

ートしている。2009年には、市民により NPO 法人「健康づくり 0 次クラブ」⁴⁾ が立ち上げられ、自主的に参加できる文化が生まれている。これはコホート研究の質が低下しないために非常に大切とのことである。コホート研究を成功させるためには、決して無理な勧誘は行わず住民中心の自然に浸透する環境、参加者が自分から受けたいと思う環境が必要である。

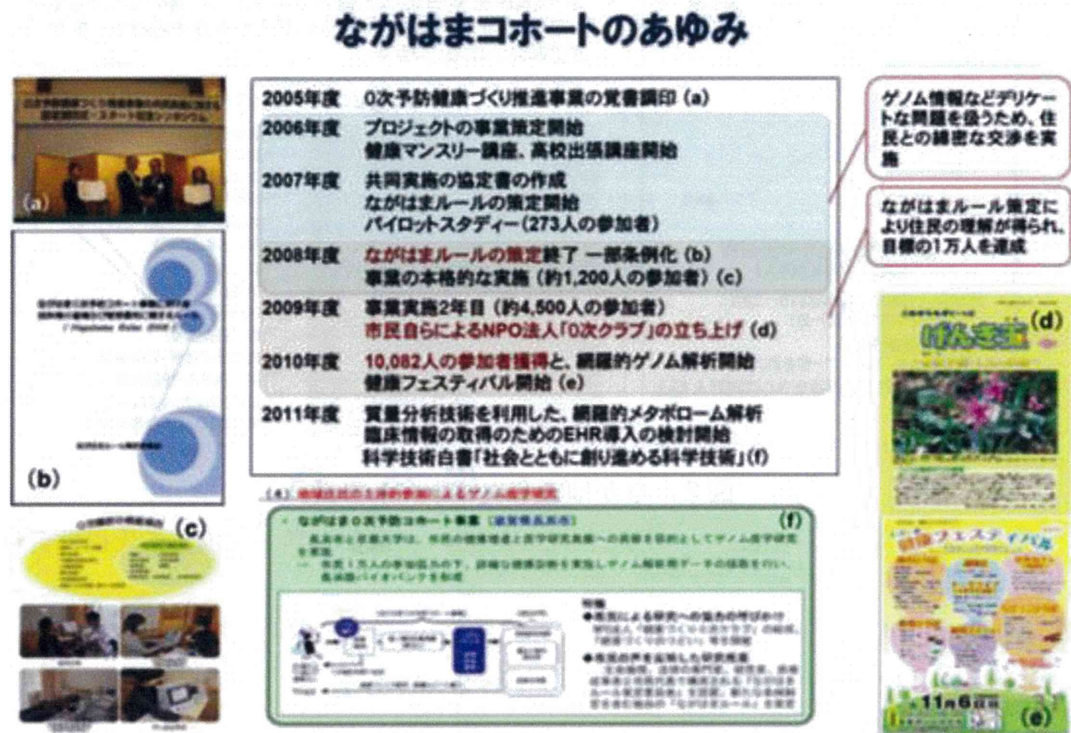


図3. ながはま 0 次コホートのあゆみ

(京都大学・松田文彦氏提供資料)

(4) 個人情報について

ゲノムコホート研究で収集する情報には、遺伝情報（全ゲノム配列）のみならず、疾患の既往歴・学歴・年収・家族構成等の個人情報が多く含まれている。一方、コホート研究の参加者は、個別的な利益を受けることは原則として無いにもかかわらず、情報漏洩等の様々なリスクに晒されている。

ながはまコホートにおける個人情報の取り扱いは、国の3省合同指針に則って、長浜市と京大において包括同意による参加承諾取得が行われている。匿名化対応表の管理等の詳細を決定し、地域ベースの研究で健常者集団の全ゲノム解析を行い、長期間の追跡とあらゆる方法での分析・解析を可能とする連結可能匿名化での包括同意である。2008年の長浜市議会で「ながはま 0 次予防コホート事業における試料等の蓄積及び管理運用に関する条例」として「ながはまルール」が成立している。そこでは、次の5つの基本方針が定められている。

- ① 研究よりも人権を尊重
- ② 二重の倫理審査
- ③ 包括的インフォームド・コンセントとオプトアウト式の再同意
- ④ 二重匿名化による個人情報保護

⑤ ルールの定期的な見直し

二重匿名化は、長浜市役所で匿名化し、さらに京大で再匿名化を行い、双方で匿名化対応表を厳重に管理している。採血や計測項目等の追加が必要となる新しい研究計画は、京大の倫理委員会と長浜市コホート事業審査会で、市民・行政も交えて倫理審査を行う。例えば、現在行っていない電子カルテへの対応等、計画が大きく変更される場合、告知の上、同意の撤回の機会を提供（オプトアウト方式）することとなっている。

(5) ベースライン調査の進捗状況 (図4)

第1期のベースライン調査では、質問票による環境・生活習慣調査と潜在的疾患スクリーニングは742項目、身体測定、生理学検査、血液検査、及び、尿検査では145項目がそれぞれ調査または測定され、解析・測定用生体試料は10,082例全例から採取された(2007～2010年までの10,082人分)。

他のコホート研究と同様、参加者は女性の方が男性の約2倍多い。背景として、女性は健康意識が高いことと、健診に約3時間かかるため有職者は参加しにくいという理由がある。40～55歳は、脳血管・心血管系疾患の解明のために調査・採取したい年齢層であるが、参加者が少ない。この層を集めるために、職域コホートとして、ある地元企業に定期健診への相乗りをお願いしたが、長浜市でデータを預かれない市外の従業員が居たことから、企業側は従業員に等しく機会を与えられない問題があるということで拒絶され、実現していない。

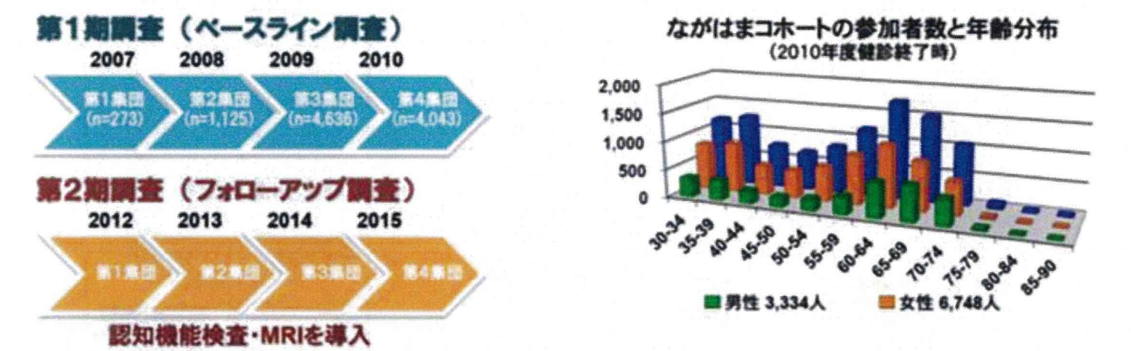


図4. ながはま0次コホート事業の進捗状況

ベースライン調査とフォローアップ調査

(京都大学・松田文彦氏提供資料)

現在、ながはま0次コホートは第2期のフォローアップ調査に入っている。第1期のベースライン調査の参加者のうち、85%が第2期の調査に協力しており、ほぼ理想的な進捗状況とのことである。コホート研究は、どれほどうまく運営しても、最初の調査から次の調査の時点で、1割がドロップアウトし、調査期間が1年空くごとに1～2%がドロップアウトする。80～85%が維持できれば良いと言われている。NPO 法人の定期的な呼びかけや、市民同士の口コミ等が効果を上げている。

第2期は、60歳以上の希望者に認知機能検査とMRI測定が導入されている。初期の認知症患者は自ら病院を受診しないため、初期変化が病院では捉えられない。認知症はコホート研究に適した疾患である。現在の医療では治らない疾患のデータを返すことになるこ

とから、情報を欲しくない人も多くいることに加え治療や発症遅延の手が打てないため参加者に不安を与えると考え第1期では実施しなかったが、第2期では市民病院の医師からの意見もあり、研究のために重要なデータであるということで実施している。

ながはま0次コホート事業には、特徴的な調査項目があるが、その例を挙げる。

- ・ 質問項目は、慢性疾患関連・歯科関連・呼吸器内科関連の項目が多い。
- ・ 身体計測・生理学的検査は、中心血圧・眼軸長・動脈波速度（動脈硬化度、血管年齢）など通常の健診ではあまり測定されることのない項目の測定がある。
- ・ 血液検査は、様々なアレルゲンに対するIgE抗体量を測定している。また、医学的に評価法や診断応用がまだ明確にされていないバイオマーカーも、この事業を通して評価するために測定されている。
- ・ 尿検査では、コチニン（ニコチンの分解物）を測定。喫煙量は、銘柄によるニコチン量の違いもあり、自己申告ではなかなか正確に知ることができないが、コチニンをバイオマーカーとして継続的に測定すると、喫煙量を積算で推測可能となる。

ながはま0次コホート事業は、古典的な疫学の手法とは異なり、疾患要因への曝露状況を質問票で聞いた上で、科学的に測定できるものは測定するという特徴的な手法で進められている。生体試料も十分に蓄積されており、ゲノムスキャンデータだけでなく、血中代謝物、血中転写物等の様々なデータが保管されている（図5）。

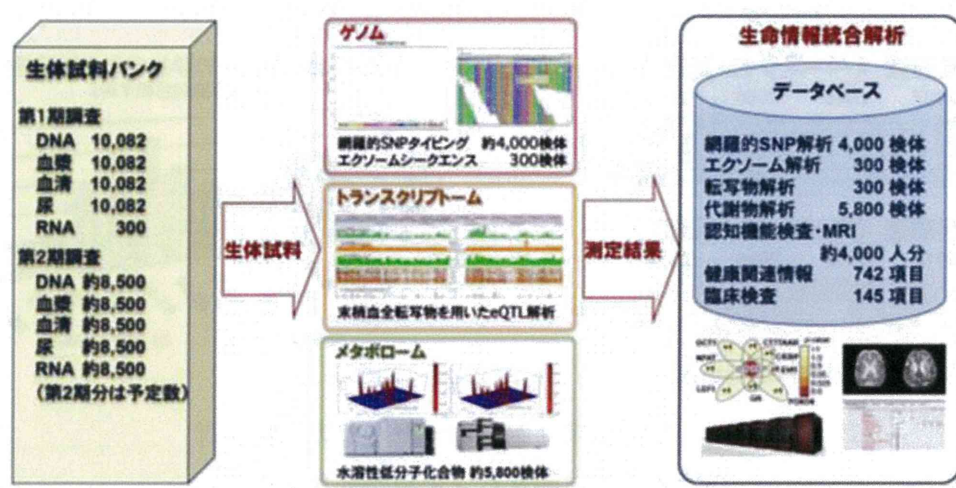


図5. ながはま0次コホート事業の進捗状況

生体試料の収集と解析データの蓄積

（京都大学・松田文彦氏提供資料）

（6）ながはま0次コホート事業を利用した生体情報統合解析について

ながはま0次コホート事業の成果を利用した生体情報統合解析が実施されており、成果が少しずつ出てきている。以下にその解析成果の一部、及び特徴的な解析内容を紹介する。

（6-1）日本人ゲノム多様性データベース構築（遺伝子レファレンスライブラリー研究）

次世代シーケンシング法による疾患と関連する遺伝子変異を探索する研究が広く行われているが、このような研究を実施するためには、患者と健常者の遺伝子配列の比較解

析が必要である。しかし、健常者の間でも遺伝子変異のパターンは様々で、疾患と関連する遺伝子変異は見極めることは難しい。そこで必要となってくるのが、多くの健常者の遺伝子配列の解析に基づいた標準的な遺伝子変異のデータベースである。これまで、白人を対象としたデータベースが作られてきたが、日本人と白人では遺伝子変異の場所や頻度が異なっているため、日本人を対象とした研究には有用性が限られていた。

そこで、日本人ゲノムの多様性データベースの構築と公開、難病の遺伝子変異データベースの構築と公開を目指して、京都大学、東京大学、横浜市立大学、東北大学、及び、国立成育医療研究センターの5ヶ所の難病解析拠点が参加する遺伝子リファレンスライブラリー研究班を組み、厚生労働省の支援のもとで活動を行った。その結果、各拠点で解析された健常者の多様性情報（全エクソーム解析データ）を集め、1,208人分の遺伝子リファレンスライブラリーを構築し、そのデータを公開するに至っている⁵⁾。このデータベースの活用により、日本人での疾患関連遺伝子や遺伝子変異の同定、見出された遺伝子変異が疾患発症にかかわる可能性の評価、及び、解釈、種々の病気になりやすい遺伝的体質の解明等に展望が開けてくる。図6に示すように、1,000人ゲノムプロジェクトやハップマッププロジェクトを除くと、国際プロジェクトのデータベースには日本人のデータはほとんど入っておらず、日本人の疾患解析を行う際に使える標準遺伝子情報が無かった。構築された遺伝子リファレンスライブラリーは、日本人の健常者データとして公開後よく使われており、2013年11月の公開後、2014年末で約127万回のアクセスがあったとのことである。なお、データベースには、ながはま0次コホート事業で得られたシーケンス情報、末梢血（白血球）由来のRNA発現情報、eQTL（変異と遺伝子発現の変化の関係を示す情報）も入っている。

国際プロジェクト	日本人検体数	内容
1000人ゲノム	エクソーム: 低カバー率:	87 89 多人種のデータ 1,000人分
ハップマップ		113 多人種のデータ 270人分
NHLBI エクソーム シーケンシング		0 ヨーロッパ系米国人 4,420人 アフリカ系米国人 2,312人
Complete Genomics		4 69人
10 パーソナルゲノム		0 中国人 1人、韓国人 1人
今回の研究	エクソーム	1,208 日本人 1,208人

図6. 日本人ゲノム変異データベースの公開

（京都大学・松田文彦氏提供資料）

（6-2）バイオマーカーと遺伝子多型の量的関連

臨床検査の基準値は、遺伝子型の違いを考慮しない集団において、上下2.5%を除いた値が用いられている。遺伝子型を考慮すると、基準値の許容範囲すなわち従来の基準値の概念が変わってくる。代謝物、転写物解析に関しては、現在第2期の途中であり、基本的に第1期のベースライン情報しかないが、この第1期のベースライン情報を用いて総ビリルビンについての解析が行われている。

まず、総ビリルビンの9,805人の測定値から、血中ビリルビン濃度には年齢差はあまり

ないが、男女差があることがわかってきた。さらに 3,247 人の網羅的ゲノム解析を行った結果、ビリルビン値の高い人は、UGT1A6（染色体 2 番長腕のグルクロン酸転移酵素遺伝子）の変異を持っている場合が多いこともわかってきた。今後、遺伝子型ごとにコホート研究のデータを用いて疾患との関連を解析し、将来的に、遺伝子型を考慮した基準値に基づく健診指導をしたいと考えている。

なお、その他に遺伝子型と強く関連するバイオマーカーとしては、ACE、ChE、ALP 等がある。非常に有名なバイオマーカーであるが、遺伝子型と関連するため、解釈には注意が必要があるとのことである。

（6－3）ながはまコホートを利用した血漿中の代謝物網羅的解析

京都大学内に島津製作所ライフサイエンス研究所とのジョイントユニットを作り、有用性あるいは存在が未知の血中バイオマーカーの網羅的探索も行われている。血中に存在する代謝物の状態とゲノム情報との関連を解析することで、バイオマーカーの正確な評価が可能になると考え、ながはま 0 次コホート事業参加者の血液について、GC-MS を用いた既知 135 物質の網羅的解析が行われている。

（6－4）ながはまコホートを利用した認知症・MCI 解析

ながはまコホートでは、第 2 期から MRI 画像の撮影と、認知機能検査（MCI-screen と長谷川式）を実施し、そのデータを蓄積している。認知機能と関連のあるバイオマーカーを見つけ、50 代以下での早期発見や予後予測等に役立てるため、この第 2 期では、さらに様々なバイオマーカー、画像、認知機能のスコアを組み合わせる解析する予定となっている（図 7）。

ながはまコホートを利用した認知症・MCI 解析の戦略

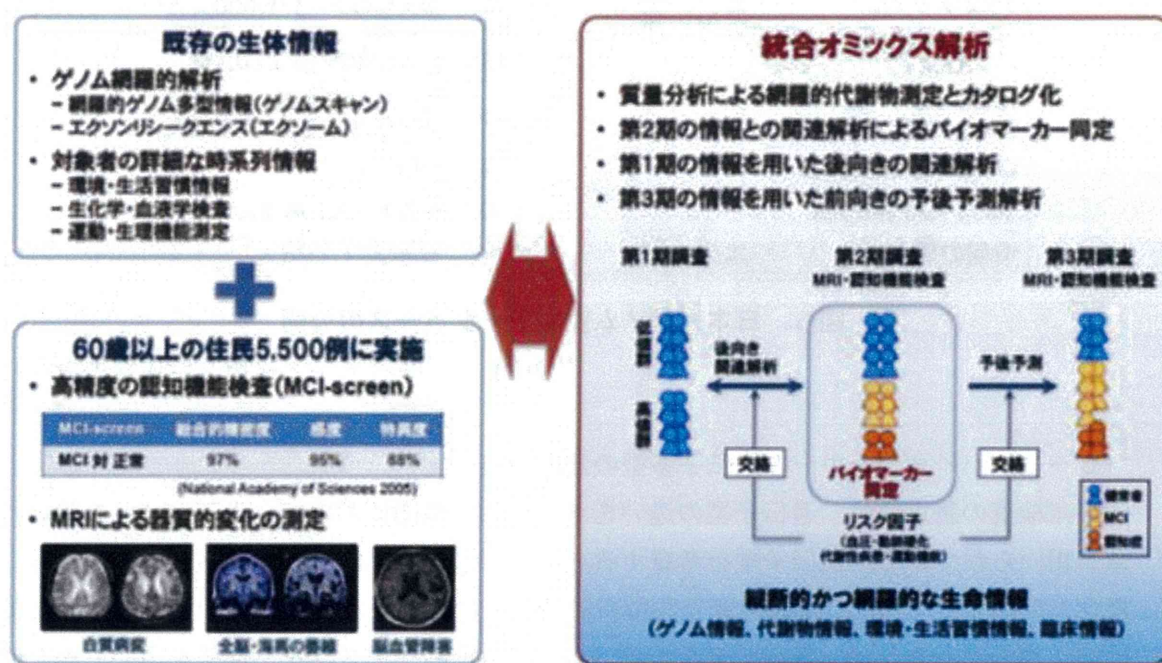


図 7. ながはまコホートを利用した認知症・MCI 解析の戦略

(京都大学・松田文彦氏提供資料)

(7) 今後の活動内容

従来の疫学研究は、日々の食生活や睡眠の情報や環境への曝露情報等について質問票による聞き取り調査で行われていた。質問票による調査からは、肥満、糖尿病、高血圧、動脈硬化、不眠症、うつ等と睡眠時間に何らかの関係があるような結果が出る。中には本当に関連するものもあるが、疑わしいものも多い。物質（例えば PCB 濃度の測定等）を特定すれば体内濃度の測定は可能であるが、様々な物質を網羅的に測定することは技術的な問題や血液等のサンプル量に限りがあり極めて困難である。この問題の解決ができない限り、厳密な解析に耐えうる環境・生活習慣情報を定量的に捉えることはできない。そこで、ながはま 0 次コホート事業では、聞き取り調査では分からないことや信頼性が低くなるデータはまず測ってみるという試みが行われている。

その一つが、滋賀医科大学 角谷寛先生が主宰する「ながはま 0 次睡眠研究」である。質問票による調査は、自己申告であるためデータが不正確であり、特に睡眠の質の評価ができない。そこで、試験的に数十人に睡眠時無呼吸、心電図、脳波等のデータを取っている。

また、京都大学 COI「Center of Innovation」STREAM として、日立製作所とともに個人の行動と活動の記録を予防医療に応用する事業を開始している。日立との共同研究で、加速度センサーのデータをもとに、睡眠、デスクワーク、歩行等の毎日の動きを知ることができる腕時計型のセンサーデバイス（ライフレコーダー）を開発している。質問票からでなく、実際の人の動きを詳細につかむことができる。これに、GPS 位置情報・「SPEEDI」のような放射線量、PM2.5、花粉予測等の「環境数値データベース」等のビッグデータを重ね合わせることで、個人の環境汚染等の大まかな環境曝露を推定できる。非常に多くのデータが毎日蓄積できるが、大量のデータから何を読み取るかがこれからの課題となっている。

さらに、食生活の傾向を定量的に把握するため、無痛の血糖値測定器と同様な方法で、痛みなく微量の血液を採取し安定な状態で保つ方法と、血中の代謝物を感度良く網羅的に測定可能な分析装置の開発も考えられている。現在、健診等で使われている質問票で得られる食と栄養の曖昧な情報とともに、プリン体、イソフラボン等血液中代謝物の追跡を行うと、少なくとも食生活の断面を知ることができる。

このように、ながはま 0 次コホート事業は、ゲノム情報だけでなく、測定データの収集にも力点を置いて進められている。一方で、医療情報の収集は国民 ID がないことが今後の大きな課題となっている。

6. 執筆担当者所感

ながはまコホート研究は、古典的な疫学に則ったコホート研究ではなく、コホート研究を利用したゲノム・バイオマーカー等の生命分子の網羅的解析を加えた新しい視点からのコホート研究である「ヒト・バイオロジー」と、松田氏は述べている。様々な疾患を対象とし、その時にしか集められない検体やデータである「ビッグデータ」を網羅的に収集する。この「ビッグデータ」を使いこなせるかどうか、ながはまコホート研究の成功のカギであり、今後の研究動向が注目される。

欧米では、すでに大規模なゲノムコホートを始めており、DB の質や量、その活用方法

を着実に進歩させており、国民・患者の生活向上に役立てている⁶⁾。しかし、それらと比較すると、日本の「ビッグデータ」を用いた研究は明らかに遅れており、早急にその体制を整える必要がある。「ビッグデータ」をどのように活用するかというビジョンを明らかにし、そのビジョンに基づき関係各分野が連携することが必要であるが、それと同時に、その体制を生み出すための国民 ID 制の構築や、10～20 年にわたる長期的な予算計画等の環境作りをすることが必要と思われる。ながはまコホートが、日本におけるゲノムコホートのパイロットスタディとして継続し、様々な疾患研究の標準的手法を確立し、先制医療を実現させることを期待する。

【参考文献】

- 1) 2012/8/8 提言「ヒト生命情報統合研究の拠点構築－国民の健康の礎となる大規模コホート研究－」
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t155-1.pdf>
2013/7/26 提言「100 万人ゲノムコホート研究の実施に向けて」
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t176-1.pdf>
- 2) 滋賀県長浜市 ながはま 0 次予防コホート事業 HP
<https://www.city.nagahama.shiga.jp/index.cfm/11,3709,96,558,html>
- 3) 京都大学 附属ゲノム医学センターHP
<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/homepage>
- 4) 特定非営利活動法人 健康づくり 0 次クラブ HP
<http://zeroji-club.com/link.html#>
- 5) <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>
- 6) 医療ビッグデータがもたらす社会変革 監修：中山健夫 発行：日経 BP 社

(6)多目的コホート研究並びに次世代多目的コホート研究

ヒアリング先：国立がん研究センター がん予防・検診研究センター
津金昌一郎 センター長

要約

多目的コホート研究（Japan Public Health Center-based prospective Study ; JPHC-study）は、大規模で長期にわたる観察型の疫学研究として、国立がん研究センターを中心に 1990 年にスタートした。第 1 期は 1990 年開始のコホート I 及び 1993 年開始のコホート II から成り、国内 11 保健所管内在住住民から収集した合計約 13 万人分の健康診断・検診・アンケート調査データをベースライン情報として保有し、その後 5 年間隔で 3 回フォローアップ調査が実施されている。これらの情報及びサンプルを元に、生活習慣とがんや脳卒中、心筋梗塞などの疾病との関係分析に関する多くの研究が行われ、成果は科学的根拠のある疾病罹患及び疾病リスク分析結果として、これまでに 200 を超える論文報告となっている。2011 年からは、第 2 期コホートとして、ゲノム解析を含む多様な疫学研究に対応可能な包括的同意を取得した次世代多目的コホート研究（JPHC-NEXT）が開始された。他の国内大規模コホートとのデータ統合も視野に入れながら、遺伝子配列解析を含むマルチオミックス解析情報の疾病罹患予測への活用を目指した研究が推進されている。

1. はじめに

コホート研究は、人に紐づく健康情報や臨床情報を収集し、採取した試料の分析を合わせて実施することで、疾患の予防、診断、治療を可能にする研究を意味する。具体的には、地域住民などの一定の集団を対象として長期間にわたる追跡調査を行い、疾病のリスク・予防要因を明らかにする研究であり、生活習慣とさまざまな疾病の関連を把握するために行う疫学研究の中で代表的で信頼性の高い研究方法である。即ち、公衆衛生研究のためのプラットフォームと位置付けられ、国民の健康維持・増進に必須の研究基盤である。

今回、多目的コホート研究の主任研究者である津金昌一郎国立がん研究センターがん予防・検診研究センター長に、現在までの多目的コホート研究及び次世代多目的コホート研究における研究活動と成果、今後の展望について伺った。

2. 研究の目的

多目的コホート研究は、日本人に適した予防医学実践のための科学的根拠の材料となるエビデンス構築を目的として国内で展開されている大規模疫学研究の 1 つとして位置づけられる。すなわち、日本人の体質、生活習慣と QOL の低下や平均寿命前の死亡原因となる疾病の関係を大規模且つ長期間にわたって追跡・解析し、日本人の‘common disease’を予防することで国民が健康寿命を全うできることを目標に開始された。コホートの規模、追跡期間、多岐に渡る研究内容、のいずれを取っても我が国を代表するコホート研究である。対象となる疾病は、がん、脳卒中、心筋梗塞、2 型糖尿病、うつ病、認知症など多岐に渡っていることから、多目的コホート研究と命名されている。

3. 実施体制

「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」(主任研究者 津金昌一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター長)は、国立がん研究センター、国立循環器病研究センター、国立国際医療研究センターを始めとする多施設、大学等の研究機関、協力保健所との共同研究として行われている。

平成 21 年度までは厚生労働省がん研究助成金による指定研究班として実施されていたが、平成 22 年度以降は独立行政法人国立がん研究センターのがん研究開発費によって運営されている。

4. 多目的コホート研究詳細

(1) 国内健常人コホート研究としての多目的コホート研究

国内コホート研究は 1950 年代に開始された、放射線被爆や受動喫煙の健康への影響を調査した第 1 世代コホートから始まった。1980～1990 年代にピークを迎えた第 2 世代コホートにおいては、調査票による問診形式が採用されるようになり、また、血液などの生体試料の収集も行われるようになった。2000 年代以降は、遺伝子解析を含むいわゆるゲノムコホート研究が主流となり、遺伝子配列解析が可能な形で試料を収集しているコホートは、第 3 世代と位置付けられる。

多目的コホート研究は 1990 年開始のコホート I (5 保健所施設) 及び 1993 年開始のコホート II (6 保健所施設) から成り、併せて 10 都府県 11 保健所管内の住民約 14 万人を対象としており、第 2 世代の中では最も規模が大きい。ベースライン情報として健診結果の他、生活習慣を調査し、生体試料として約 6 万人の血液(血漿、白血球、赤血球)を収集している。ベースライン調査時(コホート開始時点)以外に 5 年間隔で複数回追跡調査及び血液サンプル収集が実施されている点は、他の大規模コホートに例を見ない特徴である(図 1)。追跡している主なアウトカムも死亡、各種がん罹患、循環器疾患、脳卒中など多岐に渡る。

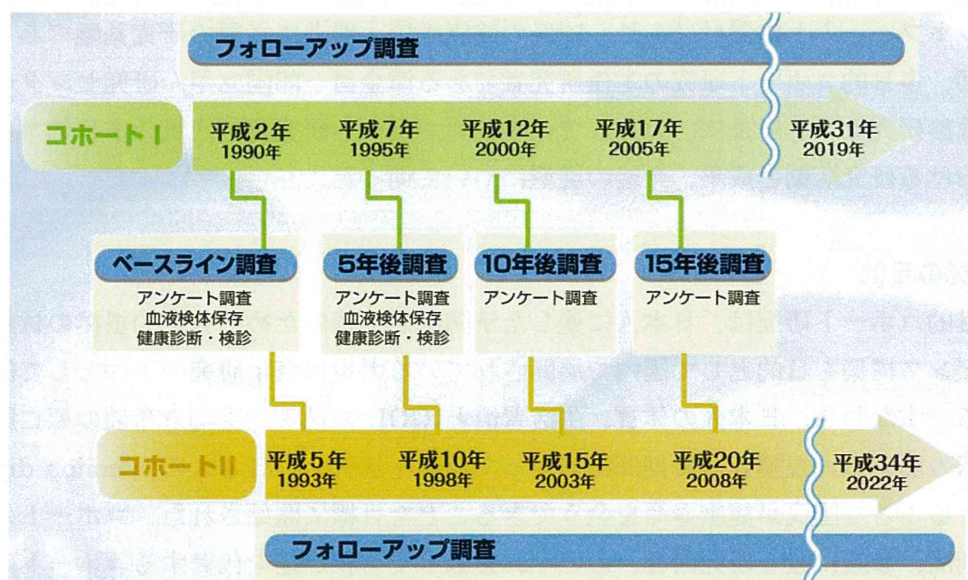


図 1. 第 1 期多目的コホート研究のデザイン

(多目的コホート研究のパフレットより)

2011 年からは、これら第 1 期に続いて次世代多目的コホート研究が開始された。次世代多目的コホート研究は第 3 世代のゲノムコホート研究の 1 つであり、この他に大規模なコホートとして、東北メディカル・メガバンク (ToMMo ; 東北大、岩手医大) 及び日本多施設共同コホート研究 (J-MICC study ; 愛知がんセンター、名古屋大など) があり、いずれも 10 万人規模を目指している。

(2) 健康人コホート研究と疾患コホート研究

多目的コホート研究に代表される健康人コホート研究と、バイオバンクジャパン (BBJ) やナショナルセンターバイオバンクネットワーク (NCBN) に代表される疾患バンク・コホート研究との違いは、健康人コホート研究が疾病発症前から長期に渡りデータとサンプルを収集し、追跡調査することで、疾病発症時点から振り返って発症前の状態と比較解析する後ろ向き研究（実質的には、要因と病気の発症を時間軸において前向きに検討し得るので前向き研究である）を行い、疾病予防や早期診断法開発を目指すのに対して、疾患コホート研究においては疾患を罹患した患者の情報とサンプルを収集し、必要に応じて予後を追跡調査することで、診断マーカーや疾病治療法の開発に主眼を置いて研究を実施することにあるが、どちらも最終的には国民の健康維持と疾病予防・治療に資するエビデンスを構築するという同じ目標に向けた疫学研究である。

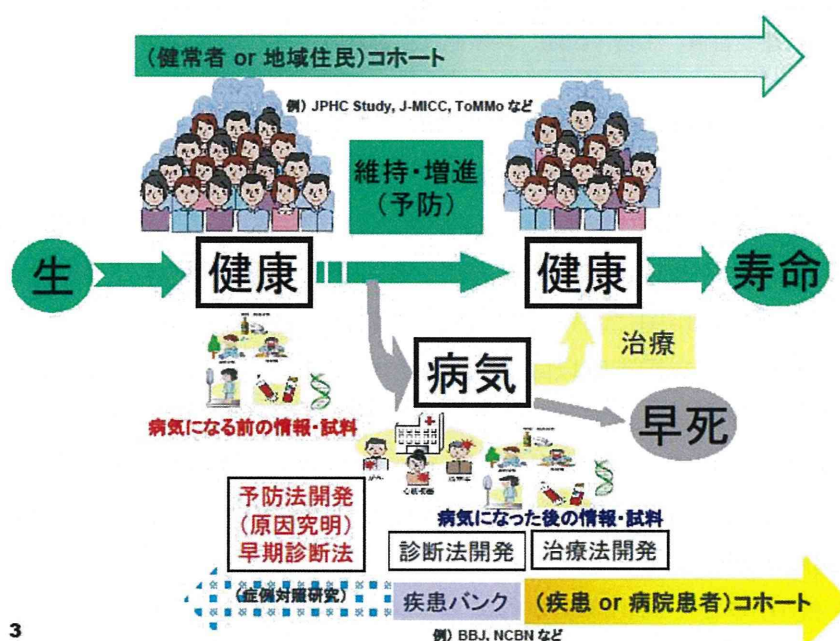


図2. コホート研究の種類と目標

(国立がん研究センター・津金昌一郎氏提供資料)

健康人コホートは、特定の疾病を発症している集団から構成される疾患コホートとは異なり基本的には偏りのない一般集団から構成される。健康人コホート内で特定の疾病につき解析するためには、その疾病を発症した集団と対照群となる疾病非発症群を比較することになるため、母集団として一定の規模が必要となる。また、疾病の原因究明においては、

発症前と発症時、発症後の状態を比較解析できることが重要であり、そのためには継続的な情報やサンプルが必要となるが、ベースライン調査以外に複数回の情報及びサンプルが一定規模で収集されているのは、現時点では住民コホートである久山町以外では多目的コホートのみである（表1）。

表1. 第1期多目的コホート研究で収集されたデータ・サンプル数推移
(国立がん研究センター・津金昌一郎氏提供資料)

対象者	合計: 140,203人 (住民票登録者)					
収集情報	ベースライン調査		5年後調査		10年後調査	
	数	%	数	%	数	%
アンケート	113,461	81%	103,769	74%	99,531	71%
	いずれかに回答: 129,845 90% 、全てに回答: 77,506 55%					
血液検体	48,999	35%	34,805	25%		
	いずれかに提供: 60,379 43% 、いずれにも提供: 23,425 17%					
健診結果	48,169	34%	33,301	24%		
	いずれかに提供: 58,474 42% 、いずれにも提供: 22,996 16%					

生活習慣や個人に付帯するデータを収集する具体的アンケート項目として、喫煙、飲酒、体格、栄養・食事、運動習慣、生理・出産、治療歴などを含む。

(3) 追跡調査による疾病罹患数解析

1990年に開始された第1期の多目的コホートでは40歳～69歳の14万人を対象に、20年間に渡り、疾病罹患、死亡の追跡調査が実施されている。がん、循環器疾患に関しては、罹患した患者が通院する地域病院の協力により、患者把握（照合）作業が行われた。社会保障番号制度が無い我が国においては、個人を特定する作業は容易ではなく、手間と費用を要する。ベースライン調査時以降に転出した住民については、市町村に住民票照合を継続する方法で死亡確認が取得できるまで転出先が追跡され、死亡者については死因が把握された。地域により転出者の割合は異なるが、20年間で20%を超えており、都市部では50%に達した地域もある。綿密な追跡調査の結果、20年以上を経過した現在においても95%以上の追跡率が達成されている。

1990年～2010年までの追跡調査の結果、約2.1万人の死亡を確認されており、その死因の内訳は、がんによるものが39%を占め最も多い（図3）。また、約1.7万のがん罹患、6千の脳卒中発症、約千の心筋梗塞発症が登録されている。心筋梗塞が少なく、がんが多いのが、日本の中高年の死因や疾病罹患の特色である。

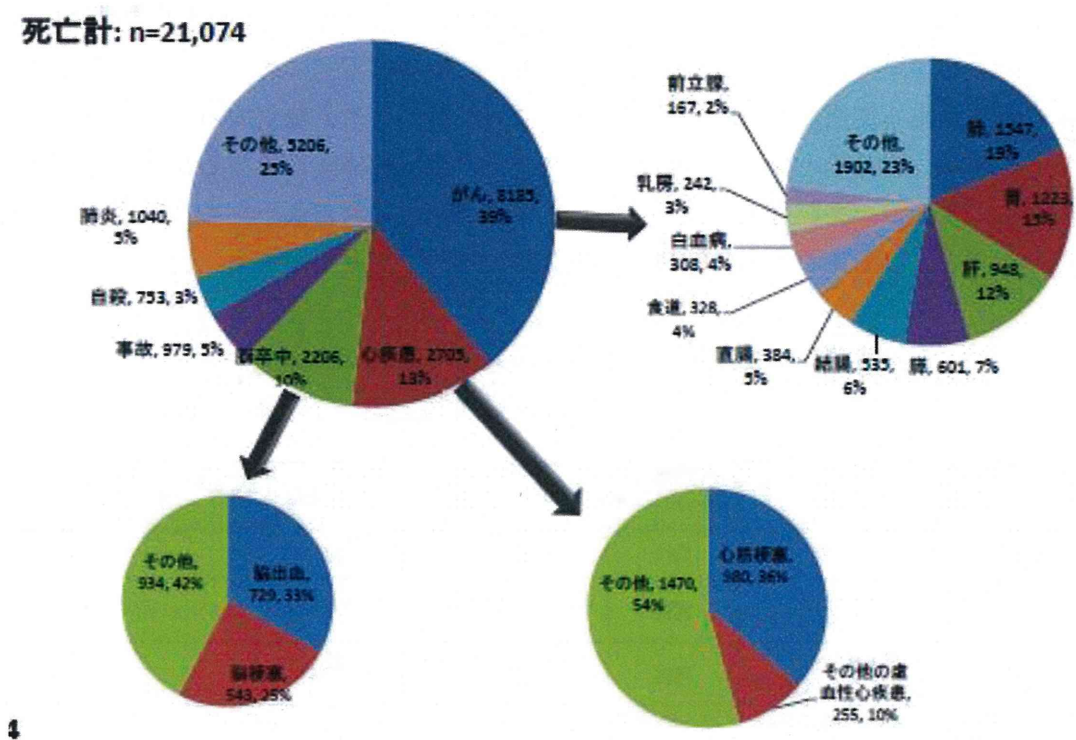


図3. 死亡状況統計 (1990～2010 年)
(国立がん研究センター・津金昌一郎氏提供資料)

循環器疾患発症を追跡するコホート研究は、国内においては久山町など単一の町村ベースの研究がほとんどであり、大規模で 10 年以上に渡り追跡が行われたのは多目的コホート研究のみである。

第 1 期多目的コホート (I 及び II) 登録者は現在 63～89 歳となっており、対象地域での残存数は約 8 万人である。これらを対象に「老年コホート」を立ち上げ、認知症リスクに関する研究を開始することが検討されている。介護が必要な重度認知症については介護保険情報や主治医意見書から追跡が可能であるが、現状においては軽度認知障害を把握することが困難であるため、メンタルヘルス検診などによる自覚症状のない時期の早期発見が必要となる。

(4) 疾病罹患リスク解析
収集された健康診断・検診情報、生活習慣に関するアンケート結果と、その後のがん、脳卒中、循環器疾患、糖尿病罹患に関する追跡調査情報を合わせることで、各疾病の発症リスクとなる生活習慣、食習慣や体質などの解明が行われ、これまでに専門誌へ 200 を超える論文が研究成果として発表されている。これらの論文及びその概要は多目的コホート研究のホームページの検索システムで容易に見つけることができる。

(<http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/ncccepi/jphc/outcome/index>)
論文の内訳は、提供されたデータと疾病との関連に関する研究報告が 185 報、調査結果の妥当性を検討した報告が 44 報 (2013 年現在) である。コホート研究開始から 10 年目以降は公表数が順調に増加し、現在まで年間 20 報以上の成果が継続して公表されている。

表 2 に解析された各種がんのリスク要因と相対リスクを示す。総合的なリスクは、相対

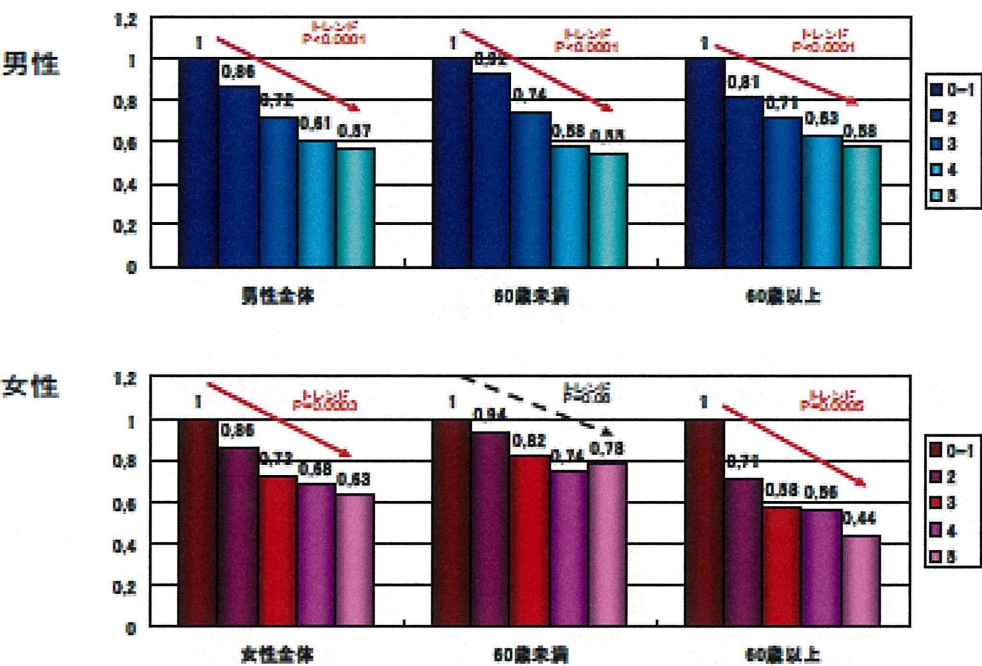
値としてのリスクが何倍増加するかという点のみでなく、本来個人が持っているリスクの絶対値と合わせて勘案することが肝要である。また、観察型研究において、結果をミスリードする恐れがある交絡要因を特定し補正することが真のリスク特定の過程における課題である。例えば、飲酒量と肺がんの罹患リスクが正の相関関係にあるとの解析結果が得られた場合に、飲酒量が多い個人には喫煙者がかなりの割合で含まれるため、背後にある喫煙量という要因による見かけ上の関係による影響を排除する必要がある。

表 2. 主要因によるがん発症の相対リスク

(国立がん研究センター・津金昌一郎氏提供資料)

リスク要因		集団の特性	危険のあるグループ	基準となるグループ	相対危険度	
全部位のがん	喫煙者	男性	現在喫煙者	非喫煙者	1.6	
	大量飲酒 (エタノール≧450g /週)	男性	エタノール換算で過当たり450g 以上	ときどき飲む	1.6	
	大量飲酒 (エタノール300-449g /週)	男性	エタノール換算で過当たり300-449g	ときどき飲む	1.4	
	肥満 (BMI ≧30)	男性	BMI: 30.0-39.9	BMI: 23.0-24.9	1.22	
	やせ (BMI <19)	男性	BMI: 14.0-18.9	BMI: 23.0-24.9	1.29	
	運動不足	男性／女性	最低群 (1日METs 中央値: 男性25.45、女性26.10)	最高群 (1日METs男性42.65、女性42.65)	1.15 - 1.19	
	高塩分食品	男性／女性	最高群 (中央値: 塩漬魚や干物=43g / day、たらこ等魚卵=4.7g / day)	最低群 (中央値: 塩漬魚や干物=0.5g / day、たらこ等魚卵=0.0g / day)	1.11 - 1.15	
	野菜不足	男性／女性	最低群 (中央値=1 日当たり110g)	最高群 (中央値=1 日当たり420g)	1.06	
特定部位のがん	肝	C型肝炎感染者	男性／女性	C型肝炎ウイルス単独感染	肝炎ウイルス非感染	36
	胃	ピロリ菌感染既往者	男性／女性	Hピロリ抗体+またはCagA	Hピロリ抗体- かつCagA-	10
	肺	喫煙者	男性／女性	現在喫煙者	非喫煙者	4.2 - 4.5
	食道	大量飲酒 (エタノール≧300g /週)	男性	エタノール換算で過当たり300g 以上	非飲酒	4.6
	胃	高塩分食品毎日	男性／女性	ほとんど毎日	ほとんど取らない	2.5 - 3.5
	結腸	運動不足	男性	最低群 (1日METs 中央値28.25)	最高群 (1日METs 中央値43.75)	1.7
	大腸	肥満 (BMI ≧30)	男性	BMI: 30 以上	BMI: 14-24.9	1.5
	乳 (閉経後)	肥満 (BMI ≧30)	女性	BMI: 30 以上	BMI <19	2.3
	肺	受動喫煙	非喫煙女性	夫が喫煙者	夫が非喫煙者	1.3

非喫煙、節酒、適正塩分摂取、適正体重、身体活動の5つの健康習慣とがん罹患リスクに関する統計解析においては、性別にかかわらず、保有する健康習慣の数に応じてがん罹患リスク値が段階的に低下することが検証された(図4)。また、男女共に60歳以上においても、生活習慣の改善により、がんの予防効果が期待できることが示された。



Sasazuki S, et al. Prev Med 2012;54:112-116.

図4. 5つの健康習慣とがん罹患リスク

(国立がん研究センター・津金昌一郎氏提供資料)

図5には飽和脂肪酸摂取量と循環器疾患発症の関係を示す。心筋梗塞を発症した610例の飽和脂肪酸摂取量を解析した結果、摂取量とハザード比は正の相関関係を示した。一方、深部脳出血663例及び日本人に多いラクナ梗塞発症871例の解析からは、飽和脂肪酸摂取が多いほどリスクが低下する傾向が認められた。これらの結果は、日本人が過去に比べて飽和脂肪酸をより多く摂取するようになった結果、心筋梗塞リスクは増加したものの脳卒中発症数が減少し、結果として寿命が顕著に伸び続けている事実を説明するものである。日本人の飽和脂肪酸摂取量は増加しているものの欧米人と比較すると少なく、心筋梗塞リスクの絶対値は低い。コホート研究では個々の疾病リスクにフォーカスするとともに、複数の疾病発症における相関性を解析することも可能であり、全体として疾病リスクを軽減することに結び付けることが重要である。

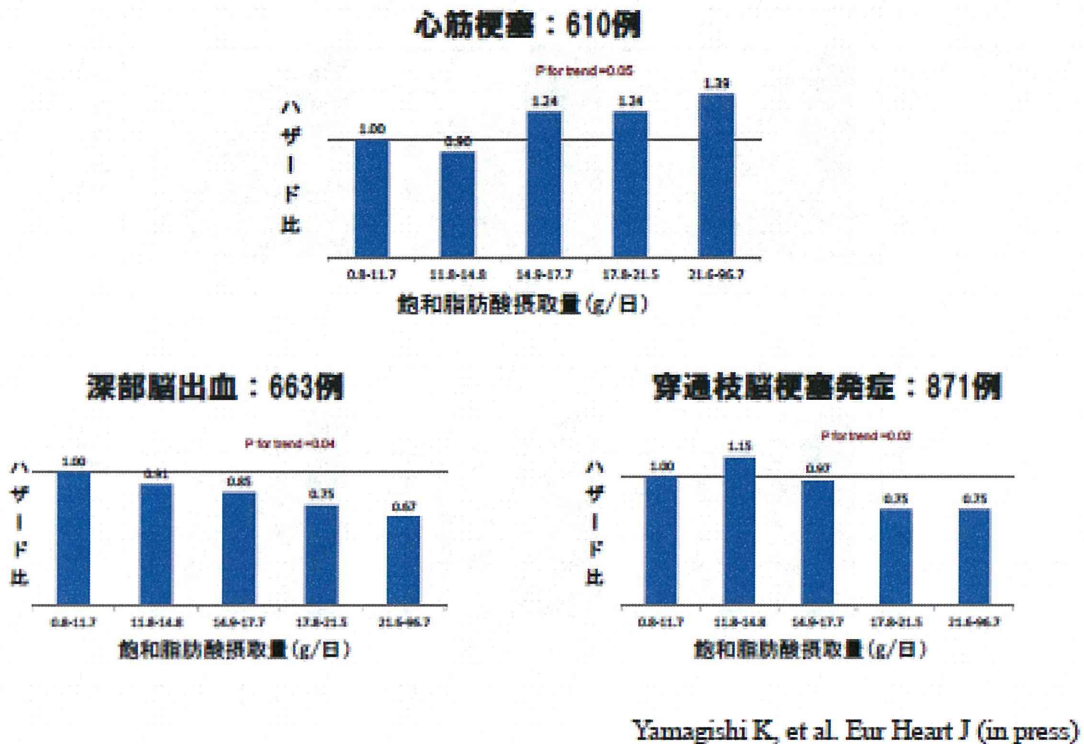


図5. 飽和脂肪酸摂取と循環器疾患 (男女 82,000 人に対する約 11 年間の追跡結果による)
(国立がん研究センター・津金昌一郎氏提供資料)

(5) 疾病罹患予測ツール

コホート研究の中でリスク因子であると特定された生活習慣や個人に帰属する特性を点数化し、該当する点数を積算する形で疾病罹患を予測するツールが開発された。

肝がんのように C 型肝炎、B 型肝炎感染が主要な原因とされている疾病に関しては、その他の生活習慣と組み合わせることで 0.1～99.9% の範囲で発症予測が可能である (図 6-1)。また、脳卒中に関しては、年齢、性別、喫煙、肥満度、糖尿病歴、血圧を指標として 1～20% の範囲で罹患予測できる。一方、大腸がんにおいては、現状では最大 7.4% の予測確率に留まっており、更なる精度を確保するために、適切なバイオマーカーの探索が待たれる (図 6-2)。

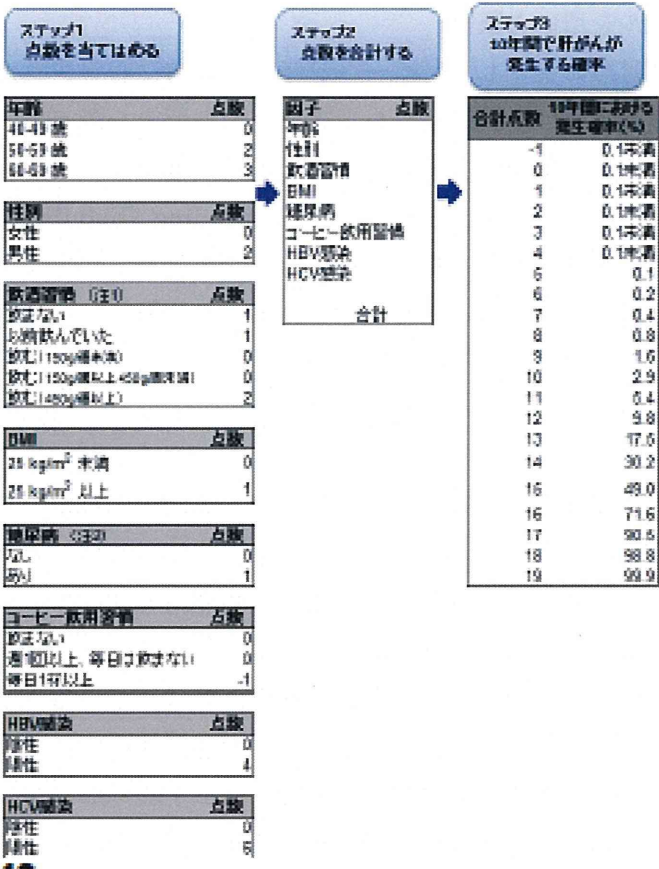


図 6-1. 肝がん罹患予測ツール
(国立がん研究センター・津金昌一郎氏提供資料)

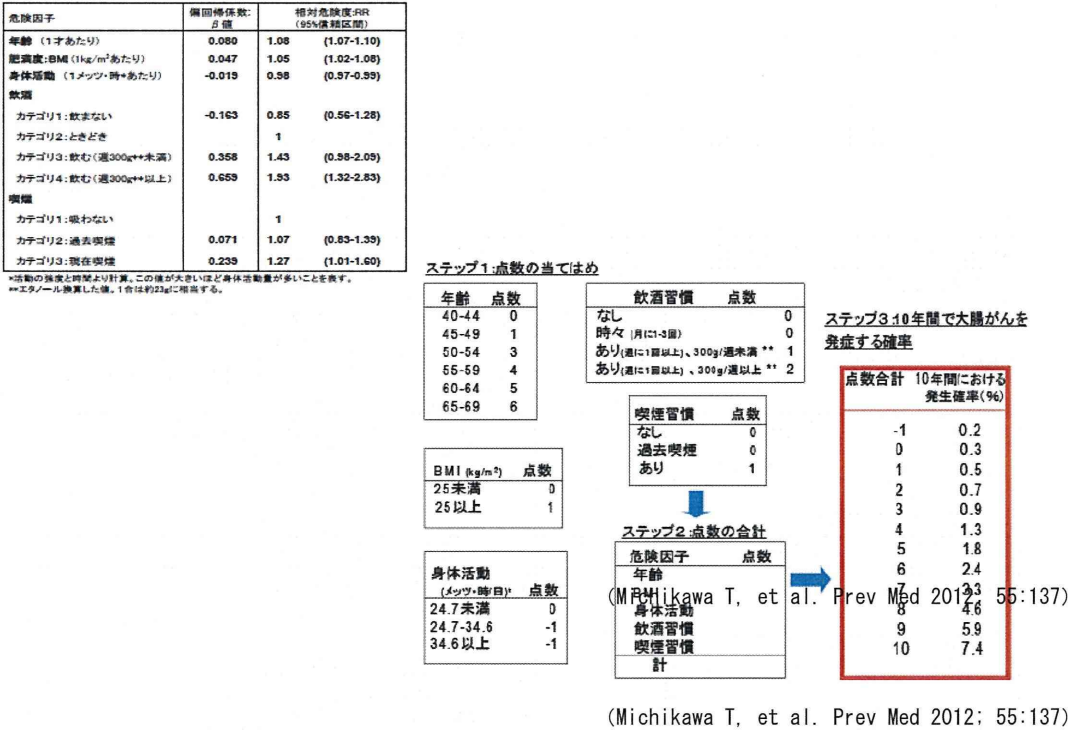


図 6-2. 大腸がん罹患予測ツール
(国立がん研究センター・津金昌一郎氏提供資料)

(6) 血液サンプルを用いた研究

コホート内症例対照研究として、ベースライン調査時に収集された血液を使用してバイオマーカーが探索されている。疾病罹患者に対して対照者を設定し、胃がんに関しては、ピロリ菌抗体を始めとして数種、乳がんについては女性ホルモンやイソフラボン、前立腺がんについてはテストステロン、Sex Hormone-Binding Globulin などさまざまな生体物質や食品成分が測定されている。疾病発症の時点から遡って過去に採取された血液を分析することで疾病リスクを解析するため、調査開始時に採取され保存された血液は貴重な研究資源である。

(7) 分子疫学コホート

コホート研究は、調査票による生活習慣や病歴、血液中の特定の物質と疾病リスクの関係解析の時代から、次世代シーケンサーによる遺伝子解析技術の進歩に伴って、遺伝子配列情報解析を行うゲノムコホート研究や、遺伝子発現情報であるトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析、代謝体解析であるメタボローム解析を含む包括的オミックス解析研究へと進展しつつあり、分子疫学コホート研究と呼ばれている。

多目的コホート研究においても、オミックス解析を疾病リスク予測に組み込むことを目的に、コホート I、II で収集した検体について、遺伝子配列解析を含む包括的な解析を行うために、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針に基づいた、試料提供者への通知と利用への拒否の機会を保障する手続きを実施した。血液検体提供者 4 万 6 千人のうち 6 名が利用の拒否を申し出た。次世代多目的コホート研究においては、ベースライン調査時に全ゲノム解析を実施する説明同意文書が提示されている。解析可能な検体を用いて、国立がん研究センターと他研究機関との共同研究下に、大腸がん、膵がん、胃がん、前立腺がん、肝がん、糖尿病など多岐に渡る分子疫学コホート研究が開始されている。

表 3. 遺伝子変異・多型との関連が報告されているがんの例

(国立がん研究センター・津金昌一郎氏提供資料)

浸透度	関連するがん	頻度	相対リスク	予防法
浸透度が高い遺伝子				
<i>BRCAl</i>	乳房	1/166-1/1,000 1/82(AJ*)	32(40-49歳)	マンモグラフィーやMRIによる検診、予防的切除
<i>MSH2</i>	大腸	1/5,800	13.1(30歳迄) 9.3(50歳迄)	内視鏡、がん診断後の予防的大腸切除
<i>APC</i>	大腸腺がん	1/13,000	19(生涯)	内視鏡、予防的大腸切除
<i>RET</i>	甲状腺髄様がん	1/200,000	125(生涯)	予防的甲状腺切除
浸透度が中程度の遺伝子				
<i>APC*11307K</i>	結腸	6/100(AJ)	1.5-1.7(生涯)	確立した方法なし
<i>CHEK2*1100delC</i>	乳房	1/100-1/500	1.2-2.5(生涯)	確立した方法なし
浸透度が低い遺伝子(一塩基多型: SNPs)				
<i>rs10505477</i> at 8q24	結腸、前立腺	1/2	結腸: 1.27(生涯) 前立腺: 1.43(生涯)	確立した方法なし
<i>rs13281615</i> at 8q24	乳房	2/5	1.21(生涯)	確立した方法なし
<i>rs1219648</i> at <i>FGFR</i>	乳房	2/5	1.23(生涯)	確立した方法なし

*AJ: アシケネージ系ユダヤ人

Robson ME, et al. J Clin Oncol. 2010;28:893-901. を日本語訳
American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility.

がんと遺伝子変異研究については、世界中で精力的なゲノムワイド解析 (Genome Wide Association Study; GWAS) が実施されているが、現状においては、乳がんにおける BRCA1 や甲状腺がんにおける RET など、がん発症リスクを数十倍増加させる強力なドライバー変異としてこれまでに報告された遺伝子変異に匹敵するものは見出されていない(表3)。これはがんを始め多くの疾病が多因子疾患であることに起因している。乳がんの場合は、初潮年齢、初産年齢、乳がん家族歴などを元にリスクを割り出すゲイルモデルによる予測率は約 58% であるが、さらに 10 個の遺伝子変異を加えた場合にも予測率が飛躍的に向上することはなく 61.8% に留まった。

しかし、遺伝子変異と生活習慣などの変容可能要因との相互作用が有ると解析されたあるがん種においては、数個の遺伝子変異から予測されるがん罹患リスクが高い場合でも喫煙などの生活習慣の是正によりリスク低減が可能であり、遺伝的低リスク者が悪い生活習慣によりがんを発症するリスクを下回る場合があるとの結果が得られた。すなわち、遺伝的要因(図7、緑色部分)に起因する確率が高い場合においても環境要因(図7、青色部分)の確率を下げることで疾病発症を回避できる可能性があることが示された。

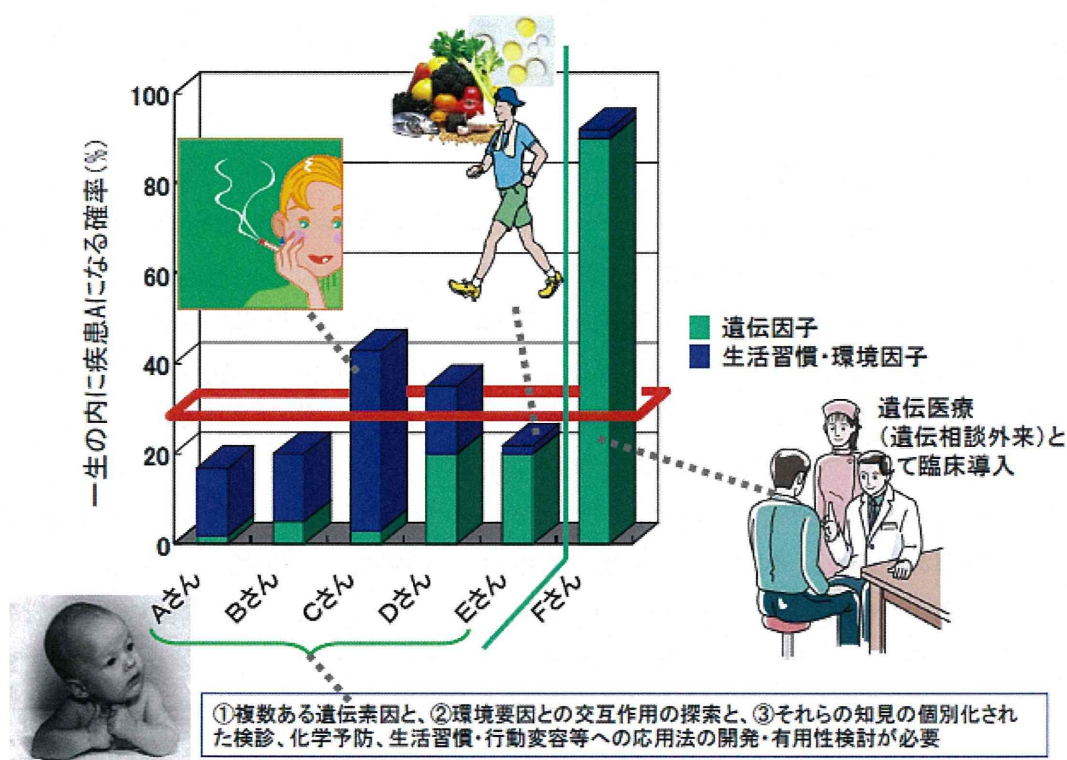


図7. 疾病発症リスクを決める遺伝子要因と環境要因

(国立がん研究センター・吉田輝彦氏提供資料)

がんや生活習慣病には遺伝子変異解析によって明らかになる遺伝的要因以外に、生活習慣や環境による体質の変化も関係するため、遺伝子変異解析のみを偏重するのではなく、コホート研究を通じて生活習慣の持つ意義を正しく理解し、患者・健常者の具体的行動変容へ結び付けることで疾病予防を実現することが臨床・公衆衛生現場の使命である。

5. 多目的コホート研究を含めた国内コホート研究の課題

我が国は、これまでビッグデータを扱って多変量解析を行う生物統計の分野に注力して来なかったこともあり、欧米と比較して圧倒的に統計解析で後塵を拝している。コホート研究を推進するためには生物統計家及びバイオインフォマティシヤンの育成・拡充が急務である。

また、国からの予算が単年ごとに配分されるという現状のシステムが、追跡・継続性が重要であるコホート研究の存続を危うくしており、持続的なファンディングの仕組み作りが望まれる。不足している生物統計家及びバイオインフォマティシヤンを採用する場合にも、安定的な雇用が大前提となる。

大規模コホート研究のさらなる医療への活用のため、統合データベースを構築する検討が進められている。しかしながら、コホート毎に独自の調査票フォーマット、生体試料採取方法、個人追跡方法などを採用しており統一された形式ではないため統合は容易ではない。統合推進や、その後の解析研究の推進、外部との共同研究などをマネジメントする司令塔的存在も必要である。また、効率的な追跡調査を可能にする社会保障番号制度の導入も待たれる。がんについては、がん登録推進法が 2013 年 12 月 6 日成立し、2016 年から全国的な登録が開始される。全国のがん罹患者データベース化が進めば、がんに関する各種疫学研究が効率的に推進できるようになる。

6. 今後のコホート研究の展望

因果関係解析の精度向上を目指して、多目的コホート I,II を含む国内の第 2 世代コホート約 52 万人分のデータベースを統合し解析する試みが実施されている。さらなる大規模解析により、コホート毎のバイアスが極力排除された、最終的な「日本人疾病リスク解析」結果が報告可能となる。さらに、日本人数十万人規模の大規模分子疫学コホート研究の構築・推進に必要な方法論の確立と社会実装を最終目標として、国立がん研究センターが研究を統括する形で、文部科学省科学技術戦略推進費（平成 25 年度よりは、社会システム改革と研究開発の一体的推進）によるプロジェクト「大規模分子疫学コホート研究の推進と統合」が進められた。その中で、日本大規模分子疫学コホート研究コンソーシアム

(JCOSMOS) が構想された。現行の分子疫学コホート研究（次世代多目的コホート研究、東北メディカル・メガバンク及び日本多施設共同コホート研究の 3 大コホート）の調査票情報、生体試料情報、追跡調査情報などの統合・管理手法を開発するため 3 年間の計画が推進され、統合可能な準備が出来ている（参考：評価結果 http://www.mext.go.jp/a_menu/sonotaichiran/ittaitekisuisin/index.htm）。これら個別コホートの枠を超えた全国規模の統合解析により、国際的に通用するエビデンスを構築し、オーダーメイド・ゲノム医療や先制医療を目指している。

また、国際的な取組みとしては、日本以外にインド、バングラデッシュ、韓国、中国、台湾、シンガポールが参加した 100 万人規模のアジアコホート連合研究等もある。

7. 執筆担当者所感

日本人の疾病リスクがエビデンスに裏打ちされた具体的な数値となって提示されており、疫学研究として多くの成果が生み出されていると実感できたが、一方で、リスク予測、

予防医療という側面が強いためか、製薬企業、診断薬企業との共同研究が実施されていないのは残念である。

多くの疾病は多因子疾患であるため、原因究明やリスク予測が必ずしも容易ではないが、環境要因により影響されるエピゲノムの解析や、各種オミックス解析を統合して分析する多層オミックス解析などの新規解析プラットフォームの充実に伴う今後の研究進展が、新たなリスク因子解明に結び付くのではないかと感じた。その過程で、発症前を含む継続的な情報とサンプルを保有していることが強みになると思われる。

また、これまでは、主になんがんや生活習慣病に関してリスク解析、エビデンス構築が実施されてきたが、日本人の長寿化に伴い、認知症患者数が今後増えることは必至であるため、軽度認知症をどのように把握するかという課題はあるものの、大規模コホートで長期追跡することにより認知症発症につながるリスクを特定できれば大きなインパクトを生むものと思う。

将来に向けて、健康診断データと医療情報を一体化して各種疾病の予防や先制医療を推進しようとの動きもあるため、コホート研究はその過程で大きな役割を担って行くものと思われる。また、今春には独立行政法人日本医療研究開発機構が始動することから、これまで異なる省庁から予算を獲得し、個別に行われていた国内コホート研究の統合が加速されるであろう。社会保障番号制度の元に、個人の健康情報や病歴、投薬歴などのデータすべてが一元化された統合データベースとして保管管理されると共に適時更新され、研究者はデータベースにアクセスして疫学研究を自由に実施することができ、医療関係者は個人を治療するために必要なデータを取り出せて、さらに個人も自分自身のデータを閲覧することにより自らの健康維持に主体的にかかわる、という究極の健康システムが、コホート研究をベースとして将来整備されることを期待する。

【参考文献】

- 1) 多目的コホート研究 HP <http://epi.ncc.go.jp/jphc/>
- 2) JPHC パンフレット：多目的コホート研究の成果
- 3) JCOSMOS HP <http://www.jcosmos.org/>