



PM とは数理統計手法のひとつである。ゲノム上に数千万存在する多型の中で、影響の大きな少数の多型にのみ注目するのではなく、すべての多型を用いて個人間のゲノムの類似性を求めて解析する方法である。弱い影響力を持つ多数の多型を考慮できることを特徴とする。IPM により身長にかかわる遺伝寄与率を算出すると、性及び年齢を考慮した場合、身長は約 80%が遺伝によると説明できるという。この結果を手がかりとして、疾患発症の遺伝寄与率の評価につなげる展望が示された。

さらに、疾患発症の環境リスク及び遺伝・環境相互作用リスクを評価するためには、環境要因による後天的な体質の変化(オミックス情報)を明らかにすることが必要とされる。オミックス情報は、解析対象とする血液細胞により異なること、ゲノム情報に比較して不安定で劣化しやすいこと、そもそも血液細胞のオミックス情報が疾患発症と相関するののかという疑問など、解明されるべき点は少なくない。

そこで岩手医科大学においては、血液試料の採取、分取、一時保管、輸送そして測定までの各工程について、採血管(抗凝固剤の種類)、血清・血漿分離法、血液細胞の分離法、保管及び輸送時の時間・温度などが詳細に検討された。そして、それらの条件がトランスクリプトームの解析及び DNA メチル化の解析にもたらす影響が評価された。国内のコホート研究においては、代表的には 18 種の血液試料収集方法が使用されている。これらの手法のうち DNA メチル化に与える影響の差が大きいと考えられた 4 種の検討により、異なる収集方法がもたらす DNA メチル化解析結果へのバイアスが明らかにされつつある。適切なバイアス補正法が確立できれば、国内の既存コホート試料のオミックス情報の相互利用が実現でき、期待の持てる解析データが出つつある。

疾患発症リスク予測は、環境リスク及び遺伝・環境相互作用リスクの寄与率の高い多因子疾患の予防に効果が期待できる。それらの人たちに対して、いかに予防介入するのかという情報提供(予防プログラムの提供)が重要である。

## 5. 執筆担当者所感

数万人規模の地域住民コホートを対象とする研究は、少なく見積もっても運営費用は年間数億円を必要とするビッグプロジェクトである。IMM いわて東北メディカル・メガバンク機構のコホート研究もその例外ではない。中央省庁の科研費の支援なしにはその計画・実行は不可能である。

東北 3 県の場合には、先の大震災の復興への道のりは長く続く。復興庁のホームページをみると、復興の加速には、住宅再建、産業の再生、健康・生活支援、福島県の復興・再生及び新しい東北の創造が必要であると掲げられている。各方面の復興の努力にもかかわらず、昨秋の時点での避難者は約 24 万人、仮設住宅の入居者は約 9 万人にのぼる。地域住民が震災時及びその後の不自由な暮らしで感じるストレスは想像するに余りある。

統計数字は見出だせないが、震災地の医療関係者の語るところによると、仮設住宅の居住者には脳梗塞、心筋梗塞及びうつ病が増加したことを体感しているとのことである。祖父江機構長は、「岩手医科大では、岩手県の北側を中心に震災前からコホート研究を実施している。震災前から、心筋梗塞と脳卒中の発症状況を調べている。その研究から見ると、震災直後に心筋梗塞が起こるのではなく、1 ヶ月後くらいからじわじわと増えてくる」と述べられた。同じ観点から人見副機構長は、「コホート調査の対象疾患は被災したことで増

える疾患と捉えている。震災後4年たってもストレスの影響が残っている。過去に県北でおこなった独自の心（精神）の健康調査があり、メガバンクの健康調査でも、ストレス、うつ、不眠の3つを評価できる調査を実施している。」と述べられた。都市計画、震災復興の専門家である立命館大学・塩崎賢明教授は著書の中で、「仮説建築物の老朽化や損傷は深刻で、カビによる喘息などの健康被害も報告されている。（中略）石巻市の仮設住宅で集団検診を行なったところ、173人中32人に喘息などの呼吸器疾患が見つかった」と記載している。

いわて東北メディカル・メガバンク事業はこのような厳しい環境に置かれた住民を対象としている事業である。健康調査を通じて地域住民の健康管理、地域医療の支援そして健康調査において提供された生体試料の解析事業である。被災地住民が求めるもののひとつである健康管理及び医療支援という実利と研究が不可分の関係にある。それゆえに、中央省庁からの科研費支援（東北メディカル・メガバンク事業全体で平成27年度は35.6億円（その内、復興特別会計29.6億円）<sup>1)</sup>は継続すべきで、安易に削減の対象にしてはならない。健康調査事業の継続によって、地域住民の健康意識が向上して、行動変容が起こり、その結果として上記の疾患の罹患率が減少すれば、地域自治体の社会保険負担は有意に減るはずである。

地域住民コホート研究においては、長期にわたる住民の健康追跡が重要である。いわて東北メディカル・メガバンク事業の研究においては、上記の多因子疾患の発症予測・予防を目標に掲げている。発症には、遺伝によるリスク、環境によるリスク及び遺伝と環境の相互作用によるリスクが関わっている。遺伝リスクについてはゲノム多型を、環境リスク及び遺伝・環境相互作用リスクについてはDNAメチル化などのオミックス情報を基に予測したいと考えられている。

DNAメチル化解析を含む多層オミックス解析を研究テーマとする大規模コホート研究は、国内国外を問わず前例がないが、岩手医科大では独自の数理解析モデルを既に構築している。さらに、試料の採取、試料の前処理法、保存法、輸送法及び解析測定法の基本面的にはよく吟味検討されている。今後は住民健康調査を10年単位の期間で追跡していくことが必要である。この事業は、息の長い事業にしていけないと意味がない。公的資金の支援があってしかるべきである。研究の進展に大いに期待したい。

一方、住民コホート研究は医療の質の確保にも貢献する側面がある。以下に人見副機構長のご意見を引用してまとめに代えたい。「岩手医大では岩手県の宮古市から北側のエリアで、長年、健常者の前向きコホートを実施している。2002年から実施しており、26,000人が参加している。同意率が85%と高い。ゲノムコホートではない。主に脳卒中と心筋梗塞が対象となっている。津波の被害の大きかった地域が脳卒中若しくは心筋梗塞の発症が1か月以降で多くなった。県北コホートは東北研究ということで、J-MICCなどとも連携している。このようなノウハウを活用して、追跡調査を実施しようとしている。年に1回の発症情報を把握している。多くの費用がかかる。カルテ調査だけではだめで、症例検討をする必要がある。病院のスタッフを集めて症例研究をすることで、地域医療のボトムアップにつながる。脳卒中といっても医療機関ごとに診断能力が違うことがある。追跡調査によって、脳卒中の登録をする、あるいは、心筋梗塞の登録をする。地域の中心となる医師に研究会に参加してもらうことによって、評価していくことが重要になる。このような

症例検討会を実施することで、コホート研究と地域医療が一緒にレベルアップしていく。前向きコホートは地域医療に重要な役割となっている。それによって、発症を漏れなく追跡できる、あるいは標準化された登録基準を作ることで、個々の医師の診断技術（能力）が評価されてくる。量的精度と質的精度を、今後どのようにして保って行けるのかということが課題となっている。それは臨床グループが中心となって検討している。具体的なりソースとしては住民異動、生存、死亡、死因については住民基本台帳や人口動態調査の情報を利用しているが、これも症例検討会において人口動態調査情報の裏付けなどを検討している。がん発症、脳卒中、心筋梗塞は県の登録業務になる。これは、医師会と岩手医大がリンクしている。糖尿病はこれからであるが、発症を抑えることは難しくない。精神性疾患については、最初の健康調査票でかなりの所を掴めている。これから、追跡調査でフォローしていく。このような体制をいかに保っていくかということがコホート研究の成否になる。」

### 【参考文献】

- 1) ヒューマンサイエンス振興財団主催 平成 26 年度 第 7 回勉強会（平成 27 年 1 月 19 日）「平成 27 年度における厚生労働省の医療分野関連予算について」  
厚生労働省 医政局 医療開発振興課 配布資料
- 2) Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height, Yang, J. et al., Nat Genet. (2010) 42: 565-569
- 3) 復興庁ホームページ, <http://www.reconstruction.go.jp>
- 4) 塩崎賢明 復興〈災害〉, 2014 年 12 月 19 日, 岩波書店

#### (4) 鶴岡メタボロームコホート研究(鶴岡みらい健康調査)

ヒアリング先：慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

武林亨教授、原田成助教

##### 要約

「鶴岡メタボロームコホート研究」は、従来のコホート研究にマルチオミックス解析(ゲノム解析、メタボローム解析)を取り入れ、可能な範囲で網羅的生体情報の収集と解析を行い、個別化の予防医療実現に必要な信頼性の高いエビデンスを蓄積すること、そして、鶴岡市民や鶴岡市内在勤者の健康増進と疾病予防を実現すること、を目的としており、山形県鶴岡市在住の35歳から74歳の一般市民と在勤者、合計1万人を対象に25年間の追跡研究を行なう計画である。

研究組織は、慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室と同先端生命科学研究所が実施主体となり、鶴岡市、鶴岡市医師会、地域中核病院、山形県庄内保健所、並びに地域の医療機関のすべてが参加した体制となっている。これら関係機関と市民の代表者が参加した健康調査推進会議を設置して、研究推進の方向性や倫理的課題が協議されている。

2012年4月から取組みを開始して、2014年11月時点で既に参加登録者数1万人を達成しており、参加同意率は89%と高い。また、ベースライン調査後の追跡調査は、人間ドック受診による生体試料取得を3年から5年毎、ライフスタイルや健康状態調査を5年ごとに実施する予定となっている。

これら参加には、市町村国保における人間ドック健診という場を活用できていることと、慶應義塾大学先端生命科学研究所の地域への健康コミュニケーション活動(からだ館健康情報ステーション)を含む地域貢献に加え、厚生労働省のがん戦略研究の対象地域の一つであって研究グループと地域の医療者との間にネットワークがすでに存在していたこと、等が地域住民と地域の医療者のコホート研究に対する理解を深め、参加意識を向上させる要因になっている。メタボローム解析をコホート研究へ活用することについては、予備検討を十分に行っている。検体採取から保存までの前処理条件、生体試料保存条件と安定性、質量分析計によるメタボローム分離条件、等の検討を行い、プロトコルを確立している。メタボロームとして476物質の定量的な解析が可能になっている。

また、将来、他コホート研究との統合にも対応できるように、Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study(日本多施設共同コホート研究、J-MICC)と質問票を共通にしている。

課題としては、インフラ整備(生体試料保管のリスク分散や保管設備の充実、専用分析機器の拡充)、関係研究者の確保、運営資金の確保が挙げられる。

##### 1. はじめに

高齢化社会を迎え増加し続ける医療費を抑制するために、予防医学を推進し治療医学への比重を減らすことが求められている。予防医学を進める基盤の一つとして、分子疫学コホート研究の重要性が指摘されている。生活習慣や生活環境の調査、血液や尿等の生化学検査に加え、ゲノムプロジェクト成果を利用した、ゲノム、遺伝子、たんぱく質、代謝産

物、等の網羅的解析が実施可能になり、疾患という表現型について分子レベルで検証できるようになってきている。分子疫学コホート研究の成果には、疾患の予防、罹患診断、治療効果、投薬効果、予後診断、等の指標となる「バイオマーカー」や「創薬標的分子」の発見と実用化、更には、個々人の遺伝子特性に基づく治療（個別化医療）の実現が期待されている。

「鶴岡メタボロームコホート研究」<sup>1)</sup>は、慶應義塾大学と鶴岡市、市内医療関係機関、鶴岡医師会、が一体となって取り組んでいるコホート研究で、慶應義塾大学先端生命科学研究所(以下、慶應先端生命研)のメタボローム解析技術を分子解析技法の一つとして取り入れている、国内でも特徴あるコホート研究である。この度、コホート研究の現状と展望を調査する一環として、慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室、武林亨教授と原田成助教に詳細を伺う機会を得たので以下に報告する。

## 2. 「鶴岡メタボロームコホート研究」の概要

### (1) 研究目的

本コホート研究では、①一般コホート集団への多層オミックス解析（ゲノム解析とメタボローム解析）の適用により、網羅的な生体情報の収集と解析を行い、個別化予防医療実現に必要な信頼性の高い疫学知見を創出すること、及び、②血液と尿の多層オミックス解析を実施し、生活習慣病を含む幅広い疾患の予防、罹患リスクの予測、早期診断と治療に有用なバイオマーカーや運動、食事、飲酒、ストレス、等の健康を構成するライフスタイル要因を反映するバイオマーカーを発見すること、を目的としている。

### (2) 背景

#### ①メタボロームコホート研究の重要性

健康と疾患の関連性としては、日々の生活や食習慣に代表されるライフスタイルや個々人の持つ遺伝的特性が疾患の要因となっている場合がある。近年、これら要因と病態との関連性を遺伝子、蛋白質、代謝物を測定することで定量的に解釈することが可能になってきている。遺伝子解析により遺伝的特性と生活環境との関連性を[0][1]の尺度で解析し、メタボローム測定による定量的解析情報を加味することで、生体内情報を評価しやすくなる、と考えられている。

症例対照研究では、罹患者の血液や尿について健常人のそれらと比較し、プロファイルの違いを見出し、診断バイオマーカーや疾患バイオマーカーを発見しようと試みられている。取り掛かり易いが、罹患者の健康時の情報がなく、バイオマーカーとしての確からしさを検証するためのデータが不足している、という欠点がある。コホート研究では、健康時の血液や尿等の生体試料や解析データを保存しているため、将来罹患した時、あるいは、罹患リスクが生じた段階で採取した生体試料の解析データと比較することが可能である。そのため、予測や診断に利用できるバイオマーカーの発見等に活用できる、という優位性がある、と言われている。また、コホート研究では、一疾患だけでなく複数のエンドポイントを追跡することも可能である。生活習慣病を含む幅広い疾患の罹患リスクの予測と予防、病態の早期診断と進行状況把握、等のためのバイオマーカーの探索を行うことで、健康を構成するライフスタイルの指標も明らかにできる、と考えられている（図1）。

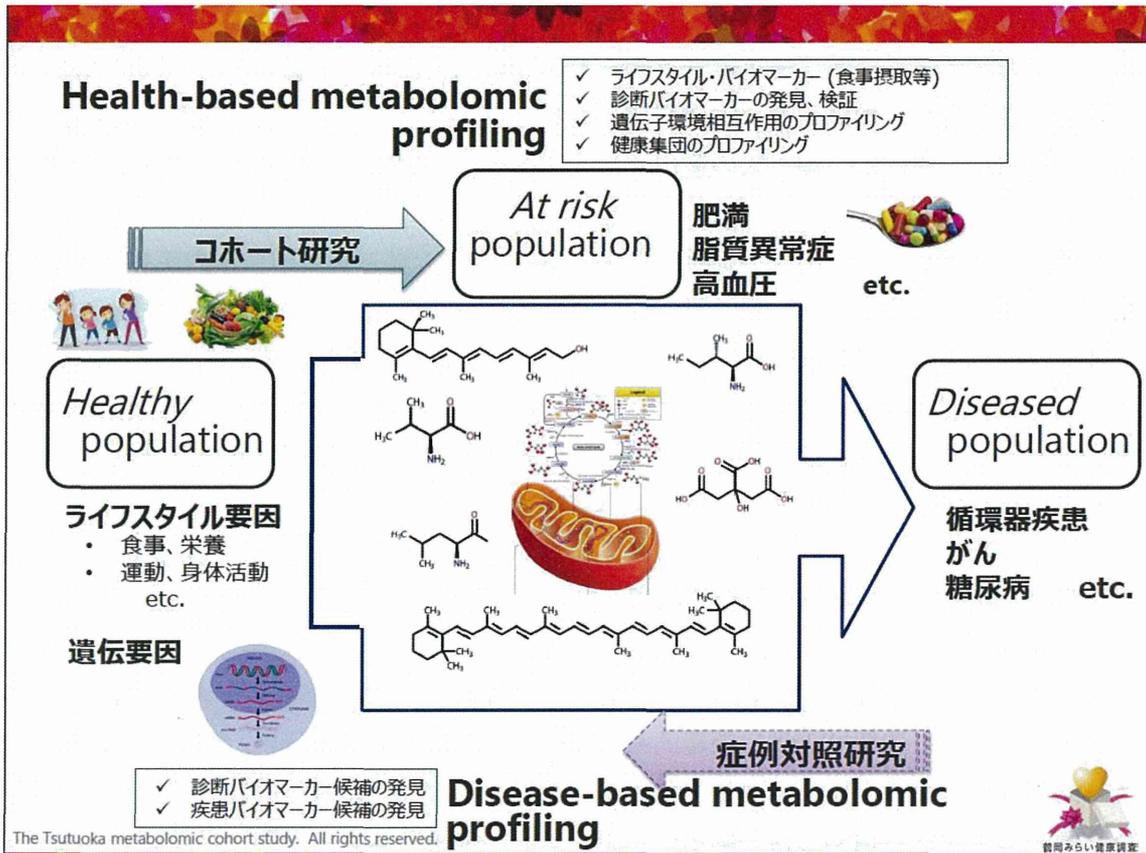


図 1. メタボローム解析を取入れたコホート研究

(慶應義塾大学・武林亨氏提供資料)

## ②メタボローム解析によるバイオマーカー探索

メタボロームは、遺伝子発現、生体内代謝の過程、生活環境やライフスタイルによる代謝修飾、を反映しているので、遺伝情報と統合することで、ライフスタイルや病態生理を反映するバイオマーカーを見出すことができる、と考えられている (図 2)。

データ解析は、身体活動能力、飲酒、食事、喫煙、等のライフスタイル、中間リスクとしての肥満、高血圧、脂質異常、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、そして、脳卒中や心疾患、等の最終的な疾患との関連性について行なうことが考えられている。当初は、ライフスタイルとメタボロームの関係を明らかにし、追跡研究を実施し、最終的にエンドポイントである疾患との関係を明らかにしていく計画になっている。

疫学研究は観察研究のため、信頼性を確保する精度と内的妥当性を担保することが重要である、とされている。内的妥当性とは、バイアスや交絡因子が最小化されていることで、バイアスの少ないランダム化比較試験の設計が求められている。このことは、どのコホート研究にも共通していることであり、JPHC (Japan Public Health Center-based prospective Study: 日本多目的コホート研究) の多目的コホート研究<sup>2)</sup>、福岡県久山町のコホート研究(久山町研究)<sup>3)</sup>、J-MICC (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study: 日本多施設共同コホート研究)<sup>4)</sup>、等と同じデザインが考えられている。

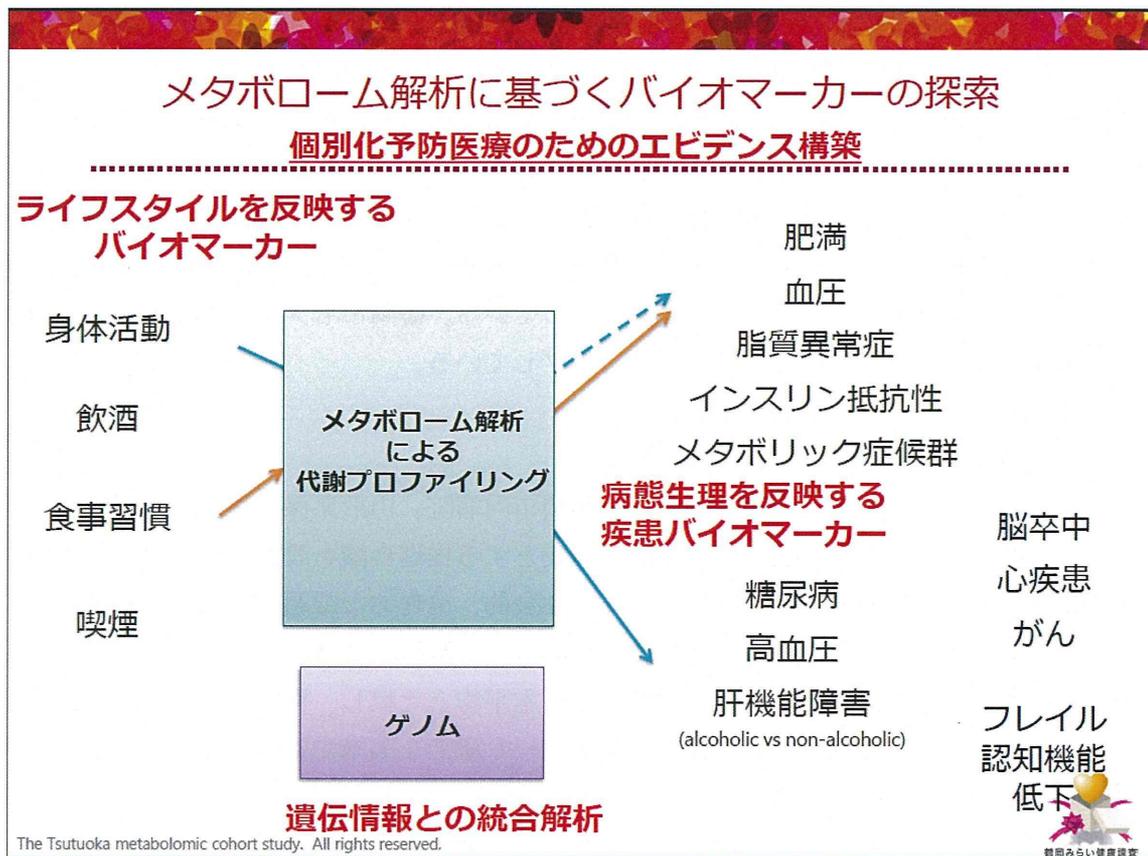


図2. メタボローム解析によるバイオマーカー探索

(慶應義塾大学・武林亨氏提供資料)

メタボローム解析の精度に関しては、1 万人以上のコホート研究にメタボローム測定を応用して実績を挙げているプログラムが国内に存在しないため、詳細が不明という状況にある。メタボローム解析をコホート研究に取り入れているプログラムは、ドイツ<sup>5)</sup>、イギリス<sup>6)</sup>、米国<sup>7)</sup>にその例を見ることができる。「鶴岡メタボロームコホート研究」では2011年からメタボローム測定をコホート研究に応用するための予備検討を開始し、疫学研究で取得可能な生体試料について、採取から保存までの処理手順、CE-MS (capillary electrophoresis-mass spectrometry) と LC/MS/MS (liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry) によるメタボロームワイドな測定、等について検討し解析プロトコルを確立している。

### ③コホート研究地域としての鶴岡市

コホート研究は、10年以上の長期間に渡り参加者の協力を得て実施する追跡研究が重要である。参加者との信頼性醸成、コホート研究に対する参加者の理解、人口流動性が少ないこと、等が追跡研究を実施する際に重要な要因とされている。

鶴岡市は、山形県北部の庄内平野に位置する人口約 13 万人の比較的人口流動性の少ない地域である。これまでも健康に関する様々なプロジェクトがこの地域で実施されてきている。山形大学の「山形分子疫学コホート研究」(酒田市)<sup>8)</sup> や2008年から厚労省のがん戦略研究の一つとして「緩和ケアによる地域介入研究(緩和ケアを導入することで在宅死亡率や患者の QOL (Quality Of Life) がどれだけ改善されるか)」(鶴岡市)<sup>9)</sup> が行なわれ

てきた。また、鶴岡市に 2001 年に設置された慶應先端生命研が、2007 年から研究プロジェクトの一つとして、健康情報センター「からだ館」<sup>10)</sup>を開始している。このように、鶴岡市民の健康に対する意識を高める活動が行なわれてきた。また、慶應先端生命研が、CE-MS によるメタボローム解析研究手法を開発し、農業から医療まで広く活用し、メタボロームをコアとした研究活動を行なっていることもメタボローム解析をコホート研究へ取り入れた背景にある。地域とのネットワークや信頼関係が確立されていたことが、鶴岡市でコホート研究を実施する大きな要因となっている。鶴岡市もメタボローム解析関連事業を産業育成の柱として積極的にバックアップしている。

### (3) 組織運営

運営組織には、鶴岡市、鶴岡市医師会、鶴岡市内病院、山形県保健所、等地域医療機関すべてが参加している。鶴岡市の副市長を議長とする推進会議を設置し、その中に市民代表も参加して、新しい研究テーマについて、社会的、倫理的な課題の検討を行っている。さらに予防医学の推進と共に、産業育成や地域活性に繋がる方向性を堅持して進められている。この地域は塩分摂取量が比較的多く、日本平均と比較し、胃がん、脳卒中の罹患者が多いこともあり、地域のニーズとして、コホート研究を実施することで健康状態の改善を図りたいという希望がある。

「鶴岡メタボロームコホート研究」の実施機関、連携研究機関は下記のようになっている。

#### ◆研究実施機関

- ・慶應義塾大学：慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室、先端生命科学研究所、SFC (Shonan Fujisawa Campus:湘南藤沢キャンパス) 環境情報学部、医学部
- ・鶴岡市立荘内病院
- ・鶴岡市医師会
- ・庄内南部地域連携パス推進協議会

#### ◆連携研究機関

- ・鶴岡市
- ・山形県庄内保健所
- ・全国健康保険協会山形支部
- ・荘内地区健康管理センター、鶴岡協立病院、斎藤胃腸クリニック、宮原病院
- ・山形県立日本海総合病院、庄内余目病院

#### ◆コホートに関する連携と協力

- ・山形大学医学部 (先端分子疫学研究所、山形分子疫学コホート研究)
- ・日本多施設共同コホート研究 (J-MICC 研究)

### (4) 具体的取組み

#### ①研究参加者

研究参加者は、ベースライン調査時点で 35 歳以上 74 歳以下の鶴岡市在住の市民 1 万人を 2012 年 4 月から 2015 年 3 月までに登録する予定で開始された。

内訳は

- A) 人間ドック受診者 7,800 名：国民健康保険ドック検診受診者並びに他の人間ドック受診者
- B) 職域検診受信者 2,200 名：鶴岡市（市立荘内病院含）、鶴岡市社会福祉協議会、鶴岡地区医師会、荘内銀行、等の定期健康診断受信者

より成り、インフォームド・コンセントは検診受診時または事前に説明を行い、ゲノム解析を含む包括的同意を文書により得ている。既に 2014 年 11 月に参加登録者数 1 万人を達成、2015 年 3 月までに 1 万 1,000 人の参加登録が期待されている。参加同意率は 89% である。

## ② ベースライン調査時点での情報収集

ベースライン調査では、人間ドックの受診、下記のような内容の間診票への回答、生体試料（血液、尿）の採取、が行なわれている。採取された試料は、確立されたプロトコールに準じて前処理され超低温で保管されている。ベースライン調査の内容は下記のようになっている。また、表 1 にベースライン調査時の健康診断と質問票の内容について記した。

### ◆ベースライン調査内容

- ・健康診断情報（人間ドック項目を含む）の収集
- ・生体試料の収集

健康診断受診時に、本調査用の生体試料を追加採取

血液 2 本（血清用血液：9ml、血漿用液：7ml）

尿 1 本（12ml）

それぞれ遠心分離後分注し凍結保管

白血球層は DNA 分析用に凍結保存

- ・質問票、及び、対面聞き取り調査

自記式質問票により、生活習慣と食習慣、既往歴と現症、自覚的な健康状態等、調査に必要な情報が収集される。

## ③メタボローム解析

採血された血液は、血漿、血清に分画し、血漿を用いて、無極性のメタボライトは LC-MS/MS により、極性のメタボライトは抽出後 CE-MS による測定を実施している。合計 328 物質が測定されている。尿については 149 物質の測定を CE-MS により行なっている。

CE-MS は、測定できる極性物質の幅が広く、高感度で定量できる利点を持っている。慶應先端生命研の機器を一部使用し、定常的に年間を通じて測定を実施している。血漿の測定では、S/N 比が 3 以上で、エリア面積一定以上のピークが 1000 以上得られ、その中から血漿 115 物質、尿 149 物質をルーチンとして定量している。非極性物質は、LC/MS/MS を用いて測定しているが、脂肪酸、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸、アシルカルニチン、リゾリン脂質ステロイド等、合計およそ 200 物質の定量を実施する計画になっている。

ベースライン調査で取得された 3,000 検体についてはメタボローム解析が終了している。

表 1。ベースライン調査：健康診断と質問票

|               |  |
|---------------|--|
| 人間ドック<br>実施項目 | 身体計測(身長、体重、BMI、腹囲)、視力、眼圧<br>聴力(1000Hz、4000Hz)、胸部 X 線撮影、肺機能検査<br>心電図検査、眼底検査(片眼・非散瞳)、血圧測定<br>血液検査(AST、ALT、 $\gamma$ GTP、ALP、ZTT、総ビリルビン、<br>HDL、LDL コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、尿酸<br>アルブミン、赤血球数、白血球数、Hb、血小板数、末梢血液像、<br>Ht、CRP、血清クレアチニン)<br>尿検査(尿蛋白、尿潜血、尿酸、尿クレアチニン) |
| ライフスタイル       | 喫煙習慣、飲酒習慣、運動・身体活動<br>食事摂取(食事摂取頻度調査票 FFQ)、<br>睡眠(睡眠時間、アテネ睡眠尺度)<br>サプリメント摂取、ソーシャルサポート/ネットワーク/キャピタル<br>教育歴、職歴、  |

(慶應義塾大学・武林亨氏提供資料を元に

(公財) ヒューマンサイエンス振興財団 創薬資源調査班で作成)

メタボローム解析の精度管理として考慮すべき点として以下の項目を挙る。

- ・生体試料の採取時における患者の条件（食事や日内変動等）
- ・生体試料の処理条件（血清や血漿の作製）
- ・代謝物の抽出条件や測定までの試料保存条件（処理中の温度条件や保存温度、等）
- ・標準物質の安定性、保存条件
- ・測定条件（装置間の感度の違い、等）
- ・大量検体に対する試料の迅速な前処理と測定、化合物同定の手順
- ・測定の安定性や前処理と保存条件の確立

#### ④追跡調査

2012年4月から2015年3月までのベースライン調査では、採血と採尿、ライフスタイル質問票への回答、自記式栄養調査を行なっている。追跡及び継続検診は25年間行う計画となっている。3年から5年毎の継続検診調査では、人間ドック検診受診時の採血と採尿、医学的検査を行ない、毎年追跡調査では、疾患発症（がん、脳卒中、心疾患）、死亡、受療状況、介護の有無（予防を含む）を調査する予定となっている。追跡は住民基本台帳データを基本としている。発症調査は、精度高く実施できると期待されている。なぜなら、人口流動性が比較的低いことに加え拠点になる基幹3病院（山形県立鶴岡病院、山形県立日本海総合病院、鶴岡市立荘内病院）で主要な疾患を治療している、という理由からである。

## ⑤情報管理

生体試料解析データやベースライン調査データは、個々のデータサーバーに保存されており、個人情報を含む情報はすべてネットワークから独立した研究専用サーバーに集積され、匿名化処理後、解析するシステムになっている。

## ⑥他コホート研究との連携

ベースライン調査で収集している情報は、どのコホート研究でも共通の内容となっている。鶴岡コホート研究で使用している質問票は J-MICC と共通である。約 1 万人のコホート研究では、循環器疾患等の解析は可能であるが、「がん」の解析には不十分な規模であるため、J-MICC や山形大学のコホート研究との連携が考えられている。J-MICC とは情報を共有しながら進めている。

## ⑦解析状況

現在は、血漿 115 物質、尿 149 物質について、ライフスタイル要因とメタボロームプロファイルとの関係、LDL (Low Density Lipoprotein ; 低比重リポタンパク質) やコレステロール、内臓脂肪の蓄積、メタボリック症候群との関係、等に着目し解析を実施している。また、飲酒と体内代謝に着目した解析を実施している。

例えば、メタボリック症候群の要素を持った人と全く持たない人について、50 種類の代謝物質のプロファイルを比較解析すると、分枝鎖アミノ酸 (バリン、ロイシン、イソロイシン) のプロファイルにより区別できることが確認された。この結果は、2011 年の *Nature Medicine* に掲載されたフラミンガム研究の結論<sup>7)</sup> とほぼ一致する結果であった。オミックス解析データを統合し、受診者の層別化、リスクの層別化に活用できると考えられている。

飲酒に着目したメタボローム解析は、時間断面研究であるが、飲酒量と血漿中 115 種類のメタボライトの変化を解析している。1,000 人の男性血漿について 115 種類のメタボライトを測定し、習慣的飲酒に有意に関連するメタボライトとして 33 種類を見出している。アルコール関連遺伝子の SNP (Single Nucleotide Polymorphism ; 一塩基多型) 解析を行い、遺伝子多型と飲酒に関連するメタボロームの関係を明らかにすることが考えられている。

コホート研究を有意義にするためには、コホート研究に対する参加者の理解を深めること、参加者ニーズを汲取りそれにこたえる情報提供を行うこと、情報提供による受信者の行動パターンの変化を検証すること、が必要と考えられている。そのために、健康講座を開催し、広く研究活動を認知いただくための活動を行なっている。

## 3. 今後の展望と課題、国等への要望事項

コホート研究では、10 年以上の長期期間の追跡調査と解析が重要である。しかし、予算の関係から質問票調査のみになり、生体試料の採取や解析が困難になるケースが散見される。逆に、生体試料の採取は毎年でも実施できる体制にありながら、運営資金や解析機器、分析担当者の充当が足りず、3 年から 5 年毎の試料採取、追跡調査となっているという現状がある。

欧米においては、産官学連携により国がインフラ整備の資金を提供し、研究を推進する体制が構築されている。イギリスのナショナルセンター構想<sup>1)</sup>はその代表例である。インフラ整備の遅れが世界との競争力を削いでいるという指摘がある。国の施策として、コホート研究を完遂する予算確保、研究に係る人材の確保、分析機器や生体試料貯蔵設備等のインフラ整備、を進めることが求められている。

全国で様々なコホート研究が実施されていることは、地方の情報を収集することや多様な地域特性を網羅する観点から重要と考えられている。その研究が地域で完結するのではなく、日本全体の健康生活向上に役立つように、検体採取や保管のプロトコルを共通化し、採取した一部の生体試料について解析センター等で一括測定する、等の体制構築が望まれている。

また、コホート研究の成果活用の一環として、バイオマーカーや創薬標的分子候補についての知財化や知財化された成果の事業化が考えられており、企業の参画が望まれている。そして利益の一部を研究費として、あるいは、コホートや地域住民の健康生活向上に還元することが期待されている。

#### 4. 執筆担当者所感

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室が主体となって実施している「鶴岡メタボロームコホート研究」は、メタボローム解析を生体試料解析の中心に位置づけた国内でも特徴あるコホート研究である。鶴岡市の地域的特性や市民との信頼性醸成への取組みもあり、コホート研究として良好に推移しているように思える。生体試料収集に人間ドックを利用していることも興味深い。メタボローム解析をゲノム解析と組み合わせることで、ゲノム解析のみを取り入れたコホート研究と比較し、どのような異なった知見が見出されてくるかが今後注目される。メタボローム解析は、慶應先端生命研の確立した CE-MS を用いた解析を取り入れ、合計で 476 物質の解析が可能になっている。メタボロームの網羅的定量解析により循環器系疾患関連のバイオマーカーが探索されることを期待したい。また、国には、地域に根ざした特色あるコホート研究を日本の健康医療に活用するために、予算とインフラ整備の面から支える施策を考えていただきたい。

#### 【参考文献】

- 1) 鶴岡メタボロームコホート研究（鶴岡みらい健康調査）：<http://tsuruoka-mirai.net/>
- 2) JPHC：<http://epi.ncc.go.jp/jphcnnext/about/purpose.html>
- 3) 久山町研究：<http://jals.gr.jp/cohort/c024.html>
- 4) J-MICC：<http://www.jmicc.com/>
- 5) KORA S4/F4：  
<http://www.helmholtz-muenchen.de/en/kora-en/about-kora/index.html?fontSize=A510%A8cHash%3Dce9d373724%3Flayout2010%3D1>
- 6) Nature, 477:51-60, 2011
- 7) Nature Medicine, 17:448-453, 2011
- 8) 山形分子疫学コホート研究：<http://gcoe.id.yamagata-u.ac.jp/jp/cohort/>
- 9) 厚生労働省「緩和ケア」：[iryou/kenkou/gan/gan-kanwa.html](http://iryou/kenkou/gan/gan-kanwa.html)

- 10) 慶應義塾大学先端生命科学研究所「からだ館」：<http://karadakan.jp/>
- 11) 英国のバイオバンク：<http://www.ukbiobank.ac.uk/>

## (5)ながはま 0 次コホート事業

ヒアリング先： 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター  
疾患ゲノム疫学分野 松田 文彦 教授

### 要約

「ながはま 0 次コホート事業」は、滋賀県長浜市の健康な住民（30 歳～74 歳）1 万人を対象とした、長浜市と京都大学大学院医学研究科が共同で取り組むビッグデータ解析を取り入れた長期縦断ゲノムコホート研究である。「予防医学研究」と「健康づくり・地域づくり」を目的としており、将来的には先制医療の実現に向けて、疾患研究の標準的手法の確立を目指している。第 1 期のベースライン調査が既に終了し、現在、第 2 期のフォローアップ調査が進行しているところであるが、聞き取り調査よりも、MRI 等の解析データや生体試料を用いた諸解析データの収集に注力し、科学的に測定できるものは測定するという方針が進められている。独自の解析データを収集すると共に新たな測定機器の開発等も企業と共に進められている。このようにして得られるビッグデータを今後どのように先制医療実現に活用していくかがながはま 0 次コホート事業の課題となっている。

### 1. はじめに

日本における医療の危機的状況を打開し、健康で活力ある長寿社会を構築するためには、発症前にゲノム・診断マーカー・画像を駆使して診断を行い、個人に適した治療・投薬を発症前から行う介入医療を実施する、新しいコンセプトの予防医学である「先制医療」の実現をめざしていく必要がある。この先制医療の実現をめざして、積極的に取り組んでいる京都大学・松田文彦教授から、この新しいコンセプトの予防医学の必要性、日本での取り組み状況、並びにパイロットスタディとして取り組まれている「ながはま 0 次防コホート事業（ながはま 0 次予防コホート事業）」についてお聞きした。

### 2. 医療のあるべき理想像と先制医療の必要性

現在、国民医療費は 40 兆円近くに上り、国民所得に対する比率の 10%を超えて増大し続けている。この国民医療費の金額規模は、税収の約 95%（23 年度税収 41 兆円、医療費 38.6 兆円）に当たる。また、高齢者医療については、近年、65～74 歳の高齢者数は大きく増加していないものの、75 歳以上の高齢者や要介護者が増えたことで、家庭や社会における負担が増え、介護費用は年間 10 兆円に迫る勢いで増大し続けている。

このような事態が生じたのは、現代医学のめざましい進歩により病気を治す医療技術が発展し、多数の病気を治すことができるようになったためである。医療の発展が長寿化に貢献する一方、患者数が多く、病気の期間が長く、根治法が無い、認知症や糖尿病等の慢性疾患が増加し、社会問題となってきた。

この日本における医療の危機的状況を打開するためには、病気の超早期の診断と発症前の治療を推進し、健康で活力ある長寿社会を構築しなければならない。

現在の医療は、病気の発症後に、診断・予後予測・治療を行っている。診断や予後予測には、マクロなマーカーや生活習慣等が用いられている。治療は、集団の平均値に基づい

た標準治療による画一的な医療であり、個人の体質の違いや疾患の多様性を活かした治療はほとんどなされておらず、その研究もあまり進んでいない。

そこで、提案されている新しい医療が先制医療である。発症前にゲノム情報、診断マーカー、画像等を駆使して診断を行い、個人に適した投薬等の介入医療を発症前から行う新しいコンセプトの予防医学である。この先制医療が、病気の発症の防止や病気の進行遅延をもたらすことにより健康長寿社会を作ることができる。また、病気の予防や発症前診断により、医療費や介護費を劇的に削減できる。さらに、個人への最適な治療や投薬が、効率の良い医療と質の高い生活の実現を達成できる。しかし、現在の日本の保険制度では、発症前の介入は自費診療となる。エビデンスをもって、先制医療の推進を訴える必要がある(図1)。

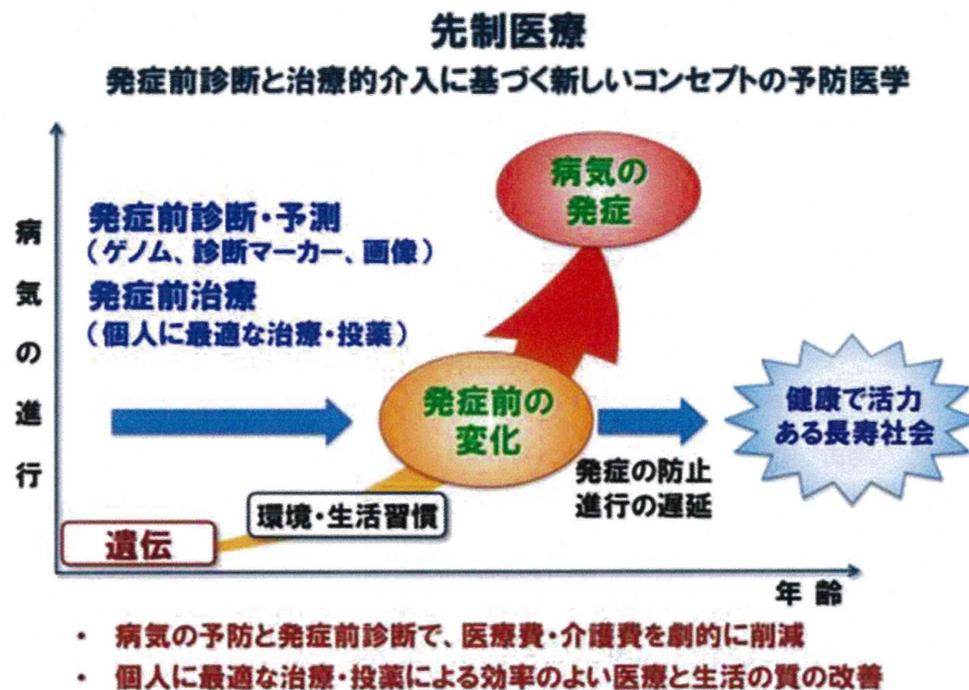


図1. 先制医療の概念

(京都大学・松田文彦氏提供資料)

### 3. 先制医療へのアプローチ法(ヒトの病気は、ヒトを用いた研究で解明する)

これまで、多くの疾患研究は細胞や動物モデルが用いられてきた。疾患モデルマウスを用い、リウマチ等の自己免疫疾患やがん等を完治させることができる薬剤が多く報告されている。しかし、その成果をヒトに応用し、創薬や根治法の開発に成功させた例は少ない。この困難さの最大の理由は、ヒトが極めて多様な集団であることである。研究に使用されるマウスは、遺伝的背景も、生育環境も同一である。したがって、疾患モデルマウスに効果があったという薬剤は、すべてのマウスに効いたわけではなく、ある系統のマウスに効いただけである。ヒトに例えると、ある個人にある薬剤を投与して奏功したという症例報告1例と同じレベルである。このような環境の中、現在以上にヒトの疾患を克服するためには、これまでとは異なる高度な多様性を考慮した戦略を立てる必要がある。

その方法の一つが、すでに世の中で盛んに行われている疾患の関連解析型遺伝子解析で

ある。約 10 年前、ヒトの多型をまとめて載せたチップが開発され、ゲノムスキャン（ゲノム全体の遺伝的多型のプロファイル調査）ができるようになった。これを用いて、特定の疾患の患者と対照群との比較を行い、表現型で分けた集団間で、遺伝子多型頻度の差異を解析できるようになった。GWAS Diagram Browser (EMBL-EBI) 等、同定された疾患関連遺伝子のマップが公開されており、それらをいつでも知ることができる。

しかし、この横断型アプローチのみでの疾患解析には限界がある。一つには、病気の本態が極めて複雑であるにもかかわらず、多様な患者集団をある診断に基づき一括りにしていること、特に慢性疾患では、患者と健常者の定義が極めて困難で、常に診断基準のボーダーにいる人の扱いが明確でないことである。二つには、疾患発症にかかわる遺伝的背景、環境、生活習慣、地域特性を総合的に扱う遺伝解析はまだ始まったばかりであることである。三つには、多数の変数を扱う統計遺伝学的手法は存在していないことである。

この限界を解決する方法の一つが疾患のコホート型遺伝子解析である。大規模な集団を遺伝子型で分類したうえで長期間の追跡を行い、遺伝子型別に疾患発症の差異を解析する。すべての病気の原因は遺伝子と環境の相乗作用であり、多数の人が病気に至る過程を追跡することにより、疾患発症に至る遺伝子型と指標の組み合わせを知ることができる。これには、きわめて長期間の観察が必要だが、その長期間の追跡をしっかりと行うことができれば、付随情報は豊富となり、その有効性が高くなる。その結果、様々なバイオマーカーの発見に繋がる可能性が高くなると考えられる。

現在、このような「ヒトの病気の本質や治療法を明らかにするために、大規模集団を長期観察し、生命情報を融合し、ビッグデータを分析・解析する」研究の設計が可能となりつつある。その理由を以下に挙げる。

- ① 最小限の侵襲で以下のような生命情報を長期間収集することが可能となった。
  - ・個人のゲノム情報の安価かつ短時間での解析
  - ・最先端の分析機器による高感度バイオマーカー測定
  - ・画像診断技術の進歩による非侵襲的な体内の観察
- ② IT 技術の進歩により、個人の活動や環境曝露等の情報も、継時的にネットワークを介して収集できるようになりつつある。

この研究の成功のカギは、得られたビッグデータを、バイオインフォマティクスを活用して解析を行う研究基盤の整備である。世界各地で、大集団を経時的に観察する疫学研究とゲノム解析を融合した研究が開始されている。

#### 4. 先制医療に対する日本での取組み

海外で始まっているゲノムやバイオマーカーを融合させたコホート研究としては、UK Biobank（イギリス、50 万人規模）、Canadian Longitudinal Study of Aging（カナダ、5 万人規模）、China Kadoorie Biobank（中国、50 万人、UK Biobank と同手法）、Taiwan Biobank（台湾、20 万人規模）等がある。日本にはまだ、これらに匹敵する大規模なコホート研究が存在しない。イギリスでは National Health Service に個人の健診・臨床情報等が保管されているため、情報の取得や追跡が簡単であるが、日本には国民の ID 制（マイナンバー制度）が無い。これが日本でゲノムコホート研究が進んでいない最大の理由である。

日本では、日本学術会議から、2012年、2013年と2回、大規模なコホート研究に関する提言<sup>1)</sup>が出されている。1回目はコホート研究の必要性、2回目はコホート研究を進めるために必要な制度設計や組織構築が述べられている。その内容は以下のとおりである。

- ・ 規模は100万人。地域差を考慮して全国に10~15ヶ所の地域拠点をつくり、各拠点で5~10万人の参加者を集める。
- ・ 人口50万~100万人の地域においてその1割の参加者を想定。
- ・ 第1期の調査は3~5年間。
- ・ 再調査は5年に1回で、最低でも2回10年間。希望は4回20年間である。

この大規模ゲノムコホート研究に必要な原則は以下の3点である。

- ① 日本は東西南北で、環境や生活習慣等が異なることから、地域性の偏在をなくす。
- ② 検体収集は、高品質なデータを得るために統一規格で行う。
- ③ 倫理面の対応については、包括同意を取り、一度集めた情報や検体の個人情報を厳格に保護した上で、研究の自由度が認められるようにする。将来、新しい解析技術等が開発されそれを適用する際に、再同意を取る必要が無いようにする。

また、大規模なコホート研究を運営するために、研究全体を司る中核拠点を置き、地域拠点や分析・解析拠点、バイオバンク等を連携させた組織構築を行う。倫理委員会や外部評価委員会等も設置する。

このような大規模ゲノムコホートの運営の最大の課題は、生命ビッグデータの取り扱いであり、具体的には、ビッグデータを蓄積する情報基盤、及び、その情報を解析する手法の確立である。

まず、生命ビッグデータであるが、これは以下のようなデータを指す；時間経過による変化のないデータとしては、個人の遺伝的背景（ゲノム配列）である。時間とともに変化するデータは沢山あり、遺伝子発現、遺伝子修飾（エピゲノム）、体内生命分子（タンパク、脂質、代謝物等）、画像（X線CT、MRI、PET等）、運動や行動、睡眠とその質、精神活動、環境曝露、生活習慣、食事等である。

ヒトを用いた生命科学の理解のためには、これら生命のビッグデータを網羅的かつ効率的に蓄積する情報基盤が必要となる。ゲノムはデジタルデータであり容易に変化しないが、ヒトの体内では、それ以外の多数の生命分子が生命活動を支えている。生命分子の微小変化が時間とともに蓄積され、緩やかに慢性疾患が進行する。従って、多くの慢性疾患において、健常と病気の線引きは極めて難しい。このことが、ヒトの誕生から死までの時間経過の中で、体質の多様性や老化等の正常の生命活動の追跡とともに、病気を理解するためのアプローチを必要とする。

これら生命ビッグデータについて、100万人の一人ひとりから正確な情報を集めることは非常に難しい。従って、数で精度を上げ正確性を高めるために、大規模集団で研究を行う意義、及び、必要性が出てくる。多くの情報を観察することにより、情報が明確になり、詳細になり、正確性が増す。特に、偽陽性を否定する場合に有効であり、情報の正確性が多少欠けても、集団を大きくすると傾向が明瞭になる。数の力は重要である。

次に解析を考えると、1人から得られる時系列データだけでも膨大な上に、これが数十万人分のデータの解析となると、さらに難しくなる。解析に、高速かつ信頼性の高い解析手法の確立が不可欠となる。これまでの医学分野における経時的解析は、通常、何かをす

る前と後の2点を取り、差か比をみる程度で、3点を取る解析ですら難しく、解析例が殆ど無い。従って、生命ビッグデータの解析には、計算科学（降雨予測等）、金融工学、計量経済学（株価予測）等の解析手法を医学に持ち込む必要がある。

上記のような日本学術会議から提言された100万人コホート計画の実現に向けた動きは現状、確認することができない。一方で、わが国の健康・医療戦略において、10万人規模のコホートを統合して数十万人にするという構想が出されている。松田氏は、健康・医療戦略の「集めた検体や情報を使う統合」ではなく、各コホートの参加者とのネットワークを利用して、コホート研究自体を最初から統合して実施すべきとの見解である。本当の先制医療の実現を目指すためには、研究目的の明確化・共通プロトコルの作成・中核拠点の構築等、国のコホート研究に対する体制を整えることが必要とのことである。

このような状況の中で、松田氏は既に先制医療をめざし、ビッグデータ解析を取り入れたコホート研究のモデルケースとして「ながはま0次コホート事業」を進めている。以下にその研究の現在までの活動内容・成果・及び今後の活動内容等を紹介する。

## 5. ながはま0次コホート事業

### (1) 概要

「ながはま0次コホート事業」<sup>2)</sup>は、滋賀県長浜市の健康な住民（30歳～74歳）1万人を対象とし、5年ごとの詳細な健康診断と追跡調査をベースとした20年以上の長期縦断ゲノムコホート研究である。ビッグデータ解析を取り入れたコホート研究であり、通常のコホート研究とは目的の切り口が異なる。ヒトの誕生から死までを再構築し、その流れの中で、疾患や老化を考え、測れるものはすべて測り、解析できるものはすべて解析することが基本である。

滋賀県長浜市は、湖北地域の人口約12万人の都市で、65歳以上の老年人口割合が18～20%で、日本全国の平均値とほぼ同じであり、典型的、平均的な地方中堅都市である。30歳以上の住民の移動が少ないことが特徴のひとつであり、80%以上が長浜市で一生を過ごす。マイナンバーの無い日本においては、追跡がしやすいという大きなメリットがある。また、3基幹病院（市立長浜病院、長浜赤十字病院、市立湖北病院）で長浜市を中心に20万人以上の診療圏をカバーしているため、よほどの病気でない限り、住民は市内の病院を利用するので臨床情報が集めやすい。

コホートの対象疾患は図2に挙げた通りであり、京都大学医学研究科<sup>3)</sup>の総力が結集され、13診療科が協力して研究を進めている。このコホート研究に特徴的な対象疾患として、高度近視、歯周病、ロコモティブシンドローム等が挙げられる。近視は身長と同様に非常に遺伝性が強く、国際的にGWAS等遺伝解析も多く行われているが、影響度の大きい関連遺伝子が殆ど見つかっていない。一般的に眼軸長（角膜から網膜までの眼球の長さ）が長過ぎると近視になりやすいので、ながはまコホートでは眼軸長を計測しており、眼軸長が長くなり、かつ近視の頻度が高くなる遺伝子変異が見つかる可能性がある。歯周病については、口腔外科の医師が1万人の歯科検診を行い、データ集積中である。

## ながはま0次コホート事業（ながはまコホート） ～大規模コホートを利用したヒト生物学のモデルケースとして～

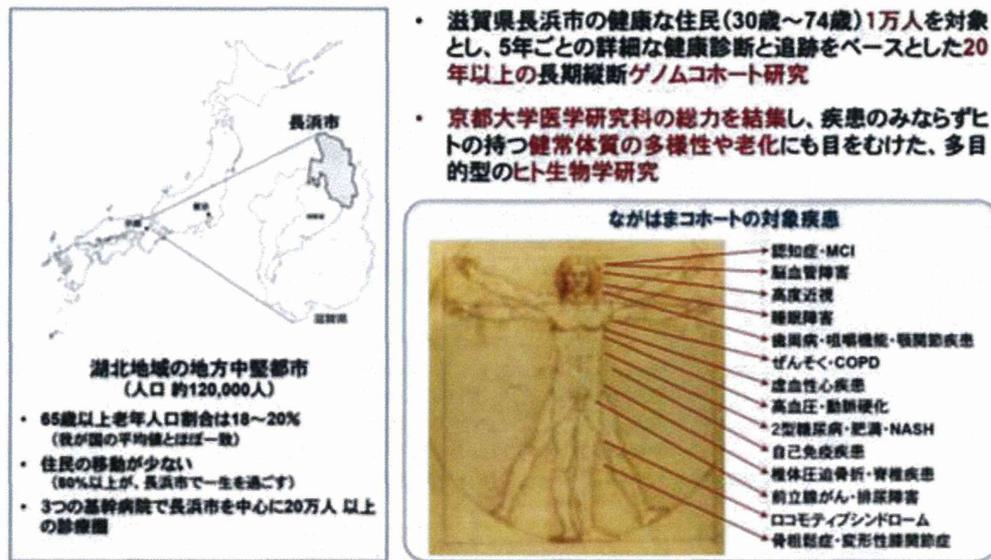


図2. ながはま0次コホート事業

(京都大学・松田文彦氏提供資料)

### (2) 目的と目標

「ながはま0次コホート事業」の目的は以下の3つである。

#### ① 予防医学研究

時系列で収集された豊富な分析・解析データ、臨床情報、環境情報を統合したヒト生物学研究による疾患の総合的理解

#### ② 健康づくり

最先端の研究成果を用いた先進的な健康づくりによる、日本一どころとからだの健康なまちを築き、健康長寿社会のモデルを提唱

#### ③ 地域づくり

現代社会で失われた人と人の関わりを、IT技術等の様々な先端技術を使ってとりもどす、また新たな産業を生み出す

予防医学研究と健康づくり・地域づくりを両輪としたこのコホート研究の先には、各地で同様なコホート研究を広げることにより、多施設参加型の新しい疾患研究の標準的手法を確立することを目指している。

### (3) ながはま0次コホート事業のあゆみ

ながはま0次コホート事業のあゆみを図3に示す。

2005年度に京都大学大学院医学研究科から提案されたゲノム疫学研究事業に関する覚書を長浜市と調印後、2007年に住民300人弱を集めてパイロットスタディを開始した。その間、事業計画の策定と共同研究協定の締結が行われ、倫理関連への対応として「ながはまルール」の策定が開始された。その後、検体や情報の管理・保管方法等の具体的な内容が検討され、2008年に「ながはまルール」が条例化、それに則って本格的な事業がスタ