

令和元年5月26日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02524

研究課題名（和文）生活習慣に影響する遺伝要因の解析とメンデルランダム化による生活習慣病コホート研究

研究課題名（英文）Genetic factors of lifestyles and a cohort study for lifestyle-related diseases by Mendelian randomization

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） 34,800,000円

研究成果の概要（和文）：生活習慣（運動、ストレス対処行動、脂質摂取、コーヒー摂取）と関連する遺伝子多型（遺伝情報の個人差）を検討、解明した。とくに運動、コーヒー摂取と関連した遺伝子多型については、当初の検討とは別の集団でも結果が確認された。また飲酒行動に影響を与える遺伝子多型を用いた分析により、飲酒が胃がんのリスクを上昇させることに、アルコールから体内で作られる物質（アセトアルデヒド）が関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣と病気の関係を調べることは、病気の予防に重要ですが、生活習慣同士が絡み合ったり、病気自体が生活習慣に影響するために、研究が難しいという問題があります。そこで生活習慣が遺伝にも影響されることを利用して、生活習慣と病気の関係を調べる方法（メンデルランダム化や媒介分析）があります。本研究ではこれら方法に使用できる生活習慣に影響する遺伝要因を検討するとともに、これらの方法による分析を試みました。

研究成果の概要（英文）：We examined genetic polymorphism related to lifestyle factors including exercise, stress coping, fat intake, and coffee consumption. The findings on exercise (rs10252228) and coffee consumption (rs2074356), in particular, were reproduced in independent samples. Mediation analysis was conducted for associations between alcohol consumption and stomach cancer risk by utilizing the SNPs that affect drinking habit (ALDH2 rs671 and ADH1B rs122984). The analysis suggested that acetaldehyde produced from ethanol was involved in increasing the risk of stomach cancer by alcohol drinking.

研究分野：疫学

キーワード：メンデルランダム化 媒介分析 生活習慣 コホート研究 横断研究 遺伝要因

1. 研究開始当初の背景

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自身の代わりに、要因と関連する遺伝子多型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。要因と関連する遺伝子多型は交絡要因と相関を持たないことが多いため、本解析では交絡の影響を最小限に抑えられる。また先天的要因の検討であるので、因果の逆転の可能性も小さくなる。

メンデルランダム化解析の生活習慣要因への応用は喫煙、飲酒等で始まったばかりであり、栄養、睡眠等、他の生活習慣への適用はまだ少ない。その理由として生活習慣に影響する遺伝要因の検討が不十分であることが考えられた。しかし、従来の生活習慣と候補遺伝子の遺伝型との関連分析に加え、ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)により、生活習慣とゲノム全体をカバーする一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)との関連が網羅的に検討されつつある。

2. 研究の目的

本研究課題では、大規模ゲノムコホート研究(日本多施設共同コホート研究[J-MICC 研究]、対象者はベースライン調査時点で35~69歳の男女)参加者のデータおよびDNA試料、GWAS用タイピングデータ(イルミナ社製 human Omni Express Exome による)、および愛知県がんセンターにおける症例対照研究データを用い、以下の点を解明することを目的とした。

(1) 生活習慣に影響を及ぼす遺伝要因(遺伝子多型)

生活習慣と関連する遺伝子多型を、GWASによる網羅的探索を用いて明らかにする(一部、候補遺伝子についての解析も併用)。

①余暇時間の運動習慣のGWAS:日本人において、余暇時間の運動習慣の有無と関連する遺伝子多型をGWASによって明らかにする。②対処行動のGWAS:「自覚ストレスを感じた頻度」とストレスを軽減するために使用する心理的な行動特性「ストレス対処行動の使用頻度」に関連する一塩基多型(SNP)をGWASによって検討する。③脂質摂取量のGWAS:GWASの手法を用いて脂質摂取量を規定する遺伝要因を日本人一般集団において網羅的に探索し、評価する。④コーヒー摂取行動に関するGWAS:日本人において初めて、コーヒー摂取と関連する遺伝子多型(SNP)をGWASにより特定する。また別集団でその再現性を検証する。

(2) メンデルランダム化による生活習慣と疾病リスク、病態との関連の検討

(1)の検討により得られた生活習慣と関連する遺伝子多型と、疾病リスク、病態との関連を検討(メンデルランダム化解析および媒介分析との比較)する。

①飲酒習慣と胃がんリスクとの関連-メンデルランダム化法と媒介分析による検討:飲酒行動に影響を与える既知の遺伝子多型ALDH2 rs671、ADH1B rs122984と飲酒情報を用い、飲酒情報の胃がんリスクへの影響を評価する。②コーヒー摂取行動関連遺伝子多型、コーヒー摂取、生活習慣病関連バイオマーカーの関連:(1)④で見出されたコーヒー摂取行動関連遺伝子多型およびコーヒー摂取と、生活習慣病関連バイオマーカーとの関連を検討する。

また上記目的に関連して、以下の点も目的とした。

(3) 病態の環境および遺伝要因の検討

①日本人集団における身体活動とABCA1遺伝子多型の血清HDLコレステロール(HDL-C)濃度への交互作用:日本人集団を対象として、GWASによりHDL-Cと関連するSNPを同定し、同定されたSNPと身体活動のHDL-Cへの交互作用を検討する。②肥満の生活習慣・社会・心理要因:遺伝要因と関連付けて検討すべき、肥満の生活習慣要因、社会心理要因を明らかにする。③血中HDLコレステロール値に対する喫煙・飲酒習慣と遺伝子多型の相互作用:血中HDL-C値に対する喫煙・飲酒習慣と遺伝子多型との相互作用に関して、GWASを用いて網羅的に明らかにする。

(4) 本研究で使用された食物摂取頻度調査票の再現性・妥当性の検討

J-MICC研究が使用している食物摂取頻度調査票(名古屋市立大学短縮版FFQ)は、既に東海地区在住者を対象に妥当性が評価されているが、食事摂取量を推定する係数については、FFQ開発時の集団特性に依存する可能性が否定できない。そこで、国内全域をカバーするJ-MICC研究実施地区を対象にした場合のFFQの妥当性を、再現性ととも検証する。

3. 研究の方法

(1) 生活習慣に影響を及ぼす遺伝要因(遺伝子多型) ①余暇時間の運動習慣のGWAS J-MICC研究10地区(千葉、岡崎、静岡・大幸、高島、京都、静岡桜ヶ丘、愛知県がんセンター、佐賀、鹿児島、徳島)のベースライン調査に2004~2012年に参加した13,980名を解析対象とした。自記式の調査票を用いて運動の種類、頻度、時間を調査し、1週間あたり余暇時間の運動が4MET・h以上の者を余暇時間の運動習慣ありと定義しGWASを行った。また、replication studyとしてHERPACC-2研究(愛知県がんセンター)に2001~2005年に参加した2,036名のデータを用いて、GWASで検出された遺伝子多型との関連を検討した。

②対処行動のGWAS J-MICC研究の10地区(千葉、岡崎、静岡・大幸、高島、京都、静岡桜ヶ丘、愛知県がんセンター、佐賀、鹿児島、徳島)でのベースライン調査に2004~2012年に参加した14,088名を対象に、自覚ストレスを感じた頻度と5つのストレス対処行動(感情表出、支援希求、肯定的解釈、積極的問題解決、なりゆきまかせ)を使用する頻度と関連する遺伝子多型についてGWASを用いて検

討した。また、タンパク質をコードする16,017の遺伝子群(NCBI Gene database)との関連を検討するために、gene-based analysis を実施した。

③脂質摂取量の GWAS 対象者は J-MICC 研究の参加者 14,551 名とした。研究参加者の生活習慣や運動習慣などの調査票データ、GWAS 用タイピングデータ、FFQ により推定した各種栄養素摂取量のデータを使用した。男女別の脂質摂取量エネルギー比の上位 10%をアウトカムとし、ロジスティック回帰分析による GWAS を実施した。また脂質摂取量エネルギー比の連続量を表現型とした quantitative trait loci (QTL) 解析も実施した。共変量として年齢、推定エネルギー摂取量、飲酒、BMI を調整した。

④コーヒー摂取行動に関する GWAS (a) Discovery stage: J-MICC 研究参加者の DNA の全ゲノムスキャンデータを元に、コーヒー摂取行動に関連する遺伝子座を同定する。対象は J-MICC 研究に参加した 6,312 名。自己記入式調査票により得られたコーヒー摂取情報より、1日のコーヒー摂取カップ数を算出した。コーヒー摂取量をアウトカムとして、コーヒー摂取行動に関連する遺伝子座の同定を、性・年齢を調整した回帰モデルを用いて行った。有意水準は suggestive significance として $P < 1 \times 10^{-6}$ を用いた。(b) Replication stage と Meta-analysis: Discovery stage にて同定された SNP について、他の独立したサンプルで再現性を確認。対象は J-MICC 研究に参加した 4,949 人。Discovery stage と同様に解析。さらに、Discovery stage と Replication stage を統合し、メタアナリシスを行った。有意水準は $P < 1 \times 10^{-8}$ とした。(c) 他の集団での検討: J-MICC 静岡地区および大幸研究の参加者 7,857 名(上記 GWAS の対象者を除く)を解析対象とした。HECTD4 遺伝子の rs2074356 の遺伝子多型を PCR 法により測定した。コーヒー摂取行動関連遺伝子座とコーヒー摂取量の関連について、性・年齢を調整した回帰モデルを用いて検討した。

(2) メンデルランダム化による生活習慣と疾病リスク、病態との関連の検討

①飲酒習慣と胃がんリスクとの関連—メンデルランダム化法と媒介分析による検討 研究デザインは 2 つの症例対照研究のメタ解析とした。第一の症例対照研究は 2001 年～2005 年に愛知県がんセンターに初診で受診した胃がん患者 697 名と 1372 名の非がん対照者、第二の症例対照研究は 2005 年～2013 年に初診で受診した胃がん患者 678 名と 678 名の非がん対照者を対象とした。遺伝子多型は TaqMan 法を用いて測定した。食道がんにおける既報より、ALDH2・ADH1B と飲酒量の間に遺伝子環境要因交互作用が存在する可能性があることも鑑み、二つの解析アプローチを試みた。1)非がん対照者のみを用いた重回帰分析を行い、遺伝子多型の遺伝子型から飲酒量を推測する回帰式を作成し、その回帰式に基づき推測される飲酒量を用い、胃がんリスクとの関連を検討するメンデルランダム化法、2)ALDH2/ADH1B 多型そのものの発癌効果(直接効果)と、飲酒量を変えることによって発癌させる効果(間接効果)の二つを仮定した媒介分析の二つを実施した。症例対照研究における関連の影響は性、年齢、喫煙状況、ピロリ菌感染の有無等の交絡要因を調整したロジスティック回帰分析により評価し、それをランダム効果モデルによるメタ解析で統合した。

②コーヒー摂取行動関連遺伝子多型、コーヒー摂取、生活習慣病関連バイオマーカーとの関連 J-MICC 静岡地区および大幸研究の参加者 7,857 名を解析対象とした。共変量(性、年齢、BMI、アルコール摂取量、喫煙有無)で調整した上で、コーヒー摂取と生活習慣病関連バイオマーカー(GOT, GPT, γ -GTP, 中性脂肪(TG)、HDL-C)の関連を、多変量モデルにて解析した。さらにメンデルランダム化によるコーヒー摂取とバイオマーカーの関連を調べるため、共変量を調整し、コーヒー摂取行動関連遺伝子多型とバイオマーカーの関連を多変量モデルにて検討した。

(3) 病態の環境および遺伝要因の検討

①日本人集団における身体活動と ABCA1 遺伝子多型の血清 HDL-C 濃度への交互作用 J-MICC 研究のベースライン調査(2004～2013 年に 12 調査地区で実施)に参加した日本人男女 10,556 人を対象として、遺伝子多型と血清 HDL-C 濃度(対数変換値)の関連を調べるため GWAS 解析を実施した。性、年齢、調査地区を調整変数とした混合線形モデルを用いて行い、有意水準 α は 5×10^{-8} とした。加えて、欧米人を対象とした大規模メタアナリシス(Willer et al., Nat Genet 45: 1274-1283, 2013)の日本人集団におけるリプリケーション解析も実施した。リプリケーション解析の対象となる SNP 数は 60 個だったのでボンフェローニ補正を行い、 $P < 0.0008$ (0.05/60)の場合に統計学的に有意と判定した。自記式調査票を用いて日常的な身体活動を評価した。HDL-C 関連 SNP と身体活動の交互作用の解析は、年齢、調査地区、BMI、飲酒、喫煙を共変量として男女別に行った。

②肥満の生活習慣・社会・心理要因 J-MICC 研究静岡・桜ヶ丘地区に参加した約 6,400 名のベースライン調査時の調査票および健診データ [body mass index (BMI) と腹囲] を用いた。摂食速度は、遅い、ふつう、早い 3 群と定義した。WHO 専門委員のコメントを顧慮し、日本肥満学会の BMI 肥満の定義と、国際糖尿病連盟によるアジア人向けの腹囲肥満の定義を用いてリスクを算出した。家族環境要因は、婚姻状態、家族構成、家族関係の良好さ、などを評価項目とし、20 歳からの体重の変化 (BMI 2.5 および 3.5 kg/m² 以上の増加) のリスクを算出した。多重ロジスティック回帰モデルによりオッズ比を男女別に算出して、肥満、体重増加に対するリスクを見積もった。

③血中 HDL コレステロール値に対する喫煙・飲酒習慣と遺伝子多型の相互作用 J-MICC 研究で収集された疫学情報と GWAS 用タイピングデータが得られた 14,555 名のうち、近親者や日本人以外、HDL-C 値や喫煙・飲酒習慣情報の欠損がない 11,191 名を解析対象とした。喫煙・飲酒習慣は 2 群に分類し、GWAS の解析結果のうち、GWAS カタログで脂質異常症との関連が既に報告されている 247 遺伝子多型 (SNPs) を宿主要因の解析対象とした。解析は線形重回帰モデルを用い、性、年齢、喫煙、飲酒、日常生活活動、習慣的運動、卵摂取、BMI で調整した。統計学有意差に関しては、環境要因は $p < 0.05$ 、GWAS は $P < 5 \times 10^{-8}$ 、相互作用は $P < 2.3 \times 10^{-4}$ (Bonferroni correction) と Holm 法を用いて判定した。

(4) 本研究で使用された食物摂取頻度調査票の再現性・妥当性の検討 J-MICC 研究と連携コホート研究 13 地区と同じ地区に在住する 35~65 歳の者を対象とした。調査期間は、11 地区(千葉、愛知県がんセンター、岡崎、静岡浜松、滋賀高島、京都、佐賀、徳島、静岡桜ヶ丘、山形、山形鶴岡)は 2011~2013 年のうちの 1 ヶ年に、奄美は 2009 年、福岡は 2010 年とし、食事記録調査(DR)と 2 回分の FFQ (FFQ1, FFQ2)を実施した。FFQ1 と FFQ2 の間隔は約 12 ヶ月である。DR は非連続 3 日間の写真付き秤量記録法で、3 ヶ月おきに 4 回、計 12 日間の食事を集計した。食事内容をコード化して栄養価計算をする作業は、統一した標準化マニュアルに基づき管理栄養士が担当した。不明な点は対象者にメールや直接面接して確認をしたり、各地区の管理栄養士と調査本部とを結ぶシステムを活用して入力ミスを修正した。FFQ は 47 項目の食品およびアルコール類について、8 カテゴリーの頻度を尋ねる簡便なもので、2002 年に Tokudome らによって開発された。

【統計学的解析】DR から 5 訂食品成分表増補版(FFQ 開発当時の成分表)を用いて、栄養素等摂取量および食品群別重量を算出し、12 日分平均値を代表値とした。FFQ1、FFQ2 からエネルギー、栄養素、そして食品群別重量を算出した。妥当性は、DR をレファレンスとして FFQ を評価し、再現性は FFQ1 をレファレンスとして FFQ2 を評価し、各々の摂取量は必要に応じて、エネルギー調整、対数変換、個人内変動を考慮した補正を行った。妥当性の指標としては、DR と FFQ1 から算出された栄養素等摂取量について、平均値の比較、スピアマン順位相関係数(SRC)などで評価した。また、今回の 12 日分の DR を用いて、栄養摂取量を推定する新しい回帰係数を算出し、その新回帰係数を FFQ 開発当時の集団に当てはめた妥当性(back translation validity)も評価した。食品群重量の妥当性は、DR と FFQ の中央値と四分位を観察し、中央値の Z スコアで評価し、さらに SRC などを検証した。

4. 研究成果

(1) 生活習慣に影響を及ぼす遺伝要因(遺伝子多型)

①余暇時間の運動習慣の GWAS 7 番染色体上の NPSR1 と DPY19L1 という遺伝子の間に存在する遺伝子多型(rs10252228)が余暇時間の運動習慣と関連しており、replication study においても有意な関連が認められた。Genotype-Tissue Expression(GTEx)データベースでは、rs10252228 が発現に関与する遺伝子座は検出できなかったが、本多型と連鎖している 6 多型が骨格筋や心臓などでの DPY19L1 と DPY19L2P1 の発現に関連していることが明らかになった。

②対処行動の GWAS 5 つのストレス対処行動のうち、「感情表出」(嫌だと感じていること、思っていることを表情に出す)の遺伝率は 19.5%であり、統計学的に有意だった。discovery 群(N=6,359)で 12 の多型が suggestive significance level ($P < 5 \times 10^{-6}$)を示したが、replication 群(N=7,685)での再現性は示されなかった。gene-based analysis (N=14,088)では、「感情表出」と 4 つの遺伝子多型を含む FBXO45 遺伝子に有意な関連がみられた($P = 4 \times 10^{-7}$)。日本人のストレス対処行動において、「感情表出」は約 20%の遺伝率と推定され、FBXO45 遺伝子との関連が示された。この遺伝子は、シナプス前機能不全などに関与することから、神経細胞の情報伝達や調節機能の遺伝的要因が感情表出に関与している可能性が示唆された。

③脂質摂取量の GWAS GWAS 遺伝情報の quality control を行った結果、最終分析対象者数は 13,927 名(男性 6,259 名、女性 7,668 名)となった。脂質摂取量エネルギー比の上位 10%を定義するカットオフ値は、男女それぞれで 27.3%、33.8%であった。脂質摂取量エネルギー比についてのロジスティック回帰分析の結果、女性において suggestive level ($P < 1 \times 10^{-5}$)の遺伝多型が複数同定された。最も有意な関連性を示した遺伝子座は第 12 番染色体上の ITPR (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 2, rs10505999)で、本多型の major genotype (GG) 群を 1 とした時のマイナーアレル (T) 1 つあたりのオッズ比は 1.54 であった($p = 1.43 \times 10^{-6}$)。また表現型として脂質摂取量エネルギー比を連続量とした QTL 解析においても suggestive level の遺伝多型が複数同定されたが、ロジスティック回帰分析の結果と同一の遺伝多型あるいは連鎖不平衡が強い遺伝多型は観察されなかった。また男性における解析では、脂質摂取量と関連する遺伝要因は同定されなかった。ITPR 遺伝子の多型(rs10505999)はこれまでに肥満や神経伝達、精神依存性との関わりが報告されており、女性の脂質嗜好性や食行動の生物学的メカニズムとの関わりが示唆された。

④コーヒー摂取行動に関する GWAS Discovery stage では、2 つの領域である染色体 12q24.12-13 領域および 5q33.3 領域が suggestive significance として、コーヒー摂取との関連が認められた($P < 1 \times 10^{-6}$)。Replication stage では、コーヒー摂取と 12q24.12-13 領域および 5q33.3 領域の関連は、有意水準には達しなかった($P=2.2 \times 10^{-6}$, $P=0.53$)。Discovery stage と Replication stage を統合したメタアナリシスの結果、12q24.12-13 領域が有意にコーヒー摂取との関連を認めた($P=2.2 \times 10^{-16}$)。12q24.12-13 領域では、24 の SNPs と関連があった。もっとも強い関連は HECTD4 遺伝子のイントロンに存在する rs2074356 であり、A アレルは有意にコーヒー摂取と関連が認められ($\beta = 0.201$, $P=2.2 \times 10^{-16}$)、アレル数が 1 つ増えることにコーヒー摂取量が 0.20 杯/日増加するという効果があった。これら 24 個の SNPs は強い連鎖不平衡にあり、12q24.12-13 領域がコーヒー摂取行動に関連することを日本人において初めて見出すことができた。さらに、これまでの欧米でのコーヒー摂取に関する GWAS において、11 の SNPs が報告されているが、その中でも rs1260326, rs4410790, rs6968554, rs6968865, rs17685, rs6265 が今回の日本集団においてコーヒー摂取行動と関連があるという再現性が確認された。

また J-MICC 静岡地区および大幸研究の集団においても、性と年齢を調整した上で、HECTD4 遺伝子多型 rs2074356 はコーヒー摂取量と有意な関連があり、マイナーアレルが 1 つ増えるごとに 1 日あたり 0.13 杯コーヒー摂取量の増加が認められた($P < 0.0001$)。

(2) メンデルランダム化による生活習慣と疾病リスク、病態との関連の検討

①飲酒習慣と胃がんリスクとの関連—メンデルランダム化法と媒介分析による検討—メンデルランダム化法による検討は、ALDH2 がお酒の量を減らす一方、飲酒の影響を増幅するという、相反する効果を持つため、飲酒と胃がんの関連が適切に評価出来ないことが明らかになった。

一方媒介分析では、ALDH2 rs671 において Lys アレルの胃がんリスクを上げる方向の直接効果が有意に認められた(オッズ比 1.67、95%信頼区間 1.38-2.03)。一方、Lys アレルによる胃がんリスクを下げる方向の間接効果も有意に認められた。また、飲酒と ALDH2 Lys アレルの間に有意な交互作用も認められた(交互作用 $p=0.024$)。ADH1B では同様の効果は認められなかった。

以上の結果より、胃がんは、食道がんや頭頸部がんと同様にアセトアルデヒドを介した発がんを起こしていることが考察される。

②コーヒー摂取行動関連遺伝子多型、コーヒー摂取、生活習慣病関連バイオマーカーとの関連—コーヒー摂取量と血清 γ -GTP 値および GPT 値との間に負の関連が観察された。コーヒー摂取量が1杯/日増えるごとに、 γ -GTP 値及び GPT 値それぞれ 1.71IU/L、1.22IU/L 減少が認められた($P<0.0001$ 、 $P<0.0001$)。トリグリセリド値との関連は有意な傾向であった($\beta=-0.95$ 、 $P=0.097$)。GOT および HDL-C とは有意な関連は観察されなかった($\beta=-0.11$ 、 $P=0.17$ 、 $\beta=-0.032$ 、 $P=0.79$)。さらに、メンデルランダム化により、コーヒー摂取行動関連遺伝子多型と γ -GTP および GPT の間には、有意な負の関連が観察された($\beta=-7.30$ 、 $P<0.0001$ 、 $\beta=-1.21$ 、 $P<0.0001$)。コーヒー摂取は γ -GTP と GPT を下げる可能性が示唆された。非飲酒者のみで解析を行うと、コーヒー摂取量と GPT 値との間に関連を認め($\beta=-1.50$ 、 $P=0.016$)、 γ -GTP 値との関連は認められなかった($\beta=-1.09$ 、 $P=0.12$)。

(3) 病態の環境および遺伝要因の検討

①日本人集団における身体活動と ABCA1 遺伝子多型の血清 HDL-C 濃度への交互作用—本研究の GWAS により 7 個の HDL-C 関連 SNP が同定された。加えてリプリケーション解析により、ABCA1 遺伝子の SNP(rs1883025)を含む 6 個の HDL-C 関連 SNP がさらに同定された。これら 13 個の SNP を対象として身体活動との交互作用を解析した結果、男性において ABCA1 遺伝子の SNP(rs1883025)が統計学的に有意であった(P interaction = 0.0010 < ボンフェローニ補正 α 0.0019 [0.05/(SNP 数 13 \times 性 2)])。身体活動レベル毎の層別解析の結果、rs1883025 (C/T) の C アレルと HDL-C 濃度の正の関連が、身体活動レベルが低い群 ($\beta=0.008$) よりも中程度の群 ($\beta=0.032$) または高い群 ($\beta=0.034$) で明確に認められた。本研究の結果から、日本人男性において ABCA1 多型(rs1883025)の C アレル保有による HDL-C を高める効果が身体活動により増強される可能性が示唆された。

②肥満の生活習慣・社会・心理要因—肥満を惹起する生活習慣要因の探索では摂食速度に焦点を当て、男女別に解析したところ、男性では、摂食速度の遅い群(ふつう:基準)の腹囲肥満(内臓脂肪型)、および BMI 肥満(皮下脂肪型)のリスクは有意に低く、摂食速度の速い群で有意に高かった。また従来ではほとんど報告のない家族環境要因に焦点を当て、20 歳時からの体重増加との関連について男女別に検討した。男性では、20 歳時からの体重増加と家族環境要因に関連はみられなかった。女性では、婚姻状態が未婚で、20 歳時からの体重増加のリスクは有意に低く、良くない家族関係でリスクが有意に高いことを見出した。これらの社会要因と心理要因が遺伝要因とどのように肥満リスクと関連しているのか、今後検討したい。

③血中 HDL コレステロール値に対する喫煙・飲酒習慣と遺伝子多型の相互作用—環境要因では、喫煙(回帰係数、-5.147)、飲酒(7.748)、日常生活活動(0.994)、習慣的運動(1.676)、週に 3 回以上の卵摂取(0.853)、23 以上の BMI(-8.689)が統計学的に有意に($P < 0.05$)、HDL-C 値と関連していた。宿主要因では、CETP に関わる SNPs(rs3764261、回帰係数、4.432;rs247617、4.424;他)や APOA5(rs662799、2.855;他)をはじめ 77 SNPs が HDL-C 値と関連していた($P < 5 \times 10^{-8}$)。一方、喫煙・飲酒習慣と 247 SNPs との相互作用は認められなかった(喫煙:APOA5_APOA4、rs1263173、 $P = 0.00715$ 、他;飲酒:CETP、rs1800775、 $P = 0.00107$ 、他)。以上の結果より、喫煙・飲酒習慣をはじめとする環境要因と CETP 遺伝子多型をはじめとする宿主要因はそれぞれ、HDL-C 値と関連しているが、明らかな相互作用は認められないことが示された。

(4) 本研究で使用された食物摂取頻度調査票の再現性・妥当性の検討

FFQ の欠損値や DR の脱落者を除外した結果、妥当性の解析対象は、男性 177 名、女性 182 名、再現性は男性 160 名、女性 161 名になった。DR と FFQ1 のエネルギー調整済みスペアマン順位相関係数(SRC)は、エネルギーおよび 23 種の栄養素において、中央値 男性 0.33、女性 0.39 であった。これは FFQ 開発時の先行文献の妥当性指標(SRC 男性 0.33、女性 0.33)と比較して、遜色のない値であった。back translation validity は、SRC 中央値として男性 0.33、女性 0.39 であった。

FFQ から推定された食品群別重量は 20 群中、男女とも 15 群で、DR より低値であった。特に FFQ で推定された「女性のその他野菜群」、「男性のいも類、野菜類、肉類、魚類、油脂群」の中央値は、Z スコアが-1.1 未満で、大きく過小評価していた。FFQ と DR の相関係数は、個人内変動とエネルギーを調整した de-attenuated SRC において、男性で中央値 0.46、最低 0.21(いも類)、最高 0.83(パン類)、女性は 0.44、最低 0.22(海そう類)、最高 0.81(パン類)であった。FFQ1 と FFQ2 の SRC は、男性で中央値 0.70、レンジ 0.42(海そう類)~ 0.85 (アルコール飲料)、女性は 0.75、レンジ 0.48(菓子類)~ 0.99(パン類)で、良好な再現性が確認できた。総じて栄養素等摂取量、食品群別重量を推定する名古屋市立大学短縮版 FFQ は、全国をカバーする J-MICC 研究の対象者においても、良好な妥当性・再現性を保っていた。

- ① Nishiyama T, Nakatochi M, Goto A, Iwasaki M, Hachiya T, Shimizu A, Tanaka H, Takezaki T, Kuriki K, Kubo M, Wakai K, et al. Genome-wide association meta-analysis and Mendelian randomization analysis confirm ALDH2 influencing on sleep duration in the Japanese population. **Sleep** 2019 (in press) doi: 10.1093/sleep/zsz046(査読有).
- ② Hara M, Hachiya T, Sutoh Y, Matsuo K, Nishida Y, Shimano C, Tanaka K, Shimizu A, Kuriki K, Kubo M, Wakai K, et al. Genome-wide Association Study of Leisure-Time Exercise Behavior in Japanese Adults. **Med Sci Sports Exerc** 2018; 50: 2433-2441. doi: 10.1249/MSS.0000000000001712(査読有).
- ③ Shimano C, Hachiya T, Hara M, Nishida Y, Tanaka K, Sutoh Y, Shimizu A, Matsuo K, Kuriki K, Kubo M, Wakai K, et al. A genome-wide association study of coping behaviors suggests FBXO45 is associated with emotional expression. **Genes Brain Behav** 2018; 17: e12481. doi: 10.1111/gbb.12481(査読有).
- ④ Nakagawa-Senda H, Hachiya T, Shimizu A, Hosono S, Oze I, Watanabe M, Matsuo K, Kuriki K, Wakai K, Kubo M, Tanaka H, et al. A genome-wide association study in the Japanese population identifies the 12q24 locus for habitual coffee consumption: The J-MICC Study. **Sci Rep** 2018; 8: 1493. doi: 10.1038/s41598-018-19914-w(査読有).
- ⑤ Ishioka K, Masaoka H, Ito H, Oze I, Ito S, Matsuo K, et al. Association between ALDH2 and ADH1B polymorphisms, alcohol drinking and gastric cancer: a replication and mediation analysis. **Gastric Cancer** 2018; 21: 936-945. doi: 10.1007/s10120-018-0823-0(査読有).

[学会発表](計 3 件)

- ① 島ノ江千里、八谷剛史、原めぐみ、須藤洋一、西田裕一郎、清水厚志、田中恵太郎、J-MICC Study Group. 日本人のストレス対処行動に関する GWAS 解析: J-MICC Study. 第 29 回日本疫学会学術総会、2019 年
- ② 原めぐみ、八谷剛史、西田裕一郎、島ノ江千里、清水厚志、田中恵太郎 日本成人の余暇時間の運動に関する GWAS 研究: J-MICC Study. 第 28 回日本疫学会学術総会、2018 年
- ③ Nakagawa H, Ito H, Oze I, Matsuo K, J-MICC Study Group. A genome-wide association study in the Japanese population identifies 12q24.12-13 locus for habitual coffee consumption. 第 76 回日本疫学会学術総会、2017 年

[その他]

ホームページ 日本多施設共同コーホート研究: <http://www.jmicc.com/>

6. 研究組織

研究分担者

田中 英夫(TANAKA, Hideo)

愛知県がんセンター研究所・疫学・予防部・部長(研究分担者当時)、研究者番号:60470168

田中 恵太郎(TANAKA, Keitaro)

佐賀大学・医学部・教授、研究者番号:50217022

嶽崎 俊郎(TAKEZAKI, Toshiro)

鹿児島大学・歯学部医学系・教授、研究者番号:50227013

栗木 清典(KURIKI, Kiyonori)

静岡県立大学・食品栄養科学部・教授、研究者番号:20543705

清水 厚志(SHIMIZU, Atsushi)

岩手医科大学・いわて東北メディカル・メガバンク機構・特命教授、研究者番号:30327655

中川(千田) 弘子(NAKAGAWA-SENDA, Hiroko)

愛知県がんセンター研究所・疫学・予防部・主任研究員(研究分担者当時)、研究者番号:70738608

松尾 恵太郎(MATSUO, Keitaro)

愛知県がんセンター研究所・がん予防研究分野・分野長、研究者番号:80393122

今枝 奈保美(IMAEDA, Nahomi)

至学館大学・健康科学部・教授、研究者番号:80387662

後藤 千穂(GOTO, Chiho)

名古屋文理大学・健康生活学部・准教授、研究者番号:90367855

研究協力者のうち、平成 27-29 年度の連携研究者

久保 充明(KUBO, Michiaki)

国立研究開発法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・副センター長(連携研究者当時)

八谷 剛史(HACHIYA, Tsuyoshi)

岩手医科大学・いわて東北メディカル・メガバンク機構・准教授

※科研究費による研究は、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、研究者個人に帰属されます。