

PRESS RELEASE

理化学研究所
大阪大学
東京大学医科学研究所
東京大学大学院新領域創成科学研究科

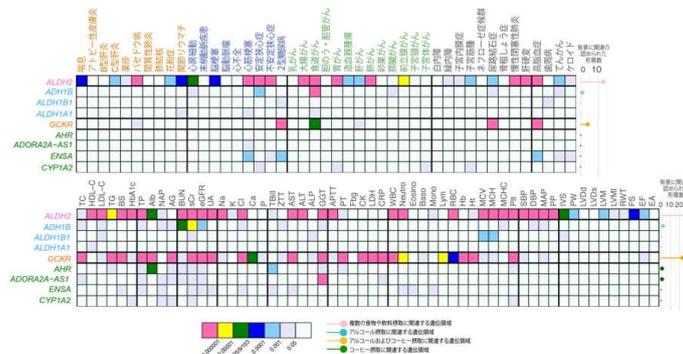
日本人の食習慣に関連する遺伝的特徴を解明 — 病気や臨床値に影響する領域も同定 —

理化学研究所（理研）生命医科学研究センターゲノム解析応用研究チームの岡田随象客員主管研究員（大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学教授）、鎌谷洋一郎客員主管研究員（東京大学大学院新領域創成科学研究科教授）、的場奈々客員研究員、東京大学大学院新領域創成科学研究科の松田浩一連携教授（東京大学医科学研究所連携教授）らの共同研究グループ※は、バイオバンク・ジャパン^[1]に協力した日本人約 16 万人の遺伝情報を用いた大規模なゲノムワイド関連解析（GWAS）^[2]により、食習慣に関連する領域（遺伝子座）を同定し、これらの遺伝子座が、さまざまな病気や臨床検査値に対しても多面的に関連することを明らかにしました。本研究成果は、日本人の食習慣に関連する遺伝的背景の理解に寄与し、遺伝学的影響による食習慣と病気のリスクや予後の予測、個別化医療の実現に貢献すると期待できます。

これまでに、アルコールやコーヒーなどいくつかの食習慣に、個人の遺伝的背景が影響していることが報告されてきましたが、日本人集団においては、その内容は明らかになっていませんでした。

今回、共同研究グループは、飲酒（飲酒量・飲酒歴）、飲料（コーヒー、緑茶、牛乳）の摂取頻度、食品（ヨーグルト、チーズ、納豆、豆腐、魚、小魚、野菜、肉）の摂取頻度の 13 項目について、日本人集団の遺伝学的解析を行い、新たにのべ 10 項目に対する 9 遺伝子座の関連を同定しました。さらに、そのうちの 5 カ所は、病気や臨床検査値とも関連があることが分かりました。特に、9 項目の食習慣に影響することが判明した *ALDH2* 遺伝子^[3]の遺伝子多型^[4]（rs671）が、心筋梗塞や 2 型糖尿病などの 12 種類の病気、HDL コレステロールや白血球数などの 29 種類の臨床検査値に対して関連を持つことが明らかになりました。

本研究は、英国の科学雑誌『*Nature Human Behaviour*』（1 月 20 日付）に掲載されました。



食生活関連領域はさまざまな病気や検査値とも関連する

※共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター

統計解析研究チーム（研究当時）

- 客員主管研究員 岡田 随象（おかだ ゆきのり）
 （現 ゲノム解析応用研究チーム 客員主管研究員、
 大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝統計学 教授）
- チームリーダー（研究当時） 鎌谷 洋一郎（かまたに よういちろう）
 （現 ゲノム解析応用研究チーム 客員主管研究員、
 東京大学 大学院新領域創成科学研究科
 メディカル情報生命専攻 複雑形質解析分野 教授）
- 特別研究員（研究当時） 的場 奈々（まとば なな）
 （現 ゲノム解析応用研究チーム 客員研究員、ノースカロライナ大学
 チャペルヒル校 神経科学センター ポストクアソシエイト）
- リサーチアソシエイト（研究当時） 秋山 雅人（あきやま まさと）
 （現 ゲノム解析応用研究チーム 客員研究員、
 九州大学 医学部 眼科 特任講師）
- 特別研究員（研究当時） 石垣 和慶（いしがき かずよし）
 （現 ゲノム解析応用研究チーム 客員研究員、
 米国ハーバード大学 ポストドクトラルフェロー）
- 研修生（研究当時） 金井 仁弘（かない まさひろ）
 （米国ハーバード大学 医学部 博士課程）
- 客員主管研究員 高橋 篤（たかはし あつし）
 （国立循環器病研究センター研究所 病態ゲノム医学部 部長）

基盤技術開発研究チーム

チームリーダー 桃沢 幸秀（ももざわ ゆきひで）

骨関節疾患研究チーム

チームリーダー 池川 志郎（いけがわ しろう）

統合生命医科学研究センター（研究当時）

副センター長 久保 充明（くぼ みちあき）

藤田保健衛生大学（現：藤田医科大学） 医学部 精神科

教授 岩田 仲生（いわた なかお）

准教授 池田 匡志（いけだ まさし）

東京大学

医科学研究所

癌・細胞増殖部門 人癌病因遺伝子分野

教授 村上 善則（むらかみ よしのり）

ヒトゲノム解析センター シークエンス技術開発分野

特任助教（研究当時） 平田 真（ひらた まこと）

大学院新領域創成科学研究科

メディカル情報生命専攻 クリニカルシークエンス分野

教授 松田 浩一（まつだ こういち）

（医科学研究所

ヒトゲノム解析センター シークエンス技術開発分野 連携教授）

研究支援

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の「オーダーメイド医療の実現プログラム」「脳科学研究戦略推進プログラム」「ゲノム医療実現プラットフォーム事業（先端ゲノム研究開発）」「遺伝統計学に基づく日本人集団のゲノム個別化医療の実装」「難治性疾患実用化研究事業」および文部科学省の科学研究費補助金新学術領域(研究領域提案型)「がんシステムの新次元俯瞰と攻略（領域代表者：宮野悟）」、日本学術振興会（JSPS）科学研究助成事業基盤研究 A「横断的オミクス解析と全ゲノムシーケンスを駆使した疾患病態と組織特異性の解明（研究代表者：岡田随象）」の支援のもと行われました。なお、本研究で使用したサンプルは、「オーダーメイド医療の実現プログラム」において収集されたものです。

1. 背景

食習慣は、健康な生活の主要な要素の一つです。個人の食習慣に影響する隠れた因子を解明すれば、有益な臨床的影響につながると考えられます。個人間の食事パターンの変化は、文化や生活様式、環境および民族性といったいくつかの因子によって決まります。これまでの研究で、ある集団に特有の遺伝的背景がアルコール依存に寄与していることが指摘されており、さまざまな集団における食習慣との関連を調べる遺伝学的研究の蓄積が必要とされています。

これまで、ゲノムワイド関連解析（GWAS）を用いて、アルコール以外にもさまざまな飲料や食品などの摂取量に影響を及ぼす遺伝因子が報告されています。これらは、遺伝的背景が、従来の予想よりもはるかに多くの食習慣に寄与していることを示しています。

全国規模の病院ベースのゲノムコホート（一定期間にわたってある特定の集団を観察し、遺伝的要因と疾患などの関係を解明するための研究）であるバイオバンク・ジャパンプロジェクトでは、病気の罹患状況と臨床測定とともに、緑茶や納豆など日本の伝統的な飲料・食品を含むさまざまな種類の食習慣の情報を収集しました。これらの食習慣情報は、病気の感受性および予後との関連を検証するための有用な資源になると考えられます。

2. 研究手法と成果

共同研究グループは、バイオバンク・ジャパン参加者の遺伝情報と、飲酒（飲酒歴の有無・1週間の飲酒量）、飲料（コーヒー、緑茶、牛乳）の摂取頻度、食品（ヨーグルト、チーズ、納豆、豆腐、魚、小魚、野菜、肉）の摂取頻度といった13項目の食習慣情報（最大165,084人）を用いて、GWASを実施しました。その結果、ゲノム上の9カ所にいずれかの項目と関連のある領域を同定しました（図1）。うち5カ所の領域において、のべ10個の項目との関連が新たに見いだされました。特に、12番染色体上の *ALDH2* 遺伝子のアミノ酸配列を変化させる遺伝子多型（rs671）が、広範な食習慣（飲酒歴・飲酒量・コーヒー・緑茶・牛乳・ヨーグルト・納豆・豆腐・魚）と関連を持つことが明らかになりました（図1）。

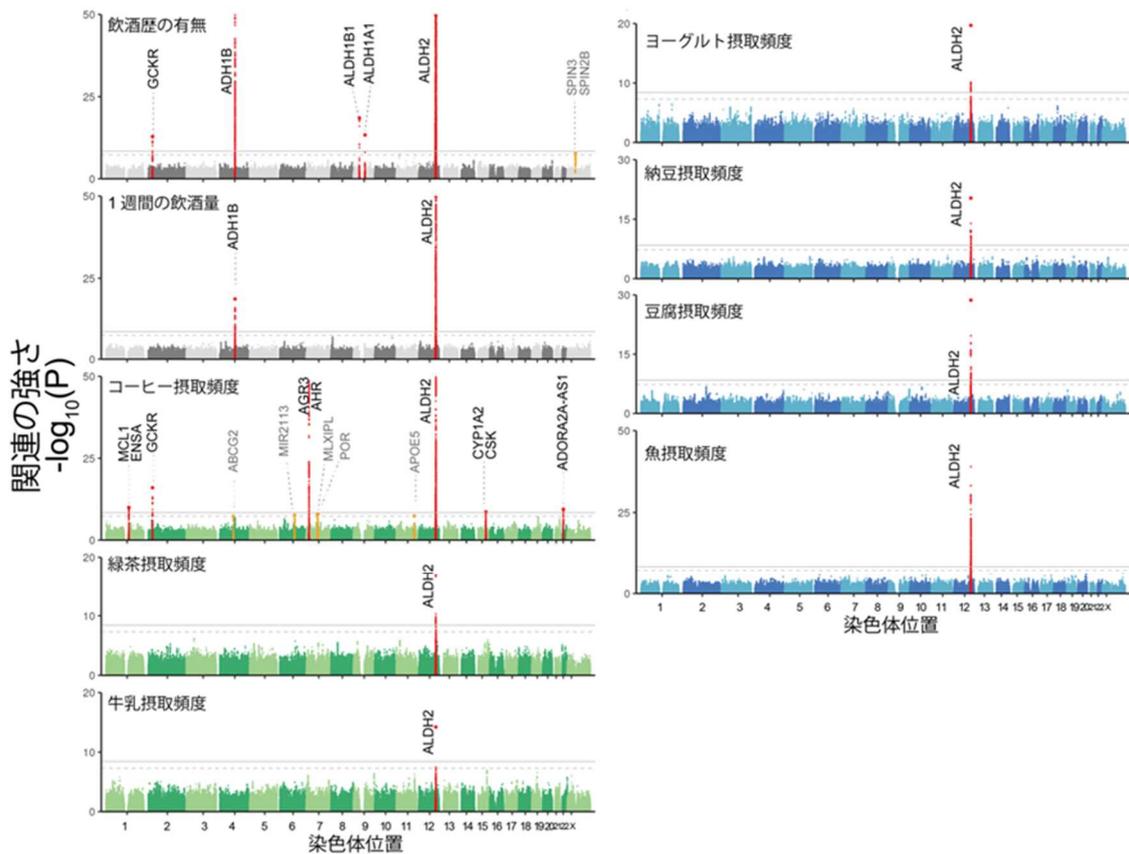


図1 食習慣情報を用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果

横軸は染色体上の位置、縦軸は関連の強さを示す。遺伝子名の付いた点は、それぞれ一つの遺伝子多型を示している。赤色で示された遺伝領域が研究全体のレベルで有意な領域、オレンジ色で示された領域がゲノムワイドレベルで有意な領域を示している。遺伝子は、領域内で最も関連の強かった遺伝子多型の近傍に位置しているものも示している。ゲノム上の9カ所にいずれかの項目と関連のある領域を同定した。飲酒歴の有無、1週間の飲酒量、コーヒー、緑茶、牛乳、ヨーグルト、納豆、豆腐、魚の項目と関連のある領域を同定した。12番染色体上の *ALDH2* 遺伝子のアミノ酸配列を変化させる遺伝子多型 (rs671) は、広範な食習慣 (飲酒歴・飲酒量・コーヒー・緑茶・牛乳・ヨーグルト・納豆・豆腐・魚) と関連を持つことが分かった。

次に、項目間の遺伝的背景の共有関係 (遺伝学的相関^[5]) を調べたところ、計78組の項目の組み合わせのうち、15の組み合わせで統計学的に有意な正の遺伝的相関を示しました (図2)。一方で、飲酒量とヨーグルト摂取頻度は、負の遺伝的相関を示しました。これは、飲酒量の多い人 (少ない人) とヨーグルトをあまり食べない人 (よく食べる人) は、遺伝的背景を共有しているということを表しています。

また興味深いことに、同じ成分 (大豆から作った豆腐と納豆、牛乳から作ったチーズとヨーグルト) から作られた食品の摂取頻度間に、強い正の遺伝的相関が観察されました。つまり、豆腐をよく食べる人と納豆をよく食べる人およびチーズをよく食べる人とヨーグルトをよく食べる人は、それぞれ遺伝的背景を共有していることが分かりました。

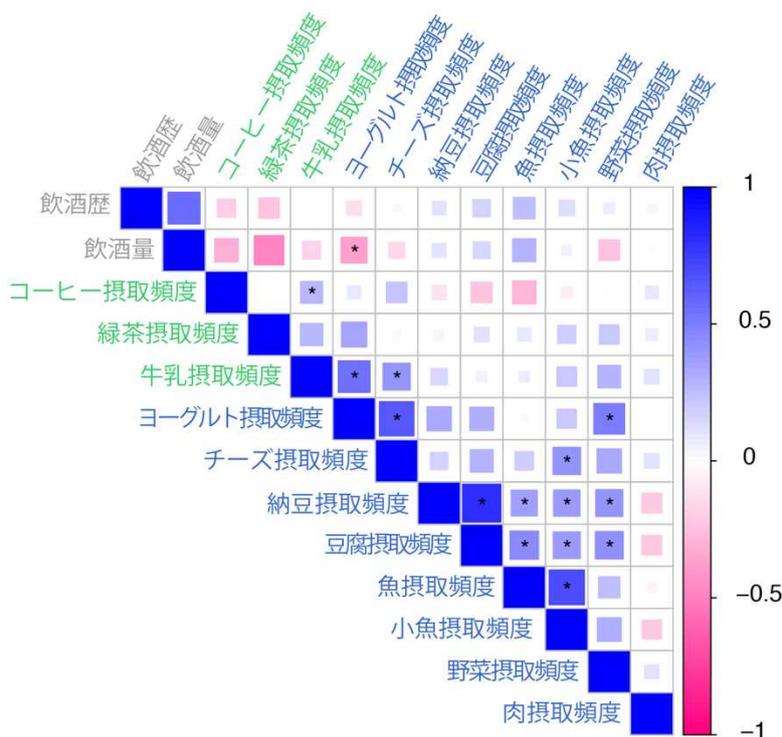


図 2 食習慣の間での遺伝学的相関

食生活習慣 GWAS 結果を用いて各項目間での遺伝学的相関を評価したところ、15 組の組み合わせで統計学的に有意な正の相関があった（図中の黒い点）。青色は正の相関、赤色はその逆の相関を示している。なお、右側のバー数値は相関係数（濃いほど強い相関）を示している。飲酒量とヨーグルト摂取頻度は負の遺伝的相関を示し、豆腐と納豆の摂取頻度およびチーズとヨーグルト摂取頻度は、それぞれ強い正の遺伝的相関を示す。

疫学的な研究から、食習慣がさまざまな病気に関連していることが分かっています。食習慣が病気と遺伝的構造を共有しているどうかを明らかにするために、食習慣と関連する遺伝子多型が、バイオバンク・ジャパンの臨床表現型に含まれる 45 種類の病気または 58 種類の臨床検査値とも関連するかどうかを調べました（図 3）。

その結果、食習慣のいずれかの項目で有意に関連を示した 9 個の遺伝子多型のうち 5 個が、14 種類の病気および 39 種類の臨床検査値の少なくとも一つと関連していました。特に、多くの食生活と関連する *ALDH2* 遺伝子の遺伝子多型（rs671）が、12 種類の病気と 29 種類の臨床検査値に対する広い多面的関連を持つことが明らかになりました。rs671 はアジア人集団のみに認められる遺伝子多型であり、集団特異的な遺伝的背景と食生活・病気との関りを示唆する結果と考えられます。

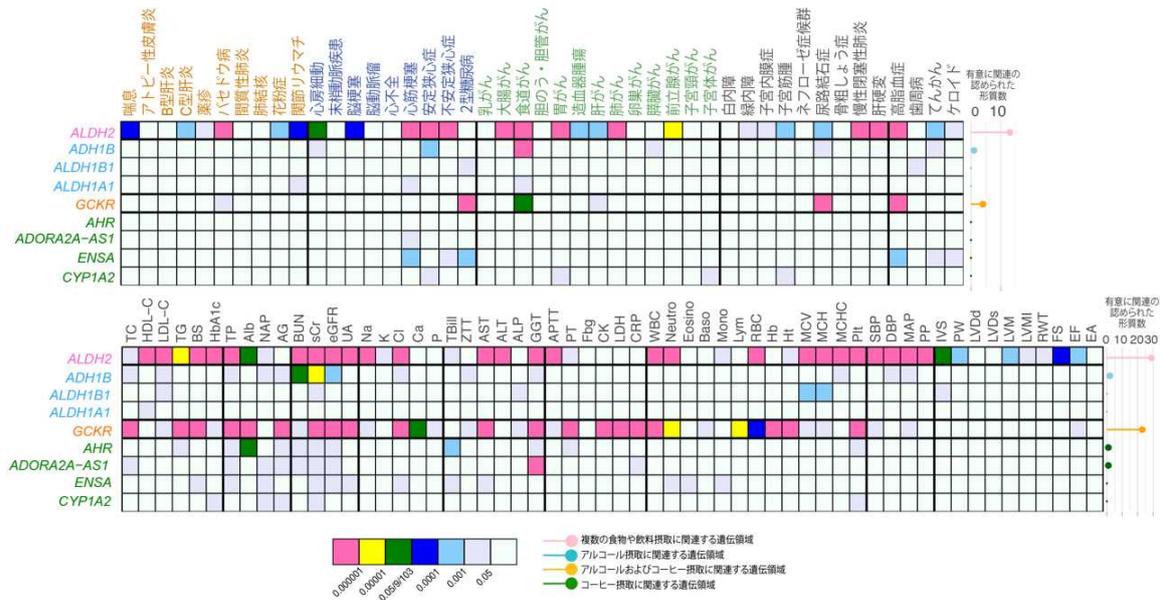


図3 食習慣関連領域とさまざまな病気や検査値との関連

縦方向に食習慣と関連のあった遺伝子座を近傍遺伝子名で示してある。横方向は病気（上）と臨床検査値（下）を示している。各マスの色は関連の強さを示しており、ピンク、黄色、緑色になっている組み合わせが、統計的に有意な関連があったものである。領域ごとの関連の合計数が、一番右に棒グラフとして示してある。9個の遺伝子多型のうち5個（*ALDH2*、*ADH1B*、*GCKR*、*AHR*、*ADORA2A-AS1*）が、14種類の病気および39種類の臨床検査値の少なくとも一つと関連している。特に、*ALDH2* 遺伝子の遺伝子多型(rs671)が、12種類の病気と29種類の臨床検査値に関連している。

3. 今後の期待

本研究は、日本人の食習慣に影響する遺伝的背景を理解するのに寄与するものです。これまで全貌が明らかにならなかった、食習慣の個人差と疾患発症や健康寿命との関わり方の解明が進むと期待できます。また、遺伝学的影響による食習慣と病気のリスクや予後の予測、個別化医療の実現に貢献するものと考えられます。

4. 論文情報

<タイトル>

GWAS of 165,084 Japanese individuals identified nine loci associated with dietary habits

<著者名>

Nana Matoba, Masato Akiyama, Kazuyoshi Ishigaki, Masahiro Kanai, Atsushi Takahashi, Yukihide Momozawa, Shiro Ikegawa, Masashi Ikeda, Nakao Iwata, Makoto Hirata, Koichi Matsuda, Yoshinori Murakami, Michiaki Kubo, Yoichiro Kamatani, and Yukinori Okada

<雑誌>

Nature Human Behaviour

<DOI>

10.1038/s41562-019-0805-1

5. 補足説明

[1] バイオバンク・ジャパン

約 27 万人の日本人を対象とした生体試料バイオバンク。約 20 万人のゲノムデータを保有する。AMED の「オーダーメイド医療の実現プログラム」を通じて実施され、ゲノム DNA や血清サンプルを臨床情報とともに収集し、研究者へのデータ提供や分譲を行っている。

[2] ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

病気や身長・体重など形質に影響がある遺伝的変異を、ゲノム全域にわたって網羅的に検索する遺伝統計的手法。GWAS は Genome-Wide Association Study の略。

[3] ALDH2 遺伝子

アルコール代謝によって生じるアセトアルデヒドを酢酸に分解する代謝酵素をコードする遺伝子の一つ。ALDH2 遺伝子上の遺伝子多型 (rs671) は東アジア人の集団に特異的に存在することが知られている。

[4] 遺伝子多型

ゲノム上の個人間の違いのうち、集団での頻度が 1% 以上のもの。

[5] 遺伝学的相関

二つの形質の遺伝的構造がどの程度類似しているかを示す指標。一般的には、GWAS により計算される遺伝的バリエーションの効果量の相関として定義される。

6. 発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所

生命医科学研究センター ゲノム解析応用研究チーム

客員主管研究員 岡田 随象 (おかだ ゆきのり)

(大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授)

客員主管研究員 鎌谷 洋一郎 (かまたに よういちろう)

(東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 教授)

客員研究員 的場 奈々 (まとば なな)

東京大学

大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

教授 松田 浩一 (まつだ こういち)

(医科学研究所 ヒトゲノム解析センター シークエンス技術開発分野 連携教授)

<機関窓口>

理化学研究所 広報室 報道担当
TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715
E-mail : ex-press[at]riken.jp

大阪大学大学院医学系研究科 広報室
TEL: 06-6879-3388 FAX: 06-6879-3399
Email: medpr[at]office.med.osaka-u.ac.jp

東京大学大学院新領域創成科学研究科 広報室
TEL: 04-7136-5450
Email: info[at]k.u-tokyo.ac.jp

東京大学医科学研究所 管理課 総務チーム
TEL: 03-6409-2018
Email: koho[at]ims.u-tokyo.ac.jp

※上記の[at]は@に置き換えてください。