

令和元年6月7日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12717

研究課題名（和文）生活習慣・食生活と遺伝子多様性との関係の網羅的解析

研究課題名（英文）Genome wide association analysis of lifestyle and dining habit

研究代表者

下川 和郎（Shimokawa, Kazuro）

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師

研究者番号：10415185

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、ゲノムコホート研究の一環として、ゲノム情報とコホート情報を組み合わせることによりこれまで明確にすることができなかった仮説の検証や、原因となる遺伝子を発見することを目指した。

我々はコホート情報である塩分嗜好性に関する調査票情報とゲノムの多様性との間に関連がないかどうかを調査するゲノムワイド関連解析を行った。これにより塩分嗜好と関係があると考えられる遺伝子群の候補の発見に成功した。またこれら遺伝子群について既存の公開情報を利用して関連が導出された経緯の説明を試みた。さらに塩分嗜好性と検体情報から算出した推定塩分摂取量との間に因果関係が無いことをゲノム情報を用いた検定によって確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ゲノムコホート研究の一環として、ゲノム情報とコホート情報を組み合わせることによりこれまで明確にすることができなかった仮説の検証や、原因遺伝子を発見することを目指した。

我々はコホート情報である塩分嗜好性に関する調査票情報とゲノムの多様性との間に関連がないかどうかを調査し、塩分感受性候補遺伝子を調べた上で、塩分嗜好性と検体情報から算出した推定塩分摂取量との間に因果関係が無いことをゲノム情報を用いた検定によって確認した。

この事は、日頃から塩味の好きな人だけでなく、特に好きではない人であっても塩分摂取量に気をつけなければならない事を示している。

研究成果の概要（英文）：This research aimed to discover the verification of the hypothesis and the caused gene that was not able to be clarified up to now by combining the genome information with Cohort information as part of the Genomucohort research. We applied the genome wide association analysis that investigated whether to relate between the diversitys of investigation vote information and the genome that related to the salinity preference.

As a result, we succeeded in the discovery of the candidate of the gene cluster thought that were related to the salinity preference. Moreover, we tried the explanation of details about those gene groups to which the relation was derived, using existing public information. In addition, we confirmed that there was no causal relation between the presumption salinity intakes calculated from the salinity preference and specimen material information by authorization that used the genome information.

研究分野：ゲノム医療情報

キーワード：Bioinformatics ゲノムコホート GWAS food preference salinity intakes

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、ヒトの遺伝的背景と疾患との間の直接的な関係を探る方法としてゲノムワイド関連解析 (GWAS) が多数試みられている。この解析法を発展させゲノム以外の要因を取り入れ GxE (Genome と Environment) 相互作用として解析する方法も始まっている。人の健康については従来から疫学分野において主体要因と環境要因が健康と強い相関関係を持つというモデルが提唱されており、それらの研究から喫煙習慣など疾患と結びつく多数の要因が明らかになってきている。これらの研究は近年のゲノム解析の影響を受け、分子疫学研究として疾患との直接的な関係が研究され始めている。しかし疾患との直接的な関係だけでなく、様々な要因間の基礎的、網羅的な研究が進むことが全体としての重層的な成果を得る上で重要なステップであると考えられる。

睡眠、食事、運動、免疫、年齢、性、遺伝的背景などは疾患関連の主体要因として重要なものであるが、近年これらの要因とゲノムとの関係を調べるための機会が整ってきた。このためこれまであまり明確にされてこなかったゲノムなど主体要因間での様々な関係を明らかにし、遺伝的背景と疾患、生活習慣と疾患だけでなく遺伝的背景と生活習慣などの多角的な視点を与える研究が必要と考えられる。

### 2. 研究の目的

人の健康には主体要因と環境要因が密接に関連していると考えられる。特に私たち個々人が主体的に選択する食生活、生活習慣、運動などの行動様式と疾患との関係、あるいは遺伝的背景と疾患との関係については多数の研究があるが、行動様式と遺伝的背景とは暗黙的に独立した事象と考えられあまり研究対象とされていない。本研究課題は摂食傾向や生活習慣といった行動様式と、遺伝的背景との間に関連が存在するかについて、東北メディカル・メガバンク機構において収集される調査票とゲノム情報とを用いて網羅的な関連解析を行なうものである。そしてゲノムを含む主体要因間の複合作用、拮抗作用などの詳細な関係を調べることによりこれらの要因と疾患などの表現型との関係を明確にしていくためのパイロット研究を行なうことが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

本研究計画は、a) 栄養・生活習慣に関する疫学研究及び疾患関連ゲノムワイド解析研究の現状調査と、b) 東北メディカル・メガバンク機構の試料を用いた栄養・生活習慣に関するゲノムワイド解析研究、そして c) これらの知識を統合する研究の三つの段階から構成される。a) 疫学研究等現状調査では、アルツハイマーや認知機能など疾患や表現型と密接に関連する生活習慣や摂食傾向など本研究に応用できる具体的報告を整理する。b) ゲノムワイド解析研究では、調査票データから a) により候補を絞り QTL 解析などのゲノムワイド関連解析を行う。c) 知識統合の研究では、ゲノム、行動様式などの主体要因、疾患・表現型との相関関係を整理することにより、主体要因内部での複雑な交絡関係や複合作用の整理、疾患の分子疫学的説明を試みる。

#### (1) ゲノムワイド関連解析

我々は、宮城地域住民コホート参加者約 5 千人の中から近親者を除外し、食習慣の調査表に回答のあった参加者約 3500 人について調査票とゲノム情報との間の関連解析を行った。SNP タイピングには Illumina マイクロアレイ Express Exome を用いた。調査票データは QA データであるが、頻度情報であるため量的データとして扱い、年齢、性別に関する共変量を取り除いて QTL 解析を行った。SNP の QC 条件は、MAF > 0.01、HWE >  $1 \times 10^{-6}$ 、MIND > 0.1、GENO > 0.001 である。

#### (2) 因果関係の解析

(1) によって明らかになった感受性遺伝子多型は、塩分嗜好性に関する質問項目に対して何らかの Effect を持つと考えられる。また一方、血液、尿検査の結果を用いることで一日の塩分摂取量を見積もることができる。このためこれらのデータに基づいて、塩分嗜好性が実際の塩分摂取にどのように結びついているかについてメンデルランダム化手法を用いて因果関係の解析を行った。

### 4. 研究成果

最初にこの解析に用いた宮城地域住民コホート参加者約 5 千人の母集団に関する年齢分布と性別の統計情報を Fig.1 a,b に示す。

この母集団の年齢の平均値は 61.8 歳であった。日本人の年齢の平均値は 40 代であるため母集団の平均年齢は比較的高いことがわかる。また Fig.1b から母集団の男女比は男性 1 に対して女性はおよそ 2 であるが、日本人の男女比の年次統計がおよそ 95:100 であることから女性が多い構成となっている。

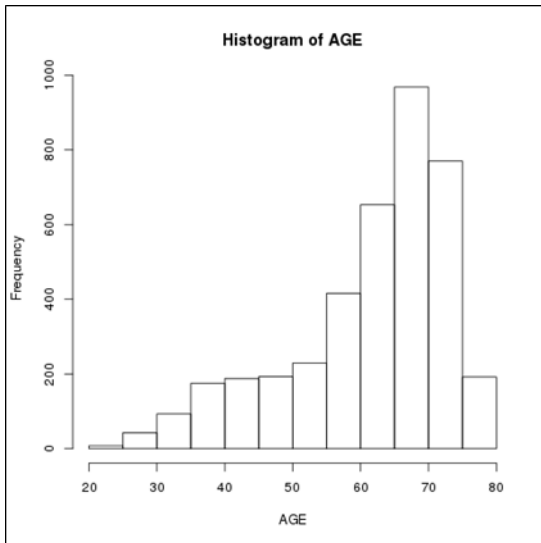


Fig.1a 母集団の年齢構成

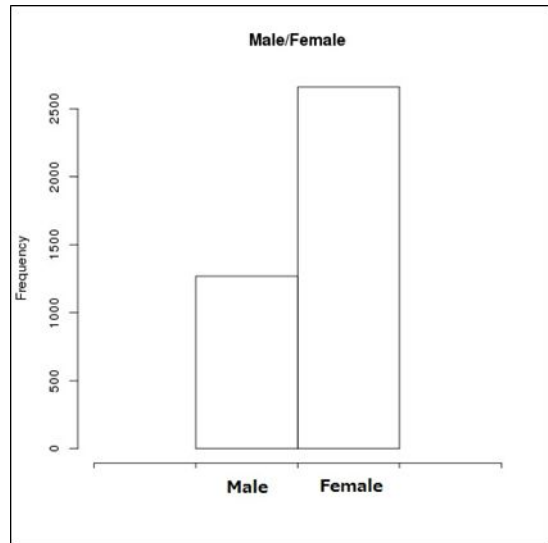


Fig.1b 母集団の性別構成

次に関連解析に関する結果を示す。解析の対象は、塩分嗜好性を示すと考えられる3つの調査票質問項目を利用した。この質問項目については、(1) ラーメン・うどん・そばの汁をどれくらい飲みますか？(回答項目：a. ほとんど飲まない b. 3分の1くらい飲む c. 半分くらい飲む d. 3分の2くらい飲む e. ほとんど全部飲む)、(2) 食卓で料理に、塩をふる習慣がありますか？(回答項目：a. ない b. まれにふる c. ときどきふる d. たいていふる e. いつもふる)、(3) 食卓で料理に、しょうゆをかける習慣がありますか？(回答項目：a. ない b. まれにかける c. ときどきかける d. たいていかける e. いつもかける)の3項目である。またそれぞれの質問項目に対して関連解析を行い、Manhattan-Plot を描いた(Fig. 2-4)。表中の赤線はP値が  $5.0 \times 10^{-8}$  の位置を、青線は  $1.0 \times 10^{-5}$  の位置を示している。前者はGWAS で有意と考えられる値、後者はこの線より上にあるSNPは弱い関連が示唆される値である。

Fig. 2 に示されるように、調査票質問項目(1)に対して13番染色体上に有意に高いと認める遺伝子座を見つけることができた。また弱い相関が示唆される10遺伝子座を認めることができた。また同様に調査票質問項目(2)について弱い相関を示す3遺伝子座を、調査票質問項目(3)については5遺伝子座を認めた。

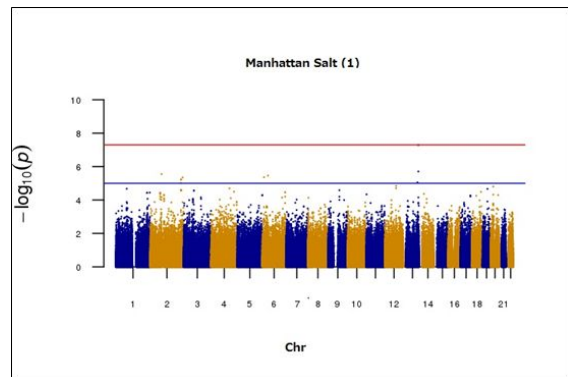


Fig.2 質問項目(1)に対応する Manhattan Plot

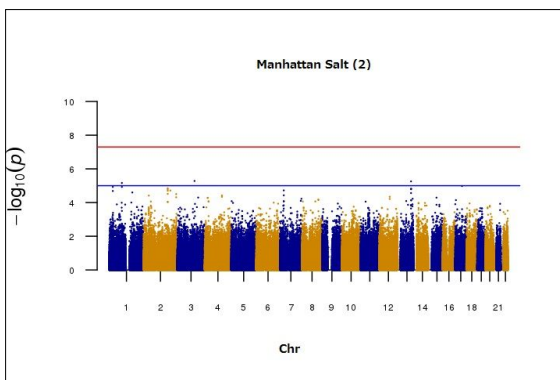


Fig.3 質問項目(2)に対応する Manhattan Plot

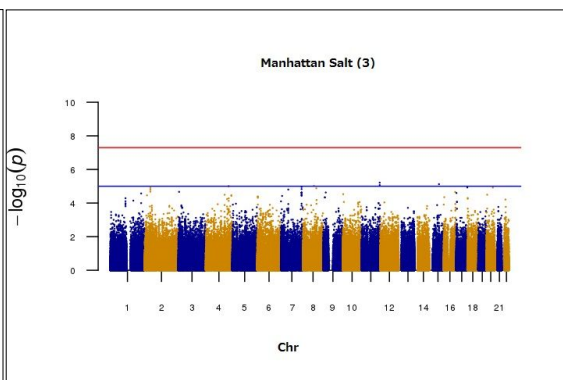


Fig.4 質問項目(3)に対応する Manhattan Plot

また、上記手法によって得られた塩分感受性遺伝子変異を用いて、メンデルランダム化手法を使い、塩分嗜好性と、検体情報から算出した推定塩分摂取量との間の因果関係について調査した。最初にメンデルランダム化手法が成立する条件を確認した結果を Fig.5 に示す。GWAS によって得られた上記変異は、塩分嗜好性との間に高い関連があり、また塩分嗜好性は塩分摂取との関連があった。一方、変異と塩分摂取との間には関連を見出せなかったため、メンデルランダム化が適用できると判断した。

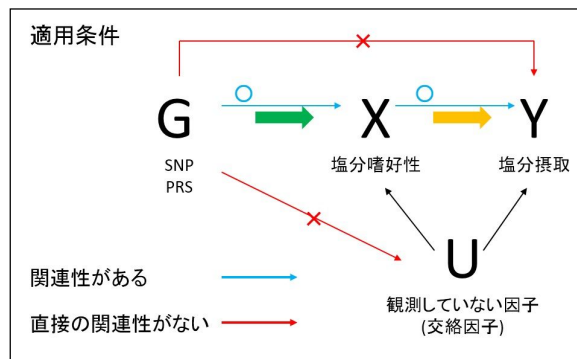


Fig.5 メンデルランダム化の適用条件

この検定の結果、塩分嗜好性と塩分摂取との間に関連はあるものの、因果関係は見出すことができなかった。このことは、塩分は様々な食品から摂取されるため、塩味を好む人が特に塩分摂取が多くなるという事はないという事を示している。また逆に言えば、特に塩分を好んで摂取していないからと言って塩分摂取を気にせず食生活を行うことの危険性も示していると言える。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

(1) Kazuro Shimokawa, Hiroshi Tanaka, “Whole Genome Association Study based on the Questionnaire Data for Examining the Relation among Genome, Food Preference and Environmental Factors. - Causal relation between Food Preference and their Intakes-”, AROB International Conference 2019. 2019

(2) Kazuro Shimokawa, Yuki Sato, Yuko Okamura-Oho, Akira Narita, Jun Yasuda, Hiroshi Tanaka, “Whole genome association study based on the questionnaire data to examine the relation among genome, food preference, environment and genetic factors”, SLLS International Conference 2018. 2018

(3) 下川和郎, “食と健康に関わる大規模集団研究”, JASIS2018 2018 (招待講演)

## 6 . 研究組織

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：田中 博

ローマ字氏名：(Hiroshi, Tanaka)

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、研究者個人に帰属されます。