

の主要部位別の解析においても大きな問題にならないと考えられる。しかし、本委託事業が順調に進捗し、比較的まれながんのリスク予測モデルを構築するため追跡期間を延長し症例数を増やす必要が出てくる場合も想定されるため、サブコホートをサンプリングした時と同様に、約 3.4 万人の母集団を性・年齢・居住地域で層別化し、各層から 2 サンプルをランダムサンプリングすることで 92 の QC サンプルを準備し、症例およびサブコホートの検体と一緒に分析を行った。

D. 考察

本委託事業では、複数のアウトカムを対象に研究を行うことから、ケース・コホート研究デザインを採用し、SNP タイピングおよび血漿バイオマーカーの分析を実施することとした。分析時期の違いを検討したり、研究の拡張性を担保したりする目的で QC サンプルを加えて、血漿バイオマーカーの分析を行った。平成 26 年度は、採用した研究デザインを基に研究対象者を選択し、がん症例 約 3,750 名とサブコホート対照 約 4,500 名の血漿検体を準備する必要があったため、C-peptide の測定開始までにかかなりの時間を要してしまった。平成 27 年度は、検体準備の時間が省略できるので、血漿バイオマーカーの分析もよりスムーズに進捗する予定である。

E. 結論

前向き大規模コホート研究である「多目的コホート研究」で既に収集されている貴重で限りあるがん罹患前試料をもちいて、本委託事業が目的とする生活習慣要因にゲノム情報および血漿バイオマーカー情報を取り入れたリスク予測モデルの構築を達成するためにも、大腸がん・乳腺がん・前立腺がんなどの主要部位別および全がんを対

象としたケース・コホート研究のデザインで、SNP タイピングや血漿バイオマーカーの分析を行うこととした。平成 26 年度は、肥満および糖尿病との関連から特に有望と考えられる C-peptide の測定をがん症例 約 3,750 名とサブコホート対照 約 4,500 名の血漿検体を用いて行った。その際、分析時期の違いを検討したり、研究の拡張性を担保したりする目的で QC サンプルを加えている。平成 27 年度は、基礎研究と疫学研究の知見から抗腫瘍効果が期待されるビタミン D に着目し、同数の症例・対照で血漿濃度の測定を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Wang H, Burnett T, Kono S, Haiman CA, Iwasaki M, Wilkens LR, Loo LW, Van Den Berg D, Kolonel LN, Henderson BE, Keku TO, Sandler RS, Signorello LB, Blot WJ, Newcomb PA, Pande M, Amos CI, West DW, Bézieau S, Berndt SI, Zanke BW, Hsu L; Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium (GECCO), Lindor NM, Haile RW, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Casey G; Colon Cancer Family Registry (CCFR), Stenzel SL, Schumacher FR, Peters U, Gruber SB; Colorectal Transdisciplinary Study (CORECT), Tsugane S, Stram DO, Le Marchand L. Trans-ethnic genome-wide association study of colorectal cancer identifies a new susceptibility locus in VTI1A. *Nat Commun.* 2014;5:4613.

2) Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Tanaka Y, Yamaji T, Iwasaki M, Shimazu T, Sasazuki S, Mizokami M, Tsugane S; for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Plasma isoflavones and risk of primary liver cancer in Japanese women and men with hepatitis virus infection: a nested case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(3):532-7.

なし

3. その他

なし

3) Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S; JPHC Study Group. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. Int J Cancer. 2015;136(6):1402-10.

4) Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2, alcohol consumption, and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. Carcinogenesis. 2015;36(2):223-31.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

Figure 1.

肥満・身体活動・糖尿病既往と密接な関係にあるバイオマーカー群

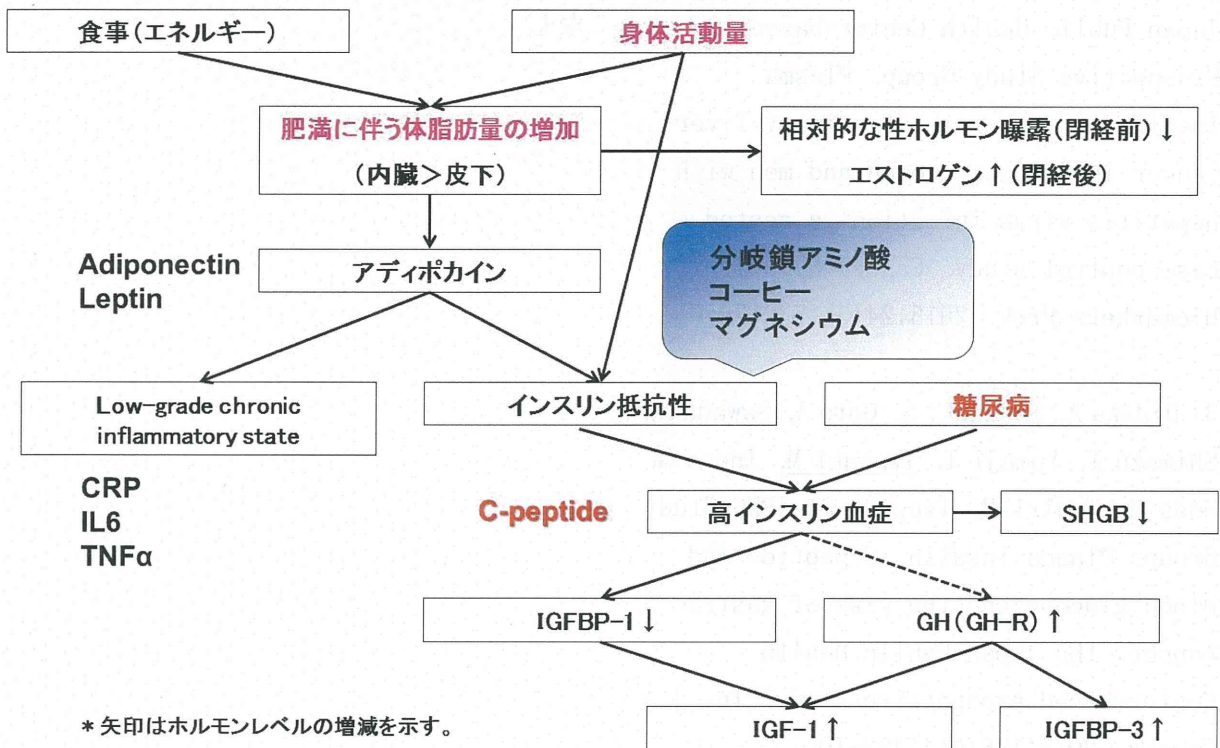
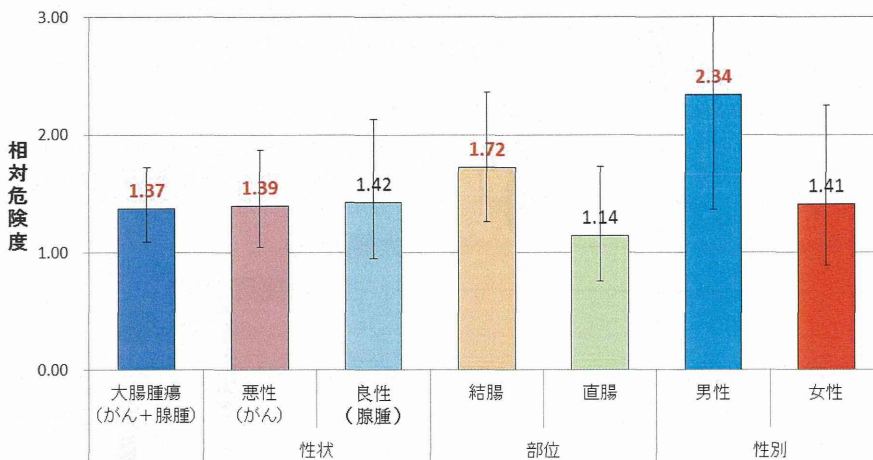


Figure 2

血中C-peptide濃度と大腸腫瘍(がん+腺腫)

9つのコホート内症例対照研究をメタ解析した結果(症例:3,109、対照:4,285)



最低分位を対照とした時の最高分位の相対危険度

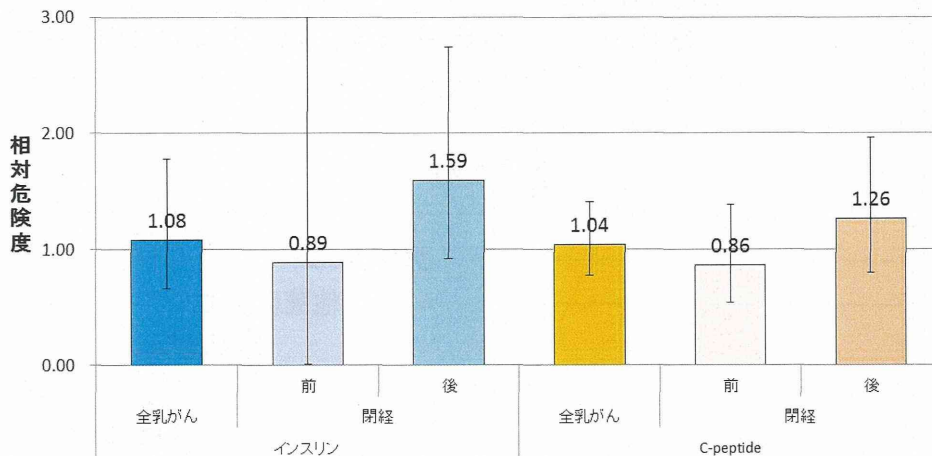
Chen et al. Cancer Causes Control (2013) 24:1837-1847

Figure 3

血中C-peptide/Insulin濃度と乳がん

Insulin : 6つの前向き研究をメタ解析した結果(症例:1,890)

C-peptide: 5つの前向き研究をメタ解析した結果(症例:1,759)



最低分位を対照とした時の最高分位の相対危険度

Autier et al. Cancer Causes Control (2013) 24:873-883

Figure 4.

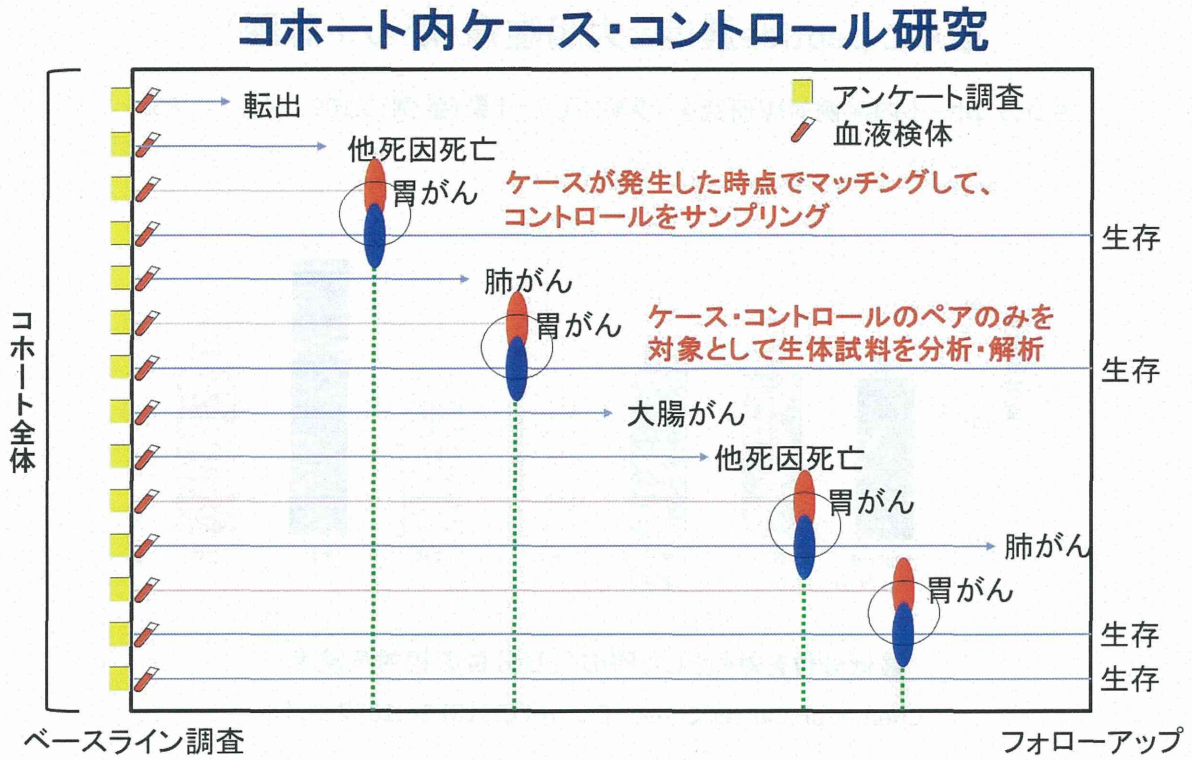


Figure 5.

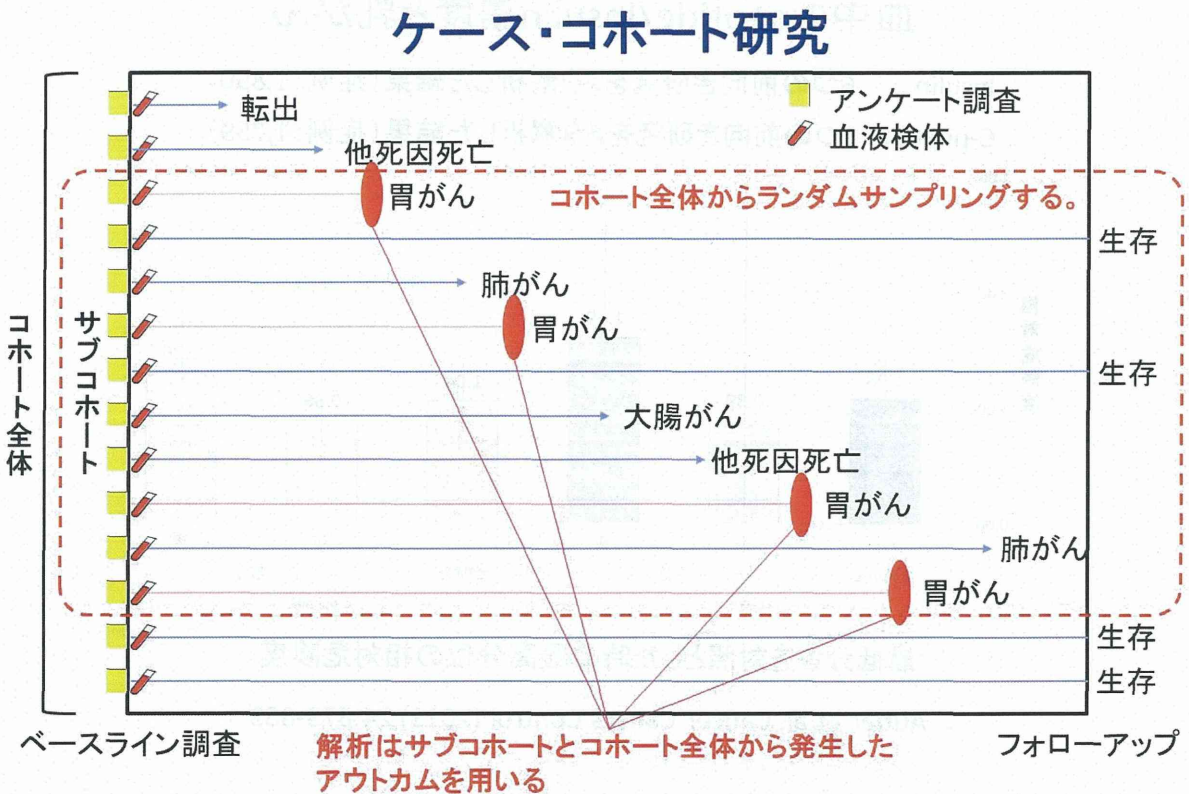


Figure 6.

コホート内ケース・コントロール研究と ケース・コホート研究の比較

| コホート内ケース・コントロール研究 | ケース・コホート研究 |
|--|--|
| <p>コントロールは、ケースとマッチングしてサンプリングされるため、コントロールの分布がケースの分布に偏る。</p> | <p>サブコホートは、コホート全体を反映するようランダムサンプリングされており、代表性が高い。断面研究としての利用価値も高い。</p> |
| <p>対象疾患ごとにケース・コントロールを構築するため、対象疾患が多くなると効率が悪くなる。</p> | <p>サブコホートを共通コントロールに様々な疾患との関連が効率よく検討できる。</p> |
| <p>ケース・コントロールごとに分析条件をそろえることができる。</p> | <p>サブコホートで分析した項目は、様々な疾患の対照として利用可能であるが、サブコホートと異なる時期に分析が行われると、分析条件の違いが問題となる可能性がある。特に、血漿分析ではQCサンプルなどを準備し、分析条件の違いを検討できるようにしておく必要がある。</p> |

* 両研究デザインとも、追跡期間中に発生した全ての症例を用いる。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

既知の遺伝要因及び血漿バイオマーカーと大腸がん罹患リスクについての
再現性の確認に関する研究

(b. 既存情報とがんリスクとの関連の検討)

担当責任者 山地 太樹 (独)国立がん研究センターがん予防・検診研究センター
疫学研究部室長

研究要旨

当該担当責任者は、大腸がんにおける既知の疫学的エビデンスを基に、大腸がんのリスク予測モデルに取り入れるゲノム情報の候補として、ビタミンD受容体の遺伝子多型に着目することにした。平成26年度の本委託事業においては、多目的コホート研究で既に収集されている試料・情報を用いて、ビタミンD受容体の遺伝子多型と大腸がんとの関連を検討し、日本人集団での再現性を確認することにした。ビタミンD受容体の遺伝子多型解析は、多目的コホート研究の開始時に収集されたバフィーコート検体を用いて行った。その際、HapMap Projectのような公的遺伝子データベースの情報を活用し、ビタミンD受容体の遺伝子内に存在する遺伝的ブロック構造を明らかにし、その中から29のtag SNPを選択することで、ビタミンD受容体の遺伝子全体にわたって大腸がんとの関連が検討出来るようにした。統計解析では、既知の交絡要因を調整し、条件付きロジスティック解析を用いて、4つの遺伝学的モデル（genotype model・additive model・dominant model・recessive model）で、大腸がんのオッズ比とその95%信頼区間を算出した。genotype modelではMajor Homozygousを対照としたとき、HeterozygousとMinor Homozygousがともに大腸がんとの統計学的有意に関連しているビタミンD受容体の遺伝子多型は無かった。additive modelとdominant modelで、大腸がんとの統計学的有意に関連しているビタミンD受容体の遺伝子多型がそれぞれ6 SNPsあったが、recessive modelでは0 SNPsであった。additive modelとdominant modelで統計学的有意であったビタミンD受容体の遺伝子多型も、検討の多重性を考慮すると統計学的有意でなくなった。平成27年度は、前向き大規模コホート研究である「多目的コホート研究」において既に収集されている血漿中ビタミンD濃度を用いて、ビタミンD受容体の遺伝子多型との遺伝-環境交互作用を検討することで、発がんリスクの層別化に寄与するエビデンスの構築を目的に、日本人集団での再現性を確認したい。

A. 研究目的

本委託事業においては、生活習慣要因にゲノム情報および血漿バイオマーカー情報を取り入れたリスク予測モデルの構築を目的として、前向き大規模コホート研究において既に収集されている試料・情報を用いて、発がんリスクの層別化に寄与するエビデンスの構築を業務の柱の一つとしている。当該担当責任者は、大腸がんにおける既知の疫学的エビデンスを基に、大腸がんのリスク予測モデルに取り入れる血漿バイオマーカー情報とゲノム情報の候補として、血漿ビタミンD濃度とビタミンD受容体の遺伝子多型に着目することにした。

ビタミンDは脂溶性ビタミンで、カルシウムとともに骨代謝において重要な役割を果たしている。生体内で利用されるビタミンDは、食事から摂取されるだけでなく、日光に曝露することにより皮膚で生合成されている。1980年代に行われた地域相関研究において、緯度が高く日光への曝露が少ない地域で大腸がんの死亡率や罹患率が高いことが報告され、ビタミンDの大腸がん予防効果が疫学的に検討される端緒となった。その後に行われたコホート研究で、ビタミンDの摂取量よりビタミンDの血中濃度が大腸がんと強く関連することが示され、日光曝露により生合成されるビタミンDの重要性が確認された。

ビタミンDは、核内受容体であるビタミンD受容体に結合し、遺伝子の転写を調整することでその機能を発揮している。ビタミンD受容体によって発現が調整されている遺伝子には、カルシウム代謝に関連する遺伝子のみならず、抗腫瘍効果を発揮する遺伝子が含まれていることが明らかになってきた。ビタミンD受容体が大腸の組織に広く発現していることから、ビタミンD受

容体の遺伝子多型と大腸がんとの関連に注目が集まり、欧米を中心に複数の研究から報告が行われている。

日本のコホート研究では、1990年に開始され20年間以上の追跡情報を持つ前向き大規模コホート研究である「多目的コホート研究」において、ビタミンD摂取および血漿中ビタミンD濃度と大腸がんとの関連が検討されており、男性において血漿中ビタミンD濃度が高いと大腸がんのリスクが低下することが報告されている (Figure 1)。そこで、本委託事業における平成26年度の業務として、多目的コホート研究で既に収集されている試料・情報を用いて、日本人集団におけるビタミンD受容体の遺伝子多型と大腸がんとの関連を検討し、日本人集団での再現性を確認することにした。

B. 研究方法

多目的コホート研究において、主に1990年から追跡が開始された4つの保健所（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）の管内に在住する住民と、主に1993年から追跡が開始された5つの保健所（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）の管内に在住する住民のうち、研究開始時の質問票に回答し、健診などの機会に研究のために血液を提供した40歳以上70歳未満（調査開始時年齢）の男女約3.4万人を本研究における対象母集団と定義とした。この対象母集団の中から、2003年末までの追跡期間中に大腸がんと診断された人を症例とし、症例1名に対し性、年齢等がマッチする対照2名を選択することで、症例375名と対照750名を含む大腸がんのコホート内症例対照研究をデザインした。

ビタミンD受容体の遺伝子多型解析は、多目的コホート研究の開始時に収集されたバフィーコート検体を用いて行った。ビタミンD受容体の遺伝子は、約64 kbpある大型の遺伝子で、その中には数多くの遺伝子多型が存在しており、そのほとんどは機能が明らかになっていない。そこで、HapMap Projectのような公的遺伝子データベースの情報を活用し、ビタミンD受容体の遺伝子内に存在する遺伝的ブロック構造を明らかにし、その中から29のtag SNPを選択することで、ビタミンD受容体の遺伝子全体にわたって大腸がんとの関連が検討出来るようにした。

統計解析では、質問票から得られた、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI等を交絡要因として調整し、条件付きロジスティック解析を用いて、4つの遺伝学的モデル（genotype model・additive model・dominant model・recessive model）で、大腸がんのオッズ比とその95%信頼区間を算出した。

（倫理面への配慮）

採血当時、口頭および文書での説明を行い、口頭または文書で同意を得ている。多目的コホート研究における血液提供者には、生体試料を用いた研究実施に関する説明書を郵送して案内し、問い合わせおよび提供された血液試料の本研究での利用を拒否する機会を保障し、ホームページなどを通じて広く情報を公開している。すでに採取され保存されている血液を使用するので、新たに生じる侵襲的負担は生じない。

生体試料を用いた解析について、国立がん研究センターの倫理審査委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

Table 1に本研究の対象者背景を示す。大

腸がんの確立したリスク要因である飲酒において、症例と対照との間に統計学的有意な差が見られた（ $p = 0.01$ ）。同様に、大腸がんの確立したリスク要因である喫煙と低身体活動度において、統計学的に境界域の有意差が見られた（ $p = 0.07$ と 0.11 ）。

Table 2に genotype model での大腸がんのオッズ比とその95%信頼区間を示す。Major Homozygous を対照としたとき、Heterozygous と Minor Homozygous がともに大腸がん統計学的有意に関連しているビタミンD受容体の遺伝子多型は無かった。

Figure 2のA~Cに additive model・dominant model・recessive model での大腸がんのオッズ比とその95%信頼区間を示す。大腸がん統計学的有意に関連しているビタミンD受容体の遺伝子多型は、additive model と dominant model でそれぞれ6 SNPs あったが、recessive model では0 SNPs あった。additive model と dominant model で統計学的有意であったビタミンD受容体の遺伝子多型も、検討の多重性を考慮すると統計学的有意でなくなった。

D. 考察

従来の分子疫学研究では、ビタミンD受容体の遺伝子多型のうち制限酵素法で分析が可能な rs7975232 (ApaI)、rs2228570 (FokI)、rs731236 (TaqI)、rs11568820 (CDX2) を中心に研究が行われてきた。本研究では rs7975232 (ApaI)、rs2228570 (FokI)、rs731236 (TaqI)、rs11568820 (CDX2) を含む29のビタミンD受容体の遺伝子多型と大腸がん罹患リスクとの関連を4つの遺伝学的モデル（genotype model・additive model・dominant model・recessive model）で検討したが、検討の多重性まで考慮すると、統計学的有意な結果は得られなかった。

本研究の特徴は、ビタミンD受容体の遺伝子内に存在する遺伝的ブロック構造を基に tag SNP を選択し、ビタミンD受容体の遺伝子全体にわたって大腸がんとの関連が検討したことである。本研究の限界点は、前向き大規模コホート研究である「多目的コホート研究」から構築された、症例 375 名と対照 750 名を含む大腸がんのコホート内症例対照研究であっても、多数の遺伝子多型を検討するには十分な統計学的パワーが得られなかったことである。

E. 結論

本委託事業における平成 26 年度の業務として、ビタミンD受容体の遺伝子内に存在する遺伝的ブロック構造をもとに 29 の tag SNP を選択し、ビタミンD受容体の遺伝子全体にわたって大腸がんとの関連を検討したが、統計学的有意な結果は得られなかった。来年度は、前向き大規模コホート研究である「多目的コホート研究」において既に収集されている血漿中ビタミンD濃度を用いて、ビタミンD受容体の遺伝子多型との遺伝-環境相互作用を検討することで、発がんリスクの層別化に寄与するエビデンスの構築を目的に、日本人集団での再現性を確認したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Tanaka Y, Yamaji T, Iwasaki M, Shimazu T, Sasazuki S, Mizokami M, Tsugane S; , for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Plasma

isoflavones and risk of primary liver cancer in Japanese women and men with hepatitis virus infection: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(3):532-7.

2) Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S; JPHC Study Group. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer.* 2015;136(6):1402-10.

3) Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2, alcohol consumption, and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Carcinogenesis.* 2015;36(2):223-31.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table 1. Baseline characteristics of cases and controls.

| Characteristics | Cases (356) | Controls (709) | <i>P</i> value |
|--|---------------|----------------|----------------|
| Men, n (%) | 183 (51.4) | 366 (51.6) | |
| Age (Years), mean (SD) | 56.7 (7.32) | 56.6 (7.18) | |
| BMI (kg/m ²), mean (SD) | 23.7 (3.0) | 23.5 (2.9) | 0.32 |
| Smoking status (pack-years), mean (SD) | 14.4 (19.9) | 12.1 (19.9) | 0.07 |
| Alcohol consumption (g/week), mean (SD) | 130 (228) | 95.7 (177) | 0.01 |
| Family CRC history, n (%) | 8 (1.1) | 7 (2.0) | 0.27 |
| Physical activity (≥ 1 times/week), n (%) | 117 (16.8) | 74 (20.9) | 0.11 |
| Calcium intake (mg/d), mean (SD) | 437.4 (201.9) | 425.2 (188.8) | 0.54 |
| Vitamin D intake ($\mu\text{g}/\text{d}$), mean (SD) | 5.7 (2.7) | 5.5 (2.8) | 0.36 |
| Plasma vitamin D (ng/ml), mean (SD) | 25.8 (7.7) | 26.0 (7.3) | 0.77 |

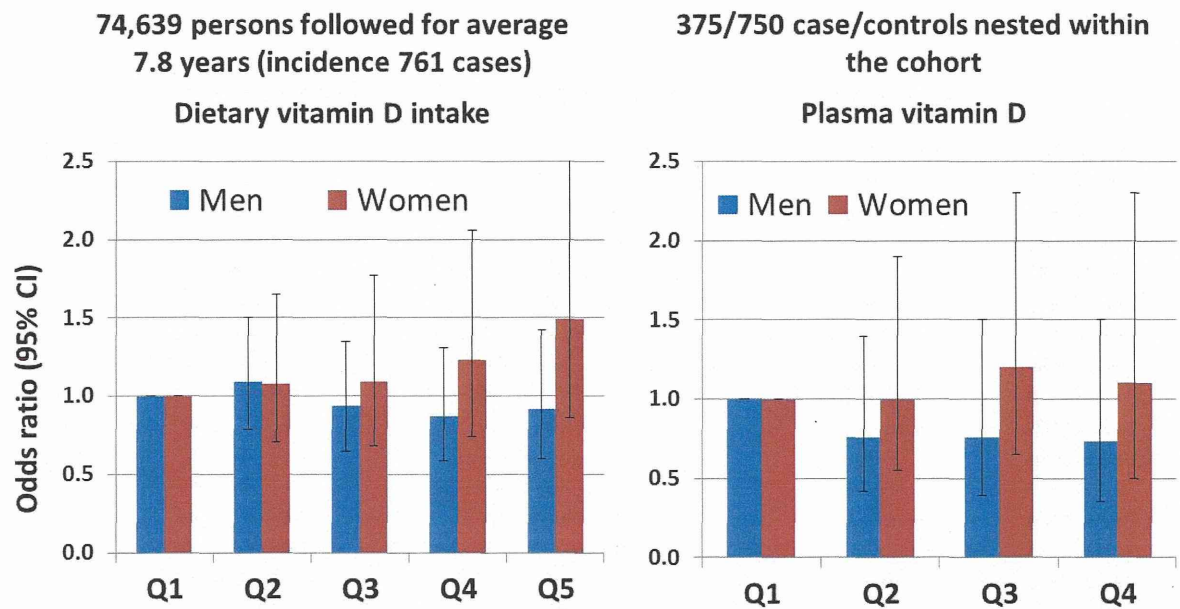
Abbreviations: BMI, body mass index; CRC, colorectal cancer.

Table 2. Association of VDR gene polymorphisms and colorectal cancer risk. (Genotype model)

| VDR gene polymorphisms | Major Homozygous OR (ref) | Heterozygous OR (95% CI) | Minor Homozygous OR (95% CI) | P trend |
|------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------|
| rs11168267 | 1.00 (ref.) | 0.75 (0.55-1.02) | 0.66 (0.31-1.40) | 0.04 |
| rs4073729 | 1.00 (ref.) | 1.02 (0.77-1.36) | 1.26 (0.72-2.21) | 0.55 |
| rs3847987 | 1.00 (ref.) | 0.69 (0.51-0.93) | 0.75 (0.36-1.56) | 0.02 |
| rs7975232 (ApaI) | 1.00 (ref.) | 0.80 (0.60-1.05) | 1.03 (0.65-1.62) | 0.43 |
| rs2239182 | 1.00 (ref.) | 1.22 (0.93-1.60) | 1.48 (0.86-2.54) | 0.07 |
| rs2283342 | 1.00 (ref.) | 0.99 (0.72-1.36) | 1.13 (0.79-1.63) | 0.50 |
| rs1540339 | 1.00 (ref.) | 1.27 (0.96-1.68) | 1.52 (0.94-2.46) | 0.03 |
| rs2189480 | 1.00 (ref.) | 1.18 (0.88-1.58) | 1.47 (1.00-2.16) | 0.05 |
| rs2254210 | 1.00 (ref.) | 1.36 (1.03-1.80) | 1.12 (0.66-1.92) | 0.11 |
| rs10875695 | 1.00 (ref.) | 1.08 (0.82-1.43) | 0.77 (0.50-1.18) | 0.47 |
| rs2228570 (FokI) | 1.00 (ref.) | 1.05 (0.79-1.39) | 1.25 (0.86-1.81) | 0.29 |
| rs2239179 | 1.00 (ref.) | 1.19 (0.90-1.56) | 1.34 (0.78-2.31) | 0.14 |
| rs4334089 | 1.00 (ref.) | 1.15 (0.87-1.52) | 0.88 (0.58-1.33) | 0.90 |
| rs11574113 | 1.00 (ref.) | 0.67 (0.50-0.90) | 0.71 (0.34-1.48) | 0.01 |
| rs4237856 | 1.00 (ref.) | 1.00 (0.76-1.32) | 0.93 (0.48-1.78) | 0.91 |
| rs12721364 | 1.00 (ref.) | 0.93 (0.70-1.23) | 1.02 (0.70-1.47) | 0.96 |
| rs7968585 | 1.00 (ref.) | 0.78 (0.60-1.03) | 1.25 (0.77-2.04) | 0.68 |
| rs11574143 | 1.00 (ref.) | 0.66 (0.49-0.89) | 1.02 (0.45-2.35) | 0.03 |
| rs731236 (TaqI) | 1.00 (ref.) | 1.35 (0.99-1.84) | 1.38 (0.51-3.69) | 0.06 |
| rs10875692 | 1.00 (ref.) | 1.24 (0.91-1.71) | 0.78 (0.25-2.45) | 0.34 |
| rs2107301 | 1.00 (ref.) | 1.25 (0.95-1.64) | 1.55 (0.99-2.45) | 0.03 |
| rs2239186 | 1.00 (ref.) | 0.88 (0.64-1.21) | 0.92 (0.63-1.34) | 0.64 |
| rs2238136 | 1.00 (ref.) | 0.82 (0.62-1.08) | 0.68 (0.28-1.65) | 0.12 |
| rs2853564 | 1.00 (ref.) | 1.31 (0.99-1.72) | 1.13 (0.71-1.79) | 0.18 |
| rs4760648 | 1.00 (ref.) | 1.16 (0.86-1.56) | 0.97 (0.66-1.42) | 0.98 |
| rs7136534 | 1.00 (ref.) | 1.10 (0.84-1.45) | 0.82 (0.52-1.30) | 0.79 |
| rs7299460 | 1.00 (ref.) | 1.12 (0.82-1.53) | 0.84 (0.57-1.24) | 0.43 |
| rs11568820 (CDX2) | 1.00 (ref.) | 1.06 (0.80-1.41) | 0.81 (0.54-1.23) | 0.53 |
| rs7970314 | 1.00 (ref.) | 1.10 (0.81-1.51) | 0.87 (0.60-1.27) | 0.53 |

Adjusted for smoking status, alcohol consumption, physical activity, body mass index, family history of CRC.

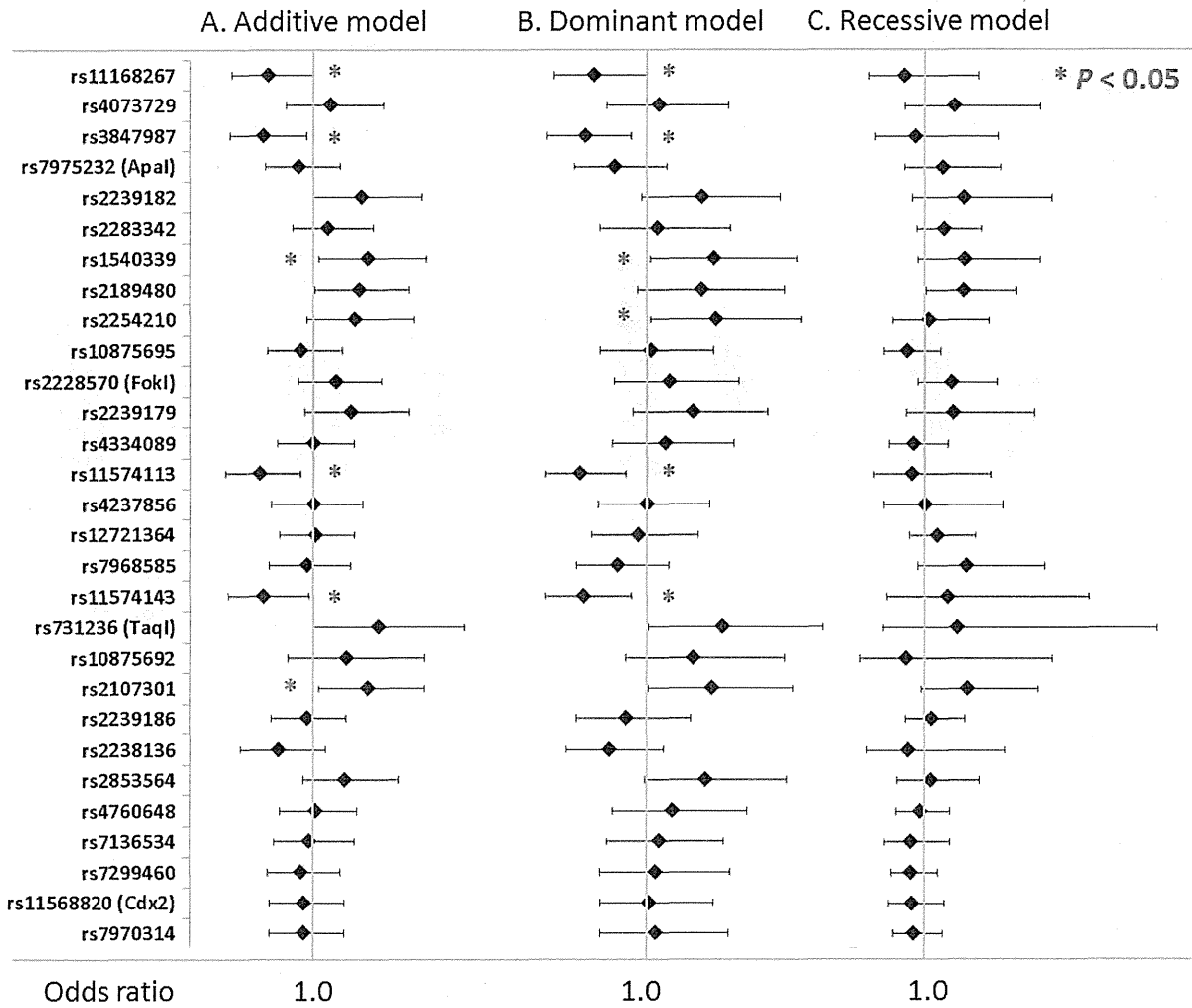
Figure 1. Dietary and circulating Vitamin D and colorectal cancer risk.



Otani et al. Br J Cancer 2007;97:446-451

Ishihara et al. Am J Clin Nutr 2008;88:1576-83

Figure 2. Association of VDR gene polymorphisms and colorectal cancer risk. (Additive, dominant, and Recessive model)



Adjusted for smoking status, alcohol consumption, physical activity, body mass index, family history of CRC.

既知の遺伝要因及び血漿バイオマーカーと前立腺がん罹患リスクについての
再現性の確認に関する研究

(b. 既存情報とがんリスクとの関連の検討)

担当責任者 澤田 典絵 (独)国立がん研究センターがん予防・検診研究センター
疫学研究部長

研究要旨

日本人のがん罹患への寄与が大きい要因は喫煙と感染であるが、それらとの関連が強い部位は、肺、胃、肝臓である。一方、大腸、乳腺、前立腺などは、いまだに未知の要因の寄与も大きく、新規要因の同定が求められている。そこで 1990 年から開始されている前向き大規模コホート研究（多目的コホート研究）において、既に収集されている試料・情報を用いて、既知の遺伝要因及び血漿バイオマーカーの日本人集団での再現性の確認を目的としたエビデンス構築のための研究を行った。特に、近年、日本でも罹患率が増加している前立腺がんに着目し、なかでも欧米からの報告は多くあるがアジアからの報告はない血中ビタミン D 濃度（25hydroxy vitamin D 25(OH) D）との関連について、症例 201 例、対照 402 例のコホート内症例対照研究にて検討を行った。その結果、症例と対照間で、喫煙・飲酒・体格・婚姻状況・緑茶飲用・みそ汁飲用、および、血漿中 25(OH)D 濃度に統計学的有意な差はみとめられなかった。先行研究と比較すると、本研究における血漿中 25(OH)D 濃度は高く範囲が狭かった。現在、25(OH)D 濃度の前立腺がんリスクについて解析中である。今後は、今回の結果を含む生活習慣関連要因、および、既知の遺伝要因から、疾患予測モデルの作成の検討を行う予定である。

A. 研究目的

日本人のがん罹患への寄与が大きい要因は喫煙と感染であるが、それらとの関連が強い部位は、肺、胃、肝臓である。一方、大腸、乳腺、前立腺などは、多くのリスク要因が明らかになっているが、いまだに未知の要因の寄与も大きく、新規要因の同定が求められている。予防の観点では、発が

んリスクに応じた予防法の選択により、利益の最大化と不利益の最小化が可能な個別化予防法の開発が求められている。特にバイオマーカーに基づくリスク予測が期待されている。

そこで 1990 年から開始されている前向き大規模コホート研究（多目的コホート研究）において、既に収集されている試料・

情報を用いて、既知の遺伝要因及び血漿バイオマーカーの日本人集団での再現性の確認を目的としたエビデンス構築のための研究を行った。

特に、近年、日本でも罹患率が増加している前立腺がんに着目し、なかでも欧米からの報告は多くあるがアジアからの報告はない血中ビタミン D 濃度との関連について検討を行った。

ビタミン D の作用については、動物や細胞を用いた実験による先行研究において、ビタミン D による細胞増殖の抑制、血管新生の抑制、アポトーシスの促進などによる、がん抑制効果が確かなものとして報告されてきた。疫学研究では、血中ビタミン D 濃度産生に寄与する日光曝露とがん死亡との負の関連がエコロジカル研究で報告されている。(Grant and Garland 2006) また、最近の、ビタミン D と大腸がんとの関連についてのメタアナリシスでも、オッズ比 0.66 (95%CI=0.54-0.81) で予防的に作用する可能性が示唆されている。

前立腺がんでは、大腸がんと同様、多くの疫学研究が行われてきたが、その結果は一致せず、むしろ、ビタミン D が前立腺がんには予防的に作用するという仮説を支持しない報告が多くなされてきた。最近のメタアナリシスでは、オッズ比 1.17 (95%CI=1.08-1.27) で、正の関連が報告されている (Xu, et al. 2014)。ところが、先行研究のすべてが欧米からの報告であり、アジアからの報告はない。日光曝露により皮膚で血中ビタミン D 濃度の合成が行われるが、メラニン量が異なる欧米人と日本人とでは、ビタミン D 濃度が異なる可能性がある。また、日本人のビタミン D の主な摂取源は魚であり、欧米人 (乳製品など) とは異なっている。

そこで、日本人における血中ビタミン D と前立腺がんとの関連について検討した。

B. 研究方法

1990 年と 1993 年から開始されている多目的コホート研究における、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、沖縄県宮古保健所に在住の住民の中から、質問票に回答し、かつ、健診などの機会に研究のために血液を提供のあった 40 歳以上 70 歳未満 (調査開始時年齢) の男性約 1 万 7000 人を対象とした。その中から、2004 年 12 月 31 日までの追跡期間中に前立腺がんを発症した 201 名に対して、年齢、居住地、採血年月日、採血時間、空腹時間をマッチングして、1 症例につき 2 対照を選択し (402 対照)、コホート研究開始時の血漿サンプルについて血漿中 25hydroxi vitamin D (25(OH)D) 濃度を測定し、コホート内症例対照研究において、前立腺がん罹患との関連の検討を行う。

解析時には、質問票から得られた、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、BMI、緑茶・味噌汁飲用、カルシウム摂取量を交絡要因として調整した上でロジスティック解析を用いて、オッズ比を算出する。

(倫理面への配慮)

採血当時は口頭および文書での説明を行い、口頭または文書で同意を得ている。多目的コホート研究における血液提供者には、生体試料を用いた研究実施に関する説明書を郵送して案内し、問い合わせおよび提供された血液試料の本研究での利用を拒否する機会を保障し、ホームページなどを通じて広く情報を公開する。すでに採取され保存されている血液を使用するので、新たに生じる侵襲的負担は生じな

い。

生体試料を用いた解析について、国立がん研究センターの倫理審査委員会にて承認されている。

C. 研究結果

表 1 に対象者の属性を示す。症例と対照における、平均年齢、および、体格・喫煙者・飲酒者・婚姻状況あり・緑茶飲用・みそ汁飲用の各割合について比較したが、統計学的有意な差はみとめられなかった。

表 2 に血漿中 25(OH)D 濃度を示す。症例と対照における統計学的有意な差はみとめられなかった。

D. 考察

本研究の 25(OH)D 濃度(28.0-39.0 ng/ml)は、他の先行研究と比較して、高濃度で範囲が狭かった。

25(OH)D の産生には日照時間と肌のメラニン色素が関与しており、先行研究が行われた国と日本とはそれらが異なることによりビタミン D 産生の差に影響があること、ビタミン D 摂取源が乳製品である (Calvo et al. 2005, 2013) のに対し、日本人はビタミン D の摂取源が魚である (Nakamura et al. 2002) ことが要因として考えられる。

現在、本研究における 25(OH)D 濃度と前立腺がんリスクについて解析中であるが、先行研究でリスクの低下を報告している、Ahonen ら(2000)フィンランドからの報告 (12.4-22 ng/ml) や Pazdiora ら(2011)チェコからの報告 (15-25 ng/ml) などは 25(OH)D 濃度が低いことを考慮すると、それら先行研究とは結果が異なることが予想される。

E. 結論

本研究対象者の血漿中 25(OH)D 濃度は、

先行研究と比較して、高濃度で範囲が狭いことがわかった。現在、前立腺がんとのリスクについて解析中である。今後は、今回の結果を含む生活習慣関連要因、および、既知の遺伝的要因から、疾患予測モデルの作成の検討を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Tanaka Y, Yamaji T, Iwasaki M, Shimazu T, Sasazuki S, Mizokami M, Tsugane S; , for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Plasma isoflavones and risk of primary liver cancer in Japanese women and men with hepatitis virus infection: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(3):532-7.

2) Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S; JPHC Study Group. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer.* 2015;136(6):1402-10.

3) Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2, alcohol consumption, and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health

Center-based prospective study.
Carcinogenesis. 2015;36(2):223-31.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 対象者の属性

| | 症例 | 対照 | p 値 |
|-------------------|----------|----------|------|
| 人数 | 201 | 402 | |
| 年齢 (平均) ±SD | 58.6±6.4 | 58.4±6.6 | |
| BMI25 以上 (%) | 24.9 | 24.4 | 0.89 |
| 飲酒者 (週 2 回以上) (%) | 69.2 | 72.4 | 0.42 |
| 婚姻状況あり (%) | 93.5 | 90.6 | 0.26 |
| 緑茶毎日飲む (%) | 81.1 | 80.4 | 0.97 |
| みそ汁毎日飲む (%) | 82.6 | 78.9 | 0.18 |

P for Mantel-Haenszel test with matched-pair strata.

表 2. 血漿中 25hydroxy vitamin D (25 (OH)D)濃度

| | 症例 | 対照 | p 値 |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|------|
| 25(OH)D 濃度 中央値 (4 分位範囲) | 33.3 (28.0-39.0) | 33.0 (28.0-38.0) | 0.60 |

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

メタボローム解析による新規リスク要因の探索に関する研究

担当責任者 吉田 優 神戸大学大学院医学研究科内科系講座病因病態解析学分野
准教授

研究要旨

当該担当責任者は、前向き大規模コホート研究において既に収集されている血漿検体を用いてメタボローム解析を実施し、疾患に対する新規リスク要因を探索することを業務項目として分担している。メタボローム解析とは、生体内に存在する低分子代謝物の総体を解析する技術であり、本研究では、ガスクロマトグラフ質量分析計、あるいは、液体クロマトグラフ質量分析計をそれぞれ使用し、生体内代謝物であるアミノ酸、有機酸、リン脂質や脂肪酸を含めた脂質、アニオン系分子、カチオン系分子を網羅的に分析し、新規リスク要因候補を見出すことを目標とした。本年度は、多目的コホート研究参加者のうち、アンケート情報がない対象者から構築したコホート内症例対照研究の血漿検体を Training set（60 症例、120 対照）として活用し、大腸がんに対する新規リスク要因候補の探索を、ガスクロマトグラフ質量分析計、あるいは、液体クロマトグラフ質量分析計を用いたメタボローム解析により実施した。

A. 研究目的

当該担当責任者は、前向き大規模コホート研究において既に収集されている血漿検体を用いてメタボローム解析を実施し、疾患に対する新規リスク要因を探索することを業務項目として分担している。メタボローム解析とは、生体内に存在する低分子代謝物を網羅的に解析する技術であり、近年、その手法が飛躍的に発展してきた。そこで、新規リスク要因としての低分子代謝物を見出すこと目的として、本研究を実施することとした。

B. 研究方法

本年度は、大腸がんに対する新規リスク要

因の探索を開始した。まず、多目的コホート研究参加者のうち、アンケート情報がない対象者から構築したコホート内症例対照研究の血漿検体を Training set（60 症例、120 対照）とし、その血漿検体のメタボローム解析を実施した。

メタボローム解析は、ガスクロマトグラフ質量分析計、あるいは、液体クロマトグラフ質量分析計を用いた 4 つの分析プラットフォームにより実施した。なお、4 つの分析プラットフォームは、以下の通りである。

- ①ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた有機酸・糖アルコール等の分析系
- ②液体クロマトグラフ質量分析計を用いたリン脂質を中心とした脂質分析系