

令和 2 年 10 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K18442

研究課題名(和文)メガバンクデータを活用した発癌に関与する苦味受容体と解毒酵素の遺伝子多型解析

研究課題名(英文) Cancer risk assessment study on gene polymorphism of bitter taste receptor TAS2R38 and glutathione-S-transferase by analyzing ToMMo data

研究代表者

駒井 三千夫 (KOMAI, Michio)

東北大学・農学研究科・名誉教授

研究者番号：80143022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)の登録者約2000人規模のデータを利用して、苦味受容体の遺伝子多型と、食物や飲料の嗜好性のアンケート調査データに記載された食習慣との関連性について解析した。その結果、まず全被験者中で0.78%の頻度で苦味受容体TAS2R38のminor allele保有者がいることがわかった。また、この遺伝子のmajor alleleであるAVI/AVI, AVI/PAV, PAV/PAV型の違いによる、BMIや植物・飲料の摂取頻度、等の指標について解析したところ、三つの遺伝子型の被験者でBMIは全く関連性がなかったが、お酒の嗜好性で有意に異なる結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブロッコリー等のアブラナ科植物の摂取量が少ない被験者集団で各種の発癌率が高いという多くのヒト疫学データが、この研究のヒントになっている。アブラナ科植物には、イソチオシアネート類等の解毒に有利に働く代謝物が含まれている。発想の一つは、アブラナ科植物に含まれる「イソチオシアネート類」の苦味を強く感じすぎる集団があって摂取量が少なくなっている可能性があり、もう一つはアブラナ科植物の成分を代謝する酵素の遺伝子多型による違いが摂取量を規定している可能性がある。これらの機構の一部を解明できたため、生活習慣病や癌等の疾病防御の栄養指導ができる社会的意義も大きい。現在、の解毒酵素の解析を継続中である。

研究成果の概要(英文)：Type 2 taste receptor (TAS2R) genes encode bitter-taste receptors, and it has been said that TAS2R38 can detect bitter substances in cruciferous vegetables and then suppress their intake by controlling gustatory or digestive response. The major haplotypes in TAS2R38 involve three non-synonymous, closely linked SNPs (single nucleotide polymorphisms), leading to three amino acid substitutions (A49P, V262A and I296V) and resulting in a PAV or AVI allele, and the allele frequency of PAV/AVI was 0.57/0.43 in this study. Moreover, we identified 5 haplotypes with minor alleles, and these subjects were totally 16 out of 2047 Japanese ToMMo subjects. From the questionnaire analyses of BMI (body mass index), the vegetables and drinking frequency in the three major TAS2R38 genotypes (AVI/AVI, AVI/PAV and PAV/PAV), there was no correlation in BMI at all, however, a significant difference in alcohol intake frequency was observed among the genotype groups, by the Contingency Table analysis.

研究分野：食品科学・栄養学

キーワード：苦味受容体TAS2R38 解毒酵素X, Y ヒト遺伝子多型 発がんリスク研究 メガバンクデータ 食習慣調査

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。

1. 研究開始当初の背景

我が国は高齢社会になり、国の方針としては高額な薬を使う治療の社会を変えて、病気にならないような食べ方を進めて健やかに老いる社会を作る方向性が示された。この観点から当研究も発案された。すなわち、ブロッコリー等のアブラナ科植物の摂取量が少ない被験者集団で各種の発癌率が高いという多数のヒト疫学データがヒントになっている。アブラナ科植物には、イソチオシアネート類やトリプトファン代謝物等の解毒には有利に働く代謝物が含まれている。発想の一つは、アブラナ科植物に含まれる「イソチオシアネート類」の苦味を強く感じすぎる集団(遺伝子多型による個人差)があって摂取量が少なくなっている可能性があり、もう一つは、アブラナ科植物の成分(イソチオシアネート類及びトリプトファン代謝物)を代謝する肝臓における酵素の遺伝子多型による違いが、摂取量を規定している可能性がある。生活習慣病や癌等の病気にかかる背景には代謝酵素や解毒酵素の遺伝子多型が関わっているのではないかという発想から、この研究では食物の内容と癌発症の関連性のメカニズムについて探ろうとした。

苦味受容体の1つ TAS2R38 と解毒酵素(X1 と Y1 と仮称する = 論文投稿中のため非公開)には、それぞれ一塩基多型と欠失の機能的変異が知られているが、我々は各変異の特定の組み合わせが癌リスクと強い相関があることを発見した。すなわち、東北大学病院消化器外科との共同研究で消化器癌患者では、苦味受容体 TAS2R38 の遺伝子多型のうちの「AVI/AVI」型が健常人と比べて多い事を示し(*J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2017)、さらに肝臓解毒酵素の遺伝子多型においても TAS2R38 との組み合わせにより、発癌リスクが極めて高くなっている組合せがあることを初めて示した(投稿準備中)。しかし、この研究は79人の癌患者と186人の健常人を用いたパイロット研究であったため、より確かなデータとするために、今回の2000人規模で解析できる東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)のデータを利用させていただくこととなった。

2. 研究の目的

苦味成分を有するアブラナ科植物の摂取量が少ない集団では、発癌リスクが高いことが長年にわたる欧米の疫学的研究で解明されてきた。この理由としては、アブラナ科植物に含まれる「イソチオシアネート類」の苦味を強く感じすぎる集団(遺伝子多型による個人差)で摂取量が少なくなっている可能性があり、もう一つは、アブラナ科植物の成分(イソチオシアネート類、トリプトファン代謝物)を代謝する肝臓における酵素の遺伝子多型による代謝の違いが、摂取量を規定している可能性がある。解毒酵素 X1 と Y1 の欠失は、これまで実験的に解析されてきたが変異部位が同定されており、ToMMo のデータから解析が可能である。本研究の目的は多数の被験者に基づいた複合遺伝子型の解析によって、新しい癌リスク評価法を確立することである。この目的で、2000人程度の大規模のデータベースを用いて、遺伝子解析と食嗜好のアンケート調査も行った。

3. 研究の方法

TAS2R と食生活等のアンケート調査については、欧米人を対象とした先行研究が多く、日本人を対象としたデータは少ない。そのため、本研究では ToMMo のリファレンスパネルより約2000人の被験者データを利用して、食生活習慣アンケートと TAS2R の一塩基多型(SNP)データを抽出した。すなわち、ToMMo データベースを利用して TAS2R38 の SNP と解毒酵素 X と Y の欠失部位を特定し、登録者のアレル頻度と遺伝子型頻度の解析を行った。解毒酵素 X と Y の欠失はこれまで、ヌル型と非ヌル型の遺伝子型の2型に分類されてきたが、ToMMo データベースを利用することで、ヘテロの遺伝子型の同定が初めて可能となった。また、アンケート調査項目の中で発癌リスクと関係する可能性のある野菜類や嗜好品類の摂取頻度や摂取量を調査することが出来たので、遺伝子型との相関分析が可能となった。これにより臨床 BMI や喫煙、飲酒等の生活習慣や苦味に関係する食物や飲料の嗜好などと、特定の苦味受容体 TAS2Rs における遺伝子多型データとの間で相関の有無や有意性について解析した。

ヒトの遺伝子データの取り扱いとなったため、ヘルシンキ条約のガイドラインに沿って実施し、東北大学大学院歯学研究科研究倫理委員会の承認を得て行った(受付番号:2014-1-248)。被験者は、東北大学メディカル・メガバンク機構のコホート研究の参加に同意した被験者2047人を対象とした。

統計検定は、SAS Enterprise Guide 7.1 を用いて行い、TAS2R38 の遺伝子多型の三つの型(AVI/AVI, AVI/PAV, PAV/PAV)の違いによって有意な差があるか否かについて、分割表分析等を中心に解析した。

アンケート調査項目は、臨床 BMI (clinical Body Mass Index)、喫煙習慣と飲酒習慣、嗜好飲料、野菜消費量について集計して、苦味受容体 TAS2R38 の遺伝子多型との関連性について解析を行った。

4. 研究成果

1) 苦味受容体 TAS2R の解析

本研究の解析によって、遺伝子多型ごとではメジャーアレルの組み合わせである、AVI/AVI、AVI/PAV、PAV/PAV の頻度は、それぞれ18%、47%、34%であり、推定される遺伝子頻度と実際

に調べた遺伝子頻度はほぼ一致した (Hardy-Weinberg equilibrium)。一方、マイナーアレル被検者は4パターン見つかり、2047人のうちの16人に minor allele があることがわかった (0.8%、表1、表2)。これが今回の2千人規模の調査で新しい知見となった。この minor allele 保持者の割合は日本人で初めてのデータとなるため、投稿論文にて近々公開したい。上記三つのハプロタイプの組合せ中にマイナーアレルを保持している人の割合 (0.8% = 16/2047) は、文献で報告されているアフリカ人 (28.1%) や白人 (10.2%) の頻度よりも低い値となり (Risso DS, et al., 2016年)、中央アジア人の頻度 (0.4%) と近い頻度であった。現在、具体的な置換アミノ酸を記載した論文を間もなく投稿予定となっているため、論文採択後に公開する予定である。

表1. The genotype frequency distributions of *TAS2R38*

TAS2R38	%	Count
AVI_AVI	18.32	375
AVI_PAV	46.95	961
PAV_PAV	33.95	695
AVI_XXX	0.49	10
AVI_XXX	0.10	2
XXX_PAV	0.10	2
AVI_XXX	0.05	1
AVI_XXX	0.05	1
合計	100	2047

(表中のXXXは、投稿中のため採択後に情報公開の予定。
Xは、不特定のアミノ酸の略号。)

表2. The genotype frequency distributions of *TAS2R46*

TAS2R46	%	Count
_	5.32	109
*_W	35.22	721
W_W	59.45	1217
	100	2047

次に、minor allele を持った少数被験者を除いて、*TAS2R38* の三つの遺伝子型 AVI/AVI, AVI/PAV, PAV/PAV の違いと臨床 BMI の関連性の解析結果については、米国やイタリアでの報告で *TAS2R38* の AVI/AVI 被検者の BMI 値が高いとの報告があるが、今回の結果からは、3タイプのどの多型と群間で比較しても有意な差は全く認められなかった (図1の左、右)。75人しか用

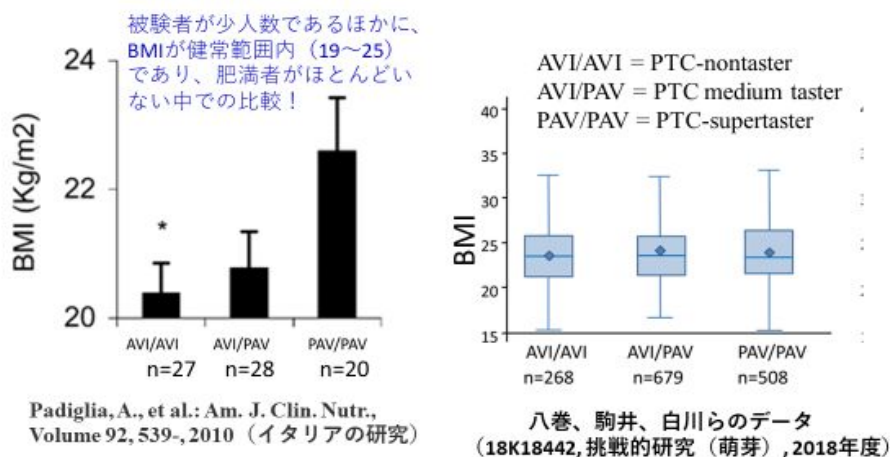


図1 : PTC-nontasterが有意に低いBMIであると報告されたが、信頼性が乏しい。
(左、右) 当研究で東北メディカルメガバンク機構の多人数のデータを解析した結果、苦味受容体 *TAS2R38* の遺伝子多型と BMI (体格指数) との関連性はない。
⇒ 当研究から、ヒト苦味受容体 *TAS2R38* の遺伝子多型と肥満の関係はないものと推察された。

いていないイタリアのデータでは、BMI が PAV/PAV 型が 20.3 なのに対して AVI/AVI 型で 22.8 という差であったが、統計的な数値の差があったとはいえ肥満のカテゴリーにはない健常範囲内の値であるため、遺伝子多型の違いが肥満に関係しているとは言えない。むしろ 1868 人を用い

た本研究の方のデータの信頼性が高いと判断された。

TAS2R38 の三つの遺伝子型 AVI/AVI, AVI/PAV, PAV/PAV の違いによる嗜好飲料の摂取頻度、アブラナ科植物の摂取頻度、喫煙の有無、等の指標について解析した。その結果、喫煙習慣、アルコール摂取頻度、お茶・紅茶・コーヒー等の嗜好飲料摂取頻度、アブラナ科植物の摂取頻度のいずれの項目においても男女間に大きな差が認められたが、遺伝子型の違いによる差が認められたのは、アルコール摂取頻度のみであった(表3)。しかし、分割表で $p=0.01$ という危険率であったものの明確な違いとは言えなかった。なお、TAS2R46 での解析では遺伝子型によるアルコール摂取頻度の違いは認められなかった。それともう一つは、コマツナの摂取頻度に有意性の基準に近い差が見られたが、男女を一緒にまとめた集計のために違いが相殺されている可能性があった。従って、現在男女ごとの集団に分けて改めてそれぞれの集計を行っているところである。スーパーコンピューターによって解析されたデータ収集のため ToMMo 内において集計する必要があり、解析にもう少し時間がかかる状況にある。

男女全体の集計では、アルコールの摂取頻度のみ AVI/AVI ホモ遺伝子型において飲酒頻度が高くなるようなデータが観察された。このことは、欧米の論文において既に指摘されていることである。2千人規模の ToMMo リファレンスパネルで男女毎の解析を行うことによって、さらに遺伝子型の違いの判定を明確にさせることが出来るものと考えている。

表 3. Alcohol drinking frequency in different TAS2R38 genotypes

Alcohol frequency	AVI/AVI		AVI/PAV		PAV/PAV		Total
	n	%	n	%	n	%	
Once to three times a month (Seldom)	29	16.5	82	18.3	72	23.5	183
Once to twice a week (Low)	28	15.9	58	12.9	44	14.3	130
Three to four times a week (Middle 1)	16	9.1	70	15.6	21	6.8	107
Five to six times a week (Middle 2)	27	15.3	72	16.0	42	13.7	141
Every day (High)	76	43.2	167	37.2	128	41.7	371
Total	176	100	449	100	307	100	932

Contingency Table analysis, at $p=0.010$ ($\chi^2=19.92411064$)

他の項目においては、PAV/PAV 被験者が他の被験者と比較して癌になりにくいことを示した我々の先行研究や、緑茶消費量の研究、Carai らの研究やその他の研究の文献を総合して考えると、TAS2R38 の PAV/PAV 被験者は、抗がん作用や生活習慣病予防効果がある緑茶の摂取量が多いのでこれらの病気にかかりにくいことが示唆された。男女ごとにまとめ直した成果で違いが明らかになれば、近々投稿論文にて公開する予定である。

アブラナ科植物の野菜の消費量については、先行研究で述べられているアブラナ科野菜について苦味受容体の遺伝子多型ごとによる違いがあるとされていたが、本研究ではどの野菜においてもほとんど違いは認められなかった。しかし、前述のようにコマツナでは、遺伝子型間で違いがある可能性があったため、さらに男女ごとの解析を試みている。

2) 解毒酵素 X1 と Y1 (仮称) の遺伝子多型の解析

本研究によって、アブラナ科植物の摂取頻度は冒頭部の苦味感受性だけによって規定されている訳ではないことが示唆されたので、現在は の解毒酵素 X1 と Y1 の遺伝子多型について重点的に解析し始めており、コロナ禍で訪問が制限されていた ToMMo において、今年度も共同研究を継続契約してデータ集計と解析を再開している状況にある。主として嗜好飲料の摂取頻度、アルコール摂取頻度、アブラナ科植物の摂取頻度のアンケート調査結果と、解毒酵素の遺伝子多型の関連性に焦点を当てて継続して解析を続けているところである。解毒酵素 X1 と Y1 の遺伝子頻度についてまとめたので、表4にまとめた。遺伝子データの公開のため、未投稿である今のところ仮称にせざるを得ないことをご了解いただきたい。論文が出版され次第公開する予定である。

冒頭部「1. 研究開始当初の背景」の 苦味受容体 TAS2Rs と 解毒酵素 X1 と Y1 の組合せをまとめることが、当研究課題の最終到達点である。もう少し時間がかかるが、総合的に解析した成果を近々報告して公開したい。最終的には、アブラナ科植物の摂取による各種疾病の抑制効果に関して、この因果関係・メカニズムが分かった暁には、各個人にとって相応しい食物の食べ方が提案できるのではないかと考えている。すなわち、個人毎に異なるオーダーメイド栄養指導を行うことによって、個人個人の遺伝的背景に適った良い食べ方を提案してい

くことで健康長寿社会を作っていくことに貢献したい。

表 4 . 解毒酵素 X1 と Y1 の遺伝子多型の頻度

遺伝子型	頻度 %	人数 Count	理論値 EV
X1-/-	51.0	1045	1043.5
X1+/-	40.7	833	836.1
X1+/+	8.3	169	167.5
合計	100.0	2047	2047.0
	%	Count	EV
Y1-/-	45.2	925	920.5
Y1+/-	43.8	896	905.1
Y1+/+	11.1	227	222.5
合計	100.0	2048	2048.0

EV, expected value in Hardy-Weinberg equilibrium

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 八巻美智子、三森隆弘、小野彰、鈴木洋一、長崎正朗、山本雅之、佐藤しづ子、庄司憲明、齋藤弘貴、磯野邦夫、後藤知子、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 東北メディカル・メガバンクのリファレンスパネルを利用した苦味受容体の個人差と味嗜好性との関連
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会（さいたま市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Komai M.
2. 発表標題 Genotyping Analysis of Bitter-Taste Receptor Genes TAS2R38 and TAS2R46 in Japanese Patients with Gastrointestinal Cancers
3. 学会等名 The 17th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception (ISMNTOP 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamaki M, Saito H, Isono K, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Goto T, Shirakawa H, Komai M.
2. 発表標題 Genetic polymorphism of human bitter taste receptors in the defense system against cancers
3. 学会等名 Asia-Pacific Nutrigenomics and Nutrigenetics Organization, Biennial Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八巻美智子、齋藤弘貴、磯野邦夫、後藤知子、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 アブラナ科野菜の苦味感受性の個人差と苦味受容体TAS2Rの遺伝子多型に関する研究
3. 学会等名 日本味と匂学会第53回大会（高知市）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八巻美智子、齋藤弘貴、三森隆弘、小野彰、鈴木洋一、長崎正朗、鈴木吉也、佐藤しづ子、庄司憲明、磯野邦夫、後藤知子、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 東北メディカル・メガバンクのリファレンスパネルを利用した苦味受容体の遺伝子多型とアルコール飲料嗜好性の解析
3. 学会等名 日本味と匂学会第54回大会（オンライン開催）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	白川 仁 (SHIRAKAWA Hitoshi) (40206280)	東北大学・農学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	八巻 美智子 (YAMAKI Michiko) (50382677)	東北生活文化大学・家政学部・講師 (31306)	