

氏 名：Roseline Yap Wai Kuan (ロゼリン ヤップ ワイ クワン)  
学位の種類：博士 (栄養学)  
学位記番号：博甲第2号  
学位授与年月日：平成25年9月10日  
学位授与の要件：学位規程第3条第3項該当  
論文題目：Association and interaction effect between dietary pattern and *VEGFR-2* gene polymorphisms on chronic non-communicable disease risk in Japanese and Malaysian adults  
日本とマレーシア成人における食物摂取パターンと *VEGFR-2* 遺伝子多型の慢性疾患リスクに対する交互作用に関する研究  
論文審査委員：主査 教授 森田 茂樹  
副査 講師 富永 美穂子  
副査 講師 飛奈 卓郎

## 日本とマレーシア成人における食物摂取パターンと *VEGFR-2* 遺伝子多型の慢性疾患リスクに対する交互作用に関する研究

### Association and interaction effect between dietary pattern and *VEGFR-2* gene polymorphisms on chronic non-communicable disease risk in Japanese and Malaysian adults

人間健康科学研究科 栄養科学専攻  
Roseline Yap Wai Kuan

がん、心疾患および糖尿病などの生活習慣病をはじめとする慢性疾患は、現在では世界の死因の過半数を占め、その予防対策の確立は、開発途上国においても重要な課題となっている。いわゆる生活習慣病の増加は、社会の高齢化や人々の不健康な生活習慣の進展と密接な関連があると考えられている。

しかし近年の研究結果によると、生活習慣病の発症リスクとして、食生活、運動、飲酒・喫煙などのほか、多数の遺伝子が少なからず関与していることが報告されている。これは Gene-wide association (GWAS) study が世界規模で進展し、ヒトの健康と疾患に関する大規模な情報が集積されつつあることによる。そこでその予防対策を考えるうえでは、生活習慣などの環境要因を考慮することはもとより、人の生物的特性である遺伝要因との関連も重視すべきであり、とくに遺伝要因と環境要因の交互作用を検討することが必要である。

そこで本研究では日本とマレーシアの成人について、1) 食事、運動、飲酒・喫煙などの生活習慣の現状、2) 高血圧、肥満、高血糖、高脂血症など生活習慣病の現状、3) 食物摂取パターンと生活習慣病リスクとの関連、4) 生活習慣病リスクと関連する遺伝子多型との検討、5) 生活習慣病リスクに対する関連する遺伝子多型と食物摂取パターンの交互作用の検討を行うことにより、遺伝要因と環境要因とを考慮したいわば

Gene by Environment (G x E) Study のモデルにより、国際的な生活習慣病予防対策を確立するための示唆を得ることを目的とする。なおアジアの人々における生活習慣病リスクについて、G x E モデルによる研究例は少なく、本研究は先駆的な取り組みといえる。

対象は日本とマレーシアの成人(30-65歳、日本:136名、マレーシア:509名、うちマレー系153名、中国系179名、インド系177名)である。それぞれの集団について、自記式の質問紙により既往歴、運動、飲酒・喫煙などの生活習慣、食生活については食物摂取頻度調査票により得られた資料をもとに、因子分析を用いて食物摂取パターンを構築した。なお質問項目は日本の項目を基準とし、マレーシアにおいてはこれを英訳したものを使用した。さらに身長、体重、血圧、体脂肪率などの身体計測、血液生化学検査として、血清脂質、HbA1c、尿酸などの測定を行った。遺伝子多型については、まずスワブを用いて口腔粘膜よりDNAを採取した。ついで血管細胞の増殖と修復に関与していると考えられる、血管内皮細胞増殖因子受容体タイプ2(VEGFR-2)の一塩基多型(SNP)に着目し、とくにrs1870377およびrs2071559における多型についてTaqManプローブを利用してreal-time PCRにより検討した。最後に、血清脂質など生活習慣病リスクに対するVEGFR-2のSNPと食物摂取パターンの交互作用について、統計学的な検討を加えた。

因子分析による食物摂取パターンは以下の因子が抽出された。すなわち日本成人で2因子(和食および洋食)、中国系マレー成人で2因子(バランス食および肉・穀類食)、マレー系成人で3因子(バーガー・果物食、魚・米・たんぱく食、野菜・果物食)、インド系成人で3因子(野菜・果物・卵食、乳製品・植物性たんぱく食、動物性たんぱく食)であった。

各パターンの因子得点と身体計測および血液生化学検査値との関連をみると、日本成人の洋食スコアは血圧およびLDL-Cと負の、マレー系成人の魚・米・たんぱく食スコアは尿酸、中性脂肪、LDL-Cと正の、中国系成人の肉・穀類食はBMI、血圧、中性脂肪と正およびHDL-Cと負の、さらにインド系成人の乳製品・植物性たんぱく食は収縮期血圧と負の、それぞれ有意な相関を示した。

遺伝子多型と各測定値との関連は、インド系ではいずれも有意な関連は認められなかった。ただしrs2071559における遺伝子型間については、日本成人はHDL-Cが、マレー系成人は中性脂肪がそれぞれ有意差を示した。またrs1870377における遺伝子型間については、中国系成人において総コレステロールおよびLDL-Cが有意差を示した。

VEGFR-2 遺伝子多型と食物摂取パターンの生活習慣病リスクに対する交互作用は、日本成人においては有意な関連が認められなかった。ただしマレー系成人では、尿酸に対するバーガー・果物食と遺伝子型(rs1870377、rs2071559)および中性脂肪に対する魚・米・たんぱく食と遺伝子型(rs2071559)との交互作用が認められた。

以上を要約すると、本研究においては、いわゆる生活習慣病の予防対策を考えるため、遺伝・環境モデルを応用した生活習慣病リスクに対するVEGFR-2 遺伝子多型と食物摂取パターンとの関連を、日本およびマレーシア成人について検討した。その結果、遺伝要因と環境要因は、血清脂質をはじめ生活習慣病の主要なリスクと個別のない複合的な関連をもつが、これらの関連は集団ごとに異なることが示された。今回の研究結果から、生活習慣病の予防対策を国際的に推進するための貴重な示唆が得られたと考える。