





# 論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	濫田見 江吏子	
			職 位 ・ 学 位	氏 名	印
論文審査担当者	主 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 准教授・博士(工学)	佐藤 泰憲	
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授・博士(医学)	新井 康通	
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授・博士(医学)、 Master of Public Health	勝川 史憲	
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授・博士(医学)	武林 亨	
(論文審査の要旨)					
【研究の背景と目的】					
<p>過去 20 年間のオミクス科学の発展により、食品摂取と生体内の網羅的な代謝物濃度変化を関連付ける栄養メタボロミクス研究による栄養曝露と健康・疾病との関連を客観的に評価する食因子バイオマーカーの実現に向けた研究が進展している。しかし、これまでのところ、栄養メタボロミクスによって同定された食因子マーカー候補は栄養指導や実臨床に適用されておらず、さらなる研究成果の蓄積が求められている。</p> <p>本研究は、二つの目的がある。第一は、論文調査を実施し、栄養メタボロミクスの応用研究の方向性と広がりをつまららかにすることである。第二は、鶴岡メタボロームコホート研究の参加者を対象として、習慣的な食品摂取が血漿循環メタボロームにどのように影響するかを明らかにし、潜在的な習慣的な食品摂取バイオマーカーを同定することである。</p>					
【研究の構成と概要】					
<p>濫田見 江吏子君が提出した学位請求論文「栄養メタボロミクスによる食因子バイオマーカーに関する疫学研究」は、2 つの研究から構成される。</p> <p>研究 1: 栄養研究におけるメタボロミクスの応用展開に関する文献調査を検討したものである(第 2 章)。本研究の成果は、<a href="#">Shibutami E, Takebayashi T. A Scoping Review of the Application of Metabolomics in Nutrition Research: The Literature Survey 2000-2019. Nutrients. 2021 Oct 24;13(11):3760.</a>に掲載された。</p> <p>研究 2: 血漿メタボロミクスによる日本人集団の食品摂取バイオマーカーを検討したものである(第 3 章)。本研究の成果は、<a href="#">Shibutami E, Ishii R, Harada S, Kurihara A, Kuwabara K, Kato S, Iida M, Akiyama M, Sugiyama D, Hirayama A, Sato A, Amano K, Sugimoto M, Soga T, Tomita M, Takebayashi T. Charged metabolite biomarkers of food intake assessed via plasma metabolomics in a population-based observational study in Japan. PLoS One. 2021 Feb 10;16(2):e0246456.</a>に掲載された。</p> <p>第 1 章では、博士論文全体の背景や目的を説明している。</p> <p>第 2 章 研究 1 では、2000 年から 2019 年までの広範な文献調査を MEDLINE で実施し、選択基</p>					

準に基づいて抽出された 452 件の関連文献を調査対象とした。対象文献を主分類および細分類に基づいて分類した結果、食事評価ツール、代謝プロファイリング、および疾患リスク予測が、栄養メタボロミクスの 3 つの主要な応用分野として位置付けていることを明らかにした。

第 3 章 研究 2 では、鶴岡メタボロームコホート研究のベースライン調査に参加した山形県鶴岡市住民・在勤者の 35~74 才の男女 11,002 人を対象集団とし、食物摂取頻度調査票(FFQ)から推定された習慣的食品摂取量及び 94 の血漿代謝物濃度との関連を検討した。合計 21 血漿代謝物が 9 食品群の長期的な摂取と関連していた。特に、ヒドロキシプロリン(肉類、変数重要度(VIP) 2.66)、トリメチルアミン-N-オキシド(魚介類、VIP 2.64)、コリン(卵、VIP 2.88)、ガラクトール酸(乳製品、VIP 2.14)、シスチン(大豆製品、VIP 1.73)、ベタイン(大豆製品、VIP 1.53)、トレオン酸(緑黄色野菜、VIP 2.24)、プロリンベタイン(果実、VIP 3.80)、キナ酸(コーヒー、VIP 4.58)、トリゴネリン(コーヒー、VIP 3.13)、およびピペコリン酸(アルコール、VIP 2.78)が主な食品摂取マーカー候補物質であることを明らかにした。これは、血漿メタボローム分析による長期の習慣的摂取に対する食事評価の実現可能性を示唆している。

第 4 章では、研究 1 及び 2 を総合して、本研究の意義・成果・課題および今後の展望について総括した。アジア人集団にも適用可能な簡便で客観的な食事評価ツール開発への道が拓かれ、様々なバイオマーカー応用分野で食事要因の影響を検討する際にも役立つものであると結論付けた。

#### 【評価点について】

栄養研究において食事曝露と特定の疾病との関連性を解明するためには、対象集団の食品摂取量を正確に推定する必要があるが、従来の FFQ、食事記録法や 24 時間思い出し法等の自己申告による主観的な評価方法は、評価に対する妥当性と再現性に課題がある。本研究は、その課題に対して、血漿循環メタボロームに着目し、スコーピングレビュー及び住民コホート研究である鶴岡メタボロームコホート研究から日本人集団に適用可能な習慣的食品摂取バイオマーカーについて検討したものである。時勢を得た内容であり、特に下記の点は高く評価できる。

第一に、栄養メタボロミクス関連の文献調査により、栄養および食事要因に焦点を当てたメタボロミクス研究の論文を主分類及び細分類に基づいて分類した結果、食事評価方法、代謝プロファイリング、及び疾患リスク予測が、栄養メタボロミクスの 3 つの主要な応用分野として位置付けられていることを明らかにした点である。現在の自己申告による主観的な食事評価方法は、評価に対する妥当性と再現性に課題があるが、栄養メタボロミクスは、客観的な評価指標によって個人の代謝動態を予測できる可能性があり、将来的に食生活やリスク管理における精密栄養に貢献することを明らかにした点は重要である。

第二に、大規模コホート調査により、9 食品群の合計 21 の血漿循環代謝物が日本の地域在住者集団の潜在的な習慣的食品摂取バイオマーカーとして同定し、肉類摂取ではヒドロキシプロリン、魚介類摂取では TMAO、卵摂取ではコリン、乳製品摂取ではガラクトール酸、大豆製品摂取ではシスチンおよびベタイン、野菜摂取ではトレオン酸およびガラクトール酸、果物摂取ではプロリンベタイン、コーヒー摂取ではキナ酸、アルコール類摂取ではピペコリン酸が主な食品摂取マーカー候補物質であることを明らかにした点である。これは、本研究で同定された食品摂取バイオマーカーに基づく健康リスクの評価を行うことで、新たな客観的食事評価方法となり得ることを示唆しており、従来の主観的な食事摂取量調査法の問題点の打開策を提案した点である。

以上の結果は、従来の主観的な食事摂取量調査法の改善点を示唆していると考えられ、血漿メタボローム分析による長期の習慣的摂取に対する食事評価の実現可能性を提供する貴重なエビデンスであると考えられた。

#### 【課題について】

第一に、栄養メタボロミクスという新しい研究分野を確立するにあたり、食因子バイオマーカーの分類や定義、本研究で同定された食品摂取バイオマーカーは食事曝露量の代替指標になり得るのかと指摘された。申請者よりバイオマーカーの定義については、Gaoら(2017)の分類が紹介され、食事曝露量に関しては今後のさらなる検討が必要であると説明された。

第二に、FFQ等の主観的な食事評価方法の解決策として、血漿メタボローム分析による長期の習慣的摂取に対する食事評価方法の提案は有益であるが、提案する評価方法を個々人の食事指導や栄養管理に用いる場合はどのように適用すればよいかと審査時に議論となった。これまでは栄養素に基づく目安量を設定し栄養指導を実施してきたが、血漿メタボローム分析による食事パターンに基づく栄養指導方法が提案できると申請者より回答された。今後の課題として、長期間のフォローアップや食事パターンの詳細な内容を確認したいと申請者より回答された。

第三に、鶴岡メタボロームコホート研究の参加者は、一般集団と比較して、主食はパンやめんよりもごはんの摂取量が多く、肉類よりも魚介類や大豆製品から多くのタンパク質を摂取している。食品摂取状況にはいくつかの性差がみられ、男性はより多くのごはんとアルコール類を消費する傾向、女性はより多くの果物、野菜、乳製品を摂取する傾向にあり、本研究を一般化する際に同定した食品摂取バイオマーカーの妥当性について審査時に指摘された。これは2番目の指摘点と合わせて、今後の遺伝子解析や長期間のフォローアップなどを通じた解析で検討したいと申請者より回答された。

#### 【審査結果】

審査において、申請者からは、本結果を踏まえた血漿メタボローム分析による食事パターンに基づく栄養指導方法の将来展望が説明された。これは申請者が修士研究論文及び本博士論文研究の過程で、鶴岡メタボロームコホート研究に参画し、現場を知る中で得られた貴重な示唆でもある。栄養と健康リスクの関係性を解明する上では、個別の栄養や食品摂取だけでなく、食事全体の影響を考慮し、習慣的食事パターンを検討し、食事パターンによる代謝プロファイルを明らかにしたという意味でも価値のある論文である。

以上のように、メタボロミクスにより日本人集団に適用可能な食因子バイオマーカー候補物質を同定し、生体内の代謝物濃度変化に基づく客観的な食事評価ツールの実現を目指した時勢を得たテーマを取り上げて英文論文として公開し、現在の栄養指導評価法の問題点と同時に今後の課題を提示した点は評価できるものである。審査担当者は全員一致して、本学位申請論文をもって濫田見江吏子君に博士（公衆衛生学）の学位を授与することが適当であると判断した。