# 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 1 2 日現在

機関番号: 13901

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2019~2022

課題番号: 19K10659

研究課題名(和文)メンデルランダム化による生活習慣と疾病リスクの関連:ゲノムコホート研究での検討

研究課題名(英文)Association between lifestyle and disease risk: Mendelian randomization studies in a genome cohort

研究代表者

若井 建志 (Wakai, Kenji)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号:50270989

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): J-MICC研究における検討により、野菜や果物の摂取量と関係するゲノム内領域(遺伝子座)が数カ所示唆された。また中高年期のBMIと関連する遺伝子多型と、20歳時点のBMIと関係する遺伝子多型とは異なる可能性が示された。

型とは異なる可能性かぶされた。 愛知県がんセンターにおける症例対照研究での媒介分析において、ALDH2(2型アルデヒド脱水素酵素)遺伝子 多型が膵臓がん発生に及ぼす影響、およびADH1B(1B型アルコール脱水素酵素)遺伝子多型が食道がん発生に及 ぼす影響では、遺伝子多型が飲酒習慣に影響することを介する経路(間接効果)に加え、遺伝子多型が直接、飲 酒習慣を介さずにがんリスクに影響する経路(直接効果)も認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義 食事や肥満に影響を及ぼす遺伝的要因の解明に繋がるとともに、野菜・果物摂取と疾患との関連を検討する際 に、これらの摂取に関連する遺伝子多型を用いることで、両者の関連をより明確にしうる可能性がある。 またALDH2遺伝子多型が膵臓がんリスクに及ぼす影響、およびADH1B遺伝子多型が食道がんリスクに及ぼす影響 に、飲酒習慣への影響を介さない経路(直接効果)があることが示されたことは、飲酒が膵臓がんおよび食道がんのリスクを高めるメカニズムを解明する上で重要である。

研究成果の概要(英文): In the investigation in the J-MICC Study, several loci related to vegetable or fruit consumption have been suggested. In addition, polymorphisms associated with BMI at middle age were different from those correlated with BMI at age 20

age were different from those correlated with BMI at age 20. In a case-control study with a mediation analysis in the Aichi Cancer Center, ALDH2 polymorphism showed both indirect effect (by affecting alcohol drinking habit) and direct one in the association between the genotype and the risk of pancreatic cancer. Indirect and direct effects were also found in the association of ADH1B polymorphism and the risk of esophageal cancer.

研究分野: 疫学

キーワード: 遺伝子多型 ゲノムワイド関連解析 生活習慣 がん 媒介分析

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、研究者個人に帰属します。

- 1. 研究開始当初の背景
- (1) 野菜・果物摂取量のゲノムワイド関連解析
- (2) 飲酒行動、肥満に関する分子疫学研究

生活習慣と疾病リスク、病態との関連を検討する従来の観察疫学研究では、交絡要因の影響や因果の逆転の可能性が、研究の限界となることが多かった。メンデルランダム化(Mendelian randomization)解析では、疾病等との関連を検討したい要因そのものの代わりに、関連は弱くなるものの、要因と関連する遺伝的多型(操作変数:複数多型の組み合わせも含む)と疾病等との関連を検討し、要因と疾病等との関係を間接的に分析する。しかし、本検討で必要となる生活習慣と関連する遺伝的多型は、十分数が知られているわけではない。そこで生活習慣と関連する遺伝的多型を探索することが必要である。

(3) 媒介分析による、 $ALDH2 \cdot ADH1B$ 遺伝子多型の膵臓がん・食道がんリスクへの影響の検討

本研究課題では当初、メンデルランダム化により、生活習慣と疾病等との関連を、観察研究ながら、交絡や因果の逆転の影響が最小限となる方法で検討する予定であった。しかし飲酒習慣とがんリスクの関連など、遺伝子多型自体が疾患リスクに影響を及ぼす可能性がある場合には、その影響(直接効果)も検討することが重要と考え、媒介分析による検討を行った。

### 2. 研究の目的

(1) 野菜・果物摂取量のゲノムワイド関連解析

本研究では、野菜・果物摂取量に焦点を当て、ゲノムワイド関連解析を実施した。関連する遺伝的多型を検討する生活習慣として、食事摂取は評価が難しい上に、他の生活習慣や社会的要因による交絡を受けやすいと考えられたからである。

(2) 飲酒行動、肥満に関する分子疫学研究

飲酒行動については、従来から知られている *ALDH2* と *ADH1B* 遺伝子多型の効果の確認、および他に影響を及ぼす遺伝子多型の探索を目的とした。肥満については、先行研究で報告されている遺伝子多型について、年代別の影響の検討を試みた。

(3) 媒介分析による、 $ALDH2 \cdot ADH1B$ 遺伝子多型の膵臓がん・食道がんリスクへの影響の検討

ALDH2 と ADH1B 遺伝子多型の膵臓がん、食道がんリスクへの影響を、直接効果と飲酒習慣を介した間接効果に分離して検討した。

#### 3. 研究の方法

(1) 野菜・果物摂取量のゲノムワイド関連解析

【解析対象者】今回の解析対象者は、日本多施設共同コーホート研究(J-MICC 研究)ベースライン調査[1]の参加者(ベースライン時点で 35~69 歳)のうち、DNA 試料がイルミナ社の SNP アレイ(HumanOmniExpressExome-8 v1.2、または Asian Screening Array)でタイピングされ、かつ基準を満たす 18,711 名である(HumanOmniExpressExome-8 v1.2 男性 5,509 名、女性 7,010 名、Asian Screening Array 男性 3,080 名、女性 3,112 名)である。性別、同一検体/近縁関係、日本人やその混血か否か、のチェックによる除外に加え、以下の基準による除外を行った。1)虚血性心疾患、脳卒中、がんの既往歴あり、2)極端な推定エネルギー摂取量(男女別平均値±3SDの範囲外)、3)共変量(喫煙習慣、飲酒習慣・量)の欠損値。さらに Asian Screening Array によるタイピングは、がん罹患者が優先されたことから、選択バイアスを軽減するため、ベースライン調査から1年以内のがん罹患が追跡調査により把握された者も除外した。

【情報および試料の収集】野菜および果物の摂取量、エネルギー摂取量は、ベースライン調査時に、再現性・妥当性が検証されている食物摂取頻度調査票[2-4]により推定した。喫煙・飲酒習慣、既往歴に関する情報についても、ベースライン調査時に、調査票により収集した。またベースライン調査時に採血を行い、buffy coat から DNA を抽出、HumanOmniExpressExome-8 v1. 2、または Asian Screening Array によりタイピングを実施した。

【統計学的解析】 ゲノムワイド関連解析(GWAS)には、SNP アレイでタイピングされた一塩基多型(SNP: 常染色体のみ)に加え、インピュテーションされた SNP も含めた。インピュテーション前に、マイナーアレル頻度が 1%未満の SNP を除外し、インピュテーション後、 $R^2 < 0.3$  の SNP を除外した。メタアナリシスでは、2種類のアレイのインピュテーション後のデータに共通した、約 720 万 SNP を用いた。

GWAS では、各 SNP の特定アレル数を独立変数、野菜または果物の1日あたり摂取量を従属変

数、年齢、調査地区、遺伝的多型の第  $1\sim10$  主成分、喫煙習慣(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、飲酒習慣(非飲酒、禁酒、現在飲酒[日本酒換算 1 合未満、1 合以上 2 合未満、2 合以上 3 合未満、3 合以上])を共変量とした線形回帰分析を実施した。野菜または果物の摂取量については、対数変換  $\log_e(1$  日あたり摂取量[g]+1)の後、残差法により、1 日あたりエネルギー摂取量[kca1]を調整した値を用いた。

解析は男女別に実施した。まず 2 種のアレイそれぞれで上記の GWAS を行い、各 SNP について統計量(回帰係数および標準誤差)を算出、続いて標準誤差の二乗の逆数を重みとして、両アレイの回帰係数を統合するメタ・アナリシスを実施した[5]。メタ・アナリシスの結果はマンハッタンプロットにより図示するとともに、Q-Q プロットにより、genomic inflation の有無を評価した。 $P < 5 \times 10^{-8}$  をゲノムワイド有意、 $P < 10^{-5}$  を示唆的とした。 解析には、plink(version 1.9 および 2.0)、SAS(version 9.4)および R(version 4.3.0)を用いた。

【倫理的配慮】DNA 試料タイピングの対象者からは、遺伝子解析を含む、研究参加へのインフォームド・コンセントを文書にて取得した。本研究の研究計画は、愛知県がんセンター(J-MICC研究主任研究者の所属機関)、名古屋大学(本研究課題の研究代表者所属機関)、および他のJ-MICC研究参加機関で承認を受けた。

### (2) 飲酒行動、肥満に関する分子疫学研究

飲酒行動についての GWAS を実施した。また肥満については、GWAS で BMI との関連が報告されている 282 遺伝子多型と、現在  $(35\sim69~歳)$  の BMI、および 20 歳時の BMI との関連を検討した (詳細は論文[6]参照)。

(3) 媒介分析による、ALDH2・ADH1B遺伝子多型の膵臓がん・食道がんリスクへの影響の検討 ALDH2 と ADH1B遺伝子多型の膵臓がん・食道がんリスクへの影響を、症例対照研究により検討した。遺伝子多型の発がんへの寄与を、飲酒量を媒介因子とする媒介分析を用い、直接効果と間接効果に分離、検討した(詳細は論文[7,8]参照)。

#### 4. 研究成果

### (1) 野菜・果物摂取量のゲノムワイド関連解析

マンハッタンプロットを図1に示す(左上:野菜摂取量の GWAS [男性]、右上:野菜摂取量の GWAS [女性]、左下:果物摂取量の GWAS [男性]、右下:果物摂取量の GWAS [女性])。図は示さないが、Q-Q プロットでは明らかなインフレーションは認められず、むしろ P 値の小さい SNP が期待値よりも少ない傾向がみられた。

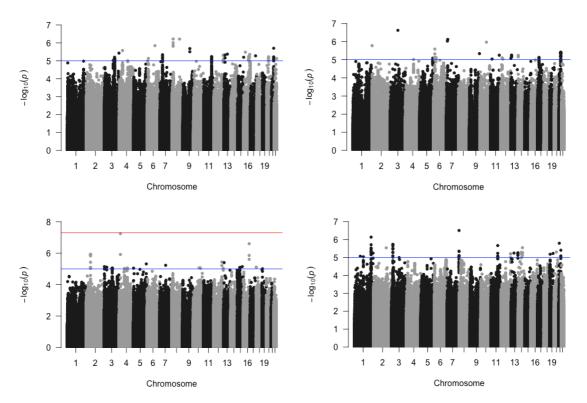


図1 野菜・果物摂取量のゲノムワイド関連解析 マンハッタンプロット (左上:野菜摂取量の GWAS [男性]、右上:野菜摂取量の GWAS [女性]、左下:果物摂取量の GWAS [男性]、右下:果物摂取量の GWAS [女性])

4種類の GWAS ともにゲノムワイド有意な SNP はなく、示唆的な SNP の中で最小の P値(5.7×10<sup>-8</sup>)は、男性の果物摂取量の GWAS における rs78064892(第 4 染色体、FAM184B 遺伝子内)で認められた。他の GWAS における最小の P値と対応する SNP は、野菜摂取量の GWAS(男性)で、 $P=6.0\times10^{-7}$ 、rs2049833(第 8 染色体、LOC124902061 遺伝子内)、野菜摂取量の GWAS(女性)で、 $P=2.4\times10^{-7}$ 、rs143123408(第 3 染色体、LOC105374005 と LOC105374007 遺伝子内)、果物摂取量の GWAS(女性)において、 $P=3.2\times10^{-7}$ 、rs143960428(第 7 染色体、PTPRN2 遺伝子内)であった。

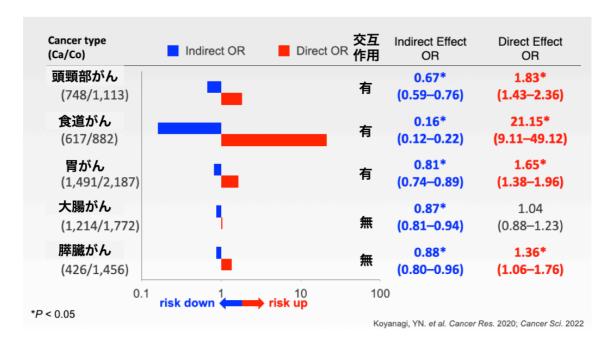
各 SNP を含む遺伝子のうち、*PTPRN2* (Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type N2) については、甘みへの嗜好に関する GWAS において関連が報告されており、女性の果物摂取量との関連と整合すると考えられた[9]。他の遺伝子については、食事摂取との関連についての報告は見出されなかった。

現在、上記の所見を確認すべく、共同研究も含め、解析対象者数を 2 倍以上に増やしての検 討を準備している。

#### (2) 飲酒行動、肥満に関する分子疫学研究

飲酒行動についての全ゲノム関連解析では、ALDH2 と ADH1B 遺伝子多型の効果の強さを再確認した。肥満については、全ゲノム関連解析で報告された 282 遺伝子多型のうち、特に FTO、BDNF、BORCS7が現在 ( $35\sim69$  歳)の BMI、FTO、TMEM18、HS5TS が 20 歳時の BMI に関連することを示した。この結果は遺伝子多型の影響が年代によって異なる可能性を示しており、分子疫学の新たな視点となり得る (詳細は論文[6]参照)。

(3) 媒介分析による、ALDH2・ADH1B遺伝子多型の膵臓がん・食道がんリスクへの影響の検討膵臓がんリスクには、ALDH2 酵素で代謝される未知の内因性物質の存在を見出した(詳細は論文[7]参照)。食道がんについては、飲酒によるリスク上昇が、ADH1B 多型によるリスク上昇の間接効果として確認される一方、同多型によるリスク増加の直接効果も認められた。この結果により、ADH1B 遺伝子多型による食道がんリスク上昇には、エタノールの代謝速度そのものが関係し、同多型には飲酒量を増やす以外に、アセトアルデヒド曝露時間の長期化などの直接的な効果があることが示された(詳細は論文[8]参照)。図2には以上の結果を、これまでの頭頸部がん、胃がん、大腸がんについての結果[10]と合わせて示した。



### 5つのがん種は皆、飲酒を減らすとリスクが減る飲酒関連がん

- 1. アセトアルデヒド関連がん: 頭頚部、食道、胃
- 2. アセトアルデヒドは関係ないが飲酒が原因: 大腸
- 3. アセトアルデヒドは関係ないがALDH2で代謝される物質が原因のがん:膵臓

図 2 ALDH2 リジンアレルのがんリスクに及ぼす影響:間接効果 (indirect effect) と直接効果 (direct effect)

### <引用文献>

- 1. Takeuchi K, Naito M, Kawai S, et al. Study profile of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. J Epidemiol 2021; 31: 660-668.
- 2. Imaeda N, Goto C, Tokudome Y, et al. Reproducibility of a short food frequency questionnaire for Japanese general population. J Epidemiol 2007; 17: 100-107.
- 3. Tokudome Y, Goto C, Imaeda N, et al. Relative validity of a short food frequency questionnaire for assessing nutrient intake versus three-day weighed diet records in middle-aged Japanese. J Epidemiol 2005; 15: 135-145.
- 4. Imaeda N, Goto C, Sasakabe T, et al. Reproducibility and validity of food group intake in a short food frequency questionnaire for the middle-aged Japanese population. Environ Health Prev Med 2021; 26: 28.
- 5. Willer CJ, Li Y, Abecasis GR. METAL: fast and efficient meta-analysis of genomewide association scans. Bioinformatics 2010; 26: 2190-2191.
- 6. Iwase M, Matsuo K, Nakatochi M, et al. Differential effect of polymorphisms on body mass index across the life course of Japanese: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. J Epidemiol 2021; 31: 172–179.
- 7. Koyanagi YN, Oze I, Kasugai Y, Matsuo K, et al. New insights into the genetic contribution of *ALDH2* rs671 in pancreatic carcinogenesis: Evaluation by mediation analysis. Cancer Sci 2022; 113: 1441-1450.
- 8. Sugimoto Y, Koyanagi YN, Kawakatsu Y, Matsuo K, et al. Mediation analysis unveils a carcinogenic effect of *ADH1B* rs1229984 through mechanisms other than change in drinking intensity: oesophageal cancer case-control study. Jpn J Clin Oncol 2023 (in press).
- 9. Fernández-Carrión R, Sorlí JV, Coltell O, et al. Sweet taste preference: Relationships with other tastes, liking for sugary foods and exploratory genome-wide association analysis in subjects with metabolic syndrome. Biomedicines 2021;10: 79.
- 10. Koyanagi YN, Suzuki E, Imoto I, Matsuo K, et al. Across-site differences in the mechanism of alcohol-induced digestive tract carcinogenesis: An evaluation by mediation analysis. Cancer Res 2020; 80: 1601-1610.

# 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件(うち査読付論文 10件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件)

〔雑誌論文〕 計10件(うち査読付論文 10件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件)	
1.著者名 Koyanagi Yuriko N.、Oze Isao、Kasugai Yumiko、Kawakatsu Yukino、Taniyama Yukari、Hara Kazuo、	4.巻 113
Shimizu Yasuhiro、Imoto Issei、Ito Hidemi、Matsuo Keitaro	
2. 論文標題 New insights into the genetic contribution of ALDH2 rs671 in pancreatic carcinogenesis:	5 . 発行年 2022年
Evaluation by mediation analysis	
3.雑誌名 Cancer Science	6.最初と最後の頁 1441~1450
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1111/cas.15286	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	- -
a jointexcockia (art. confector)	_
4 ***	4 244
1 . 著者名 Sugimoto Yukihiro、Koyanagi Yuriko N、Kawakatsu Yukino、Oze Isao、Taniyama Yukari、Kasugai Yumiko、Tanaka Tsutomu、Abe Tetsuya、Tajika Masahiro、Shimizu Yasuhiro、Ito Hidemi、Wakai Kenji、Matsuo Keitaro	4.巻 -
2.論文標題	5.発行年
Mediation analysis unveils a carcinogenic effect of ADH1B rs1229984 through mechanisms other than change in drinking intensity: oesophageal cancer case-control study	2023年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Japanese Journal of Clinical Oncology	-
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1093/jjco/hyad028	有
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 Kasugai Yumiko、Kohmoto Tomohiro、Taniyama Yukari、Koyanagi Yuriko N.、Usui Yoshiaki、Iwase	4.巻 113
Madoka, Oze Isao, Yamaguchi Rui, Ito Hidemi, Imoto Issei, Matsuo Keitaro	F 交流左
2.論文標題 Association between germline pathogenic variants and breast cancer risk in Japanese women: The HERPACC study	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Cancer Science	6 . 最初と最後の頁 1451~1462
	<u> </u>
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15312	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
4. ****	_ <u> </u>
1 . 著者名 Nakamura Yasuyuki、Narita Akira、Sutoh Yoichi、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al. for the J-MICC Research Group	4.巻 10
2.論文標題	5.発行年
A genome-wide association study on meat consumption in a Japanese population: the Japan Multi- Institutional Collaborative Cohort study	2021年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of Nutritional Science	-
掲載絵文のDOL(デジタルオブジェクト辨別ス)	本芸の右無
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/jns.2021.49	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	4.巻
Fujii Ryosuke、Hishida Asahi、Nishiyama Takeshi、Matsuo Keitaro、Wakai Kenji et al.	-
2.論文標題	5 . 発行年
·····	
Assessing the relationship between high-sensitivity C-reactive protein and kidney function	2021年
employing mendelian randomization in a Japanese community based J-MICC Study	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of Epidemiology	-
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.2188/jea.JE20200540	有
10.2100/ jea.3L20200340	·F
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
	4.巻
1 . 著者名	
Suzuki Taro、for the J-MICC Research Group、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Wakai Kenji et al.	75
2.論文標題	5 . 発行年
A genome-wide association study on fish consumption in a Japanese population - the Japan Multi-	2020年
Institutional Collaborative Cohort study	
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
European Journal of Clinical Nutrition	480 ~ 488
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	
10.1038/s41430-020-00702-7	有
オープンアクセス	国際共著
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	自协八百
カープンプラビス こはない、 大はカープンプラブ ピスか 四乗	<del>-</del>
4 Table	4 <del>1/</del>
1 . 著者名	4 . 巻
Iwase Madoka, Matsuo Keitaro, Nakatochi Masahiro, Oze Isao, Wakai Kenji et al.	31
2.論文標題	
·····	2021年
Differential Effect of Polymorphisms on Body Mass Index Across the Life Course of Japanese: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study	2021年
Japan Militi-Institutional Collaborative Conort Study	
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
	6 . 最初と最後の頁 172~179
3.雑誌名	
3.雑誌名 Journal of Epidemiology	172 ~ 179
3.雑誌名 Journal of Epidemiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	172~179 査読の有無
3.雑誌名 Journal of Epidemiology	172 ~ 179
3.雑誌名 Journal of Epidemiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296	172~179 査読の有無
3.雑誌名 Journal of Epidemiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296	172~179 査読の有無 有
3.雑誌名 Journal of Epidemiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296 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)	172~179 査読の有無 有 国際共著
3.雑誌名     Journal of Epidemiology  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)     10.2188/jea.JE20190296  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)	172~179 査読の有無 有
3.雑誌名 Journal of Epidemiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296 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)  1.著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et	172~179 査読の有無 有 国際共著
3.雑誌名 Journal of Epidemiology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296 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)  1.著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al.	172~179 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 -
3.雑誌名 Journal of Epidemiology  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296  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)  1. 著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al. 2.論文標題	172~179 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 - 5 . 発行年
3.雑誌名 Journal of Epidemiology  掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296  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)  1.著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al. 2.論文標題 A genome-wide association study in Japanese identified one variant associated with a preference	172~179 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 -
3.雑誌名 Journal of Epidemiology  掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296  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)  1.著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al.  2.論文標題 A genome-wide association study in Japanese identified one variant associated with a preference for a Japanese dietary pattern	172~179 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 - 5 . 発行年 2020年
3.雑誌名 Journal of Epidemiology  掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296  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)  1.著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al.  2.論文標題 A genome-wide association study in Japanese identified one variant associated with a preference for a Japanese dietary pattern  3.雑誌名	172~179 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 - 5 . 発行年
3.雑誌名 Journal of Epidemiology  掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296  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)  1.著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al.  2.論文標題 A genome-wide association study in Japanese identified one variant associated with a preference for a Japanese dietary pattern	172~179 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 - 5 . 発行年 2020年
3 . 雑誌名 Journal of Epidemiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296 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)  1 . 著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al. 2 . 論文標題 A genome-wide association study in Japanese identified one variant associated with a preference for a Japanese dietary pattern 3 . 雑誌名 European Journal of Clinical Nutrition	172~179 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 - 5 . 発行年 2020年
3.雑誌名 Journal of Epidemiology  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296  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)  1.著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al. 2.論文標題 A genome-wide association study in Japanese identified one variant associated with a preference for a Japanese dietary pattern 3.雑誌名 European Journal of Clinical Nutrition	172~179 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 - 5 . 発行年 2020年
3.雑誌名 Journal of Epidemiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296 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)  1.著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al. 2.論文標題 A genome-wide association study in Japanese identified one variant associated with a preference for a Japanese dietary pattern 3.雑誌名	172~179 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 - 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 -
3 . 雑誌名 Journal of Epidemiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296 オープンアクセス	172~179  査読の有無 有  国際共著 - 4 . 巻 - 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 -  査読の有無 有
3.雑誌名 Journal of Epidemiology  曷載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296  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)  1.著者名 Suzuki Harumitsu、Nakamura Yasuyuki、Matsuo Keitaro、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Wakai Kenji et al.  2.論文標題 A genome-wide association study in Japanese identified one variant associated with a preference for a Japanese dietary pattern  3.雑誌名 European Journal of Clinical Nutrition	172~179  査読の有無 有  国際共著 - 4 . 巻 - 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 - 査読の有無

1 . 著者名 Koyanagi Yuriko N.、Suzuki Etsuji、Imoto Issei、Kasugai Yumiko、Oze Isao、Ugai Tomotaka、Iwase Madoka、Usui Yoshiaki、Kawakatsu Yukino、Sawabe Michi、Hirayama Yutaka、Tanaka Tsutomu、Abe Tetsuya、Ito Seiji、Komori Koji、Hanai Nobuhiro、Tajika Masahiro、Shimizu Yasuhiro、Niwa Yasumasa、Ito Hidemi、Matsuo Keitaro	4.巻 80
2.論文標題 Across-Site Differences in the Mechanism of Alcohol-Induced Digestive Tract Carcinogenesis: An Evaluation by Mediation Analysis	5.発行年 2020年
3.雑誌名 Cancer Research	6.最初と最後の頁 1601~1610
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2685	査読の有無 有
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	4 . 巻
Fujii Ryosuke、Hishida Asahi、Suzuki Koji、Imaeda Nahomi、Goto Chiho、Hamajima Nobuyuki、Wakai	121
Kenji, Kondo Takaaki	
2.論文標題	5 . 発行年
Cluster of differentiation 36 gene polymorphism (rs1761667) is associated with dietary MUFA	2019年
intake and hypertension in a Japanese population	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
British Journal of Nutrition	1215 ~ 1222
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1017/S0007114519000679	有
	_
オープンアクセス	国際共著
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	-

# 〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

1.発表者名

小柳 友理子、尾瀬 功、春日井 由美子、川勝 雪乃、谷山 祐香里、井本 逸勢、伊藤 秀美、松尾 恵太郎

2 . 発表標題

Dissecting carcinogenic effects of ALDH2 rs671: new insights from causal mediation analysis

3 . 学会等名

第81回 日本癌学会学術総会(招待講演)

4.発表年

2022年

1.発表者名

小柳 友理子、杉本 幸弘、川勝 雪乃、尾瀬 功、谷山 祐 香里、春日井 由美子、伊藤 秀美、若井 建志、松尾 恵太郎

2 . 発表標題

ADH1B rs1229984は飲酒強度の変化以外の機序でも食道がんリスクを上げる:媒介解析の結果

3 . 学会等名

第33回 日本疫学会学術総会

4.発表年

2023年

	1.発表者名 Matsuo K
ſ	2.発表標題
	Introduction of mediation analysis utilizing genetic information

3.学会等名 第79回日本癌学会学術総会(招待講演)

4 . 発表年 2020年

1.発表者名

鈴木太朗、中村保幸、松尾恵太郎、尾瀬 功、土居幸雄、松井健志、門田 文、三浦克之、高嶋直敬、喜多義邦、若井建志、J-MICC Study Group

2 . 発表標題

魚摂取量に関連する遺伝子多型について: J-MICC Study

3 . 学会等名

第30回 日本疫学会学術総会

4 . 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6 斑空組織

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
	松尾 恵太郎	愛知県がんセンター(研究所)・がん予防研究分野・分野長	
研究 分批者	(Matsuo Keitaro)		
	(80393122)	(83901)	

# 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
---------	---------