

点を当てたこれまでの乳がん及び前立腺がんの疫学研究は、PCB類などの有機塩素系化合物についての欧米諸国の症例対照研究が大部分で、わが国からの報告はない。コホート内症例対照研究は追跡開始時点での曝露情報を正確に評価できる優れた研究デザインであり、日本人の乳がん・前立腺がんの発生と有機塩素系化合物などの化学物質曝露の関係を検証するうえで有益な情報をもたらすと考えられる。本コホート内症例対照研究の元となるコホート研究では、生活習慣や食習慣の詳細な情報、さらに植物エストロゲンの推定摂取量などの情報が把握されており、すでにデータベース化されている。一方、生体試料については、長期保存による影響の検討、また量に限りがあるため微量化学分析法の検討が求められる。

子宮内膜症の症例対照研究では、これまでに、血清中ダイオキシン類22項目、PCB類36項目、有機塩素系農薬類13項目との関連を検討し、これらの化学物質は子宮内膜症とは関連しておらず、子宮内膜症の発症に有機塩素系化合物などの内分泌かく乱作用が懸念される化学物質が関与しているという証拠は得られなかったことを報告している。また、エストラジオール合成酵素遺伝子であるHSD17B1遺伝子多型、ダイオキシン類やPCB類の作用発現において重要な役割を果たしているAhRR遺伝子多型において子宮内膜症との関連を報告している。

今年度は環境要因と遺伝要因の相互作用に焦点を当てて分析を行った。尿中イソフラボン、ER β Rsa I 遺伝子多型と子宮内膜症の関連では、イソフラボン類の一つであるゲニステインの高曝露群で子宮内膜症のリスクが有意に低かった。これは子宮内膜症がエストロゲン依存性の疾患であることから、その発生に対するゲニステインの抗エストロゲン作用を支持する結果といえる。また、ゲニステインはエストロゲンレセプターを介して作用することが知られており、その機能は遺

伝子多型の存在によって個体間にバリエーションが存在すると考えられる。ER β Rsa I 遺伝子多型でLarge Rアレルを有する群において、ゲニステインによる子宮内膜症のリスクが特に低いことが観察され、遺伝子多型による個体間のバリエーションの存在を支持する結果が得られた。この理由として、ER β Rsa I 遺伝子多型はhormone binding domainの近くに存在することから、ゲニステインとの親和性に関与しているのではないかと推測している。

血清中ダイオキシン類と子宮内膜症の間には関連が見られなかったものの、CYP1A1 Ile462Val遺伝子多型との組み合わせにおいては、バリンアレルを有する群で、ダイオキシン類による子宮内膜症のリスクがむしろ低いという傾向が観察された。CYP1A1 Ile462Val遺伝子多型はバリンアレルの方が誘導・酵素活性が強いことが知られており、またCYP1A1はエストロゲン代謝にも関与していることから、ダイオキシン類によるCYP1A1の誘導がエストロゲン代謝にも影響を与えているのではないかと推測している。

今回確立した尿中ビスフェノールAの分析法は、わずか0.2mLの尿検体から、尿中成分の妨害を極力除去することで微量のビスフェノールAを低濃度域まで定量できる方法になっている。また、実験室内の空気・水や器具等からビスフェノールAが混入することは避けられないため、バックグラウンドの汚染として現れる操作ブランク値をコントロールするための方法を採りいれている。本研究では2 ng/mL付近の実試料測定における再現性がCV = 9-19%であった。結果として、米国CDCのビスフェノールA分析法(オンライン固相抽出-安定同位体希釈LC-MS/MS法。使用尿量 0.1 mL, 検出下限濃度 0.4 ng/mL, 低濃度QC試料(2.9 ng/mL)の日差再現性CV = 17%)に近い水準にあるといえる。

今回測定した尿中ビスフェノールA濃度の

平均値を症例群と対照群の間で比較したところ、有意な差は見られなかった。さらに交絡要因を調整した解析を行い、最終的な結論を導く予定である。

E. 結論

有機塩素系化合物などの化学物質曝露と乳がん発症の関連を検証するためのコホート内症例対照研究は、血漿中イソフラボノイドの分析が終了し、有機塩素系化合物の分析を開始した。また前立腺がんのコホート内症例対照研究を新たに開始した。子宮内膜症の症例対照研究では、ゲニステイン曝露とERβ遺伝子多型、ダイオキシン類曝露とCYP1A1遺伝子多型の間相互作用を示唆する結果が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsuchiya M, Nakao H, Katoh T, Sasaki H, Hiroshima M, Tanaka T, Matsunaga T, Hanaoka T, Tsugane S, Ikenoue T. Association between endometriosis and genetic polymorphisms of the estradiol-synthesizing enzyme genes HSD17B1 and CYP19. Hum Reprod 2005;20:974-978.

Tsuchiya M, Katoh T, Motoyama H, Sasaki H, Tsugane S, Ikenoue T. Analysis of the AhR, ARNT and AhRR gene polymorphisms: Genetic contribution to susceptibility to and severity of endometriosis. Fertil Steril, 2005;84:454-458.

Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, Kabuto M, Niskard AS, Rubind C, Patterson Jr DG,

Turner W, Needham L, Tsugane S. Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women. Environ Res, 2005;99:118-125.

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Association of body mass index and height with risk of prostate cancer among middle-aged Japanese men. Br J Cancer. 2006;94:740-2.

Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, Kabuto M, Turner W, Patterson Jr DG, Needham L, Tsugane S. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese women. Sci Total Environ (in press).

Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. Eur J Cancer Prev (in press).

2. 学会発表

土谷雅紀、花岡知之、加藤貴彦、佐々木寛、津金昌一郎。子宮内膜症とエストラジオール合成酵素遺伝子多型(HSD17B1とCYP19)の関連性。第16回日本疫学会学術総会 名古屋。2006.1.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず

図1. イソフラボン、ERβ遺伝子多型と子宮内膜症の関連

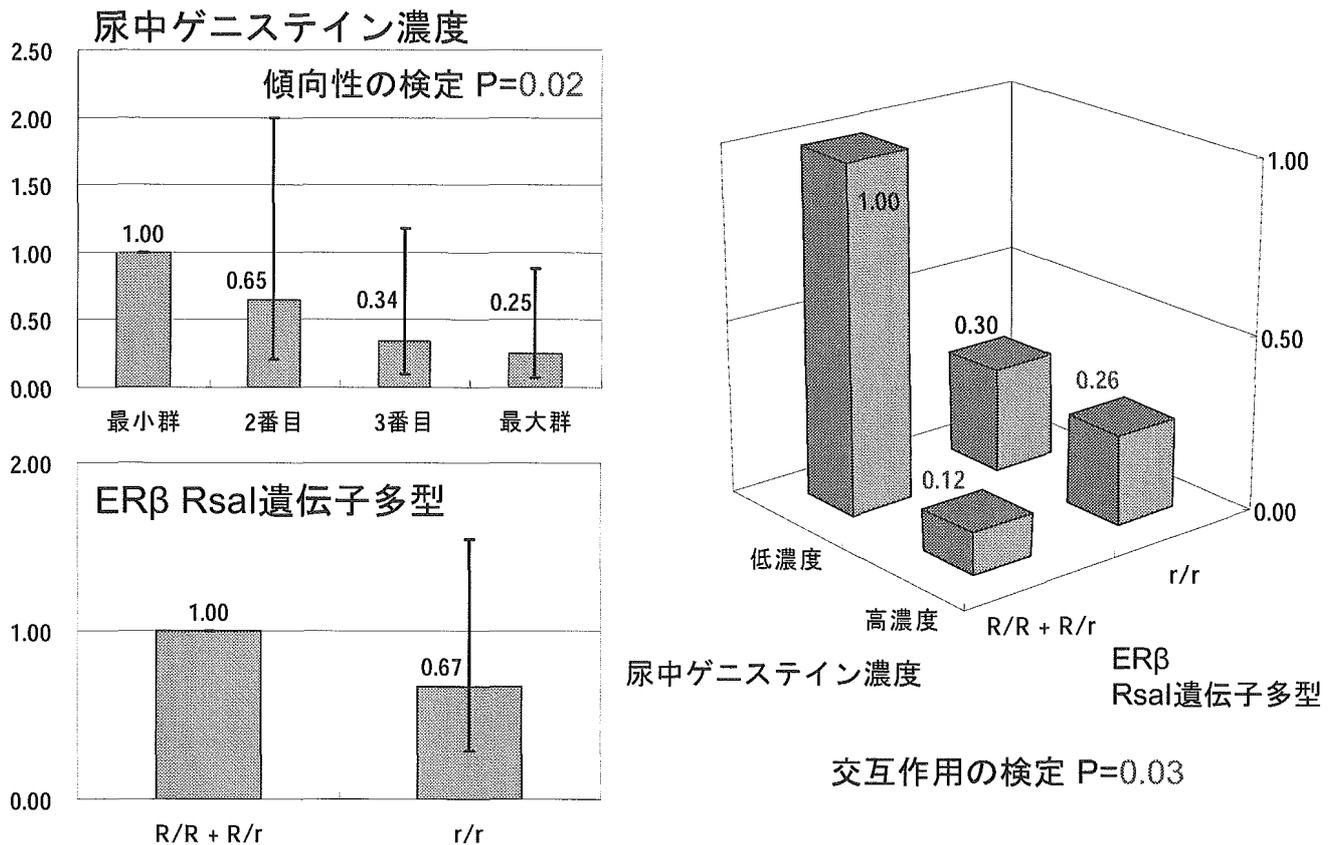


図2. ダイオキシン類、CYP1A1遺伝子多型と子宮内膜症の関連

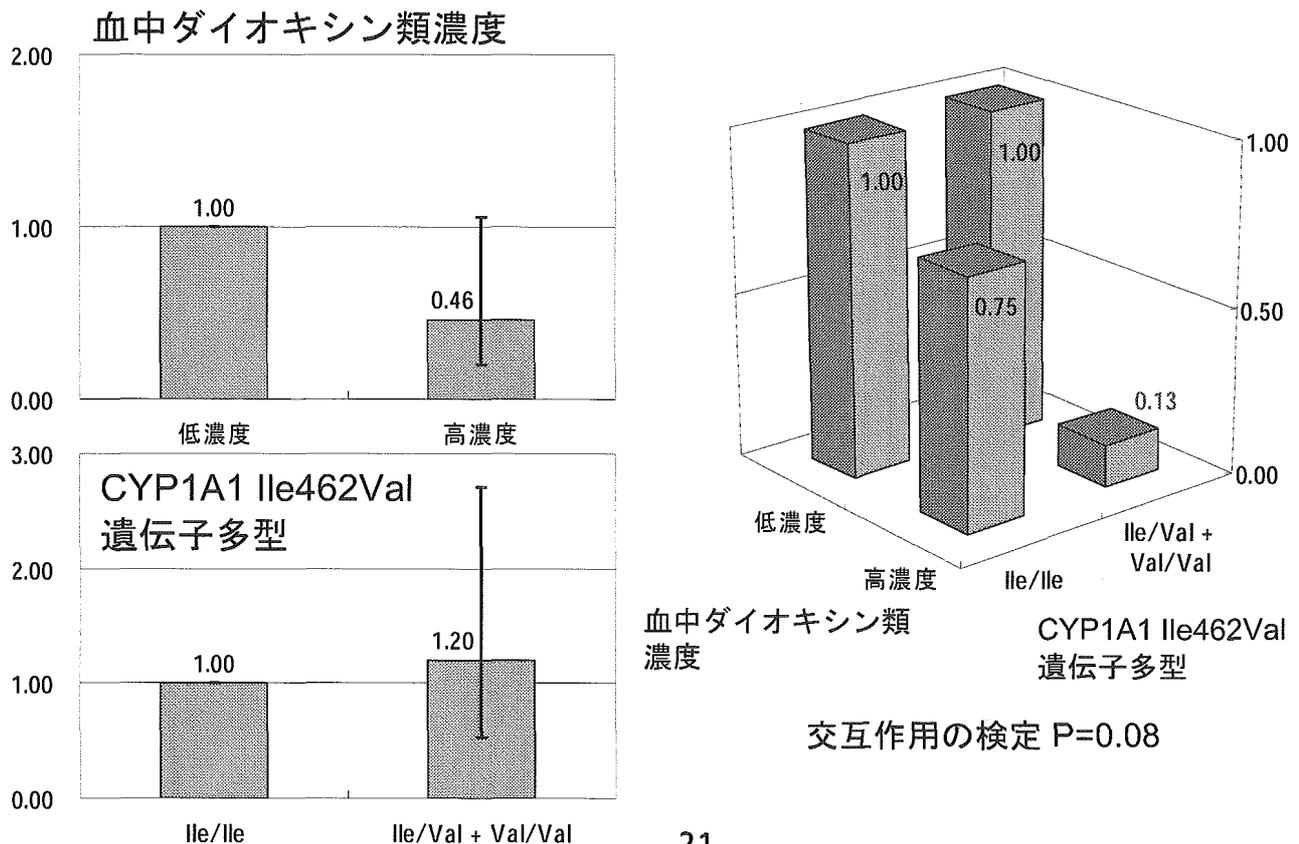


図3. 尿中ビスフェノールA濃度測定におけるQCプロット
(日差再現性試験)

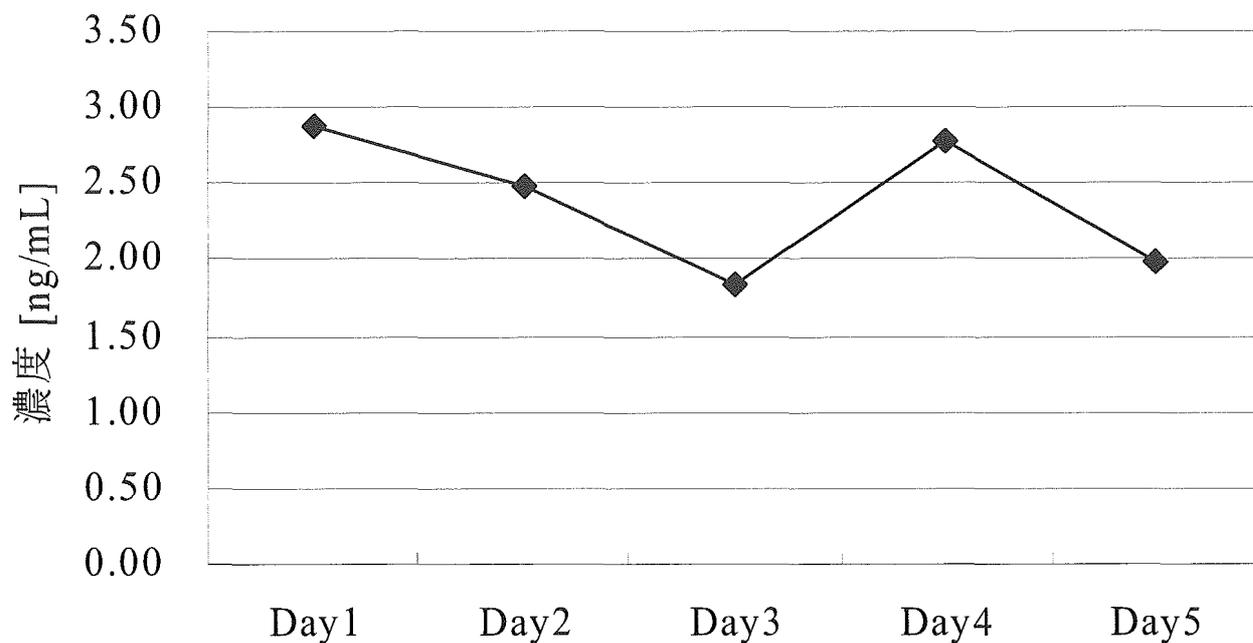
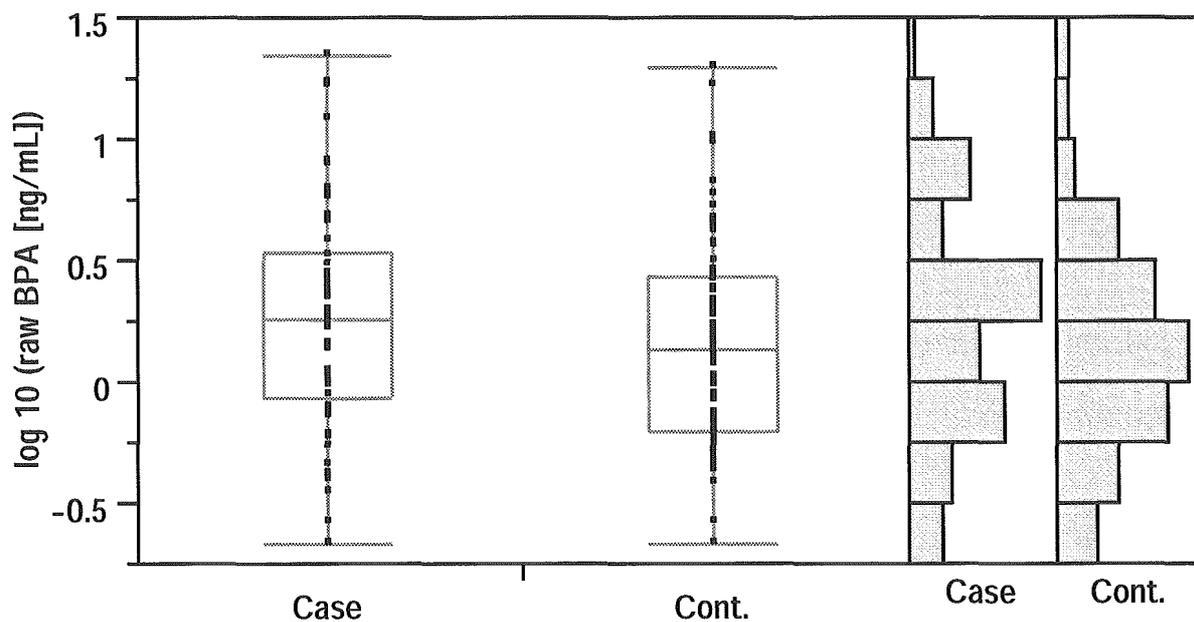


図4. 子宮内膜症の症例対照研究における症例・対照群の尿中ビスフェノールAの分布



(様式 I - 1)

国立がんセンター倫理審査申請書

平成 17 年 12 月 28 日

国立がんセンター総長 殿

所属 がん予防・検診研究センター
 申請者 職名 予防研究部 部長
 氏名 津金 昌一郎



※受付番号 _____

1 審査対象	<input checked="" type="checkbox"/> 研究計画	<input type="checkbox"/> 出版公表原稿	<input type="checkbox"/> 報告書
2 課題名	「多目的コホートにおける血液を用いた前立腺がんのコホート内症例・対照研究」 研究計画書		
3 当センターの 研究代表者	所属 がん予防・検診研究センター	職名 予防研究部部長	氏名 津金 昌一郎
4 当センターの 研究協力者	所属	職名	氏名
	がん予防・検診研究センター	予防研究部室長	井上 真奈美
	がん予防・検診研究センター	予防研究部研究員	笹月 静
	がん予防・検診研究センター	予防研究部研究員	岩崎 基
	がん予防・検診研究センター	予防研究部研究員	大谷 哲也
	がん予防・検診研究センター	予防研究部研究員	池田 仁子
	がん予防・検診研究センター	予防研究部リサーチメント	倉橋 典絵
* 添付すべき書類			
(1) 審査対象が研究計画の場合、倫理審査委員会細則に定められた基準チェック項目に従って作成されたプロトコール、説明文書、説明と同意書、記録表などを必要部数添付すること。			
(2) 審査対象が出版公表原稿の場合、原稿のコピーを必要部数添付すること。			
(3) 審査対象が報告書の場合は所定の様式に必要事項を記入したものを添付すること。			

注意事項 1 審査対象欄は、当該欄口にレ印を記載すること。また、報告書とは倫理審査委員会で承認された研究計画について終了、中止、延長時の結果報告書をいう。
 2 ※印は、記入しないこと。

5 研究の概要

前立腺組織はアンドロゲン依存性に発達するので、前立腺がんの発生には内分泌系の要因の関与が大きいことが示唆されている。また、細胞分裂に関与する Insulin-like growth factors-I (IGF-I)などの成長因子の血中濃度と前立腺がんとの関連も指摘されている。しかし、日本人を対象として血中レベルを直接測定した前向き研究はない。一方、前立腺がんの抑制要因として、日本人で摂取の多い Isoflavone などの植物エストロゲン、特にその中の equol の予防効果が報告されているが、equol の摂取量は調査票からは推定できないので、血中レベルでの検討が必要である。また、βカロテン、ビタミンD、ビタミンE、などの栄養素が予防因子として報告されているが、これまでに食物要因と前立腺がんの関連について血中レベルで検討した前向き研究は、わが国ではほとんどない。エストロゲンレセプターに結合して内分泌系への影響を及ぼすことが危惧されている、いわゆる内分泌かく乱化学物質の曝露と前立腺がん発症との関連を検討した疫学研究についても、これまでにわが国では報告がない。

そこで、多目的コホート研究(国立がんセンター倫理審査委員会平成13年10月承認)の一環として、既に採取・保存されている血液試料を匿名化した上で用いて、その後に発症した前立腺がん種々の検査項目との関連をコホート内症例・対照研究の手法により検討することにより、わが国の前立腺がん発症予防のために応用可能な科学的証拠が得られることが期待される。

血液検査項目としては、1) 内因性ホルモン関連：testosterone、sex hormone-binding globulin、IGF-I など、2) 外因性ホルモン類似物質関連：イソフラボノイド、有機塩素化合物など、3) 栄養素関連物質：βカロテン、ビタミンD、ビタミンEなどを予定している。

6 研究の対象および実施場所

多目的コホート研究対象地域である岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部（以上1990年開始のコホートI）、茨城県水戸、新潟県長岡、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田（以上1993年開始のコホートII）の10保健所管内に、研究開始時点で居住していた男性約66,000人で、研究開始時に生活習慣質問票への回答および血液の提供のある者を対象とする。但し、追跡開始後不適格者（外国人、対象地域外に居住、年齢不適格判明者、追跡拒否者）は対象から除外する。今回申請の研究は国立がんセンター内で実施する。また各候補物質の測定は臨床検査機関にて行う。

7 研究における医学倫理的配慮について(①～③は必ず記載すること。)

① 研究の対象とする個人の人権の擁護

対象者に由来するいかなる個人情報も、研究計画書添付の「厚生労働省研究班による多目的コホート研究個人情報保護・安全管理マニュアル」によって保護される。

本人に対しては、多目的コホート研究全体の研究計画を説明文書に基づいて十分に説明し、対象者の人権を擁護する。

② 被験者に理解を求め同意を得る方法

血液利用を含めた研究全体については、疫学研究に関する倫理指針7<細則：インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則>①から⑤に準拠し、パンフレット（資料3：添付資料1）及び説明文の全対象者への配布（資料3：添付資料3a、3b）、ニュースレターの定期的配布（資料7）等により、研究について理解を得るための説明を行っている。さらにホームページ（<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>）等を通じて、研究の実施とその具体的方法について広く社会に情報公開している。その中で、対象者個人の不利益は最小限であり、その成果は広く国民の公衆衛生、健康増進に寄与するものであることを述べている。血液検体については、対象者に対してすべての地域で説明文書の個別配布、保健所職員による口頭説明、あるいは説明文書の掲示によって説明を行った。

一部地域（秋田県横手、沖縄県中部（旧 石川）、大阪府吹田）のみ同意書を用いて被験者

本人の署名を得た。他の地域でも口頭による同意は受けている。すべての対象者で文書にもとづく同意が得られたわけではない。従って、現在の同意水準においては十分ではないが、前述のとおり、本研究について情報を公開していることから、疫学研究に関する倫理指針 10. 試料の保存及び利用(2)人体から採取された試料の利用(2)ア)当該疫学研究の実施について試料の利用目的を含む情報を公開していること、という条件を満たしている。また、本研究の対象者は、がん・成人病予防のために行われたものであることが説明された上で参加しているので(資料3:添付資料3a、3b)、1)その同意が当該疫学研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること、という条件を満たしており、倫理審査委員会の承認が得られれば利用可能であると考えられる。

なお、「個人情報保護に関する法律」では、個人情報取扱事業者は、「公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、本人同意を得ることが困難であるとき」に該当する場合は、「利用目的の制限」、「第三者提供の制限」の適応除外とされている。

③ 研究によって生ずる個人への不利益と医学上の利益又は貢献度の予測

血液試料の提供は健康診断の場を利用しており、研究のために別個に時間や労力を強いるものではなかった。血液試料の提供の可否も十分な説明を受けた上での対象者の自由意志に基づいていた。同時に個人への利益になることを意図した研究成果や健康情報がニュースレターにより継続的に配布されている。

研究から得られた個人の情報が万一外部に漏れた場合には、就職や生命保険加入の際の障害等、社会における不当な差別につながる可能性が考えられるが、個人識別情報を別個に管理する等、個人情報保護・安全管理マニュアルに従って、研究対象者に危険・不利益が及ばないように厳密に管理される。

研究により、前立腺がんの予防につながる科学的根拠が得られる。そしてそれを保健行政の施策に反映させることにより、多くの日本国民や世界の人々の前立腺がんの発症を未然に防ぐことが可能になると期待される。

④ 研究期間 委員会承認日～平成21年3月31日

⑤ その他

コホート研究全体に関しては、国立がんセンター倫理審査委員会にて平成13年10月(改訂版)及び平成16年7月(修正版)に承認を受けた。しかしながら、その中で血液試料の利用に関しては別途計画書を作成し、審査申請を行う旨が明記されているので、本申請を行った。血液が採取された当時(コホートIは平成2年、コホートIIは平成5年)は対象者に対して何ら介入を行わない観察型の疫学研究参加に際しての説明と同意が現在ほど重要視されていなかったが、可能な限りの説明(全地域)と同意(一部は口頭による)が備わっている。なお、データは個人識別を行わないいわば匿名化した状態で扱うことを鉄則としている。また、研究を推進する上で、個人情報の保護、安全管理には厳重に対処している。

胃がんに関して、同様の研究計画を平成14年8月9日に国立がんセンター倫理審査委員会に申請し、平成14年11月27日に承認、乳がんに関しては平成15年3月27日に申請し、平成15年5月22日に承認、大腸がんに関しては平成15年12月24日に申請し、平成16年1月22日に承認、脳卒中・心筋梗塞に関しては平成15年12月24日に申請し、平成16年1月22日に承認、ウィルス・細菌関連がんに関しては平成16年10月26日に申請し、平成16年11月25日に承認を受けている。

多目的コホートにおける

血液を用いた前立腺がんのコホート内症例・対照研究

研究計画書

厚生労働省がん研究助成金による指定研究班
「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究」班

国立がんセンター、国立循環器病センター、
岩手県二戸保健所、秋田県横手保健所、長野県佐久保健所、沖縄県中部保健所、
茨城県水戸保健所、新潟県長岡保健所、高知県中央東保健所、
長崎県上五島保健所、沖縄県宮古保健所、大阪府吹田保健所・他

目次

1. 研究の概要	3
2. 背景	3
3. 目的	3
4. 研究デザイン	3
5. 測定予定血液検査項目	3
6. 対象者	4
7. 予定対象者数	5
8. 研究方法	6
9. 説明と同意	7
10. 個人情報保護安全管理措置	8
11. データ解析と結果の公表	8
12. 研究組織	9

1. 研究の概要

多目的コホート研究（JPHC Study）（資料1，2，3参照）においてベースライン時（コホート I は1990年、コホート II は1993年）に採取・保存されている血液を用いて、その後に発症した前立腺がん種々の血液検査項目との関連を、コホート内症例・対照研究の手法により検討する。

2. 背景

前立腺組織はアンドロゲン依存性に発達するので、前立腺がんの発生には内分泌系の要因の関与が大きいことが示唆されている。また、細胞分裂に関与する Insulin-like growth factors-I (IGF-I)などの成長因子の血中濃度と前立腺がんとの関連も指摘されている。しかし、日本人を対象として血中レベルを直接測定した前向き研究はない。一方、前立腺がんの抑制要因として、日本人で摂取の多い Isoflavone などの植物エストロゲン、特にその中の equol の予防効果が報告されているが、equol の摂取量は調査票からは推定できないので、血中レベルでの検討が必要である。また、ビタミン D、ビタミン E、などの栄養素が予防因子として報告されているが、これまでに食物要因と前立腺がんの関連について血中レベルで検討した前向き研究は、わが国ではほとんどない。エストロゲンレセプターに結合して内分泌系への影響を及ぼすことが危惧されている、いわゆる内分泌かく乱化学物質の曝露と前立腺がん発症との関連を検討した疫学研究についても、これまでにわが国での報告は皆無であるのが現状である。

3. 目的

前立腺がんの発症に関連する要因をベースライン時に得られた血液試料を用いて検討する。

4. 研究デザイン

コホート内症例・対照研究

5. 測定予定血液検査項目（すべて血漿を用いる）

1) 内因性ホルモン関連：

testosterone、sex hormone-binding globulin、Insulin-like growth factors-I など。

生体内でのテストステロンなどのホルモンレベルは、前立腺がんそれ自体によって、前立腺がんの治療によって変化するため、コホート内症例・対照研究のような前向きデザインでの検討が必須である。

2) 外因性ホルモン類似物質関連：

イソフラボノイド、有機塩素化合物など。

大豆製品の摂取量が多い日本人に前立腺がんが少ないことから、大豆製品中に多く含まれる植物エストロゲン（イソフラボノイドなど）が有するエストロゲン活性のために、前立腺がんの発症を抑制するのではないかという仮説が想定されているが、わが国では、血中レベルでの検討は1編のみにとどまっている。またエストロゲンレセプターに作用し、ホルモンレベルを変化させることが示唆されている、有機塩素化合物などの内分泌かく乱化学物質と前立腺がん発症の関連を検討した研究は皆無である。

3) 栄養素関連：

カロテノイド（ β -カロテン、リコペンなど）、ビタミンD、ビタミンEなど。

DNAの酸化損傷を抑制する抗酸化物質（カロテノイド、ビタミンEなど）や細胞分化・増殖を抑制するビタミンDが、前立腺がん発症に対して抑制効果を有していることが期待される。しかしながら、多くの研究は摂取量と前立腺がんとの関連を検討するにとどまり、血液を用いた検討は非常に少なく、血液データを用いてより詳細な検討を行う価値は高い。

6. 対象者

6-1 適格条件

- 1) 岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部（以上、1990 年開始のコホート I）、茨城県水戸、新潟県長岡、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市（以上、1993 年開始のコホート II）の 10 保健所管内に、研究開始時点で居住していた男性の地域住民約 66,000 人
- 2) 研究開始時に血液の提供のある者
- 3) 研究開始時に質問票への回答のある者

6-2 除外条件

- 1) 前立腺がんの既往者
- 2) 追跡開始後不適格者（外国人、対象地域外に居住、年齢不適判明者）

7. 予定対象者数

7-1 症例

研究期間内に組織学的に診断された前立腺がん患者でベースライン時に質問票への回答および血液の提供のある者（平成 17 年 11 月 30 日現在での症例数は、コホート I：57 名、コホート II：83 名、計 140 名であるが、対象者を同定する際には、解析可能な最大数の症例を選択する予定である）。

1 人の症例につき、性・年齢などの後述（7-2 参照）の要因でマッチさせた 2 人の対照を選ぶとする。対照群におけるある予防要因の分布に基づき、その曝露レベルを四分位に分けた場合の、最下位群に対する最上位群のオッズ比 (OR) に興味があるため、四分位の最上位群と最下位群について考える。症例のうち半分がこの最上位群と最下位群に当てはまり、対照群における曝露割合 p_0 は 0.5 とする。症例群における曝露割合 p_1 は OR の設定により $OR = (p_1 / (1 - p_1)) * ((1 - p_0) / p_0)$ より逆算により求まる。このとき、対照群と症例群の標本数の比率を 2、有意水準 5% とし、通常の症例対照研究における標本数（対応のない 2 つの母比率の差の検定における標本数）の計算方法を用いて検出力を計算すると下記の表の通りである。

オッズ比	2.10	2.15	2.20	2.25	2.30	2.35	2.40	2.45	2.50
検出力	0.70	0.73	0.75	0.77	0.79	0.81	0.83	0.85	0.86

140 症例を有意水準 5% で検討した場合、 $OR = 2.30$ と $OR = 2.35$ の検出力

はそれぞれ 79%と 81%であり、先行研究の結果の OR の値からみても [例:2.41 (1.23-4.74) 血漿中 IGF-I レベル最下位四分位対最上位四分位、Chan JM, et al. Science 1998;279(5350):563-6.], 十分のサンプル数でるといえる。

7-2 対照

症例の前立腺がん発症日(診断日)にコホート内在住で前立腺がんにかかっていない対象者のうち、ベースライン時に質問票への回答および血液の提供のある者で、症例と性、年齢(±3歳)、地域(市町村レベル)、採血年月日(±60日)、採血時刻(±2時間)、空腹時間(最終飲食時刻から採血時刻までの時間;±3時間)でマッチした2名(コホートⅠ:114名、コホートⅡ:166名、計 **280名**)。

8. 研究方法

8-1 ベースライン調査およびフォローアップ調査

「厚生省コホート研究班コホートⅠ実施要綱」(資料1)「厚生省コホート研究班コホートⅡ実施要綱」(資料2)に基づいてベースライン調査(生活習慣アンケート調査、血液の採取・保存)、さらに「厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHC Study)研究計画書ー平成13年度改訂・平成16年度修正版ー」(国立がんセンター倫理審査委員会平成13年10月改訂版承認、平成16年7月修正版承認)(資料3)に基づいて追跡調査(異動、死亡、疾病罹患の把握)を実施してきた。

8-2 血液の採取・保存

血液の採取・保存の方法については添付資料のマニュアルに従って実施した(資料4)。血液検体はBox No.と通算No.によって匿名化され、地域別に保存されている。「個人情報保護法」に基づき、コホート対象者個人を特定する情報は個人情報保護・安全管理マニュアル(資料3:添付資料4)に基づいて別途厳重に保管されている。

8-3 検体の測定方法

1) 内因性ホルモン関連

testosterone、sex hormone-binding globulin など：

RIA により測定する。

IGF-I など：

免疫放射定量法(IRMA)により測定する。

2) 外因性ホルモン関連

イソフラボノイド：

電気化学検出器(ESA Model 5500)を用いて高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定する。

有機塩素化合物：

質量分析器を用いて高速液体クロマトグラフィー(HPLC)またはガスクロマトグラフィー(GC)により測定する。

3) 栄養素関連

カロテノイド、ビタミンE：

UV 検出器を用いて高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定する。

ビタミンD：

競合蛋白結合測定法(CPBA)により測定する。

9. 説明と同意

9-1 説明

血液利用を含めた研究全体については、疫学研究に関する倫理指針7<細則：インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則>①から⑤に準拠し、パンフレット及び説明文の全対象者への配布、ニュースレターの定期的配布等により、研究について理解を得るための説明を行っている。さらにホームページ (<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>) 等を通じて、研究の実施とその具体的方法について広く社会に情報公開している。その中で、対象者個人の不利益は最小限であり、その成果は広く国民の公衆衛生、健康増進に寄与するものであることを述べている。血液検体については、対象者に対してすべての地域で説明文書の個別配布、保健所職員による口頭説明、あるいは説明文書の掲示によって説明を行った(資料5)。

9-2 同意

本研究の対象者は、研究開始時に質問票調査の協力依頼に対して署名の上、質問票に回答している。また血液検体については、一部地域（秋田県横手、沖縄県中部（旧 石川）、大阪府吹田）のみ同意書を用いて被験者本人の署名を得た（資料 6）。他の地域でも口頭による同意は受けている。

10. 個人情報保護安全管理措置

「個人情報保護法」に基づき、追跡調査によって収集される死亡・住所異動・疾病罹患などの個人情報や既に収集されている生活習慣・健康診査・血液などの個人情報については、厚生労働省多目的コホート研究班・個人情報保護安全管理措置マニュアル（資料 3 の添付資料 4）に従って、コホート研究対象者に危険・不利益が及ばないように厳格に管理する。

11. データ解析と結果の公表

個人識別情報を外したデータを用いて集団として統計的な解析を行う。

具体的解析内容

- 1) 各血液検査項目と前立腺がん罹患との関連を conditional logistic regression model を用いて検討する。
- 2) 必要に応じて多変量解析を行い、交絡要因を調整する。

研究の成果は、専門家による審査システムのある学術誌に公表すると共に、研究対象者個人に対してはニューレター（資料7）を通じて、また、社会に対してはホームページ（<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>）を通じて還元する予定である。

1 2. 研究組織

1 2 - 1 本研究計画の研究組織

担当研究者

倉橋 典絵 (国立がんセンター)

共同研究者

井上 真奈美、笹月 静、岩崎 基、大谷 哲也、池田 仁子 (国立がんセンター)

主任研究者

津金昌一郎 (国立がんセンター)

1 2 - 2 多目的コホート研究班の研究組織

厚生労働省がん研究助成金による指定研究班「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」(16指-2) (主任研究者：国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部長・津金昌一郎)において、国立がんセンター、国立循環器病センター、全国11の保健所などとの共同研究として実施している。

平成17年度の研究班の構成：

平成 17 年度の研究班の構成：

国立がんセンター研究者

津金昌一郎 (国立がんセンター・部長、主任研究者)、井上真奈美 (国立がんセンター・室長)

協力保健所長

橋本功 (岩手県二戸保健所・所長)、永井伸彦 (秋田県横手保健所・所長)、宮川幸昭 (長野県佐久保健所・所長)、崎山八郎 (沖縄県中部保健所・所長)、東海林文夫 (葛飾区保健所・所長)、藤枝隆 (茨城県水戸保健所・所長)、鈴木昌也 (新潟県長岡保健所・所長)、石川善紀 (高知県中央東保健所・所長)、井出芙蓉美 (長崎県上五島保健所・所長)、

高江洲均（沖縄県宮古保健所・所長）、一居誠（大阪府吹田保健所・所長）

協力研究者

岡山明（国立循環器病センター・部長）、磯博康（筑波大学大学院・教授）、岡田克俊（愛媛大学・助手）、坪野吉孝（東北大学大学院・教授）、鈴木一夫（秋田県立脳血管研究センター・部長）、味木和喜子（大阪府立成人病センター・参事）、高島豊（杏林大学・教授）、安田誠史（高知大学・助教授）、本田靖（筑波大学大学院・助教授）、夏川周介（長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院・院長）、古野純典（九州大学大学院・教授）、渡辺昌（独立行政法人国立健康・栄養研究所・理事長）、小西正光（愛媛大学・医学部長）、佐々木敏（独立行政法人国立健康・栄養研究所・リーダー）、門脇孝（東京大学大学院・教授）

倫理・法律面担当

丸山英二（神戸大学大学院・教授）

研究事務局

国立がんセンター がん予防・検診研究センター 予防研究部内
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
TEL 03-3542-2511（内線 3392）, FAX 03-3547-8580
e-mail:jphcadmin@ml.res.ncc.go.jp

添付資料一覧

- 資料1 厚生省コホート研究班コホートI実施要綱 (抜粋)
- 資料2 厚生省コホート研究班コホートII実施要綱 (抜粋)
- 資料3 多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究研究計画書ー平成13年度改訂・平成16年度修正版ー
- 資料4 厚生省コホート研究班血液採取保存のためのマニュアル
- 資料5 血液採取にあたっての説明文書
- 資料6 血液採取にあたっての(説明と)同意文書
- 資料7 ニュースレター送付書類

様式Ⅱ

国立がんセンター倫理審査委員会審査結果通知書

平成18年1月26日

津 金 昌 一 郎 殿

倫理審査委員長
野村和弘

受付番号 17-85

課 題

「多目的コホートにおける血液を用いた前立腺がんのコホート内症例・対照研究」
研究計画書

研究者名 津 金 昌 一 郎

上記について、別添の試験研究等審査小委員長の審査結果報告書及び規程第6条2号に基づき、研究計画、出版公表原稿、報告書を、平成18年1月26日の委員会（開催または稟議）で審査し、下記のとおり判定した。

記

判 定	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 条件付承認 不承認 非該当 差し戻し再審査
勧 告 或 い は 理 由	

前立腺がんの症例対照研究

分担研究者 加藤貴彦 宮崎大学 医学部 社会医学講座 公衆衛生学分野 教授

研究要旨

内分泌かく乱物質（EDC）と前立腺がんとの関連を検討するために多施設症例対照研究の症例収集を行った。平成18年2月時点で、前立腺がん症例130例、対照500例を収集しさらに継続中である。

また過去に収集された190名の前立腺がん患者と294名の対照者を用い、収集終了後に分析する候補遺伝子について検討した。今年度は代表的な第2相薬物代謝酵素である *glutathione S-transferase (GST) A1*、*GSTT1*、*GSTM1*、*GSTP1* の遺伝子多型の頻度を比較した。喫煙者群において、酵素活性の低い遺伝子型である *GSTA1*A/*B* もしくは *GSTA1*B/*B* 遺伝子型の前立腺がん患者における頻度は27.8%で、対照群における18.2%とのあいだに有意な差がみられた（オッズ比：1.72 95%信頼区間：1.01-2.94）。また、喫煙者群において *GSTT1* の非欠損遺伝子型の前立腺がん患者における頻度は63.6%で、対照群における51.2%とのあいだに有意な差がみられた（オッズ比：1.68 95%信頼区間：1.06-2.68）。*GSTA1*A/*B*、*GSTA1*B/*B* かつ *GSTT1* 非欠損の遺伝子型の *GSTA1*A/*A* かつ *GSTT1* 欠損の遺伝子型に対するオッズ比は2.08で95%信頼区間は1.14-3.80だった。一方、*GSTM1* および *GSTP1* の遺伝子多型と前立腺がんとのあいだには有意な関連はみられなかった。これらの結果から、喫煙者において *GSTA1* および *GSTT1* の遺伝子多型は、前立腺がんの発癌感受性に関与していることが示された。

研究協力者

黒田 嘉紀 宮崎大学医学部
社会医学講座 助教授
中尾 裕之 宮崎大学医学部
社会医学講座 助手
小宮 康裕 宮崎大学医学部
社会医学講座 大学院生
山野 優子 昭和大学医学部
衛生学講座 講師
鷹橋 浩幸 慈恵会医科大学
病理学講座 講師

高齢化社会という実情と相まって泌尿器科領域での重要な疾患の一つとして認識される場所である。前立腺がんの発生リスク要因として、欧米型の食事や日本人の性生活の変化などがあげられているが、未だ完全に確定しているものはない。しかし近年、内因性エストロゲンレベルやアンドロゲンレベルとの関連性が報告されており、内分泌かく乱化学物質（EDC）との関連が危惧されている。本研究の目的は、多施設より収集した前立腺がん症例と対照者を用いて症例対照研究を行い、ホルモンなどの環境要因の代謝に関する遺伝子多型や遺伝子発現様式を考慮し、食習慣や環境要因のリスク評価を行うことである。今年度の目標とする

A. 研究目的

本邦の前立腺がんの年齢調整死亡率は人口10万対8.4（2001年）である。近年の急速な増加傾向は著しいものがあり、