

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K21696

研究課題名（和文）喫煙と飲酒が健康に与える影響：メンデル無作為化法によるエビデンスの創出

研究課題名（英文）The impact of smoking and alcohol consumption on health:Mendelian randomization analysis

研究代表者

野口 恵美子（Noguchi, Emiko）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：40344882

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではアレルギー関連形質を対象として飲酒や喫煙が与える影響をメンデル無作為化法を用いて関連を検討した。喫煙のinstrument variableとしては、日本人サンプルを用いたGWASを新たに実施し、既報とのメタ解析の結果から得られた12領域のSNPを用いた。アレルギー感作、スギ感作、花粉症についてメンデルランダム化の解析を実施した結果、アレルギー感作やスギ感作と喫煙との関連は検出されなかった。一方で、飲酒と強く関連するrs671は感作との関連が検出されたが、rs671は飲酒のみならず食行動等、多くの形質と関連しているため、飲酒との関連についてはさらなる研究が必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

喫煙や飲酒は一般的には健康には“あまりよくないもの”と考えられておりそれを支持する研究報告も多数存在する。一方で、喫煙が疾患発症に抑制的に働くという報告もある。因果関係を明らかにするためには、喫煙・飲酒の摂取群と非摂取群をランダム化した前向き試験が必要となるが、嗜好品のためランダム化比較試験を行うことは不可能である。本研究では、喫煙について日本人サンプルを用いたGWASを新たに実施し、既報とのメタ解析から複数のGWAS有意水準を満たす領域を検出し、instrument variableとして使用した。本研究の結果から喫煙がアレルギー感作や花粉症と関連するというエビデンスは得られなかった。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effects of drinking and smoking on allergy-related traits using Mendelian randomization. For the smoking instrument variable, we conducted a new GWAS using Japanese samples and utilized SNPs from 12 regions obtained from a meta-analysis of our results and previously reported data. Mendelian randomization analyses were performed for allergic sensitization and cedar pollen sensitization. As a result, no association was detected between allergic sensitization or cedar pollen sensitization and smoking. On the other hand, rs671, which is strongly associated with drinking, was also found to be associated with cedar pollen sensitization. However, since rs671 is associated with various traits, including drinking behavior and eating habits, further research is needed to clarify its relationship with drinking.

研究分野：遺伝医学

キーワード：メンデルランダム化 アレルギー 喫煙 飲酒

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

喫煙や飲酒は一般的には健康には“あまりよくないもの”と考えられており、それを支持する研究報告も多数存在する。一方で、喫煙が疾患発症に抑制的に働くという報告もある。北欧の成人 6909 人とその子ども 4472 人の喫煙とアレルギー疾患との関連を検討した研究では、喫煙により、本人も子供についてもアレルギー疾患の罹患のリスクが低下することが報告されている (Hjern et al., 2001, Clin Exp Allergy)。申請者らも国民生活基礎調査のデータ解析を行い、アレルギー性鼻炎のために通院をしている割合は、非喫煙者よりも喫煙者のほうが有意に低いという結果を得ている (Morii et al., Auris Nasus Larynx, 2021)。しかし、このような研究はいずれも「観察研究」であり、“喫煙が、アレルギー疾患に対して防御的に働いているのか？”についての因果関係を検討することには適していない。因果関係を明らかにするためには、喫煙・飲酒の摂取群と非摂取群をランダム化した前向き試験が必要となるが、嗜好品のためランダム化比較試験を行うことは実質的には不可能である。

ランダム化試験の代替えとして近年提唱されている研究手法としてメンデル無作為化法 (Davey Smith G, 2003, Int J Epidemiol)がある。メンデル無作為化法は、受精時に決定されて生涯不変である遺伝子多型を用いてランダム化を行う手法であり、暴露因子と関連する遺伝子型のデータがあれば、因果関係を考察できる点で近年注目を集めている。

2. 研究の目的

本研究ではメンデル無作為化法の手法を用いて喫煙や飲酒等の嗜好品がアレルギー疾患発症やその関連形質に影響を与えるかについての検討を行う。

3. 研究の方法

メンデルランダム化を実施するうえで必要となる操作変数を得るために、喫煙の有無についての GWAS データを用いたメタアナリシスを実施した。喫煙群と非喫煙群の GWAS について日本人集団の既報で GWAS 有意水準を満たすローカスは 1 か所のみである。そのため東北メディカルメガバンク機構のデータセットを用いて、喫煙の有無についての GWAS を実施した。対象は 2.3 地域住民コホート 特定健診相乗り型 ベースライン調査 67K および 2.8 地域住民コホート 宮城地域支援センター型 ベースライン調査 18K の参加者である。質問紙で “生まれてからこれまでに、合計して少なくとも 100 本以上のたばこを吸っていますか”、“現在もたばこを吸っていますか”の質問に対して、“はい”の人を喫煙者、“いいえ”を選択し、“で”回答をしていないものを非喫煙者とした。“はい”を選択したものが回答することが期待されている質問であるが、“いいえ”を選択し、“吸っている”、“または”やめた“と回答したのも、本研究では喫煙者とした。この表現型を用いて全ゲノム関連解析を実施した。ソフトウェアは、SAIGE (version 1.0.9, Zhou et al., 2018, Nat Genet)を用いた。得られた結果をメタアナリシスソフトウェアである METAL を用いて、既報の喫煙の有無の GWAS 統計値 (Smoking_Ever_Never: Smoking, Kanai et al., medRxiv, 2021) とともにメタアナリシスを実施した。

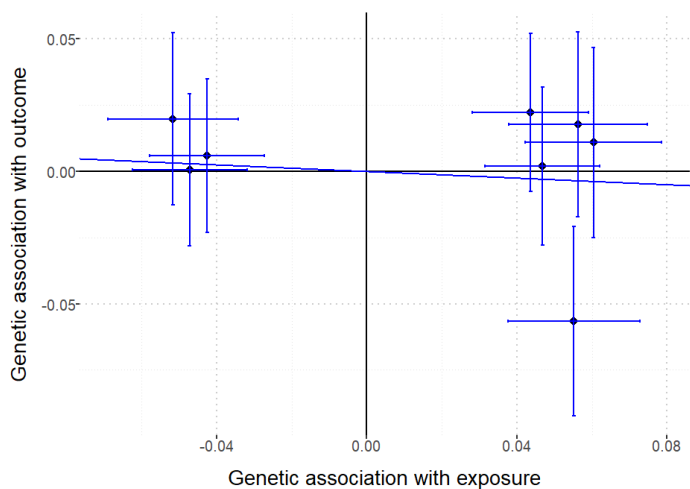
飲酒については、東アジア人の最も関連が強いバリエーションである rs671 を操作変数として選択した。

抽出された操作変数とアレルギー感作、スギ感作、花粉症との関連について、R のパッケージで

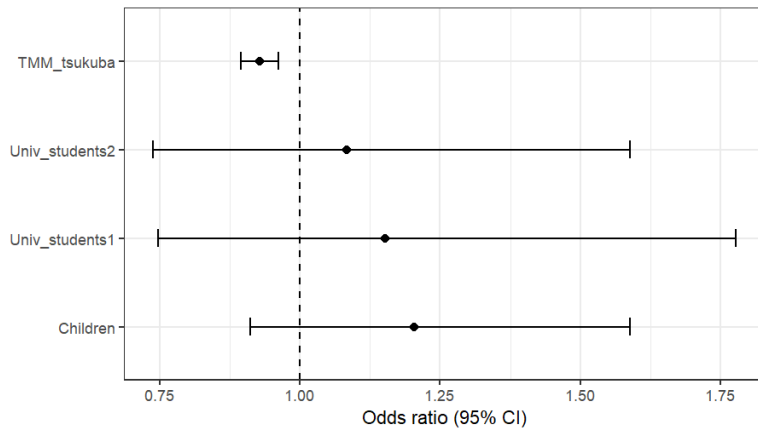
ある MendelianRandomization (v0.9.0) を用いて解析を行った。

4. 研究成果

喫煙の有無についての GWAS を東北メディカルメガバンク機構のデータセットを用いて解析を行った。喫煙あり 18126 名、喫煙なし 28256 名を用いた解析の結果では、GWAS 有意水準($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たすバリエーションは検出されなかった。Kanai らにより報告されている喫煙の有無の GWAS 統計値を https://pheweb.jp/pheno/Smoking_Ever_Never からダウンロードし、メタアナリシスを行った結果、9 つの GWAS 有意水準を満たす領域が検出された。それらのバリエーションを操作変数として、アレルギー感作、スギ感作、花粉症についてメンデルランダム化解析を実施したが、Inverse-variance weighted 法、MR-Egger 法のいずれにおいても関連は検出されなかった ($P > 0.05$)。以下にアレルギー感作と喫煙のありなしについての beta と se 値のプロット値を示す。X 軸は exposure(喫煙の有無)に関連するそれぞれの SNP(操作変数)の beta と 95% confidence intervals、Y 軸が outcome(アレルギー感作)における操作変数の SNP の beta と 95% confidence intervals を示す。



飲酒については、東アジア人種において飲酒行動と極めて強く関連する rs671 を操作変数として抽出した。rs671 A アレル(飲酒行動が減少する)はアレルギー感作およびスギ感作のリスクを低下させるという結果を得た(スギ感作、Odds (95%CI)0.93 (0.90-0.96), $P = 5.6 \times 10^{-5}$)。rs671 は飲酒行動と関連するが、様々な疾患や他の食行動(魚摂取や豆腐摂取など)と関連することが報告されている(Matoba et al., Nature Human Behaviour, 2020)。このような多面的効果を有しているため、rs671 は飲酒のみならず他の経路を介して、または、rs671 が直接的にアレルギー関連形質に影響を及ぼしている可能性もある。本研究では、飲酒の暴露がない学童期(9歳時)、飲酒への暴露の開始時点である大学生のデータセットも併せて解析を行ったが rs671 とスギ感作との関連は検出されなかった($P > 0.05$ 、下図、TMM_tsukuba:成人データセット、平均年齢 50 代-60 代のデータセットのメタ解析、Univ_students2,平均年齢 24.5 歳、Univ_students1,平均年齢 19.8 歳、children 年齢は 9 歳)



今回の解析の限界として、アレルギー疾患や関連形質(感作)がヒトの一生のうちの比較的早期に現れる形質であるため exposure である飲酒や喫煙に暴露前にその形質を発症する可能性が高く、暴露の影響を十分に検証することができないこと、アルコール暴露に極めて強く影響する rs671 については、多面的効果を持つことから操作変数としての条件を満たさない可能性がある。本研究で検出された rs671 とスギ感作との関連にはその背景についてさらなる検証が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	檜澤 伸之 (Hizawa Nobuyuki) (00301896)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	

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