/AAI という5つのマイナーアレルを持つ複合ハプロタイプ(ディプロタイプ)であった。

基本的に、2つのTAS2R(38と46)は、ヒト集団で高い頻度で実質的に機能しない対立遺伝子を保持していることが知られている。そこで、TAS2R46と、TAS2R46の非同義SNP(rs2708381)が250位の正常トリプトファン残基の代わりにストップコドン(*)を持つ、対立遺伝子変異(W250*)について対立遺伝子頻度を比較した結果、W/*の対立頻度は0.77/0.23であった。TAS2R46の遺伝子型頻度分布は、*/*、*/W、W/Wでそれぞれ5.3%、35.2%、59.5%であり、これら2047名の被験者において、他の対立遺伝子置換は見られなかった。

(2) TAS2R38 および TAS2R46 の遺伝子多型と BMI、飲食習慣との関連性。

1465名の平均BMIは、それぞれ、全員;23.8、男性;24.5(751名:平均59.2歳)、女性;23.1(714名:平均54.7歳)であり、いずれも国民健康・栄養調査による日本標準参考値の正常範囲内(18.5~25.0)だった。また、TAS2R38またはTAS2R46のSNPタイプ別にBMIを分類した値から、BMIは3群間で差がないことが示された。この知見は、小規模な欧米人被験者(75名のみ)を対象とした先行論文とは大きく異なっていた。

喫煙習慣は、男性の喫煙者率は女性より有意に高かった($p < 0.0001$)。TAS2R38とTAS2R46の各遺伝子型における喫煙習慣は、両TAS2Rにおいて遺伝子型間の差はなかった。

アルコール飲酒頻度と性差では、女性よりも男性で有意に高い頻度が見られた($p < 0.0001$)。TAS2R38遺伝子型の違いによる飲酒頻度について、932名の被験者を飲酒頻度で分類したところ、Contingency Table解析では、全体として遺伝子型グループ間の飲酒頻度に統計的有意差はなかった($p:0.0106$)。しかし、摂取頻度が少ないSeldom category(「月に1~3回」)の割合がAVI/AVIで16.5%、PAV/PAVで23.5%であることを考えると、AVI/AVIの遺伝子型の方がPAV/PAVよりも高いアルコール摂取頻度を有する傾向があると考えられた。アメリカ合衆国の研究でAVI/AVI遺伝子型の方がアルコール摂取・摂取頻度が高いことを述べた先行論文(Dotson CD, et al, 2012)から同様な傾向である可能性が高いと思われる。一方、TAS2R46の結果は、遺伝子型間の強力な有意差は見られなかった。

男女の飲料の摂取頻度について、コーヒー、紅茶では男性より女性の方が有意に高く、「缶コーヒー」の摂取頻度は女性より男性の方が有意に高いことがわかった。また、「砂糖入りコーヒー」「ミルク入り紅茶」「砂糖入り紅茶」の摂取頻度は、女性より男性の方が高いことがわかった。TAS2R38とTAS2R46の両遺伝子型のデータから、コーヒー、缶コーヒー、紅茶、緑茶、玄米茶、ウーロン茶、ミルク入りコーヒー、砂糖入りコーヒー、ミルク入り紅茶、砂糖入り紅茶の摂取頻度に、両TAS2Rの3遺伝子型間で差がないことが分かった。当初、消化器癌のリスクが低い

TAS2R38 の PAV/PAV キャリアは、疫学研究により抗癌作用や抗メタボリックシンドローム作用が報告されている緑茶の摂取量が多いのではないかと考えたが、本論文の結果はそれらの研究とは類似していなかった。

アブラナ科野菜の男女別摂取頻度では、ブロッコリー、小松菜、キャベツ、大根、白菜のすべての野菜において男性より女性で有意に高いことが分かった。先行論文では、AVI/AVI 遺伝子型の被験者（35人中11人）でアブラナ科野菜の摂取量が多いことが既に示されているが、これはアブラナ科野菜に対する苦味感受性が低いことがその理由であると考えられた。しかし、大規模な母集団を対象とした我々の結果では、アブラナ科野菜の摂取量が TAS2R38 の3つの遺伝子型間に有意な差は見られないものの、「小松菜」の平均摂取量を除くと、AVI/AVI 遺伝子型の摂取量が他の2つの遺伝子型よりも高い傾向にあった。また、他の TAS2R1、TAS2R4、TAS2R19 の遺伝子型と BMI、飲酒頻度、アブラナ科野菜の摂取頻度の関連を分析したところ、各 TAS2R の遺伝子型間で差がないことが分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Noriaki Shoji, Yuya Denda, Shizuko Satoh-Kuriwada, Makoto Onizuka, Masahiro Iikubo
2. 発表標題 Taste alterations in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation
3. 学会等名 The 2021 IADR/AADR/CADR General Session (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八巻美智子、齋藤弘貴、磯野邦夫、後藤知子、庄司憲明、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 苦味感受性の個人差と苦味受容体 TAS2Rs の一塩基多型との関連性
3. 学会等名 日本味と匂学会第55回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八巻美智子、齋藤弘貴、三森隆弘、小野彰、鈴木洋一、長崎正朗、鈴木吉也、佐藤しづ子、庄司憲明、磯野邦夫、後藤知子、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 東北メディカル・メガバンクのリファレンスパネルを利用した苦味受容体の遺伝子多型とアルコール飲料嗜好性の解析
3. 学会等名 日本味と匂学会第54回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 庄司憲明
2. 発表標題 がん化学療法による味覚障害
3. 学会等名 日本味と匂学会 第56回大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八巻美智子、齋藤弘貴、三森隆弘、鈴木洋一、長崎正朗、鈴木吉也、佐藤しづ子、庄司憲明、磯野邦夫、後藤知子、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 苦味受容体TAS2R19の一塩基多型と苦味を含む嗜好飲料との関連性
3. 学会等名 日本味と匂学会 第56回大会
4. 発表年 2022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	坪井 明人 (TSUBOI AKITO) (00241646)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・非常勤講師 (11301)	
研究分担者	笹野 高嗣 (SASANO TAKASHI) (10125560)	東北大学・歯学研究科・名誉教授 (11301)	
研究分担者	西岡 貴志 (NISHIOKA TAKASHI) (50641875)	東北大学・歯学研究科・講師 (11301)	
研究分担者	佐藤 しづ子 (SATO SHIZUKO) (60225274)	東北大学・歯学研究科・助教 (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
---------	---------