

令和 4 年 5 月 11 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10660

研究課題名(和文) 栄養素摂取量および食事嗜好性と遺伝要因：ゲノムワイド関連解析による検討

研究課題名(英文) Nutrient intake, dietary preference and genetic factor: Genome-wide association study

研究代表者

田村 高志 (Tamura, Takashi)

名古屋大学・医学系研究科・講師

研究者番号：70736248

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)：本研究は、ゲノムワイド関連解析によって日本人の栄養素摂取量および食事嗜好性と関連する遺伝要因を探索することを目的とした。分析対象者は日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study: Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study)の参加者で、ゲノムデータ(タイピング済の約60万個の一塩基多型データ)を有する35-69歳の男女およそ14,500名とした。本研究において、脂質摂取量および野菜・果物摂取量と関連するsuggestive levelあるいはゲノムワイド有意な関連を持つ新規遺伝子座を複数同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

栄養素摂取量を規定する遺伝要因の知見として、三大栄養素摂取量(炭水化物、脂質、たんぱく質)に関するゲノムワイド関連解析が米国で先行し報告されているものの、他集団においてその知見は再現されていない。これらの知見は食事にもとづく疾病予防の観点から国際的な関心を得て議論されており、他集団での検証が必要であった。本研究では、脂質摂取量および野菜・果物摂取量と関連する遺伝要因を日本ではじめて同定し、日本人の食習慣あるいは食事嗜好性が遺伝要因で規定されている可能性があることを示唆した。本研究の知見は、欧米人での知見とは異なることから、日本人他集団での再現性検討が望まれる。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to explore genetic factors associated with nutrient intake and dietary preference among a Japanese population by genome-wide association study. Subjects were approximately 14,500 participants aged 35 to 69 years with genomic data of about 600,000 typed single nucleotide polymorphisms in Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. In this study, we identified several suggestive or genome-wide significant new loci associated with intakes of fat, vegetables, and fruits.

研究分野：栄養疫学、分子疫学、公衆衛生学、予防医学

キーワード：栄養素摂取量 食品群摂取量 食事嗜好性 遺伝要因 ゲノムワイド関連解析 分子疫学 栄養疫学

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

近年、疾病に関する遺伝要因だけでなく、飲酒習慣をはじめとするヒトの食事嗜好性を規定する遺伝要因が注目されており、日本人における先行研究において菓子摂取習慣（**Wakai K, et al. Obesity 2013**）やコーヒー摂取行動（**Nakagawa-Senda H, et al. Sci Rep 2017**）を規定する新規遺伝子座が複数同定された。欧米人における先行研究では、三大栄養素摂取量（炭水化物、脂質、たんぱく質）と関連するユニークな遺伝子座が報告されている（**Tanaka T, et al. Am J Clin Nutr 2013**）。これらの知見はヒトの食事嗜好性あるいは栄養素摂取量がなんらかの遺伝要因で規定されている可能性を示唆しており、食事にもとづく疾病予防の観点から国際的な関心を得て議論がなされ、他集団での検証が望まれていた。

これまで個人の食事嗜好性や栄養素摂取量は、幼少期の家庭環境や生活習慣のトラッキングあるいは社会経済要因で規定されるものと考えられてきた。しかし、これらの後天的な生活環境要因だけでなく、先天的な遺伝要因によっても食習慣が規定されている可能性があり、これらの知見は食事を通じた疾病予防において極めて重要であることから、日本人における食事嗜好性および栄養素摂取量を規定する遺伝要因を探索して、先行研究の知見の再現あるいは新規候補遺伝要因を提示することが期待されていた。

2. 研究の目的

本研究では、ゲノムワイド関連解析（GWAS : genome-wide association study）の手法を用いて、食事嗜好性および栄養素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ことを目的とした。生活習慣病の発症あるいは予防に関わる代表的な食習慣として、脂質の過剰摂取は大腸がんや心血管疾患の確立された危険因子であり（**Chowdhury R, et al. Ann Intern Med 2014**）、野菜・果物の摂取は食道がんや循環器疾患の予防因子であることが広く知られている（**Otani T, et al. Int J Cancer 2006; Hamer M, et al. J Hypertens 2007**）。疾病と食習慣との関わりを明らかにするため、これらの摂取量を規定する遺伝要因の同定はとくに重要な課題であることから、本研究では脂質摂取量および野菜・果物摂取量と関連する新規遺伝要因の探索に焦点をあてて知見を提示することとした。

3. 研究の方法

本研究の分析対象者は日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study: Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study）の参加者（35-69歳の男女、健常人）で、遺伝子解析に関する同意が得られており、解析可能な約 14,500 名とした。参加者の食物摂取頻度調査票の回答より、エネルギー摂取量、脂質摂取量、野菜・果物摂取量を推定した。また多変量解析モデルで対象者の年齢・飲酒量・喫煙・BMIなどを調整するため、自記式調査票の回答から得られた研究参加者の生活習慣データを精査した。対象者のゲノムデータについて、quality control を実施して分析に適したデータセットとした。参加者の栄養素・食品群摂取量データ、生活習慣データ、ゲノムデータを結合した。極端なエネルギー摂取量を有する参加者（平均値 ± 3 標準偏差を外れる者）は解析対象から除外し、脂質摂取量はエネルギー比（%）とした。野菜・果物摂取量は残差法によってエネルギー摂取量を調整し、1,000kcal/日あたりの摂取量とした。ロジスティック回帰分析の表現型として、男女別に多量摂取者（各摂取量の上位 10%または 20%の者 [アウトカム]）とそれ以外（非アウトカム）に分けた。また摂取量の連続量を表現型とする QTL (quantitative trait loci: 量的形質遺伝子座) 解析を実施した。統計解析ソフトウェアには SAS および PLINK を用いた。

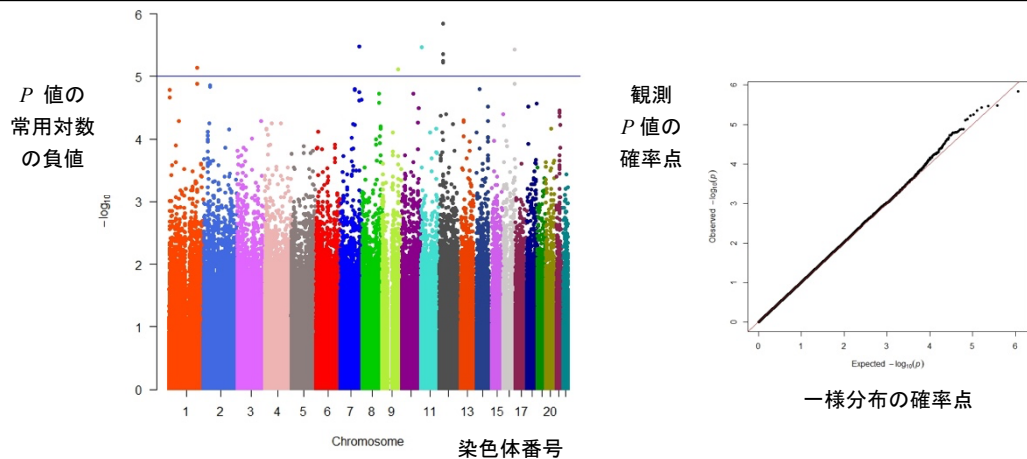
4. 研究成果

(1) 結果

【脂質摂取量（エネルギー比、%）】

女性における脂質の多量摂取者（摂取量上位 10%の者）のロジスティック回帰分析において、suggestive level ($P < 1 \times 10^{-5}$) ではあるものの、有意な関連を持つ一塩基多型（SNP: single nucleotide polymorphism）を 9 個同定した（下図）。男性における同様の解析では有意な SNP は観察されなかった。QTL 解析では、男女ともに suggestive level の SNP を数多く同定したものの、男女で一致する有意な SNP を認めなかった。

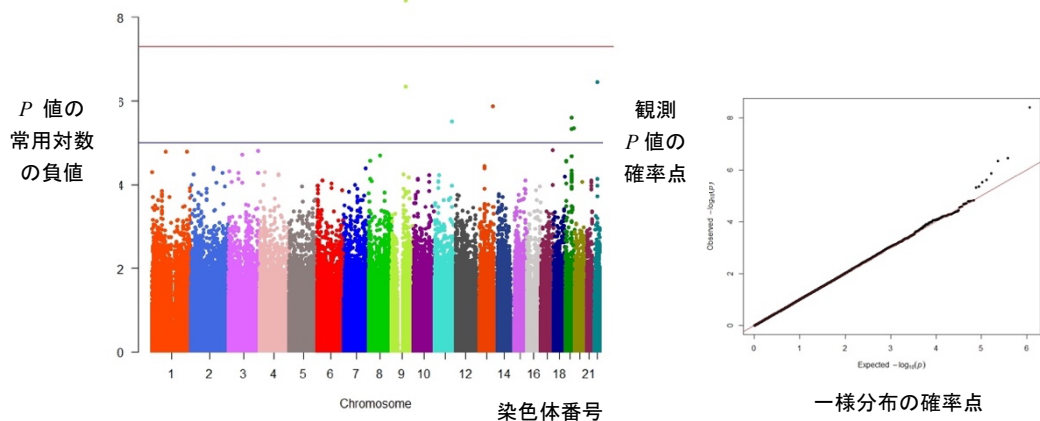
女性の脂質摂取量に関する GWAS のマンハッタンプロットと QQ プロット （ロジスティック回帰分析 [アウトカム：摂取量上位 10%の多量摂取者]）



【野菜・果物摂取量】

男性の野菜摂取量の QTL 解析において、9 番染色体長腕領域にゲノムワイド有意 ($P < 5 \times 10^{-8}$) な関連を持つ SNP を同定した（下図）。また男性の果物の多量摂取者（摂取量上位 20%の者）のロジスティック回帰分析では、12 番染色体短腕領域にゲノムワイド有意な関連を持つ SNP を同定した。女性では有意な SNP を認めなかった。

男性の野菜摂取量に関する GWAS のマンハッタンプロットと QQ プロット （QTL 解析 [アウトカム：野菜摂取量の連続量]）



(2) 考察と結論

本研究は、脂質摂取量および野菜・果物摂取量を規定する可能性がある新規遺伝子座を複数同定した。関連は飲酒習慣と独立であった。男女で一致する SNP はなく、また先行研究の知見は再現されなかったものの、日本人の食事嗜好性と栄養素摂取量を規定する遺伝要因の存在が示唆され、日本人他集団での再現性検討が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakamura Y, Tamura T, Narita A et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 A genome-wide association study on adherence to low-carbohydrate diets in Japanese	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41430-022-01090-w	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田村高志、門松由佳、塚本峰子、久保陽子、岡田理恵子、永吉真子、菱田朝陽、竹内研時、若井建志、日本多施設共同コホート研究
2. 発表標題 炭水化物・脂質摂取量と全死亡との関連：日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study）
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------