

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	澁 田 見 江 吏 子
主 論 文 題 名： 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				
(内容の要旨)				
研究の背景 栄養メタボロミクスは栄養研究において新しい研究分野であり、食事と健康の相互作用を読み解く上で重要な役割を果たすことが期待されている。過去 20 年間のオミクス科学の発展により、食事の定義は、単なるエネルギーおよび主要/微量栄養素の摂取源という位置づけから、健康リスクを決定する重要な曝露要因へと変化した。なかでも、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て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臨床的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。				
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 本スコーピング・レビューは、栄養メタボロミクスの応用分野を鳥瞰することを目的として、2000 年から 2019 年までの広範な文献調査を行い、関連論文発表数の推移に基づいて研究領域の発展の変遷、最近の研究の焦点、将来の展望を概説した。MEDLINE を用いて文献検索を実施し、選択基準に基づいて抽出された 452 件の関連論文を調査対象とした。調査の結果、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は、2000 年代初頭から徐々にヒト研究に適用され始めた後、2010 年以降に論文数は指数関数的に増加し、2019 年には 114 の論文が発表された。栄養メタボロミクス分野の目覚ましい発展傾向は、このような近年の出版論文数の顕著な増加によって裏付けられた。さらに、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られた。特に、食事パターンの影響や疾病リスク予測に注目した研究において急増の兆しが見られた。また、腸内細菌叢の多様性、遺伝的相互作用、および食事感受性との関係に関する研究も期待される領域であった。				
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に関する研究 【背景】 栄養研究において、調査対象者の食事摂取量の把握はきわめて重要である。しかし、現行の食事頻度調査(FFQ)、食事記録法、24 時間思い出し法などの自己申告による食事評価はいずれも、過小・過大評価による偶然誤差や系統誤差の面で限界がある。このため、血液や尿などの生体液中の代謝物濃度の変化に基づく客観的な食事評価を可能とし、栄養摂取と健康リスクの関連性をより精緻に解明するためのツールとして、食因子バイオマーカーが注目されている。				

これまで個々の食品摂取に関連する代謝物を同定する試みは進められてきたものの、単一代謝物に焦点を当てた研究や、介入による短期の摂取効果、欧米人集団に関する研究が主流であり、自由生活下の様々な地域集団における網羅的な代謝物変化についての成果の蓄積が待たれている。

【目的と意義】 本研究の目的は、自由生活下の日本人地域在住者集団において、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、潜在的な習慣的食品摂取バイオマーカーを同定することであった。この目的のために、大規模コホートの一環として時間断面分析を実施した。本研究は、将来の栄養研究において客観的かつ簡便な新たな食事評価ツールの応用につながるものであり、食因子による代謝変化や健康リスクとの関連性を紐解く上での基礎的な生体情報を提供し、現代人の食の健全化と個別化栄養指導の実現の一助となる。

【方法】 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、除外基準に基づいて最終的に 40~69 才の男女 7,012 人を解析対象とした。年次健康診査時に、調査票および生化学検査により基本属性と食物摂取に関する情報が取得され、同時に血漿サンプルが採取された。血漿代謝物濃度はキャピラリー電気泳動飛行時間型質量分析(CE-TOFMS)により測定された。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および 94 の血漿代謝物濃度をもとに、部分最小二乗回帰分析(PLS-R)により、食品摂取バイオマーカー候補物質を同定した。

【結果】 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 2.63)、コリン(卵、VIP 2.88)、ガラクトル酸(乳製品、VIP 2.14)、シスチン(大豆製品、VIP 1.73)、ベタイン(同、VIP 1.53)、トレオン酸(緑黄色野菜、VIP 2.23)、プロリンベタイン(果実、VIP 3.80)、キナ酸(コーヒー、VIP 4.59)、トリゴネリン(同、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った。

【考察】 本研究は自由生活下の日本人集団の血漿代謝物濃度に対する食事摂取の影響を包括的に調査して得られた先駆的な成果である。結果の多くは欧米諸国での先行研究と一致した一方、魚介類摂取など、同定された潜在的バイオマーカーのいくつかは日本の食習慣の特徴を反映している可能性があった。食品摂取と関連した循環代謝物のほとんどは、内因性代謝物ではなく食餌性の外因性代謝物と考えられた。これらの結果は、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した。

【優位性と限界】 CE-TOFMS は試料中の各種のアミノ酸等を高精度で定量できるという優位性がある一方、脂質や高分子ポリフェノール類等の非極性分子の測定には適さない。代謝物プロファイルを 1 つのプラットフォームで網羅することは困難なため、将来的には複数の分析方法により候補物質を同定することが望まれる。また、性差、地域および個人の食行動や食嗜好、腸内細菌叢、遺伝的要因等との相互作用の影響も考慮し、作用機序を検証していく必要がある。

【結論】 9 食品群の合計 21 の血漿循環代謝物群が日本人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候補物質として同定された。本研究により、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た。これらの結果は、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。