

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14920

研究課題名(和文)大規模遺伝子解析データの活用による食品成分の効果の個人差に関する包括的検討

研究課題名(英文)Comprehensive study on individual genetic variability in dietary effects using genome-wide association studies

研究代表者

加藤 久典(Kato, Hisanori)

東京大学・総括プロジェクト機構・特任教授

研究者番号：40211164

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文): 個別化疾病予防のため、食品の効能に対する個人差をゲノムレベルで解明することが重要であるが、日本人集団を対象とする研究は乏しかった。本研究は食品因子と一塩基多型(SNPs)の関連の解明を目的とし、大規模日本人SNPsデータベースと食品摂取に関するアンケート調査を用いてゲノムワイド関連解析を実施した。

着目した4つの食習慣に有意に関連するSNPsを同定し、インターネットによるゲノムコホート研究が有用であることを示した。特に、遺伝型によって魚の摂取頻度が変化することを初めて明らかにした。さらに、ヨーロッパ系集団と異なるSNPが日本人集団では食習慣に影響することを示した。

研究成果の概要(英文): For the prevention of diseases through personalized nutrition, it is necessary to elucidate the genetic background of individual variability in the effects of foods. Nevertheless, large-scale studies conducted in the Japanese population are limited. To reveal the association between SNPs and food factors, we performed genome-wide association studies (GWAS) on dietary habits using the large-scale SNP database of the Japanese population and an internet-based questionnaire survey. We identified SNPs significantly associated with four selected dietary habits, demonstrating the effectiveness of the internet-based genomic cohort studies. We provide the first evidence that fish intake frequency had a significant interaction with genotypes. Also, we found that in Japanese population the SNP different from European population affects dietary habits.

研究分野：食品科学

キーワード：ゲノム 遺伝子多型 ゲノムワイド関連解析 コーヒー 魚食 アレルギー 食習慣

1. 研究開始当初の背景

食品や食習慣による疾病予防の重要性は近年ますます高まっており、食品の効能やいわゆる「健康食品」に対し社会的に注目が集まっている。こうした社会的ニーズを背景に研究や法整備が行われた結果、現在多種多様な機能性食品が利用できるようになっている。一方、それらの食品の効果は個人によって著しく異なる場合があるにもかかわらず、対応は進んでいない。食品の効能に対する個人差をゲノムレベルで解明することは、各個人が食品の無駄な摂取を避け、食品の効果を最大限に利用することで、疾病を予防し健康社会を実現するために必須である。

近年疫学研究を基盤とした大規模な分子疫学コホート研究が多数行われ、生活習慣などの環境因子とゲノム情報の関係を解明する研究が進められている。最近ではヒトゲノム上の一塩基多型 (SNPs) を大規模に解析できる、ゲノムワイド関連解析 (GWAS; genome-wide association study) が容易になり、様々な疾患と SNPs との関連が解明されている。さらに現在、一般消費者向けの遺伝子解析サービス (パーソナルゲノムサービス) が急速に普及し、個人が自身の遺伝子多型の情報を持つ時代になりつつあることから、ゲノム情報の社会活用に対する関心が高まっており、ゲノム情報を利用した個別化疾病予防は活用例の一つとして期待が大きい。一方、個別化疾病予防においては、食品因子や食習慣も重要な影響を与えるため、食品の効能や食習慣と SNPs の関連も同時に解明することが必要である。

以上の背景から、食品因子と SNP の関連の解明は急務である。しかし、これまで多価不飽和脂肪酸の摂取と血中 HDL コレステロール値に関連する SNPs (Jang et al., 2014) や、タンパク質摂取量と体重減少の個人差に関連する SNPs (Ankarfeldt et al., 2014) などの例が報告されていたものの、依然として研究は少なかった。特に SNPs は地域集団によって頻度や影響が異なることから、我が国での個別化疾病予防の推進には、先行研究が少ない日本人集団を対象とした GWAS 研究が不可欠である。また、日本人集団における食品因子と SNP の関連性を明らかにすることは、それぞれの食品について日本人における効果が期待できる集団とできない集団を明確にすることで、食品企業による機能性食品のより正確な情報提供が可能になるため、食の効果的な摂取や、安全性の確保など食品産業の振興にも貢献することが期待できる。

2. 研究の目的

本研究は、日本人集団における食品因子と SNP の関連を明らかにし、パーソナルゲノム

の活用により食品の健康効果を個人に合わせて最適化する方法を提供するための基盤を整備することを目的とした。

日本人集団における新規 GWAS 研究では、十分な被験者数の確保のために膨大なコストがかかる点がハードルとなっていた。本研究では、研究代表者と共同研究実績のある株式会社ジーンクエストが確立した、1万人を超える日本人集団の SNPs データベース (約 30万 SNPs) を活用し、同集団に対し新たに大規模な Web アンケートを実施することで、被験者収集コストや解析コストを抑えて様々な研究成果を創出する「ゲノムデータシェアリング」の実証実験を行うことを合わせて目的とした。

ゲノム情報を取得した日本在住の被験者集団に対し、食品摂取に関するアンケート調査を行い、以下の要因によって着目した4つの形質「コーヒーの摂取頻度」「魚の摂取頻度」「エビアレルギーの有無」「カニアレルギーの有無」それぞれに対する GWAS を実施した。

(1) コーヒーの摂取頻度

コーヒーの摂取に関連する SNP については、欧米地域の集団を対象とした研究は比較的進展しており、既に GWAS によって関連 SNPs が同定され、コーヒーによる健康増進メカニズムの解明への寄与が期待されている。しかし、日本人集団を対象とした大規模ゲノム解析の研究報告は存在していなかった。地域が異なる集団ごとに特徴的な SNPs が多く存在することが知られており、コーヒーの摂取についても日本人やアジア系地域集団に特有の SNP が寄与することが予想されたため、日本人集団におけるコーヒーの摂取頻度に関連する SNPs の同定を目的とした。

(2) 魚の摂取頻度

日本は世界でも有数の魚消費国であり、魚の摂取は日本文化に深く結びついた食習慣であるが、これまでに魚の摂取頻度に関する日本人集団を対象とした GWAS は実施されていなかった。よって魚の摂取頻度に影響を与える SNP の同定と、その特徴を明らかにすることを目的とした。

(3) エビアレルギーおよびカニアレルギーの有無

食物アレルギーは、食物を摂取した後に抗原特異的な免疫反応により引き起こされる疾患であり、先進国を中心に患者が増加している。診断では食物アレルゲンに特異的な免疫グロブリン E 抗体の検出が主に用いられているが、一般的に食物摂取後しか診断できず、また侵襲性の伴う血液検査や皮膚検査が必要であるという問題があった。近年、ヨーロッパ系集団で多く発症するピーナッツアレルギーについて、GWAS により関連 SNPs および関連遺伝子の解析が進められており、

負担の少ないアレルギー診断への応用が期待されている。一方で、日本人を中心に、アジア系集団に多く見られるエビアレルギーやカニアレルギーの研究例は乏しかった。そこで日本人集団におけるエビアレルギーおよびカニアレルギーに関連するSNPsの同定を目的とした。

3. 研究の方法

インターネット経由で募集した日本在住の健康な男女約1万2千人(被験者)の唾液試料を郵送キットにより回収し、ゲノムDNAを抽出、SNPアレイ(Illumina Human Core+チップ)によるゲノムワイド遺伝子型タイピング(約30万SNPs)を実施した。同時に、被験者に対しWebアンケートを実施し、「性別」「年齢」「居住地域」「コーヒーの摂取頻度」「魚の摂取頻度」「エビアレルギーの有無」「カニアレルギーの有無」「飲酒量」「飲酒頻度」の各データを収集した。なお被験者からは、事前にデータ研究利用に関する包括同意を書面により取得した上で、本研究に際してインターネットを介してオプトアウト同意を取得している。

解析対象とする形質ごとに、対象者を居住地域別に Discovery(東日本)と Replication(西日本)の2グループ(コーヒーの摂取頻度・エビアレルギーの有無・カニアレルギーの有無) または地域別8グループ(魚の摂取頻度)に分け、pLINKを用いて各グループのGWAS及びメタ解析を行い、形質との関連性がゲノムワイドな有意水準(p 値 $<5.0 \times 10^{-8}$)を満たすSNPを同定した。

形質「コーヒーの摂取頻度」および「魚の摂取頻度」については、同定されたSNPsに対し、飲酒量または飲酒頻度を共変量に加えた関連解析と、性別または年齢による層別化解析を実施した。

4. 研究成果

日本在住の被験者集団から収集したゲノム情報と、食品摂取に関するアンケート調査結果を用いて、着目した4つの形質「コーヒーの摂取頻度」「魚の摂取頻度」「エビアレルギーの有無」「カニアレルギーの有無」に対しGWASを実施した結果、それぞれの形質に関連するSNPsを同定し、ゲノムと食品機能性との関連について新しい知見を得た。本成果から、食品因子と関連するSNPの同定に、インターネットによるゲノムコホート研究が有用であることが示された。また、同定されたSNPにはヨーロッパ系集団には存在しないものが含まれており、日本人・アジア系集団を研究対象とすることの意義が確かめられた。さらに、同一のSNPによる異なる食習慣への影響が明らかになったことから、本SNPの判別が生活習慣の改善指導に有用である可能性が示唆された。

(1) コーヒーの摂取頻度に関連するSNPsの同定

GWASの結果、有意水準を満たすSNPを少なくとも2か所同定した(図1、図2)。そのうちrs4410790は、既にカフェイン代謝やコーヒー摂取量との関連が報告されている遺伝子aryl-hydrocarbon receptor(AhR)の近傍に存在するSNPであり、アジア系以外の地域集団でも観察されている。一方、ヨーロッパ系集団における先行研究では報告されていない関連SNPとして、新たにrs11066015を同定した。本SNPはacyl-CoA dehydrogenase family member 10(ACAD10)の近傍に存在し、アジア系集団に特有であることが知られている。ACAD10遺伝子は脂肪酸代謝に関連しており、日本人のコーヒー摂取による脂質代謝改善作用に関与する可能性が示唆された。

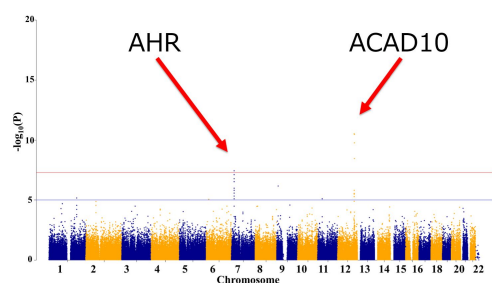


図1. コーヒー摂取量に関するGWASのManhattan Plot

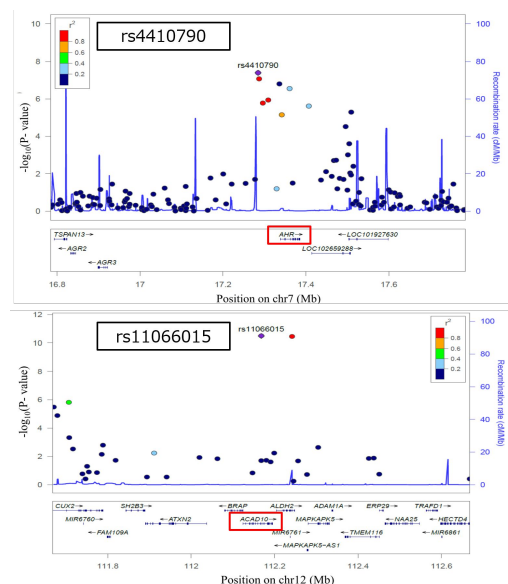


図2. 領域を絞ったSNPの位置関係(LocusZoom)
縦軸: p-value(-log), 横軸: 位置(Mb), plotの色: 連鎖の度合い

rs11066015が存在する12q24.12領域は連鎖不均衡が強く、rs11066015はアルコール代謝に関連するALDH2遺伝子と強く連鎖しているが、感度分析の結果、飲酒量または飲酒頻度による調整ではrs11066015の効果は変わらなかったことから、rs11066015は独立にコーヒー摂取量に関連することが示された。さらに層別分析の結果、SNP rs11066015が女性より男性で強い効果を持つことが判明した。以

上のことから、コーヒーの摂取頻度に対する SNP の寄与には男女差があり、遺伝子情報に基づく生活習慣指導を行う際には性別を考慮すべき場合があることが示唆された。

(2) 魚の摂取頻度に関連する SNPs の同定
GWAS の結果、有意水準を満たす SNP として rs11066015 を同定した。先に述べたように、rs11066015 はアルコール代謝に関連する ALDH2 遺伝子と強く連鎖している。感度分析の結果、飲酒量または飲酒頻度による調整を行うと、魚の摂取頻度と rs11066015 の関連は有意水準に達しなかった。また層別分析の結果、rs11066015 の効果は、女性より男性で、低年齢群より高年齢群でより強い傾向が見られた。以上の結果から、rs11066015 がアルコール嗜好性を介して魚の摂取頻度に影響することが示唆された。本研究成果は、遺伝型によって魚の摂取頻度が変化することを初めて明らかにするものである。

(3) エビアレルギーおよびカニアレルギーの有無に関連する SNPs の同定
GWAS の結果、エビアレルギーに対しては、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) の産物であるヒト白血球抗原 (HLA) をコードする抗原認識遺伝子 HLA-DOB、T 細胞抑制作用を持つ BTNL2 の各領域にある SNP を同定した。また、カニアレルギーに対しても有意水準を満たす SNP を同定したが、近傍の遺伝子 (C6orf10) は機能未知であった。以上の結果から、エビアレルギーとカニアレルギーでは遺伝的背景が異なる可能性が示唆された。

(4) 成果創出の基盤となる追加アンケートの実施
本研究で実施した手法は様々な食分野に応用可能であると考えられたため、より詳細な食習慣および栄養補助食品に関する追加アンケートを実施した。成果は今後、食品因子や食品機能性とゲノムの関連性について、発展的研究を実施するための基盤となることが期待できる。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

五十嵐麻希、野川駿、川船かおる、八谷剛史、高橋祥子、斉藤憲司、賈慧娟、加藤久典
2018 年 6 月 2 日
第 3 回食欲・食嗜好の分子基盤研究会
12q24.12 領域の遺伝子多型は魚の摂取頻度に影響する

賈慧娟、野川駿、高橋祥子、斉藤憲司、加

藤久典

2018 年 5 月 13 日

第 72 回日本栄養・食糧学会大会

エビ・カニアレルギーに関する日本人のゲノムワイド関連解析

斉藤憲司、浅野真也、賈慧娟、高橋祥子、加藤久典

2017 年 5 月 20 日

第 71 回日本栄養・食糧学会大会

日本人集団を対象としたコーヒー摂取量に関するゲノムワイド関連解析：インターネットコホート研究

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 久典 (KATO, Hisanori)

東京大学・総括プロジェクト機構・特任教授

研究者番号：40211164

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()