

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：32501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23617026

研究課題名(和文) 遺伝子多型に基づくテーラーメイド栄養指導による健康づくり支援効果の検討

研究課題名(英文) Study of effect of personalized nutrition with genotype announcement in health promotion

研究代表者

福島 真実 (FUKUSHIMA, Mami)

淑徳大学・看護栄養学部・講師

研究者番号：30286885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：葉酸代謝関連酵素の1つであるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)の遺伝子多型C677Tは、動脈硬化のリスク遺伝子であり、高ホモシステイン血症をまねき、心血管疾患や認知症などの発症リスクを高める。本研究では「さかど葉酸プロジェクト」における、MTHFR遺伝子多型別のテーラーメイド栄養指導の効果をフォローアップ調査により検証した。対象者の遺伝子告知に対する気持ちは、おおむね肯定的であった。葉酸栄養状態の指標の改善は、半年では多型にかかわらず顕著に改善した。リスクの高いTT型では、改善効果の長期的な継続性がみられ、さらに繰り返し指導が有用であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism affects plasma homocysteine level and is genetic risk factor for atherosclerosis, cardiovascular disease, and cognitive impairment. I verified the effect of personalized nutrition in folate status with genotype announcement in "Sakado folate projects". Subjects could generally accept the genotype announcement. Serum folate levels, serum homocysteine levels and folate intake were improved for six months in regardless MTHFR genotypes. The subjects with TT genotype or those given the multiple nutrition guidance could continue the improved folate status for long term.

研究分野：時限

科研費の分科・細目：統合栄養科学

キーワード：テーラーメイド栄養指導 葉酸 ホモシステイン 遺伝子多型 葉酸摂取量 健康づくり

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病は複数の遺伝子や生活環境因子の影響を受けて発症する「多因子疾患」であり、この中には高血圧、高脂血、心臓疾患、がんなども含まれる。近年、これらの遺伝因子としてそれぞれ数十種類もの多型の関与が明らかにされてきた。環境因子の中でも特に栄養因子に注目し、遺伝子の知見を持って個人差に応じた栄養（テラーメイド栄養）を実践することで健康維持や疾病予防をおこなう栄養学はニュートリゲノミクスの応用として始まっている。

生活習慣病関連の遺伝子は多数あるが、それ単独では効果の弱い遺伝子がほとんどである。しかし、遺伝子と栄養の関連が明確に説明できる例として葉酸が挙げられる。葉酸は摂取不足により血中ホモシステイン (tHcy) の上昇を招き、動脈硬化症や冠動脈疾患、脳梗塞などの危険因子であるが、認知症、胎児の神経管閉鎖障害(NTDs)の発症とも関連している。葉酸の代謝には多くの酵素や輸送体が関与しており、葉酸代謝関連遺伝子の多型と疾病に関しては数多く研究されている。その中でもメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) C677T 遺伝子多型は、葉酸栄養状態を左右する重要な多型である。我々は健常者のみならず認知症高齢者、妊婦などを対象にビタミン摂取状況と血中濃度および代謝関連遺伝子多型を解析し、日本人の15%が相当する MTHFR 遺伝子多型の TT 型では葉酸を推奨量 (240 μg) 以上摂取していても、血中葉酸値は低く、血中 tHcy 値は高いことを明らかにした。こうした遺伝子間の格差は100名をこえる被験者を対象にビタミン負荷試験を実施した結果、葉酸 400 μg 補給で解消された。

そこで TT 型対象者に葉酸を現在の基準を超える 400 μg 摂取するよう栄養指導を行った結果、指導 6 カ月で tHcy 値を有意に低下させることができた。特に栄養指導と共に各自の遺伝子多型タイプを告知した場合、葉酸摂取量の増加に基づく血清 tHcy 値の改善は良好であった。更に、2006 年より女子栄養大学の所在地である坂戸市と協同して「さかど葉酸プロジェクト」を中心となって組織し、認知症予防を目的として地域住民対象にも同様に遺伝子多型に基づいたテラーメイド栄養指導を実践し、遺伝子告知効果による葉酸栄養指標の改善、すなわち tHcy 値の抑制と血清葉酸値の増加に効果をあげている。しかし、比較的短期間 (約半年) であり、遺伝子告知と栄養指導による介入効果の長期的な持続性の検討はなされていない。血中 tHcy 値が 15 μmol/L 以上では、5 年後の認知症発症頻度が 25% であり、血中 tHcy を低値に保つことは、認知症予防の観点から重要である。

2. 研究の目的

葉酸代謝関連遺伝子多型に基づくテラー

メイド栄養指導を受けた「さかど葉酸プロジェクト」講習会受講生 (2006~2010 年度) のべ 800 人を対象として、(1)栄養指標改善効果の継続性を生化学的指標および食習慣の変化より多面的に検討し、(2)遺伝子告知による心理的变化を検証し、(3)健康づくりにおけるテラーメイド栄養指導の有効性を科学的に検証することを目的とした。

3. 研究の方法

「さかど葉酸プロジェクト」(女子栄養大学と坂戸市と協同で実施) の参加者で 2006~2010 年度にテラーメイド栄養指導を受けた約 800 名を対象として、フォローアップ調査・講習会を 2011 年 6 月に実施した。

調査は、郵送による自記式アンケートにより、受講時期、受講後の食生活や健康状態、活動状況、遺伝子多型告知に対する気持ち、受講の感想などを質問した (表 1)。735 名にアンケート送付し、返信は 506 名で回収率は 68.8% であった。多型と栄養指導介入回数と意識変化の関連を検討した。

講習会は希望者 207 名に午前中空腹時採血、食事調査を行い、その結果をもとに再度栄養指導を行った。血液生化学検査は血清葉酸、tHcy、ビタミン B<sub>12</sub>、その他一般生化学・血液学検査 28 項目とした。検査は tHcy をアルフレッサファーマ (AZWELL Auto Hcy を用いた酵素法)、その他の項目は SRL に依頼した。血清葉酸は CLEIA 法で測定された。食事調査は簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を使用した。血液生化学データ、栄養素摂取量について初回受講時から今回までの変動を求め、多型および栄養指導回数による影響を検討した。

アンケート集計および回答頻度の比較には、χ<sup>2</sup> 検定を使用した。血液検査値、栄養摂取量は中央値 (範囲) で示し、多型間および栄養指導回数での比較は Kruskal-Wallis 検定を用いた。指導前後の血清葉酸値と tHcy 値の変動要因は重回帰分析を行った。いずれも有意水準は p<0.05 とした。これらの統計処理は IBM SPSS Statistics 17.0 にて行った。

表1 フォローアップアンケート調査項目

項目	設問事項
1 受講年度	
2 普段の健康感	
3 受講後の健康状況	健康面にも問題発生有無 (SQ: 時期、内容)
4 受講後の食生活状況	食生活の改善、野菜の摂取状況、みどり色野菜を食べる意識、地元産野菜の購入、葉酸の意識、葉酸入り食品の利用、サプリメント (ビタミン剤など) の利用
5 受講後の生活活動状況	体操・ストレッチ、ウォーキング、階段の上り下り、意識的に身体を動かす、地域の活動に参加、身近な人にあいさつ
6 受講後の生活状況	家庭の医療費、生活や体調変化の有無
7 MTHFR 遺伝子多型	遺伝子の告知、告知後の気持ちの変化、気持ちの変化状況
8 講座時に配布資料の利用状況	葉酸・ビタミン B <sub>12</sub> の多い食品一覧表、葉酸たっぷりレシピ、健康づくり応援パンフ
9 講座受講した感想	

4. 研究成果

「さかど葉酸プロジェクト」の 2006 年度から 2011 年度までの講習会参加者は延べ

957名(繰り返し受講者を含む)で、男性256名、女性701名、平均年齢は63±11歳であった。講座のプログラムによって、食事調査と血液検査結果に基づく栄養指導の回数が異なり、1回だけの場合と複数回の場合があり、2回以上栄養指導を受けた対象者は365名(38.1%)であった。

今回のフォローアップ調査では、アンケート回収数は506通で、そのうち無効回答を除いた501通を解析対象とした。対象者の多型頻度は、CC型34%、CT型49%、TT型17%、栄養指導回数は、1回のみ53%、2回以上(複数回)47%であった。全体として受講後の食生活では改善や野菜の摂取量の増加、葉酸の意識などが多くみられた。多型間で回答に差がみられた項目は、受講後の食生活状況で「みどり色野菜を意識して食べる」ことで、図1に示すようにTT型ではいつも意識している割合が高かった(p=0.009)。

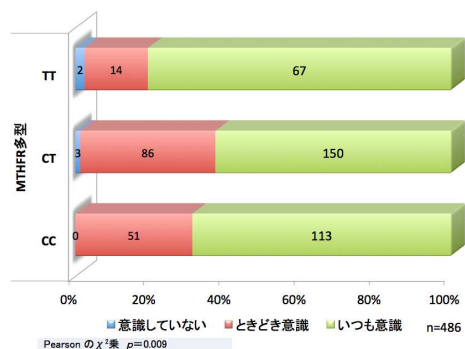


図1 多型別のみどり色野菜摂取への意識

遺伝子多型告知に対しては、99.3%が「知ってよかった」と肯定的であり、「知らないほうがよい」と答えたのはいずれもTT型であった。遺伝子告知された後、気持ちの変化があったか、との質問では、54.8%で「変化があった」と回答した。遺伝子多型別では図2に示すようにCC型54.9%、CT型47.6%に対してTT型74.7%とTT型で割合が高かった(p<0.001)。どのような気持ちの変化か、については、回答された82.0%が「前向きになった」に対して「不安を感じる」は9.0%であった。この「不安を感じる」との回答は、CC型で0%、CT型で0.5%に対してTT型では29.8%と多かった(図3、p<0.001)。これらから、遺伝子多型告知によって気持ちの変化があったのは半数以上であり、多くが前向きになっていることから、行動変容への動機付けとして遺伝子告知は有用であると考えられた。また、リスク型遺伝子のTT型では他の遺伝子型よりも影響が大きいことが明らかとなった。約30%で不安を感じていることから、疾病リスクへの遺伝子多型の影響やリスク低減可能なこと、具体的な食事改善などを、より丁寧でわかりやすく説明してい

くことが、課題といえる。

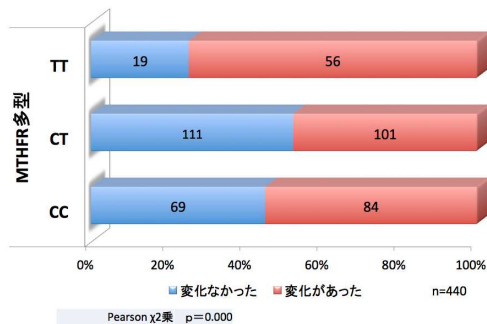


図2 遺伝子多型告知後の気持ち

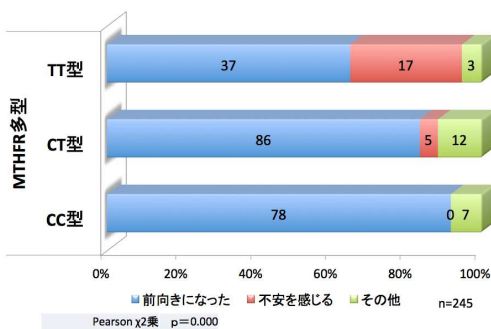


図3 遺伝子多型告知後の気持ちの状況

栄養指導回数による意識や行動変容の違いを検討した。1回のみと複数回(2~4回)を比べて、野菜の摂取量が「増えた」と回答した割合、葉酸を「とても意識している」と回答した割合が、栄養指導複数回の場合のほうが高かった。すなわち、反復指導も有用であることが示唆された。

次に、フォローアップ講習会で血液検査と栄養指導を受けた参加者のうち、データの揃っている205名を対象として、葉酸栄養状態の血液指標および摂取量の変化、すなわち前回のデータとこのフォローアップでのデータを比較して、栄養指導効果の継続性を検討した。男性33名、女性172名、平均年齢は66±9歳であった。対象者の多型頻度は、CC型34%、CT型47%、TT型19%、栄養指導回数は、1回のみ45%、2回以上(複数回)55%であった。

葉酸摂取量および血清葉酸濃度はいずれの遺伝子型においても栄養指導前と比べて有意に高値を示した(図4、5)。血清tHcy濃度はCC型(中央値μmol/l: 6.8→6.9、p=0.072)、CT型(7.0→7.2、p=0.013)で上昇傾向がみられたが、TT型(8.3→7.9、p=0.118)では上昇抑制傾向がみられた。図6に示すように、栄養指導回数が1回のみではCC、CT型でtHcy濃度が有意に上昇していたが、複数回(2-4回)を受けた場合はどの型でも有意差はみられなかった。一般に血清tHcy濃度は年齢とともに上昇傾向がある。今

回 CC 型や CT 型では上昇傾向がみられたのに対して TT 型で有意差が認められなかったことは、TT 型に対しての遺伝子告知効果が他の遺伝子型よりも継続性があることを示唆している。

図 7 には葉酸摂取量、血清葉酸濃度および tHcy 濃度の変化量を、栄養指導回数別に示した。いずれも複数回のほうが変化量も大きい。更に、血清葉酸濃度と tHcy 濃度の変化量に影響を及ぼす要因を検討したところ、tHcy 濃度変化は指導前の濃度が高いほど大きく、性別と血清葉酸濃度の変化が有意に影響していることがわかった (表 2)。

以上のことから、TT 型において栄養指標改善効果の継続性が認められた。遺伝子告知することに対してはほとんどの対象者が肯定的で、前向きに栄養改善に取り組む気持ちがみられた。また繰り返し栄養指導のほうが、継続性があった。一方、TT 型で告知後不安を感じる場合の対応を充実させる必要性がある。また、CC 型、CT 型では TT 型に比べると栄養指標改善効果継続性が劣るため、栄養指導効果やモチベーションを高めるきっかけを検討することも必要である。本研究の結果は、遺伝子多型 (体質) に基づいたテーラーメイド栄養の有用性を栄養指標改善効果から示したものと考える。

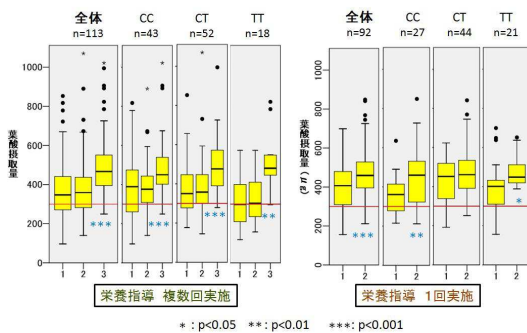


図 4 葉酸摂取量の変化 (遺伝子多型別、栄養指導回数別)

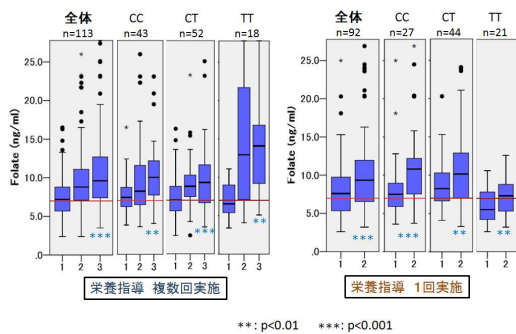


図 5 血清葉酸濃度の変化 (遺伝子多型別、栄養指導回数別)

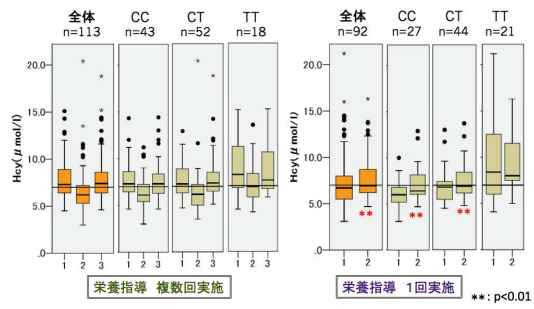


図 6 血清ホモシステイン濃度の変化 (遺伝子多型別、栄養指導回数別)

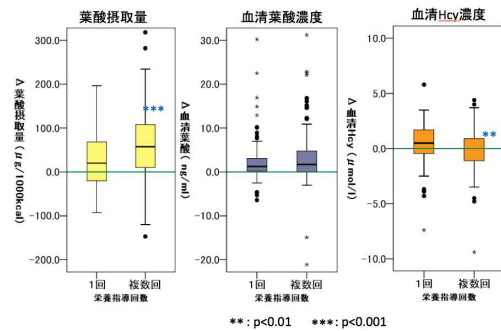


図 7 葉酸栄養指標の変化量 (栄養指導回数別)

表 2 栄養指導前後の血清葉酸濃度、ホモシステイン濃度の変動要因

	標準化 回帰係数	信頼区 間	p値	
Δ血清葉酸値	血清葉酸値(指導前)	0.258	0.277	<0.001
ΔtHcy値	tHcy値(指導前)	0.250	0.259	<0.001
R <sup>2</sup> = 0.355, R <sup>2</sup> = 0.133, 調整済 R <sup>2</sup> = 0.129, F値 = 15.498 (p<0.001)				
Δ血清tHcy値	血清tHcy値(指導前)	0.049	0.056	<0.001
	Δ血清葉酸値(前後)	-0.146	-0.235	0.001
	性別(男)	-0.188	-0.398	<0.001
R <sup>2</sup> = 0.281, R <sup>2</sup> = 0.611, 調整済 R <sup>2</sup> = 0.605, F値 = 105.015 (p<0.001)				

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① 平岡真実、ビタミン B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> および 葉酸 栄養状態と methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) 遺伝子多型、ビタミン 87(8)、425-429 (2013) 査読有

[学会発表] (計 6 件)

- ① 金胎芳子、平岡真実 他、認知症予防を目的としたテーラーメイド栄養指導における遺伝子多型告知と介入回数 の効果、第 59 回日本栄養改善学会学術総会、

2012年9月13日、名古屋・名古屋国際会議場

- ② 平岡真実 他、赤血球葉酸と血清ホモシステイン値による葉酸必要量の推定、日本ビタミン学会第54会大会、2012年6月5日、岐阜・長良川国際会議場
- ③ 平岡真実 他、遺伝子多型に基づくテラメイド栄養指導による葉酸栄養状態の改善と効果の継続性、第66回日本栄養・食糧学会大会、2012年5月19日、仙台・東北大学
- ④ Hiraoka M et al. Folate status and serum total homocysteine level and MTHFR C677T polymorphisms in Japanese middle-aged and elderly people. The 3rd International Conference on Cofactors、July 2011、Turku、Finland
- ⑤ 平岡真実 他、赤血球葉酸濃度からみた葉酸栄養状態の検討、日本ビタミン学会第53会大会、2011年6月5日、広島・安田女子大学
- ⑥ 平岡真実 他、日本人の葉酸摂取量と赤血球葉酸濃度について、第65回日本栄養・食糧学会大会、2011年5月19日、東京・お茶の水女子大学

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

福島 真実 (FUKUSHIMA、Mami)

淑徳大学・看護栄養学部・講師

研究者番号：30286885