

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

健康持続のためのリスクマネジメント 基盤構築



エグゼクティブサマリー

独立行政法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）では、平成 22 年度より「健康持続のため包括的研究チーム」を発足し研究課題や推進方法に関する調査を行っている。健康を持続するために必要なアプローチの 1 つとして重要なのは、病気に至る前段階で、できるだけ早くリスクを把握し、その制御を通じて発症を回避するという視点である。

そこで、CRDS ではリスク因子の経時的変化と因子の人への影響を統合的に理解するためにどのようなファンディングが必要とされているのか、また、制御につなげるための研究基盤はどうあるべきかなどを議論するためのワークショップを平成 22 年 12 月 22 日に開催した。ワークショップにおける目指すアウトプットは下記 3 点である。

- ① リスク因子の経時統合モニタリングにおける具体的研究課題案の抽出
- ② リスク因子の経時統合モニタリングに必要なテクノロジーの整理
- ③ 上記研究課題の推進上の課題の抽出

現在、我が国では、ストレス、遺伝子等の、健康状態に影響を及ぼす要因を経常的に把握し、健康の破綻を回避・制御するためのいくつかの研究プロジェクトが推進されている。その中で、健常人と患者の体内情報や、周辺環境情報を、ライフステージに沿って把握・蓄積し、比較・解析することで、リスク因子との因果関係を解明していく研究、いわゆるコホート（集団）研究を戦略的に推進することが有効であると考えられている。しかし我が国では、これらの知見を統合する基盤は十分整備されているとは言えず、発達・加齢を考慮した継続的、長期的なコホート研究は予算、制度面でも運営が難しい状況が続いてきた。

一方、海外では健康維持という視点を重視して、必ずしも個別疾病の予防に偏らずに、国民の健康を守るための資産としての位置付けにより出生コホート研究やバイオ・バンクを設立するなど、10 ～ 50 万人規模を対象とした長期的取組の例が増え始めている。

今後、研究基盤の充実に本腰を入れ始めている海外のコホート研究から、健康破綻の重要なリスク因子が発見され、健康の維持に向けたライフサイエンス上の重要な知見が示される可能性は高い。以上に鑑みると、我が国において、自国民のリスク因子の把握とその予防手段を持たないことは、国民の健康維持における重要な視点が欠如していると言わざるを得ない。

以上を踏まえ、本ワークショップでは、長期的なコホート研究に必要な基盤整備の方策やそこで実施される研究開発課題について、現在コホート研究に従事する研究者等を中心に検討を行った。その結果、我が国のコホート研究について以下の視点の重要性が確認された。

- これまで個別に実施されているコホート研究の情報および成果を統合し解析するための拠点、及び複合領域的なコホート管理・活用システムのデザイン構築

- 理解不十分によるコホート研究への参加の断念や、中止による脱落率の阻止等を含めた、参加者との十分な相互理解を得るための活動。それを担う人材育成
- コホート研究の国家の資産としての位置付けの確立。公的機関を主体とした長期的な予算の確保

その他、現在の国内外の状況や知見をもとにした議論を行ない、ファンディング機関としての視座を確認した。

本ワークショップのアウトプットは、別途、研究開発戦略センターより刊行の戦略プロポーザルに反映されるが（戦略イニシアティブ「健康破綻のリスクを予測する基盤技術の開発－我が国の包括的コホート研究のデザインにむけて－」（2011年3月、CRDS-FY2010-SP-07））、本報告書が、国のコホート研究の施策立案において活用されることも期待している。

目次

エグゼクティブサマリー

第1章 開催目的	1
第2章 検討の経緯	3
2.1 高齢化社会の到来と健康持続の重要性	3
2.2 健康持続に関する研究開発の現状と課題	5
2.3 仮説の設定	8
2.4 事前アンケート	9
2.5 ワークショップの開催	11
第3章 開催報告	13
3.1 開催概要	13
3.2 プログラム	13
3.3 参加者一覧（五十音順、敬称略）	14
3.4 セッション報告	15
セッション1：リスク因子の多様性	15
セッション2：経時的変化を把握する基盤実例	37
セッション3：総合討論	57
第4章 まとめ（ワークショップの成果と今後の方向性）	61

第1章 開催目的

生涯にわたって健康を維持し増進するためには、ストレス、遺伝子等の、健康状態を変化させる要因を経常的に把握し、健康の破綻を回避・制御するための技術開発を行なうことが極めて有効である。そのためには、「個人の遺伝子」、「発達・加齢に伴う身体の変化」や、人が生涯にわたり接触する「環境因子」を定量的かつ経時的に把握し、それらを統合的に解析することが1つの基盤となる。この基盤を活用することで、特定の疾患リスク因子を事前に把握し、予防、制御につなげることが可能となる。

以上のような観点の下、CRDS では、生涯を通してリスク因子をモニタリングするための基盤整備の方策やそこで実施される研究開発課題について、コホート研究に従事する研究者等を中心に検討を行なうためのワークショップ（以下 WS）を開催した。また、研究開発の推進上および制度上の課題等についても検討し、具体的な対策案等についても議論を行った。

図 1.1 に WS に図る事前検討結果（案）を示す。

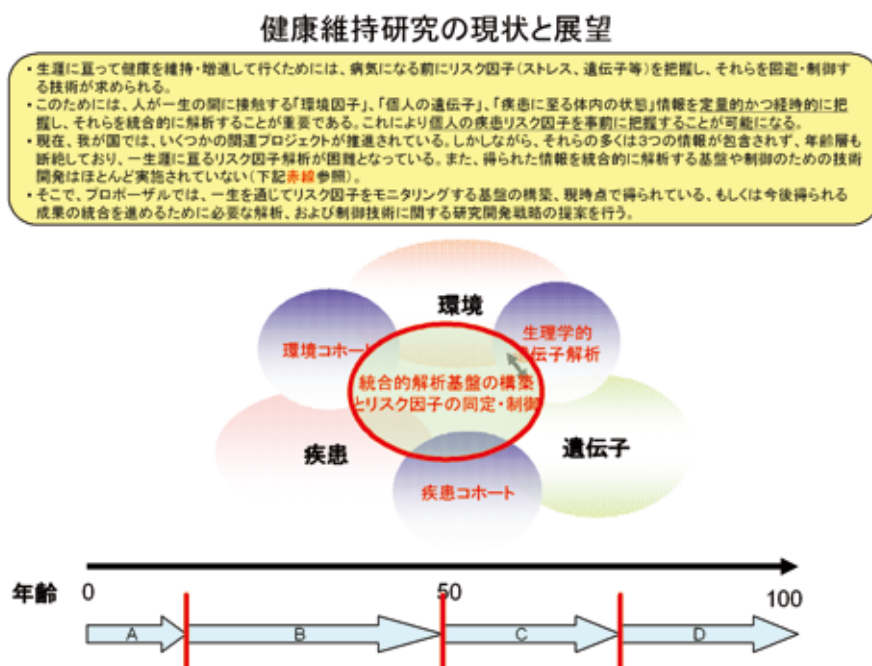


図 1.1 WS 事前検討のまとめ

* A.B.C.D:現在進行中のコホート研究のイメージ。我が国では一生涯を通じたコホート研究は実施されていない。

第2章 検討の経緯

2.1 高齢化社会の到来と健康持続の重要性

生活の質を高く維持し、生涯にわたって頑健であり続けることは人類共通の願いである。しかしながら、多くの人々が死に至る過程で疾患を発症し、健康の破綻により生活の質の著しい低下に直面する。図2.1は日本人の死亡原因の調査結果である。これによると、高齢者の多くは、いわゆる三大疾病（がん、急性心筋梗塞、脳卒中）が原因で死亡し、10歳代後半から40歳代では自殺、すなわち精神的な病によって死に至る。これらの事実は、健康な状態で死を迎えるという理想の生き方が現実的には困難であることを示しており、ここに健康持続の社会ニーズがある。

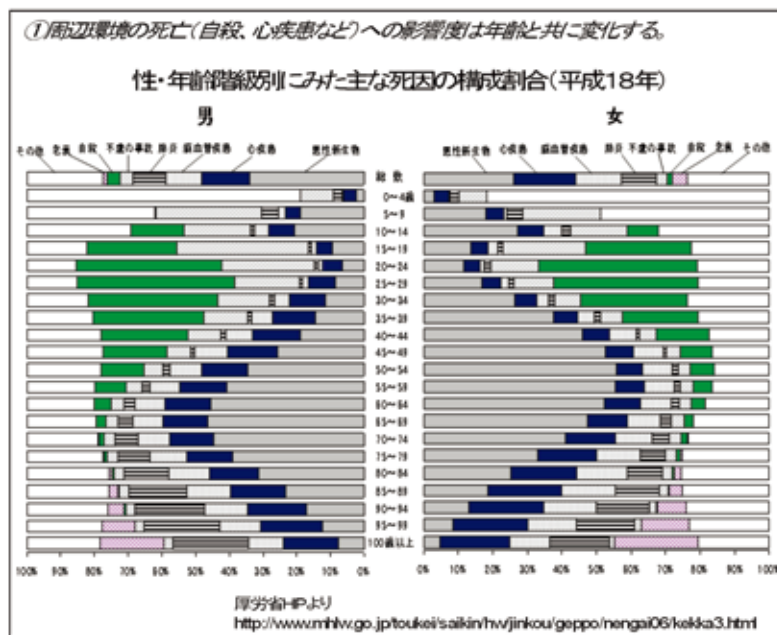


図2.1 我が国の年齢別死亡原因

一方、我が国では、少子高齢化が急速に進んでいる。図2.2に示したように、2030年には65歳以上の高齢者が全人口の32%にも達する事が推測されている。このような超高齢社会では、労働人口が著しく減少し、これによる経済活動の停滞、税収の減少等が懸念されている。

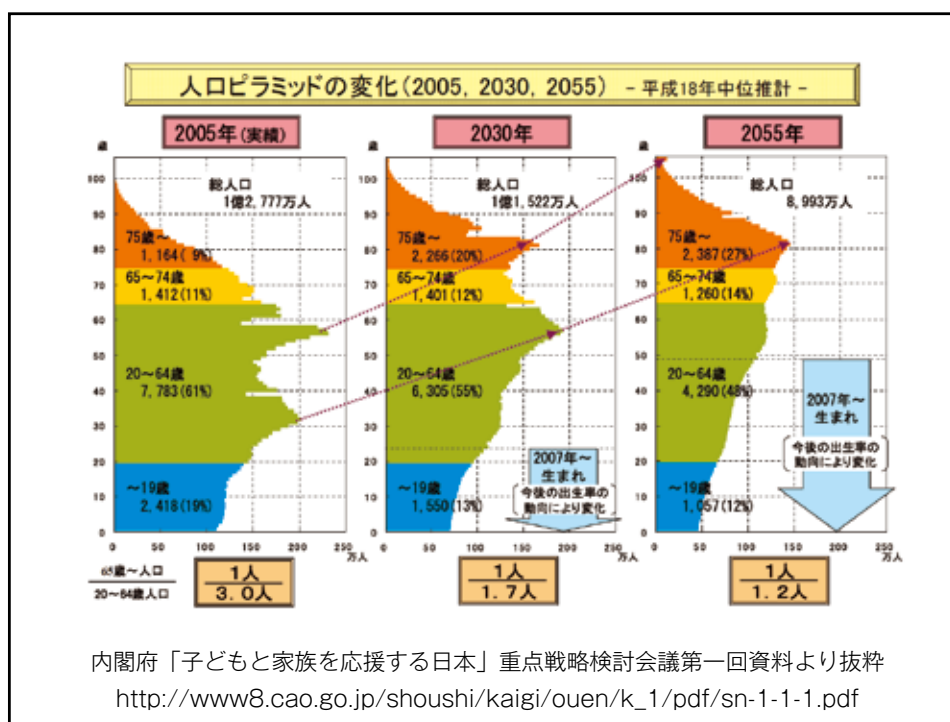


図 2.2 日本の人口構成の推移

また、年齢区分ごとの医療費を示したのが図 2.3 である。これによると、医療費は高齢者ほど高額となる傾向がある。特に 65 歳以上では、それ以下の年代に比べ格段に高い費用が必要とされている。

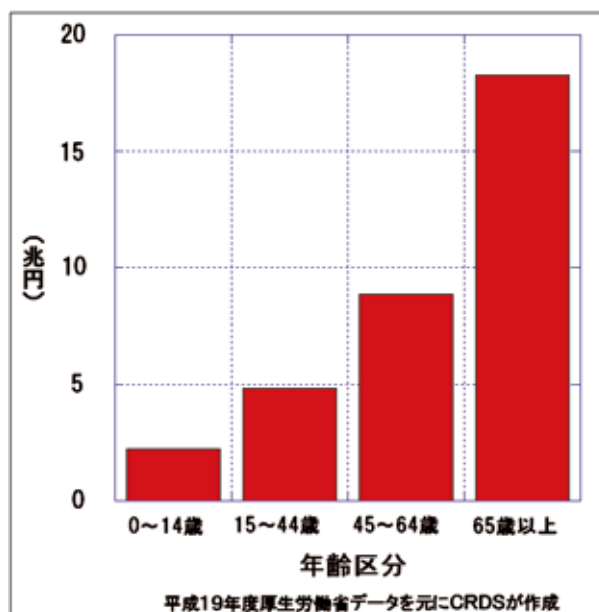


図 2.3 我が国の年齢別医療費

以上のような超高齢社会における課題は、少子化対策、雇用対策、さらには社会保障などの関連施策の中で既に対策が講じられている。しかし、健康持続の実現は医療費の低減に直結するだけでなく、雇用の延長など労働力の確保においても既存の施策と同等または

それ以上の効果が期待される。この意味からも国として健康持続に向けた研究基盤の構築や技術開発に取り組む意義は大きいと考えられる。

2.2 健康持続に関する研究開発の現状と課題

ここでは人の健康破綻の要因となるリスク因子について考察する。健康の破綻には、様々な因子が関係していることが報告されている。例えば、先天性疾患の原因としては遺伝子異常などが挙げられており、これまでも重篤な疾患と相関の高い多くの遺伝子が特定されている。また、外的な要因としては、環境中の有害物質や酒、食品、タバコなどの嗜好性物質などが原因として報告されている。

CRDS ではこのようなリスク因子の体系的な調査を行い、人の健康の破綻に関係すると考えられる因子を3つに大別した。この3つとは、「環境」、「遺伝子」、そして「発達・加齢」であり（図 2.4）、これらの因子の人への作用が健康破綻の主な原因であると考えられる。

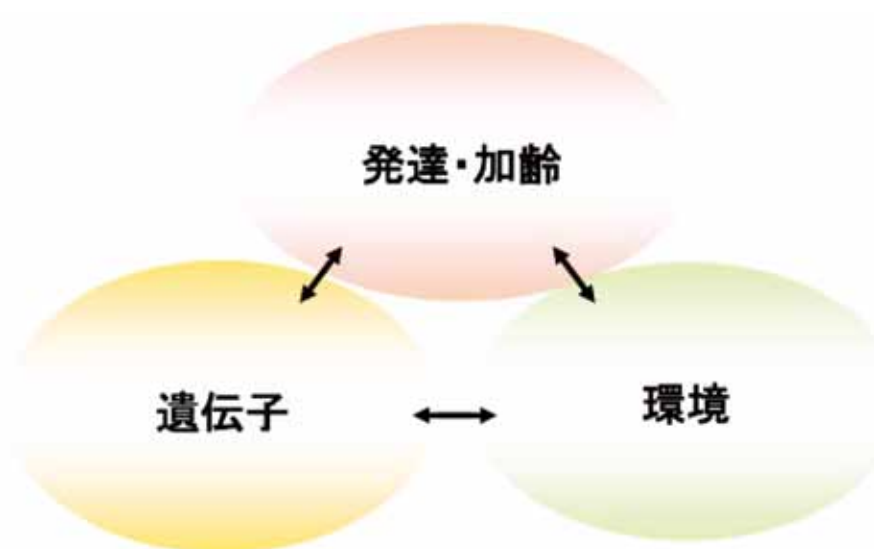


図 2.4 人の健康の破綻に関係すると考えられる因子

次に、このような健康の破綻に関係すると考えられる因子（以下 リスク因子）の把握に関する国内の研究開発の現状を調査した。リスク因子の定量的な把握やそれらの疾患との相関に関する研究開発は、現在、コホート（集団）研究とよばれる複数のプロジェクトの中で実施されている。コホート（集団）研究とは、特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を追跡し、研究対象となる疾病の発生率を比較することで、要因と疾病発生との関連を調べる研究方法である。

タイトル	期間	地域	対象者数	対象疾患
JMSⅡコホート	2010年-2013年	全国	・10000人目標 ・健診受診者	脳卒中発症、心筋梗塞発症、死亡
九州大学福岡コホート	2004年-2007年	福岡市東区	・12954人 ・50~74歳の男女	癌、動脈硬化性疾患、2型糖尿病、骨粗鬆症
国立がんセンター 癌研究者受診コホート	2004年-2019年	国立がんセンター 中央病院癌登録者	・25000人目標 ・受診年で40歳以上	癌を中心とする生活習慣病
富山職域コホートコホート	1990年-	YKK富山事業所	・2010年10月現在約8000人 ・健診受診者	脳心血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症等
長浜0次予防コホート	2008年-2017年	京都府長浜市	・現在9773人 (2010年10月現在) ・30才歳-74歳	閉塞性肺疾患、糖尿病、前立腺疾患 自己免疫疾患、脳・新血管疾患、 等の9疾患
吹田研究	1989年-	大崎府吹田市	・8360人(1989年、1996年、 及び制限無しの場合) ・30歳代-70歳代	脳卒中、虚血性心疾患の発症、及び 原死因、高血圧、脂質異常症、糖尿 病、高尿酸血症、心房細動など
JALS(含む久山コホート) *	2002年-	全国38コホート (2011年1月現在)	・目標120000人 ・40歳-89歳	循環器疾患
日本多施設共同コホート 研究(J-MICC研究)	2005年-2025年	全国	・2010年度9月時約82,000人/ 最終目標10万人 ・39歳-69歳	がん罹患、全死亡、健診結果
個人の遺伝情報に応じた 医療の実現プロジェクト	2003年-2008年 2008年-2013年	全国	・200,003人 ・年齢制限無し	悪性腫瘍、肺癌、食道癌、胃癌、大腸・直 腸癌、肝癌、胆嚢・胆管癌、前立腺癌、 肺癌、乳癌、等の47疾患
宮城コホート研究 (東北大学)	1990年6月-8月 (現在も追跡中)	宮城県内14町村	・47605人 ・40歳-64歳	生活習慣と発がん

*久山コホートは1961年(1,618名)、1974年(2,038人)、1988年(2,673名)、2002年(3,124名)の循環器検診を受けた40歳以上を対象にしたコホート。当初は、脳卒中の実態と、その危険因子の解明が中心であったが、現在は、虚血性心疾患、悪性住民腫瘍、認知症、糖尿病、高血圧、遺伝子などの検討も行っている。

表 2.1 国内で実施されている主なコホート研究

表 2.1 が国内で実施されている主なコホート研究をまとめたものである。国内ではこれまでに様々なコホート研究が実施されており、中には数十年の期間にわたるものも存在しているが、平均的には10年程度である。

コホート研究における、多様かつ膨大な数を対象とした統計解析から因子を特定する研究手法は、疾患発生に関係するリスク因子の特定という意味では極めて有効な研究方法と考えられるが、我が国のこれまでのコホート研究にはいくつかの課題があることが指摘されている。その一つに、リスク因子の長期的な暴露が十分に検討されていないという点がある。すなわち出生時からの長期的なリスク因子との接触が疾患の発生に深く関係しているにもかかわらず、これまでの我が国のコホート研究ではこの点が十分に考慮されていない。従って、我が国では、健康破綻に関係しているリスクの因子の経時的な把握のために、出生時から死に至るまで長期にわたる追跡調査の実施が求められる。

この他、これまでの調査で得られた我が国のコホート研究の主な問題点を以下に記す。

- ・ 多くのコホート研究プロジェクトの研究期間は10年程度であり、日本人の平均寿命(WHO 2010年データでは83歳)に比べても短く、一生涯を通じたリスク因子の把握を行うことができていない。
- ・ 疾患を対象とした研究が多く、健常人での情報収集が不足している。対象も高齢者に偏っている。

- それぞれのプロジェクトが独立して運用されておりデータの共有や活用が十分なされていない。
- コホート成果の活用方法に関する明確なビジョンが欠如している。

2.3 仮説の設定

CRDS では、2.1 で述べた我が国における高齢化の課題と 2.2 にまとめた研究開発の課題等から、我が国で推進すべき 3 つの研究開発の方向性を仮説として設定した。

研究開発 1（完全パネル）： 出生時から一生涯にわたるような長期間、従来の研究から重要と考えられている項目についての測定を定期的に行う出生コホート研究

研究開発 2（擬似パネル）： 新たな因果関係を見出すために既存のコホート研究を統合するための研究開発

研究開発 3（相関解析パネル）： リスク因子やイベントを各コホート研究の期間の枠を超えて相関付けるための相関解析パネル

これらの中でもとりわけ、研究開発 1 は我が国の現状や他国の推進状況等を考慮すると早急な対応が求められる。出生時からのリスク因子に関する情報の追跡には、多くの障害が考えられるが、真のリスク因の把握において、長期に亘る様々な情報の把握は必須である。英国などの先進的な取り組みを参考にしつつ、我が国に敵したコホートデザインの研究に早急に着手すべきだろう。

また、研究開発 2 については、研究開発 1 を模したパネルとして、既存のコホートを連結させる我が国独自の試みといえる。連結のための技術開発や成果の有用性など様々な課題が考えられるが、既に生涯コホートに取り組んでいる国々との差を縮める上で有効な手段となりうる。

研究開発 3 は成果の早期の社会還元を意識した研究開発である。既存のコホートの成果から国民にとって有益な情報を効率的に抽出する技術などの開発により、創薬や新たな医療技術などへの寄与が期待される。

2.4 事前アンケート

CRDS では、2.3 で設定した仮説の合理性や実現可能性、現在のコホート研究の課題などに関する意見聴取を目的に、複数の有識者に対してアンケートを実施した。アンケートの設問、その結果、およびアンケート回答者は以下の通りである。

○アンケートでの設問

設問 1 コホート研究の問題点は何か。またその改善策は何か。

設問 2 健康持続への関与が期待される技術開発課題はどのようなものがあるか。

設問 3 上記技術開発に資する研究開発課題はどのようなものがあるか。

○アンケートの回答（回答者：10 人のまとめ）

設問 1 コホート研究の問題点は何か。またその改善策は何か。

コホート研究の問題点と改善策	
・ 長期に亘るプロジェクト予算	➢ 配分方法を検討(一度に多額の予算を配分するのではなく、将来にわたる継続的な予算措置など)
	➢ 国によるPR活動の実施(国民への理解と協力)
・ 情報収集	自治体、市民、教育委員会等とのコンセンサスが十分でなく、断念、中止による高い脱落率
	➢ 法律の制定
	➢ 運営センターの設置(調査員の教育、事務機能の強化)
	➢ 国民番号制の導入と保健分野における利用。がん登録や死亡データベースの確立と利用。
・ 情報管理(共有)	
	➢ 大規模DBの構築
	➢ 調査者相互、ないし参加者間、調査者間のコミュニケーションツールの開発
・ 情報の均質化	
	➢ 疫学研究者によるベースライン調査のプロトコル作成
	➢ メディカルコーディネーターの育成と医師負担の軽減
・ 情報解析・利用	
	統計学・疫学専門家の関与が十分でなく、パワーの推定、統計解析、解釈に不備
	➢ 倫理専門家、統計学専門家、精神医学者等に分担研究者として十分な研究費を付与し、主体的な関与を求める
	省庁の連携が必ずしも十分でなく、コホート調査の主要アウトカム指標が限定され、費用対効果が不十分
	➢ 省庁の連携による、多様な分野のエビデンスが得られるような費用対効果に優れたデザインの導入

設問 2 健康持続への関与が期待される技術開発課題はどのようなものがあるか。

健康持続への寄与が期待される 技術開発課題

- ・ 現在進行中または今後推進予定のプロジェクトから得られる情報の統合技術
- ・ コホートを統合するための解析方法の確立と、必要なデータ取得のためのフィジビリティスタディ
- ・ 大規模統合解析による健康持続のための要因分析
- ・ 安価で大量処理出来るバイオマーカー測定機器の開発
- ・ 神経画像の小型化、携帯化 (real-world neuroimaging)

設問 3 健康持続への関与が期待される研究開発課題はどのようなものがあるか。

具体的な研究開発

- ・ 生体試料を用いた多層的オミックス解析 (例えば、JPHC Study、JACC Study、寿命調査などを対象)
- ・ 虚弱化 (サルコペニア等) の分子病態、生物学的機序の解明
- ・ 慢性炎症の分子基盤ならびに老化との関連性の解明
- ・ 性差医学の分子基盤解明
- ・ 統合医療 (漢方薬の作用メカニズム、温泉医学、アロマセラピー等) の分子基盤解明
- ・ コホート調査対象者に対するバイオマーカーの測定を推進する (ゲノム、血中生体物質、神経画像など)
- ・ 人文社会科学との融合研究 (進化心理学、神経経済学等のパラメータの追加と解析)

○アンケート回答者一覧 (五十音順、敬称略)

氏名	所属
大内 尉義	東京大学医学部附属病院老年病科 教授
小川 純人	東京大学医学部附属病院老年病科 講師
笠井 清登	東京大学医学部附属病院精神神経科 教授
河野 敏鑑	(株) 富士通総研経済研究所 上席研究員
津金 昌一郎	(独) 国立がん研究センターがん予防・健診研究センター 予防研究部長
角田 達彦	理化学研究所ゲノム医科学研究センター チームリーダー
西田 淳志	東京都精神医学総合研究所統合失調症研究チーム 研究員
新田 裕史	(独) 国立環境研究所環境健康研究領域 次長
松井 茂之	(独) 統計数理研究所 データ科学研究系 教授
渡辺 賢治	慶応大学医学部漢方医学センター センター長

2.5 ワークショップの開催

以上のようにコホート研究に関する調査や事前アンケート結果等から、生涯にわたって健康を維持増進するために必要な基盤構築や具体的な研究開発及び推進における課題が明らかとなった。このため、CRDS ではこれらの調査結果に基づき、今後、国として推進すべき研究開発の方向性を仮説として設定し、当該分野の第一線で活躍している研究者によるワークショップを通じて、この仮説の検証および今後の推進方策等を検討することとした。

第3章 開催報告

3.1 開催概要

「健康持続のためのリスクマネジメント基盤構築に向けたワークショップ」

場所：(独) 科学技術振興機構 研究開発戦略センター (JST-CRDS) 3階会議室

日時：平成22年12月22日(水) 午後1時—午後6時

主催：独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター ライフサイエンスユニット

3.2 プログラム

(敬称略)

13時00分 開催御挨拶 浅島 誠 (JST-CRDS)

13時05分 趣旨説明・事務連絡 高野 守 (JST-CRDS)

13時15分 セッション1：リスク因子の多様性

「老化を制御する、超高齢社会に向けた科学技術への期待」

小川純人 (東京大学)

「社会環境と健康リスク・社会科学からのアプローチ」

河野敏鑑 ((株) 富士通)

「経時的に健康状態を捉える重要性—漢方医の視点から」

渡辺賢治 (慶応大学)

総合討論 I

14時45分 休憩

15時00分 セッション2：経時的变化把握基盤の実例

「コホートのデザイン・英国の実例から」

西田淳志

(東京都精神医学総合研究所)

「リスク因子抽出基盤に必要な今後の視点、推進上の課題」

新田裕史

((独) 国立環境研究所)

「健康リスクを包括的に捉える基盤の重要性」

松田文彦 (京都大学)

「わが国における大規模コホート研究の現状と課題」

津金昌一郎

((独) 国立がん研究センター)

16時45分 休憩

17時00分 総合討論 II

17時55分 閉会挨拶

(各発表約15分・質疑応答5分)

3.3 参加者一覧（五十音順、敬称略）

①講演者

氏名	所属
大内 尉義	東京大学医学部附属病院老年病科 教授
小川 純人	東京大学医学部附属病院老年病科 講師
笠井 清登	東京大学医学部附属病院精神神経科 教授
河野 敏鑑	(株) 富士通総研経済研究所 上席研究員
津金 昌一郎	(独) 国立がん研究センターがん予防・健診研究センター 予防研究部長
角田 達彦	理化学研究所ゲノム医科学研究センター チームリーダー
西田 淳志	東京都精神医学総合研究所統合失調症研究チーム 研究員
新田 裕史	(独) 国立環境研究所環境健康研究領域 次長
松田 文彦	京都大学医学研究科付属ゲノム医学センター センター長
渡辺 賢治	慶応大学医学部漢方医学センター センター長
高木 利久	東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

②省庁関係

- ・ 文部科学省関係者
- ・ 経済産業省関係者

③研究機関関係者

箕輪 真理	(独) 情報・システム研究機構 ライフサイエンス統合データベースセンター 特任准教授
-------	---

④ JST-CRDS 関係者

氏名	役職
浅島 誠	上席フェロー
高野 守	フェロー
川口 哲	フェロー
及川 智博	フェロー
岡村 麻子	フェロー
伊東 義曜	主任調査員

3.4 セッション報告

セッション 1：リスク因子の多様性

ファシリテーター：川口 哲（研究開発戦略センター フェロー）

（セッションの目的）

本セッションでは、健康リスクを経時的に把握する意義を明らかにすること、その上でセッション 2 以降の議論につなげることを目的としている。健康の破綻を引き起こす多岐にわたるストレスをいかに指標化しているか、またその指標をどう生かしていくか、老齡学、社会科学、漢方医のお立場から各先生にお話戴き、健康持続を経時的に捉えていく視座の重要性について確認を試みた。

「老化を制御する、超高齢社会に向けた科学技術への期待」

小川純人 東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座

我が国の 65 歳以上の割合は確実に増大する。老年医学という学問課題としては、高齢者の医療・医学をどのように発展させるかということがある。具体的には、老年医学・老年学の教育・研究体制の構築、高齢者医療・医療制度の内容、質の向上が求められる。また、その先に高齢者が住みやすい社会、街作り、家作りや社会参画のあり方といった社会科学的視点も、法体系の整備と共に重要である。

老化が「病気」として認識されはじめたのは最近のことである。その機序について、現在、解明が進んでおり、染色体のテロメアに着目した研究、また、老化ミュータント（変異体）を使った研究、抗老化遺伝子の探索解析などから、老化の制御法として、カロリー制御、適度な運動、ホルモン補充療法などが有効であることが分かってきた。また、サルコペニア・虚弱など、高齢者特有の現象も「年のせい」ではなく、老化の生物学的機序を解明することにより予防・治療につなげることが科学的にも明らかになっていきている。

日本における老年医学教育、研究機関は量質と共に脆弱であり、社会ニーズに向けた今後の充実が期待され、より、科学的根拠に基づいた高齢者の要介護状態の予防・治療につなげていく必要がある。

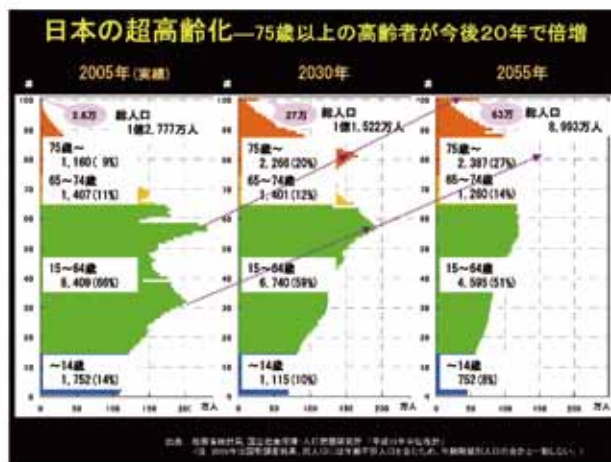
【質疑応答】

- ・ 最近、長寿の遺伝子に関する報告があるが、日本はどうか。
→ 基盤も含めて未整備、これから大規模にアプローチしていきたい。
- ・ カロリー制限の実験はヒトではどうか。
→ モデル動物で行った結果ではカロリーの関連を示しているが、ヒトでの検証はまだできていない。
- ・ Sirtuin ファミリーは炎症でどう動くか。Sirtuin ファミリーは発現を見ているのか。
→ アセチル化抑制なのでヒストンとの関連で見る必要あるが、まずは発現を見ている。発現は、組織によって局在が違うようだ。炎症、老化と Sirtuin ファミリーとの相関はまだ分からないが、最近、inflammaging (inflammation+aging) という新たな概念が提唱されたり、Sirtuin の抗炎症作用が明らかになる等、Sirtuin ファミリーが老化、炎症双方に関与している可能性は十分考えられる。
- ・ 外的要因、内的要因はどう関連してくるのか。
→ 小児期からどのように変化するのか、等も含めて経時的な動きはこれからの研究。
- ・ 老年学、老年医学で注目しているホルモンを、エコチルでも対象として測ることは可能か。
→ 13 歳までを予定しているが、やるべきだという意見が多い。（新田先生より回答）

健康持続のためのリスクマネジメント基盤構築に向けたワークショップ
2010年12月22日(水)

老化研究の展望 -Successful agingのために-

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座
小川純人
大内尉義



高齢者の割合

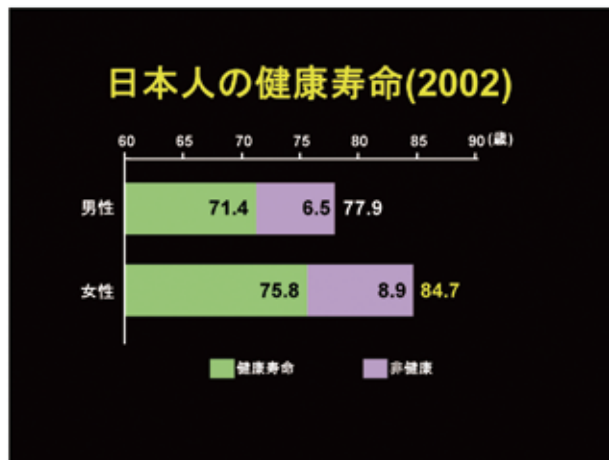
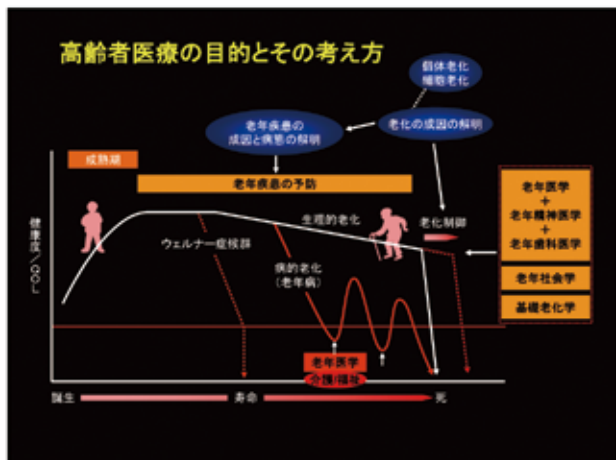
高齢化社会	aging society 7%(WHO)
高齢社会	aged society 14%
超高齢社会	super-aged society 20(政府), 21(国連), 25%(WHO)



社会の高齢化に伴う課題

- 高齢者の医療・医学をどのように発展させるか？
 - 老年医学・老年学の教育・研究体制の構築
 - 高齢者医療・医療制度の内容、質の向上
- 高齢者の介護の体制をどう構築するか？
- 高齢者にやさしい社会作りをどうするか？
 - 高齢者が住みやすい社会、街作り、家作り
 - 高齢者の移動手段
 - 社会参画
- 高齢者の暮らしを守る法体系の整備





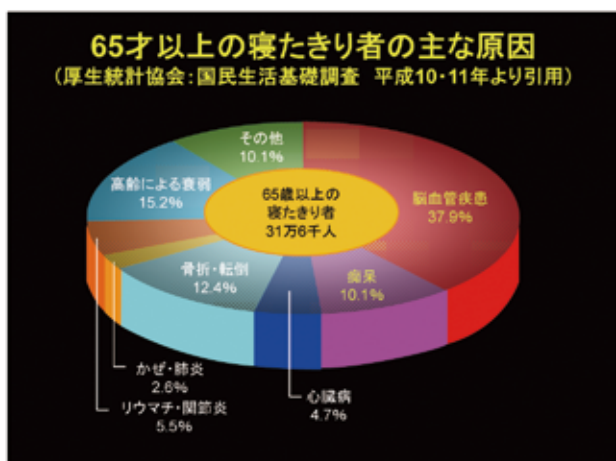
サクセスフル・エイジングを達成し、健康寿命を長く保つためには

- ・ 老化とはどのような生物学的現象か？
- ・ 老化は何によって規定されているのか？
- ・ どうしたら老化の過程を遅延させることができるのか？
- ・ 老化を基盤に起こってくる老年疾患の本態は？
- ・ それを制御するにはどうしたらよいのか？

臓器の老化が老年疾患の基盤となる

—高齢者で問題となる主要疾患—

- 動脈硬化 ← 血管の老化
- 悪性腫瘍
- 感染症 ← 免疫機能の低下
- 認知症 ← 脳の老化
- 骨粗鬆症 ← 骨の老化



老年疾患

↓

臓器レベル: 機能障害 impairment

↓

個体レベル: 能力障害 disability

↓

要介護状態

代表的な例: 脳血管障害 → 寝たきり

エイジングドミノと加齢適応破綻



老化の定義

●老化 senescence(現象)とは成熟期以後、加齢とともに各臓器の機能あるいはそれらを統合する機能が低下し、個体の恒常性を維持することが不可能となり、ついには死に至る過程(現象)をいう。

◇加齢 aging(現象)とは生後から時間の経過とともに個体におこるすべての過程(現象)をいう。

老化はどのような機序で起こるのか？

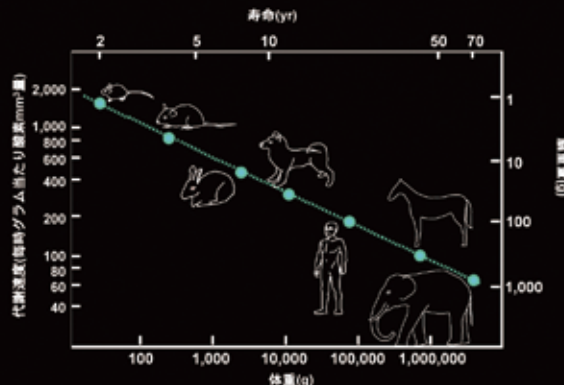
病気、老化の成り立ちと遺伝素因、環境因子



老化学説

- ①プログラム説(遺伝子説)
- ②エラー説
- ③cross-linkageによる蛋白の変性説
- ④フリーラジカル説
- ⑤免疫異常説
- ⑥代謝調節異常説

種々の動物における寿命と代謝速度のとの関連

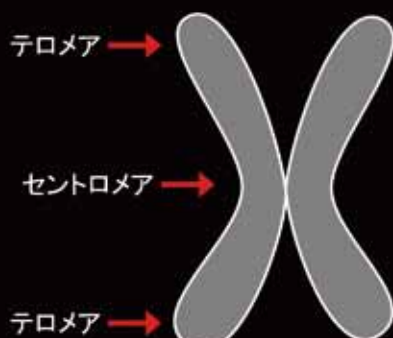


細胞老化とテロメア

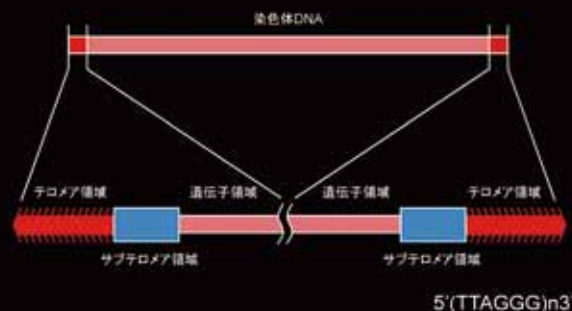
種々の細胞の分裂回数

胎児肺線維芽細胞	40〜60(平均50)回
成人肺線維芽細胞	10〜30(平均20)回
早老症(プロジェリア)	2回
Werner症候群	少ない
悪性新生物	無限

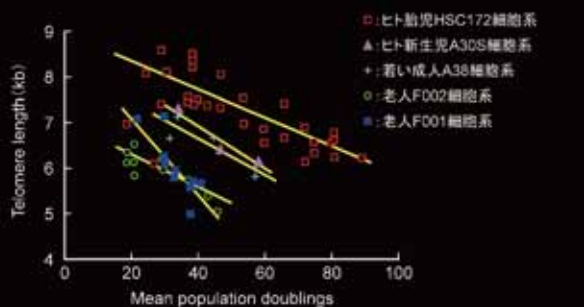
Hayflick, L. 1974



染色体末端のテロメア構造

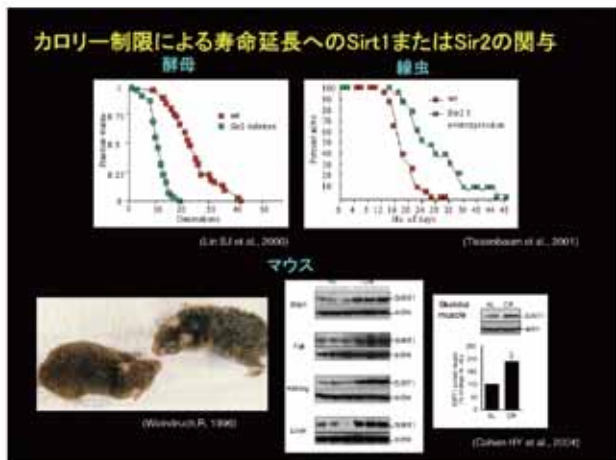


Telomere長と平均細胞集団倍加回数との関係



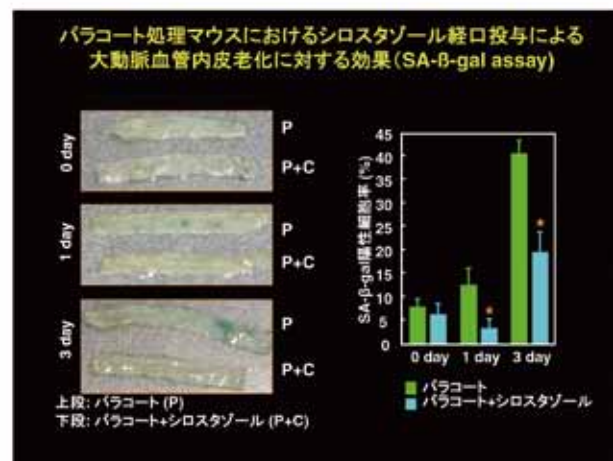
テロメア合成酵素telomeraseを持つ細胞

- ・ 生殖細胞
- ・ ES細胞、組織幹細胞
- ・ 癌細胞



人は血管とともに老いる

加齢は動脈硬化の強い危険因子である



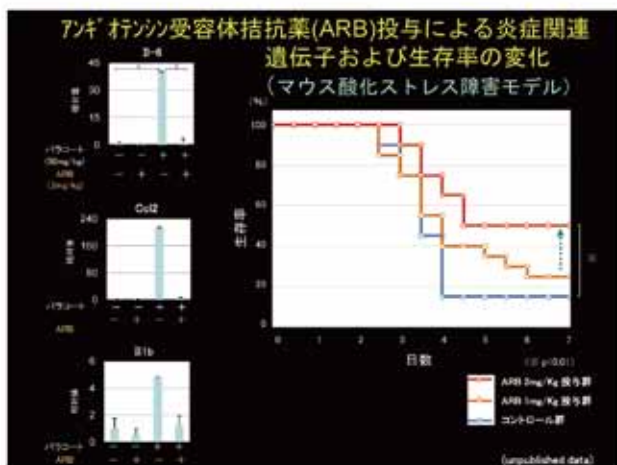
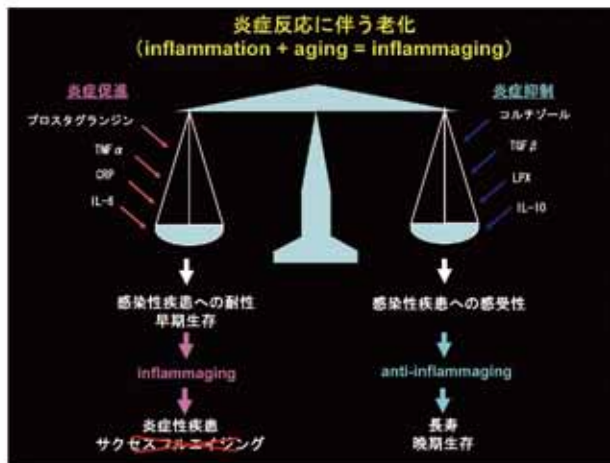
Sirtuinファミリー研究の意義

- ▶ Sirt1をはじめとするSirtuinファミリーは哺乳類の臓器に幅広く発現している
- ▶ 血管、脳、骨、骨格筋.....
- ▶ Sirtuinの発現を制御することにより、種々の老年疾患（動脈硬化、認知症、骨粗鬆症）、虚弱、筋萎縮など高齢者特有の病態を一元的に予防、治療できる可能性がある

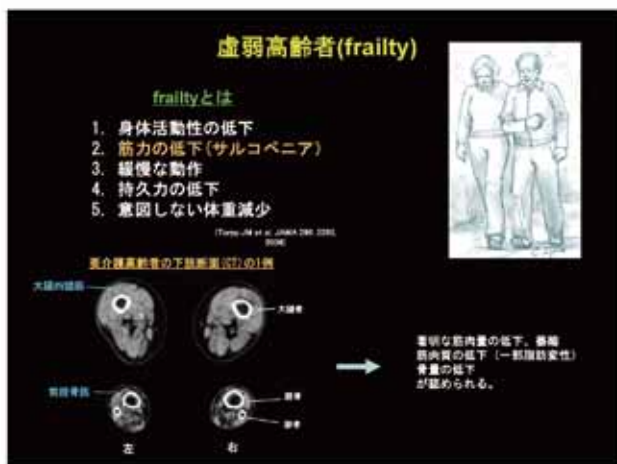
老化と炎症 - inflammaging

老化と炎症反応との関連性

	炎症	老化
炎症性タンパク質	CRP SAA	↑
炎症性サイトカイン	IL-1 IL-4 IL-12 IL-18 IL-19 TNF-α TNF-β TNF-γ	↑
ケモカイン	IL-8 MCP-1	↑
抑制性サイトカイン	IL-10A TNF-β	↑
炎症性酵素	INDS COX2 PGE2	↑
障害分子	ICAM-1 VCAM-1	↑
低酸素マーカー	HIF-1α VEGF	↑
レドックス代謝物	ROS SOD	↑



高齢者の虚弱 frailty とサルコペニア(筋肉減少症)の分子病態

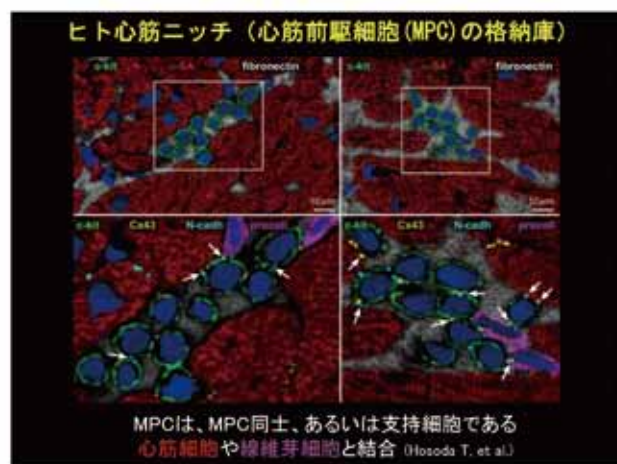
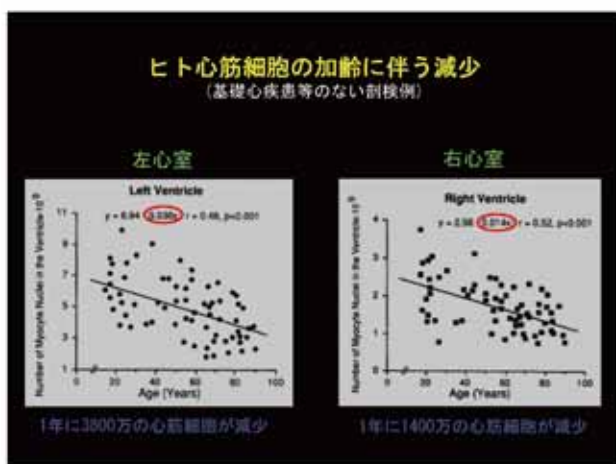
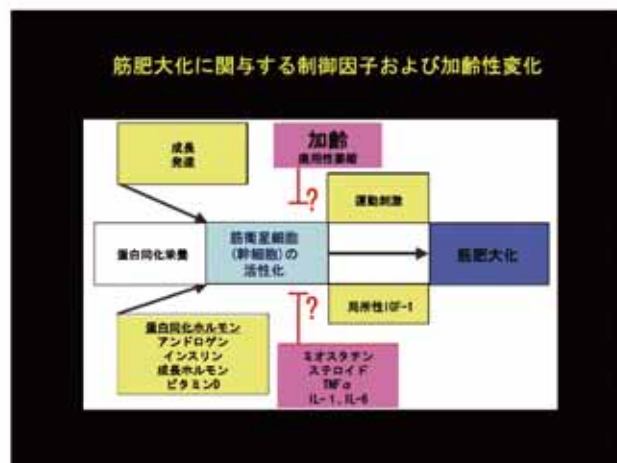
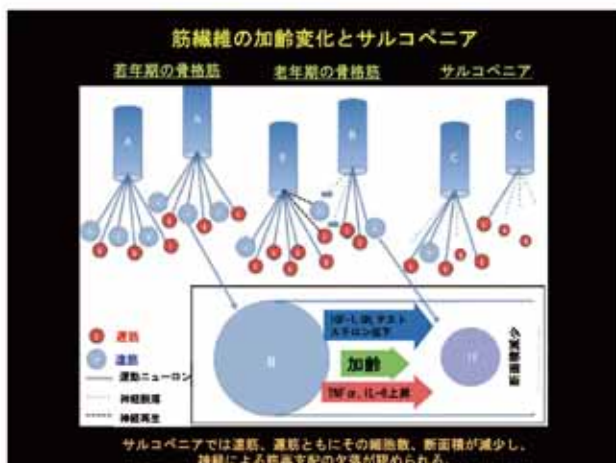
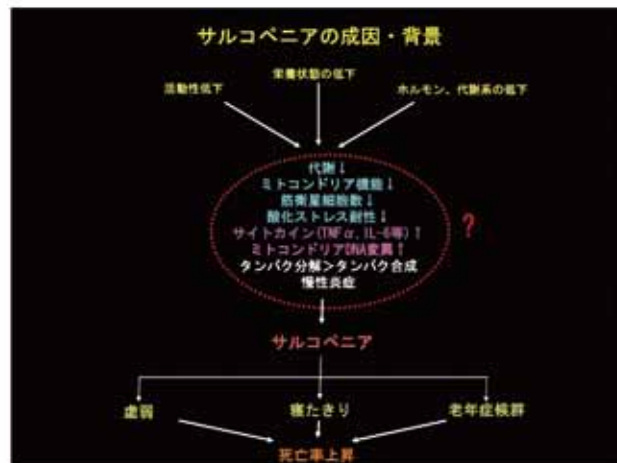
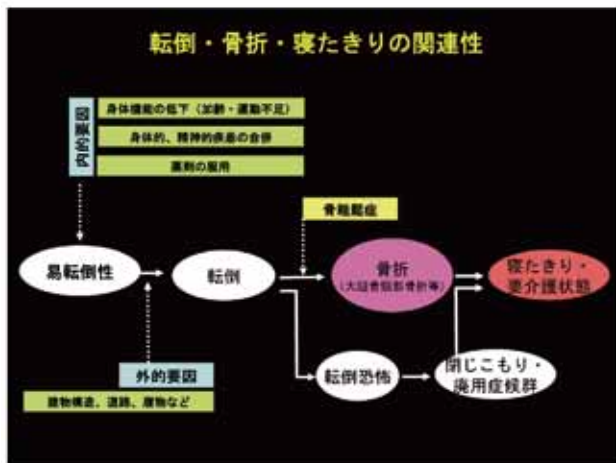


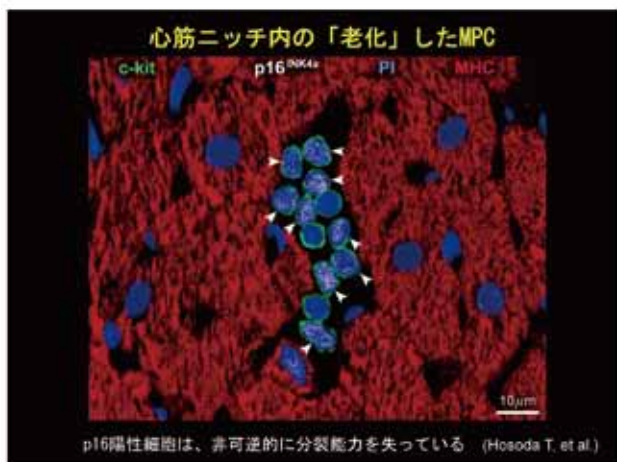
転倒の危険因子と相対危険率

危険因子	有意差のあった文献数／検討していた文献数	オッズ比 (95%信頼区間)
筋力低下	11/31	4.9 (1.9-10.3)
バランス障害	9/9	3.2 (1.6-5.4)
歩行障害	8/9	3.0 (1.7-4.8)
視覚障害	5/9	2.8 (1.1-7.4)
移動能力制限	9/9	2.5 (1.0-5.3)
認知能力の低下	4/8	2.4 (0.4-17)
身体機能の低下	5/8	2.0 (1.0-3.3)
収縮性高血圧	2/7	1.9 (1.0-3.4)

筋力、バランス能力、歩行能力の低下は、転倒リスクを3～5倍に上昇

Schumacher et al. J. Geriatr. Res. Neurobiol. 1992; 5(4): 228





ホルモンの補充療法

- ・ 女性ホルモン: ホルモン補充療法
HRT (hormone replacement therapy)
- ・ 男性ホルモン: 男性ホルモン補充療法
- ・ DHEA (デヒドロエピアンドロステロン)

加齢にともなう心とからだの変化の特徴

身体機能の変化

- 体脂肪の増加
- 筋肉量・強度の減少
- 骨塩量の低下
- 運動機能の低下
- 免疫能の低下
- 臓器機能の低下

自立した生活を送ることを妨げる要因

「虚衰」の決定因子

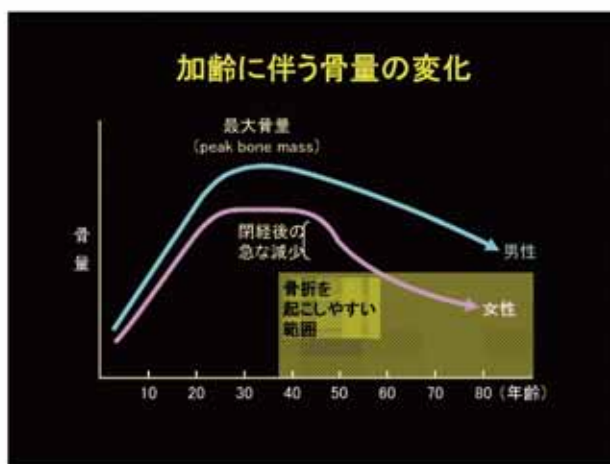
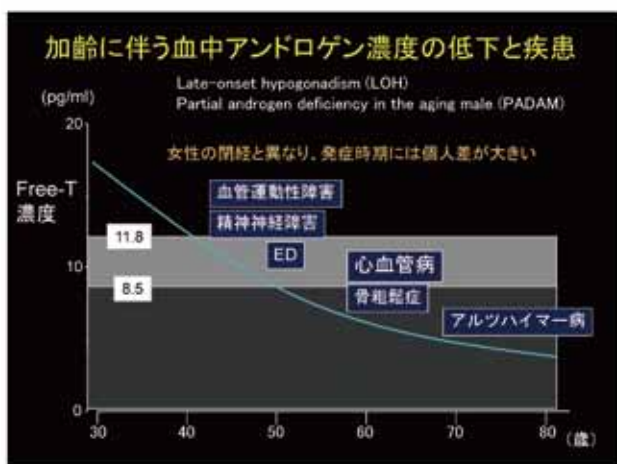
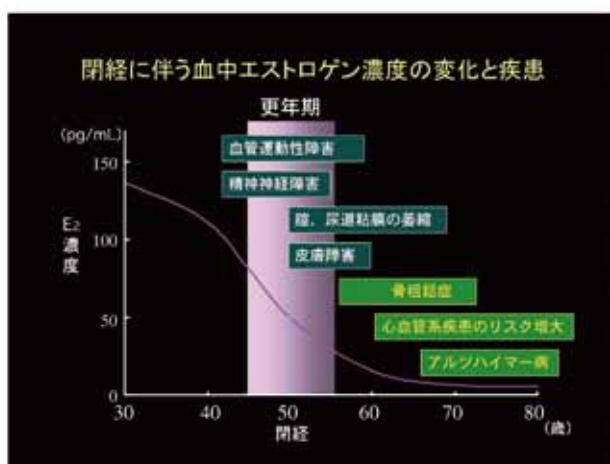
— 老年病にかかりやすくなる

加齢に伴う「能力障害」disability は、全身の衰弱、運動機能障害、負荷に対する抵抗力の低下を特徴とする

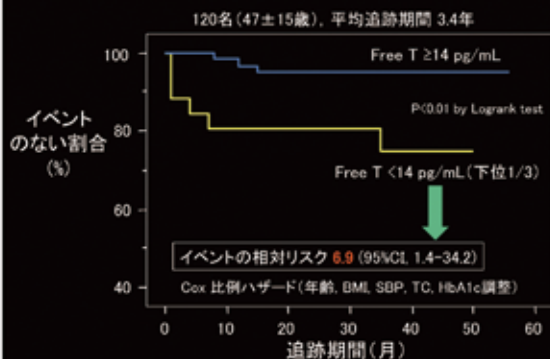
こころの変化

退職 — 社会的役割の喪失感 抑うつ

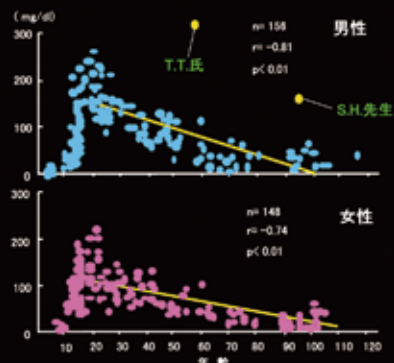
家族関係
地域社会



中高年男性における遊離テストステロン濃度と心血管イベント



加齢に伴う血中DHEA-Sの変動



DHEA, DHEA-Sと日常生活機能、テストステロンとの相関

	DHEA	DHEA-S
BADL (Barthel Index)	.229	.188
IADL (Lawton & Brody)	.269	.169
HDS-R	.616***	.392*
GDS	.148	.262
Vitality Index	.243	.108
Free-T	.589***	.454**

単相関係数を示す, N=34, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

・老化を制御(促進/遅延)する種々の分子とその機構が、最近少しづつわかってきた

・老化の制御法の解明にはまだ時間が必要

老化の研究がすすむと...

- ・抗老化(不死ではない)法の開発により, 老化の制御が可能になる

創薬(老年疾患, 虚弱の予防, 治療)
食品
生活習慣.....

- ・健康寿命が進展する(必ずしも寿命の延長ではない)→Successful agingの達成

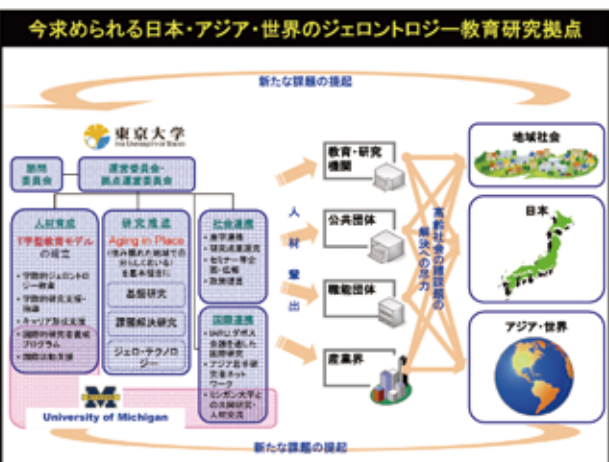
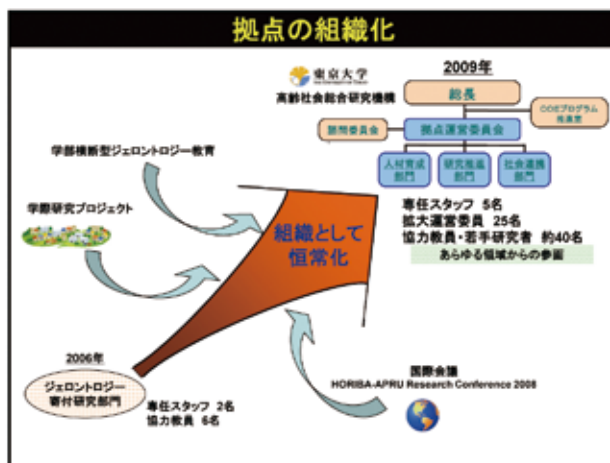
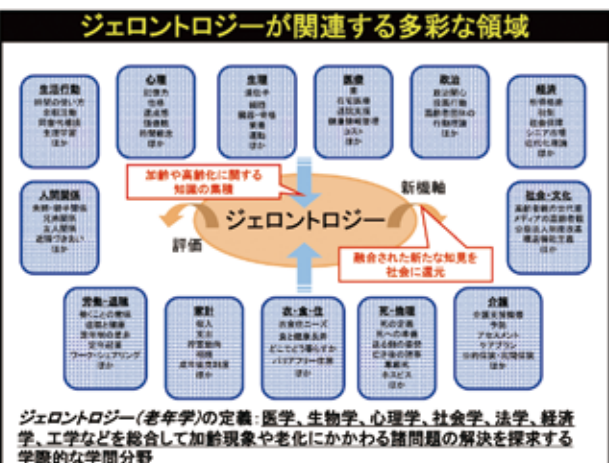
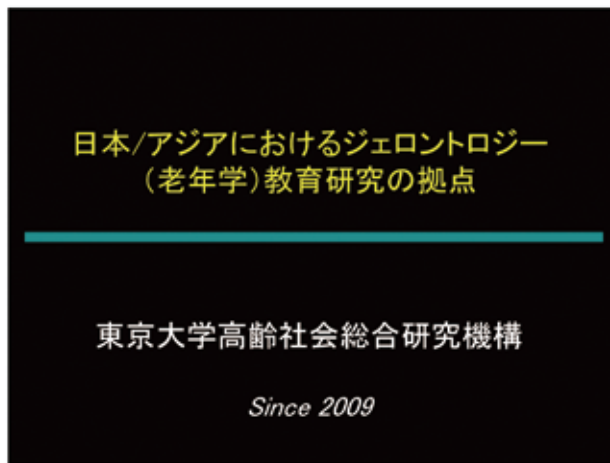
- ・癌の研究に直結

日本における老年医学の教育・研究機関

●大学医学部	24/80
国立大学法人	15
公立大学法人	2
私立大学	7

- 東京都
東京都健康長寿医療センター(旧東京都老人医療センター, 東京都老人総合研究所)

- 国立長寿医療センター
(National Center for Geriatrics & Gerontology)



まとめ

- ・ 老年疾患が「病気」と認識されるようになったのはそんなに古いことではない
- ・ サルコペニア・虚弱など、高齢者特有の現象も「年のせい」ではなく、老化の生物学的機序を解明することにより予防・治療ができる
- ・ その結果、高齢者の要介護状態の予防・治療が可能となる

「社会環境と健康リスクー社会科学からのアプローチ」

河野敏鑑（株）富士通総研経済研究所

平均寿命が延伸した背景には、医療技術の進歩や経済成長があった。経済成長によって、医療にヒトやモノなどの資源を振り向けることが可能となったからである。経済成長は平均寿命の延伸に大きく貢献する要因の一つであるが、この効果が大きいのは途上国に限られ、経済が成熟し、物質的な条件がほぼ満たされている先進国ではそれ以外にも平均寿命に大きく影響する要因がある。一つに生活習慣は、健康に大きな影響を与える要因であるが、近年、そうした個人の属性に近い要因だけでなく、所得や雇用形態、他人とのつながりといった社会的・経済的な要因に着目されている。それら社会的要因が健康に与える理由は下記になる。

1. 物質的環境：経済状態が衛生状態や食料の確保に影響を与えている。
2. 生活習慣：社会階層によって生活習慣が異なり、これが健康に影響を与えている。
3. 利用できる医療・社会サービスが異なること：社会環境によって消費可能な財・サービスが異なるが、医療・社会サービスについても同様である。
4. 人間関係 (social capital , social network)：他人とのつながり・支援の程度が健康状態に影響する。
5. 心理的ストレス：社会環境が心理面で影響を与え、ストレスを生じさせている。
6. ライフコース：胎内や出生早期、子供から大人になるまでの環境が将来にも影響している。

健康増進の効果を測る指標として、

- ・ 臨床的指標・・・疾患発症率や死亡率、バイタルデータ（血圧・血糖値など）
- ・ 経済的指標・・・医療費、長期休業、従業員の士気、それらによる労働生産性や給与所得
- ・ 人間的指標・・・健康そのものの価値、平均余命、健康寿命など

などがあるが、社会科学では実験が難しい。そのため、バイタルデータのみならず、パネルデータ（所得や教育など、社会的要素）の構築が重要である。

【質疑応答】

- ・ 健康改善につなげるための具体的な視点については何が必要か。
→ 健康に及ぼすリスク因子は医療水準以外の要素も必要。データを使える環境も必要になっていく。
- ・ 今の社会で必要だと思われる重要な指標は何か。
→ 所得、教育などが重要になってくる。
- ・ 社会的な要因、福祉のシステム等はどこまで考慮されているのか。
→ 英国では統合されている（西田先生より回答）

Fujitsu
資料1-2

社会環境と健康リスク ー社会科学からのアプローチー

富士通総研 経済研究所
上級研究員 河野敏鑑

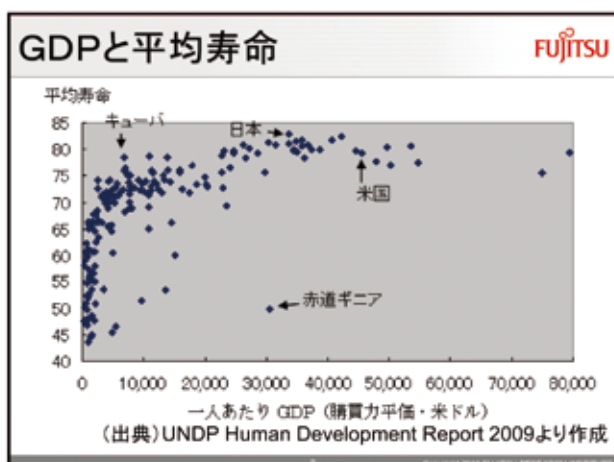
shaping tomorrow with you
Copyright 2010 FUJITSU RESEARCH INSTITUTE

Fujitsu

健康を決定する要因は？

- ・ 医療水準だけ？

Copyright 2010 FUJITSU RESEARCH INSTITUTE



Fujitsu

つまり...

- GDPと平均寿命の間には正の相関がある。
- なぜ？
 - 物質的環境(衛生状態、食料)
 - 生活習慣
 - 利用できる医療・社会サービス
 - 人間関係
 - 心理的ストレス etc.

Copyright 2010 FUJITSU RESEARCH INSTITUTE

Fujitsu

社会経済的要因と健康①

- Drever and Whitehead (1997)
 - イングランドとウェールズでは、社会階層が高いほど男性平均寿命が長い。
- Marmot and Shipley (1996)
 - ホワイトホール研究(英国の官庁街)・・・職業階層により死亡率が異なる。
- Bosma et al. (1998)、Hemingway et al. (2002)
 - 自分の仕事を自分で決める権限を持っていない人の死亡率が高くなる。

Copyright 2010 FUJITSU RESEARCH INSTITUTE

Fujitsu

社会経済的要因と健康②

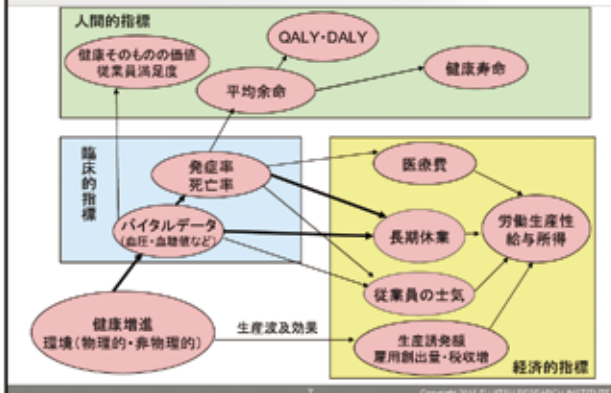
- Kim et al.(2008)
 - 他の要因を考慮した上であっても、雇用形態が非正規であると正規に比べて主観的健康度が悪くなる。また、非正規社員に対して雇用の安定を保証することで、両者の主観的健康度のギャップを緩和することに効果がある。
- Ichida et al.(2009)
 - 高齢者において、他人への信頼感が高い地域ほど、主観的な健康感が高く、ジニ係数が低い(所得格差が小さい)地域ほど主観的な健康感が高いことを明らかにし、ジニ係数と他人に対する信頼感にリニアな関係がある

Copyright 2010 FUJITSU RESEARCH INSTITUTE

社会経済的要因と健康③

- 河野・齊藤(2010)
 - 健康保険組合の組合別データを用い、組合内(企業内)の給与格差が大きい組合(企業)ほど、長期休業率・死亡率が有意に高い。
- 鈴木(2007)
 - 労働拘束時間が長いと、BMIや医療費が上がる。
 - 他にも、メンタルヘルス、認知症は人間関係などが大きく影響するのではないかな？
 - インフルエンザと栄養状態の関係？

健康増進の効果



自然科学との違いは？



- 実験が難しい。(特に健康が関係するのは困難)
 - 例外的: RANDの実験
- 擬似的に実験に近い状態を探す。
 - 優秀な人は東大に行かなくても出世できるか?
 - ...昭和44年に高校を卒業した人のデータで調べる。
- パネルデータを構築する。
 - 生理的なvitalデータだけでなく、所得や教育など社会的要素もデータとして加えるべき。

まとめ



- 健康状態には社会的要因も大きく影響。
- 地域や職域など、個人の責任ではない要因も→社会的に取り組む必要がある。
- 社会科学は実験が難しい。
- ...パネルデータの構築が重要。
- (JSTAR、JHPS、社会階層と健康、などに期待)
- 米国などでは研究が盛んだが、背景が違う国の分析結果を外挿するのはmisleading。

「経時的に健康状態を捉える重要性－漢方医の視点から」

渡辺賢治 慶応大学医学部漢方医学センター

健康状態を把握する定量的な指標としてはどのデータをとるか、が重要である。人間の体はいうまでもなく複雑系であり、情報技術を活用し、漢方医の立場から気になる症状の変化を定量化、データ化している。本研究は漢方の特色である、1) 個別化、2) 主観を重んじる、3) 全人的、を生かしたものであるが、超高齢社会を迎えて、これらのことは漢方医学に限らず重要になってきている。

冷え性という症状1つを取り上げても、随伴する患者の自覚症状は多岐にわたり、それらをクラスタリングできる。また、自覚症状の変化から、漢方の効用が期待できるタイプを、問診項目から予測したが、91%の精度でコンピューター予測が検証された。こうしたデータマイニングを用いることにより、従来見落とされてきた視点がクローズアップされることもある。

予防に重きを置いた健康維持のためには、紙媒体で眠っているデータの経時的な統合が必要である。要因の相関を見るためには、メンタルヘルスも含めた情報も必要になってくると考えている。また、すぐに欲しいデータが取り出せる技術、大規模情報の圧縮技術等の情報技術そのものの進展、解析者育成の推進も同時に進める必要がある。

【質疑応答】

- ・ 主観的なデータを入力する意義は何か。
→ 数値で判断できない頭痛の度合い等、医者に分からないものも多い。その部分を把握することは診断上有効である。
- ・ データ入力メディカルコーディネーターがやるのか、患者本人がやるのか。
→ 患者が一番分かる、という症状も多い。基本的には患者本人が入力するシステムになっている。コストもかからない。
- ・ 自覚症状の変化をみることは重要だが、その改善が漢方薬の効果であるかどうか。
→ 薬の効果を見ているというよりは、治療行為そのものを評価するシステムである。
- ・ 自覚症状を定量化する意義は？
→ 診断の指標になる。今後の課題として、定量化項目を検討することが重要。

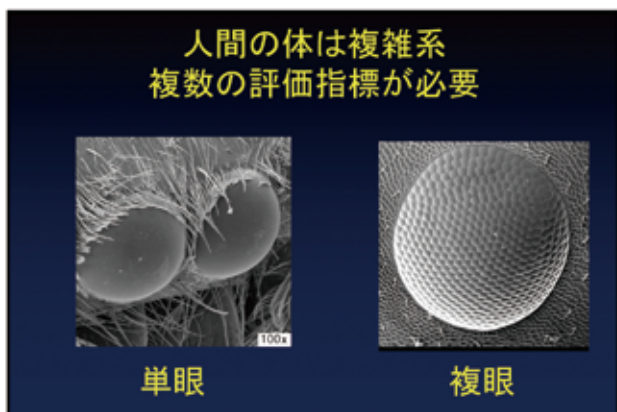
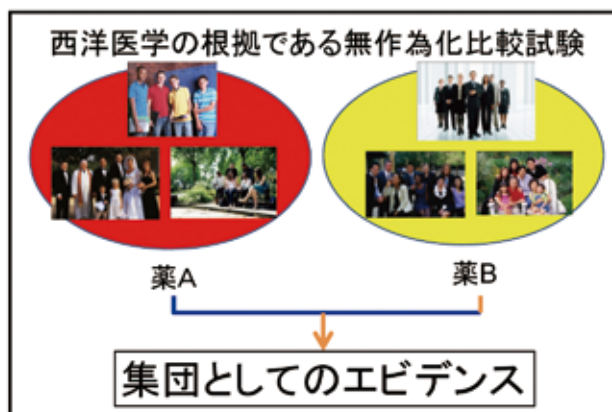
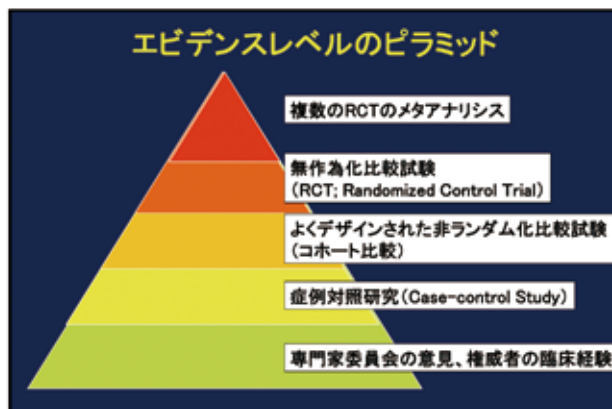
資料1-3

経時的に健康状態を捉える重要性 ー漢方医の視点からー

JST研究開発戦略センター
「健康持続のためのリスクマネジメント基盤構築に向けた
ワークショップ」2010.12.22

渡辺賢治
慶應義塾大学医学部漢方医学センター

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/kampo/>



こうした問題をどのように解決するか？

答えは優れた情報技術

暗黙知を可視化

匠の技を後世に残す

漢方・鍼灸治療の新たな臨床研究の手法の創出

[illegible]

漢方問診システム
テスト一後編

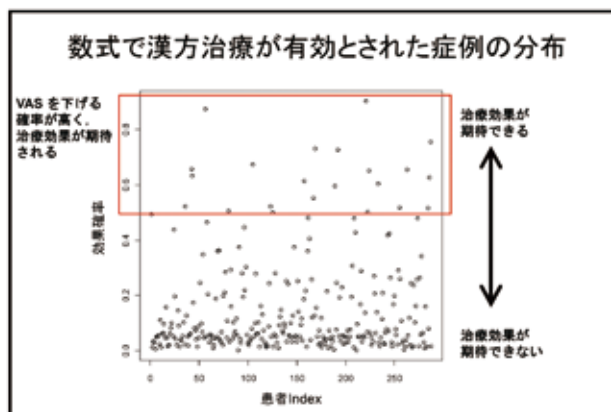
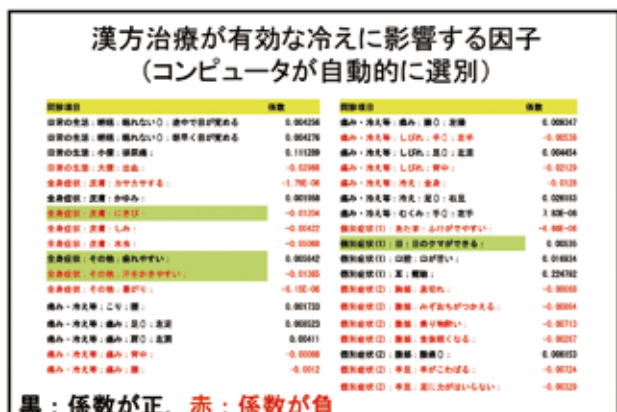
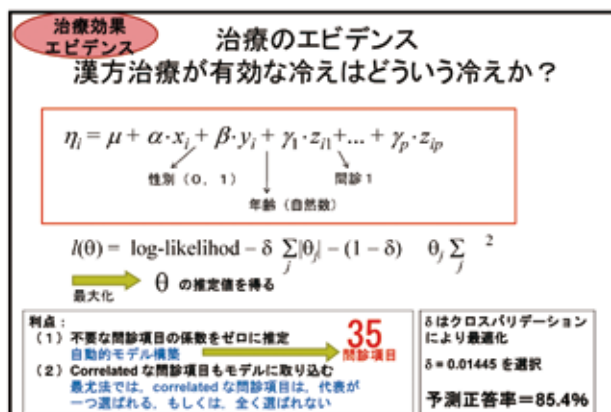
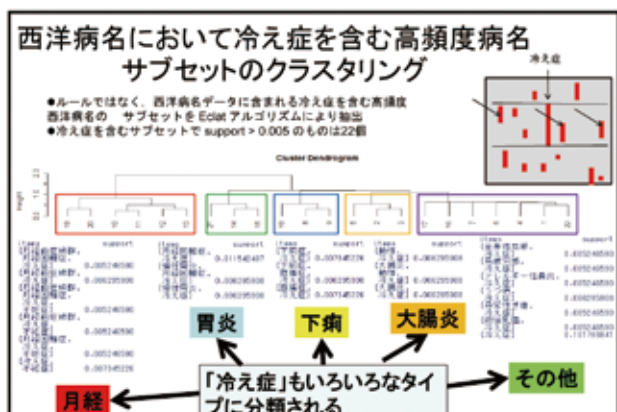
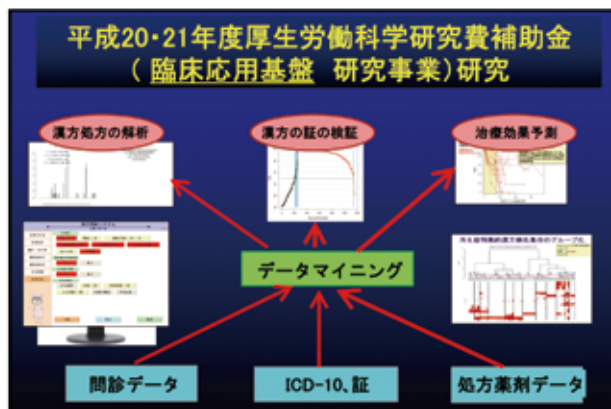
Legend:

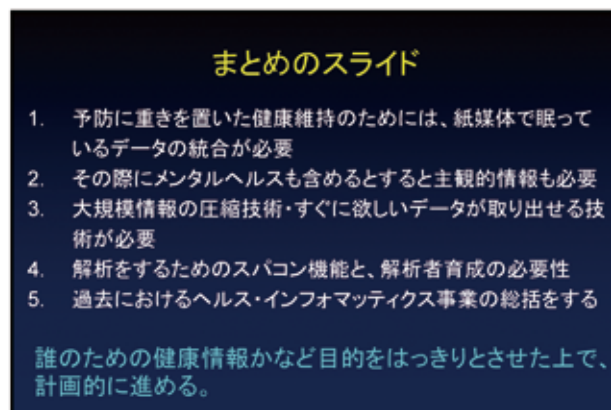
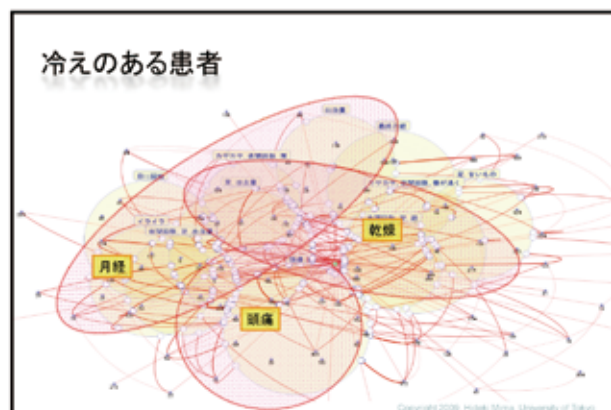
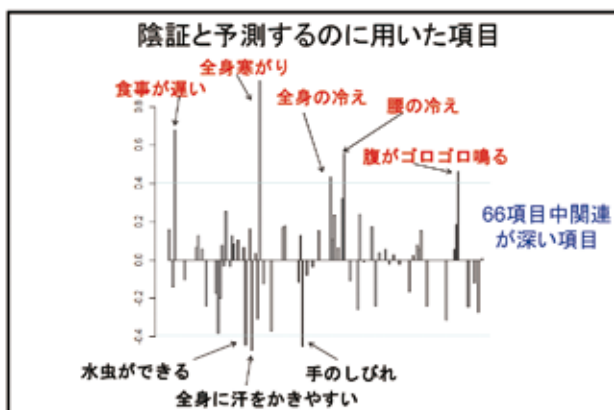
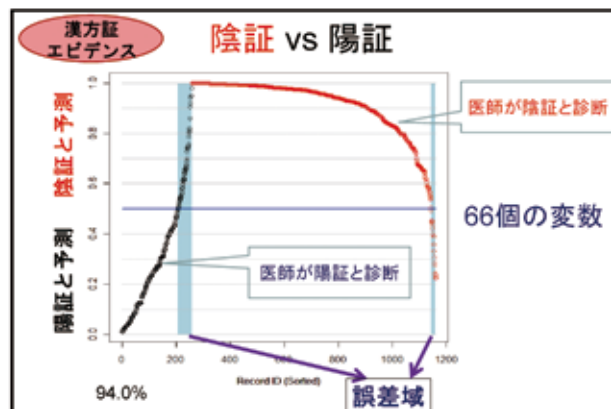
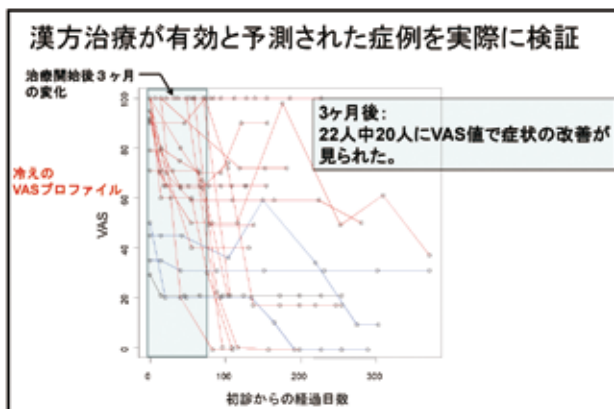
- 問1 (blue)
- 問2 (green)
- 問3 (red)
- 問4 (orange)
- 問5 (purple)
- 問6 (brown)
- 問7 (pink)
- 問8 (grey)
- 問9 (light blue)
- 問10 (dark blue)
- 問11 (light green)
- 問12 (dark green)
- 問13 (light purple)
- 問14 (dark purple)
- 問15 (light brown)
- 問16 (dark brown)
- 問17 (light pink)
- 問18 (dark pink)
- 問19 (light grey)
- 問20 (dark grey)

Approximate data points (Correct Answers):

問	2009/5/1	2010/5/1	2011/5/1	2012/5/1	2013/5/1	2014/5/1
問1	100	85	75	70	65	60
問2	85	75	70	65	60	55
問3	75	65	60	55	50	45
問4	65	55	50	45	40	35
問5	55	45	40	35	30	25
問6	45	35	30	25	20	15
問7	35	25	20	15	10	5
問8	25	15	10	5	0	0
問9	15	5	0	0	0	0
問10	5	0	0	0	0	0
問11	0	0	0	0	0	0
問12	0	0	0	0	0	0
問13	0	0	0	0	0	0
問14	0	0	0	0	0	0
問15	0	0	0	0	0	0
問16	0	0	0	0	0	0
問17	0	0	0	0	0	0
問18	0	0	0	0	0	0
問19	0	0	0	0	0	0
問20	0	0	0	0	0	0







セッション2：経時的变化を把握する基盤実例

ファシリテーター：川口 哲（研究開発戦略センター フェロー）

（セッションの目的）

本セッションでは、健康リスクを経時的に把握する基盤の必要性について、実例をもとにしながら現状における認識を共有し、その上で今後必要な具体的方策に向けた議論につなげることを目的としている。多岐に亘る人材、専門性、ネットワークを構築するためには、何が足りないのか、海外動向（英国）の事例も含め、大規模コホートの実務に積極的に携わる各先生にお話戴き、ファンディングも含めた基盤構築の視座の確認を試みた。

「コホートのデザインー英国の実例からー」

西田淳志 東京都精神医学総合研究所統合失調症研究チーム

2010年12月に現場視察及び関係者からヒアリングを行ったものを基に、英国におけるコホート研究の実例を紹介し、我が国における課題についてまとめたい。世界初の国家的出生コホートである1946 Birth British Cohort (NSHD) を持つMedical Research Council (MRC)、及び、MRCからの委託研究を行なうブリストル大学と王立ロンドン大学を訪問した。

英国全体の概要として、コホートに対する国民の理解が高いだけでなく、コホートの価値を高めるために、理想的なコホートの設計と地道な取り組みを行なっていることが分かった。特に、ライフコース縦断的な長期のフォローアップが重要であり、そのためには脱落率を最小限にとどめる丁寧なメンテナンスとマネジメントが必要である。また、医学・社会科学等の融合など領域横断的な体制を構築して成果の利用可能性の幅を広げていくことや、一方で、独自の特徴を持つ拠点の計画も重要である。さらに、家庭訪問型やクリニック拠点型を上手くバランスさせ、バイオマーカーをインテンシブに収集していくことも重要である。これらの条件を最大限満たすよう、量より質を重視した適切なサンプル・サイズ等を選択すること、及び、そのための研究実施体制の構築が必要となる。

英国では、コホート研究が、公共性の高い研究事業であると認識され、国家的な共有資産として省庁横断的に活用されている。また、恒常的に必要な研究事業として時代ごとの積み重ねが重要視され、政策立案に際しての基礎的資料としても活用されている。さらに、研究者のデータに対するアクセスがオープンである。また、個別のコホートが分散的に行なわれているのではなく国家がトータルな管理をすることにより、効率的運営がされているといえる。

我が国における課題として、コホートの重要性についての啓発活動が必要であり、コホートを運営する体制への行政的支援、国家的に蓄積・共有する仕組みづくり、人材育成が必要である。

【質疑応答】

- 英国では、追跡率の高さをコホート研究の評価軸としているということであるが、日本においてもそのような客観的な基準を設けることができるのか。
→ 英国においても、まずは、MRCに対して研究の重要性を訴えられることが大事であり、そのうえで、追跡率により評価されている。日本でも久山町の例など、追跡率を高めるために英国のケースに近いことをやっているが、日本ではメンテナンスに対して資金を出していない。英国では、メンテナンスとして、バースデー・カードの配布、コーヒーショップ、地域づくりの一環として村祭りに参加するなどの工夫を行っている。
- メンテナンスをどこまでやれるかは、コホートのサイズにより決まる。量より質というのには賛成するが、量も必要である。どのサイズのコホートを想定しているのか。

- きめ細かいメンテナンスを行なうためには、サンプル・サイズについて、1万人～1万5千人が上限ではないかという意見が多かった。しかし、より詳しいことを調査するためには2000人程度ではないか。
- 省庁横断型は必要だが、国からのお金だけですべてできるという時代ではない。英国では産業界等からの資金はあるのか。
 - 主たる資金源はMRCであるが、地域企業の協賛など、民間も含めて資金を得ている。研究者が参加したい場合は、各自でグラントをとる必要がある。
- 英国との制度的違いとして英国ではGP（かかりつけ医）制度があるが、GPへの教育、あるいは報酬はあるのか？また、医学生に対しての教育はあるのか。
 - コホート研究においては、GPよりも、保健師に協力を得ていることが多かったが、これからは、調査員が保健師である必要はないという話もあった。調査員へのトレーニングは非常に必要である。医学教育における取扱に関しては聞けていない。また、人材については、メンテナンスに関して、アルバイトではなく、プロフェッショナルが関わらないと実現しない。欧米においては、そういった人材の労働市場が存在している。英国では、コホート研究が成功するかどうかは、マネージできる人が獲得できるかにかかっていると言われ、それら人材の獲得競争になっている。研究者がいかに研究に専念できる環境を作り上げることができるかが課題である。

資料2-1

「健康持続のためのリスクマネジメント基盤構築に向けたワークショップ」

コホートのデザイン —英国の実例から—

東京都精神医学総合研究所
統合失調症研究チーム
西田淳志

(自己紹介)

精神疾患の予防に向けた病前因子の研究

- 統合失調症遺伝的ハイリスク児群の長期追跡研究 (25年) Tokyo Schizophrenia High-Risk Study (Nishida 2009)
- ⇒ 得られた知見の一般人口への汎用に限界
- 思春期一般人口標本(3万人)を対象とした横断的なメンタルヘルス疫学調査(Nishida 2010)
- ⇒ 追跡による経時的調査の必要性

**一般人口をライフステージ縦断的に追跡し、
リスク・保護因子を同定する研究の必要性**

英国コホート現地調査

- 2010年12月
- 調査対象機関

Medical Research Council
University of Bristol
King's College of London



MRC 1946 British Birth Cohort (NSHD)

- 英国初(世界初)国家的出生コホート
- 【研究当初の目的】

1. 第二次大戦後の健康状態の把握
 2. 出生人口低下要因の解明
 3. NHSの効率的医療政策の立案
- 【コホートサンプル】

1946年3月のある1週間に英国全土で出生した全新生児から約6000名をランダムサンプリング

- 【開始時の研究実施主体】

MRC(Medical Research Council)

- 【開始時の研究資金提供主体】

保健省

- 【研究継続期間、追跡率】

60年(以上)、75%以上



(左)初代研究ディレクター James Douglas

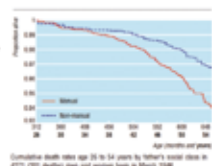


Year	Age	Respondent	Contact	% Target
1946-51	0-4	Infant	4000	80
1951-55	5-15	Infant & Study Member	4207	84
1956-60	16-20	Study Member	3508	70
1961-65	21-25	Study Member	3103	62
1966-70	26-30	Study Member	3003	60
1971-75	31-35	Woman	2772	55-58
1976-80	36-40	Study Member	2600	52

脱落率が極めて低い長期コホート
(右端)毎年贈られる手書きの誕生カード

MRC 1946 British Birth Cohort (NSHD) 実施体制と現在に至るまでの経過概要

- 当初は、Cross-sectional Studyとして開始(保健省主管)
- 研究グラントは5年更新制(追跡率の評価)
- 主たるグラントは政府からMRCへ
- 各調査時に関係省庁から追加的なグラント
- Health Workerの家庭訪問スタイルが主
- 問題所見については専属GPがフィードバック
- 年に最低1回のコンタクト(調査のない年も)
- 53歳時の調査でコホートの2/3から遺伝子サンプリング、MRCで管理・保存
- 60歳～画像、エコー等詳細な検査データ、認知機能所見等の収集を開始(クリニック拠点スタイルへ)「老化の早い・遅いグループの若年期データの比較」等
- データは、国内研究者に対し最大限オープン
- 年間論文数 86本(例2007～2008)



BMJ, 2002

英国MRCの生涯コホート戦略

- 1946年の(初)ナショナル出生コホート開始後、12年に1度のペースで新たなナショナル出生コホートを立ち上げている
- 例 1) 1958 National Birth Cohort
約13,000名の新生児コホート
Social Scienceの比重が大
- 例 2) 1970 National Birth Cohort
約15,000名の胎生期コホート
- 例 3) 2011～ あらなNational Birth Cohort
約10,000～15,000名の胎生期コホート
- 基本的な考え方) 時代により環境や生活習慣が変化する、恒常的なコホートデータが必要
- 1970年代～90年代にかけては、特徴あるコホート研究を外研機関に委託
- 例 3) Bristol大学 ALSPAC Cohort Study
- 例 4) 王立ロンドン大学 E-RISK Study

Childhood mental health and life chances in post-war Britain
Insights from three national birth cohort studies

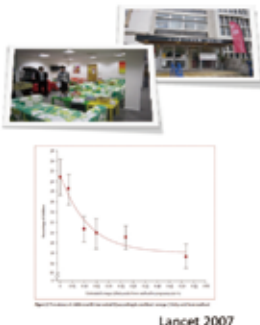


1946年、1958年、1970年のナショナル出生コホートのデータをもとに政策課題等を提案



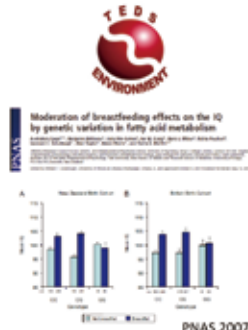
Bristol 大学 ASPAC Cohort Study

- ・ ブリストル大学主管
- ・ 地域密着型・領域複合型・クリニック拠点型(包括的なバイオマーカーの収集)
- ・ 【研究の初期】
 - ◇ ブリストル大学医学部小児科が中心となって開始した胎生期コホート
 - ◇ その後、コホートの特徴(上記)を活かし、発展、優れた運営・広報戦略
- ・ 【コホートサンプル】
 - 1990年代半ばから開始(ブリストル地区の新生児とその保護者約13,000組が対象)
- ・ 【開始時の研究資金提供主体】
 - MRC、その他の多種多様なグラント
 - MRCのグラントは5年更新(追跡率の評価)
- ・ 【研究継続期間、追跡率】
 - 17年(以上)、60%以上



王立ロンドン大学精神医学研究所 大規模双生児思春期コホート E-RISK Study

- ・ 王立ロンドン大学精神医学研究所
- ・ 地域密着型・思春期重点型・双生児サンプル・家庭訪問型
- ・ 【コホートサンプル】
 - ◇ ロンドン近郊にて出生した双生児ペア約1000組を5歳時から追跡、専門調査員による保護者(母親)に対する丁寧な相談
- ・ 【遺伝子サンプリング】
 - 複数回の遺伝子サンプリング
 - 膨大な心理的、環境的アセスメント
- ・ 【ニュージーランドにおける先行研究を踏まえた洗練された方法論】
- ・ 【開始時の研究資金提供主体】
 - MRC、その他の多種多様なグラント
 - MRCのグラントは5年更新(追跡率の評価)
- ・ 【研究継続期間、追跡率】
 - 17年(以上)、80%以上



コホートの価値を高めるために

- ・ ライフコース縦断的な長期のフォローアップ
- ・ 脱落率を最小限にとどめる丁寧なメンテナンスとマネジメント
- ・ 利用可能性の幅が広い領域横断的な体制(医学・社会科学等の融合)
- ・ インテンシブなバイオマーカーの収集(家庭訪問型、クリニック拠点型とのバランス)
- ・ 独自の特徴を持つ

◎ 上記条件を最大限満たせる適切なサンプルサイズ等の選択(量より質)、研究実施体制の構築

コホート研究についての基本的考え方(英国)

- ・ 公共性の高い研究事業
- ・ 国家的な共有資産(省庁横断的)
- ・ 恒常的に必要な研究事業(時代ごとに設定)
- ・ 政策立案に際しての基礎的資料としても活用
- ・ Openness
- ・ 効率的

- ◎ 「必要なもの」、「あるべきもの」としての認識
- ◎ 国家的な基盤整備、研究支援体制構築が不可欠

今後の我が国における課題

- ・ コホート研究の重要性・必要性についての啓発
- ・ 現在、行われているコホート研究の価値をさらに高めるための支援、体制整備
- ・ 各ライフステージ深掘するコホート研究の経験
- ・ コホート研究の経験を国家的に蓄積し、共有する仕組みづくり
- ・ 国内外の経験をいかしたライフステージ縦断的長期コホートの準備(例:調査指標等の検討・試行)企画・実施
- ・ コホート研究に関わる人材の国家的育成

「健康リスク因子探索に向けた事前整備の留意点 - エコチル調査の現場から -」**新田裕史（独）国立環境研究所環境健康研究領域**

1月よりいわゆる、エコチルプロジェクトがスタートするが、13年間のコホートスタディーという位置付けである。環境研がコアセンターとして機能し、全国15カ所のユニットセンターと連携し、子供の健康に与える影響要因を継続的に観察する。化学物質曝露をみることを主眼としているが、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因も解析していく予定である。遺伝子サンプルも入手する設計だが、現時点ではターゲット遺伝子等は決定していない。予算の単年度主義は、このようなプロジェクト推進上の課題であり、複数年での施行を今後試みていく。継続的な雇用も困難な状況といえるが、今後対応を考えていく必要がある。米国では、コホート研究の実施に民間企業がサポートするシステムとなっているが、わが国にはそのような企業が今のところ無い。その他課題は多岐に亘るが、本調査は、十数年にわたる長期の大規模疫学調査であり、上記課題もクリアしながら対象者の継続的な参加、実施体制、倫理、セキュリティ、人材の確保、生体試料の長期保存、精度管理など、種々の困難な問題を包括的に考慮し、調査を実施していくことになる。本調査を研究プラットフォームとして、独創的なアイディアに基づく更なる調査研究の拡大により、ライフサイエンスの様々な領域の進展に寄与することが期待される。

【質疑応答】

- データの匿名化はどのように行われるか。
→ データシステムに入力した際に匿名化されるように設計している。対照表はコアセンターが一括で持つ。

国立環境研究所 新田裕史

概要

- ・エコチル調査の紹介
- ・エコチル調査の課題からみた疫学研究の実施基盤整備

■ エコチル調査に至るまで■

- | | | |
|-----|--|--|
| H15 | ・小児等の環境保健に関する国際シンポジウム | H9 先進8カ国環境
大臣会合「子どもの
環境保健に関す
るマイアミ宣言」 |
| H18 | ・「小児の環境保健に関する懇談会」提言
一大規模疫学調査を含む調査研究の推進を提言 | |
| H19 | ・小児環境保健疫学調査に関する検討会設置 | |
| H20 | ・子どもと健康と環境に関する全国調査検討会設置
→10の検討班を設置、2年間に80回の会合を開催
・パイロット調査の開始 | |
| H21 | ・エコチル調査基本計画の作成
・エコチル調査開始の予算要求（H22年度）
・事業仕分けにおいて「予算要求通り」
・総合科学技術会議でS判定 | H21 先進8カ国環境
大臣会合（イタリア
・シカゴ）にお
いて、小児疫学
調査等に関する国
際協力に合意 |
| H22 | ・政策コンテストでB評価 | |

3

子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)とは

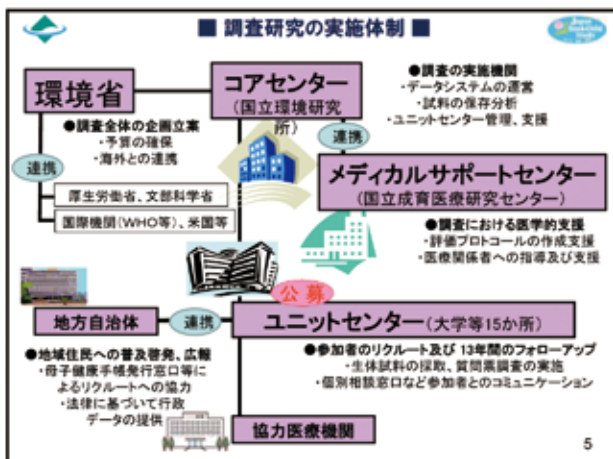
- **調査目的：**子どもの健康に与える環境要因を解明
中心仮説・・・「胎児期から小児期にかけての化学物質曝露が、子どもの健康に大きな影響を与えているのではないか？」
 - **調査方法・規模：**全国で10万組の親子を対象とした出生コホート調査
 - **調査期間：**平成23年1月より3年間で参加者募集。13歳まで追跡調査。
 - **予算：**平成22年度当初予算 約31億円
平成23年度要求・要望額 約51億円
 - **期待される成果**
 - ① 小児の健康に影響を与える環境要因の解明
 - ② 小児の脆弱性を考慮したリスク管理体制の構築
 - ③ 次世代の子どもが健やかに育つ環境の実現
 - ④ ライフサイエンス分野の国際競争力の確保
- 

Japan
Eco & Child
Study

Japan Environment & Children's Study

1

■ 調査研究の実施体制 ■



ユニットセンター



「健康リスクを包括的に捉える基盤の重要性：長浜コホート ～ 地域に根ざした未来型健康づくりの試み」

松田文彦 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター

健康の持続を目指す個の医療実現のためには、遺伝と環境要因は両方重要だが、その両者を見据えた相関解析は実はあまり行われていない。病気の本態は極めて複雑で、患者と健常者の定義が困難な場合も多い。また、病気の発症には、遺伝、環境、生活、地域特性等が関与するが、これらを総合的に扱う解析はまだ始まったばかりである。

京都大学医学研究科では、2005 年から長浜市でゲノムコホート事業を行っており、基礎研究、臨床研究と疫学調査を統合した、新しい予防疫学のモデル構築を目指している。一般健診に含まれない項目を多く取り入れた健康診断、詳細で多岐にわたる環境・生活習慣情報の取得、全ゲノム解析による遺伝因子の探索などを通して、新しい概念に基づく病気の予防・治療法の開発および創薬につなげることを目標とする。さらに最新の研究結果に基づく助言による、市民の健康づくりへの寄与を通して、未来型の健康づくりをめざしている。

2008 年度に開始したベースライン調査から 3 年をへて、2010 年 11 月に、当初目標の一万人の参加者を獲得した。現在、得られた医療情報、環境・生活習慣情報をもとに横断的解析を行っており、またゲノムワイド多型解析を約 2500 検体終了した。2011 年度中に、参加者の半数のゲノム解析を終了する予定である。

今後の計画としては、参加者の追跡をしっかりと行い、疾患コホート解析の充実に測るとともに、生理学的検査値とゲノム多型の関連解析、疾患の指標となる客観的数値からの遺伝因子の探索、網羅的解析によるバイオマーカー探索等を進める。また、国内・国際連携も積極的に推進し、ハワイの日系アメリカ人コホート、アジアのコホート（韓国、中国他）欧米のコホート（UKBiobank、Nutrinet 他）との協業も目指したい。

【質疑応答】

- ・ うつと生活習慣病等との関係等で分かっていることはあるか。
→ 現在、精神科医とも話して項目を検討している段階。

健康リスクを包括的にとらえる
基盤の重要性

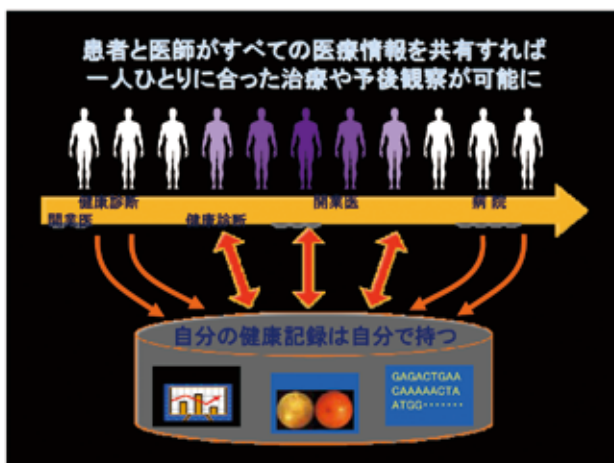
長浜コホート ～ 地域に根ざした未来型
健康づくりの試み

京都大学医学研究科
附属ゲノム医学センター / INSERM U.852
— 松田文彦

「治す」医療から「予防する」医療へ
～ 病気の予防は、21世紀の医療の中心的課題 ～

- ・ 病気を治す医療は、現代医学の発展で目覚ましく向上し、近い将来、多数の病気の完治が期待される
- ・ 生活習慣病は、**患者が多い上病気の期間が長く、病態が多様**なため、個人に応じた医療が必要とされる
 - － 行政的見地からも大きな関心事(医療費削減)
 - － 遺伝的に発病リスクが高くても、生活習慣の改善で発症や進行を抑えることが可能

健康長寿(ウエル・エイジング)社会



ゲノム疫学を行なうために何が必要か

- ・ 多数のDNA検体(最低1000人規模)
- ・ 可能であれば、結果を多人種間で比較 — 結果の信頼度を上げる
- ・ 質の高い表現型と臨床データ
- ・ 集団中で最も際立った表現型をもつ検体 — 大きな母集団が必要
- ・ 隔離された集団や家系 — コホートによる長期間の追跡が理想的
- ・ 統一された客観的診断基準 — 施設数をいらずに増やさない
- ・ 遺伝子タイピングのための迅速で高精度なシステム
- ・ 検体、データを集中管理 — リソースセンターの設置
- ・ 多様な因子を含むデータの解釈を行なう統計学的手法
- ・ 我が国には統計学の伝統がない — 統計遺伝学者の育成が急務

複合遺伝性疾患の遺伝要因を明らかにする
のは簡単ではない

- ・ 病気の本態が極めて複雑で、患者／健常者の定義が困難
- ・ 病気の発症には、遺伝、環境、生活、地域特性等が関与するが、これらを総合的に扱う遺伝解析はまだ始まったばかり
- ・ 多数の变量を扱う、新たな統計遺伝学的手法が必要
- ・ 大集団を経時的に観察する疫学研究とゲノムを融合した研究が世界各国で開始されている

従来の関連解析のみでは疾患の総合的理解は困難

前向きコホートを用いた解析が極めて重要

関連解析とコホート解析

	関連解析	コホート解析
迅速性	比較的短期で遺伝的リスクの同定が可能	長期的な追跡調査が必要
患者数の確保	病院ベースで確保が比較的容易	十分数を得るためには、母集団が大きくなければならない
病態の把握	多くは、来院時の情報のみで、病気の進行の追跡が不可能	健常者、疾患コホートともに、患者ひとりひとりの病態を詳細に把握
臨床情報の質	多施設共同研究の場合、質を保つためにたいへんな努力が必要	同一の基準で質の良い情報が収集可能
環境因子	入手困難	継続的に入手可能

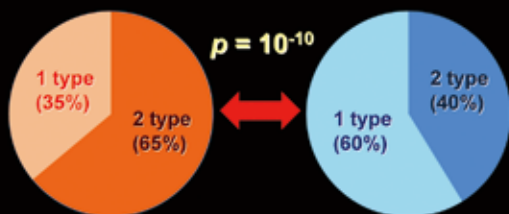
両者は相補的な関係にあり、適切な連携の構築が極めて重要

疾患の関連解析型遺伝解析

表現型でわけた集団間で遺伝子多型頻度の差異を解析

患者 (5,000人)

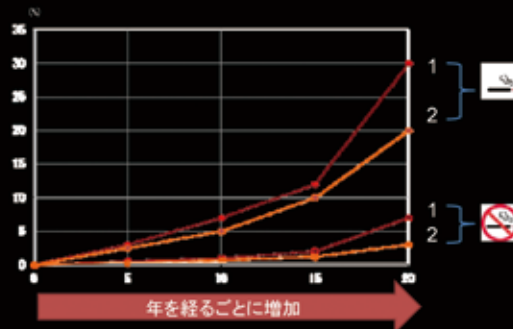
対照群 (5,000人)



2タイプの人、1タイプに比べ病気に罹る率が有意に高い。

疾患のコホート型遺伝解析

遺伝子型でわけた集団間で疾患発症率の差異を解析



滋賀県 長浜市



湖北地域の地方中堅都市

人口 約120,000人

- ・65歳以上老年人口割合は18~20%
- ・住民の移動が少ない
- ・健康推進員・というボランティアが市内各地域で活躍(合併後555人)
- ・食生活推進員、運動推進員、母子保健推進員を兼ねる。県が制度を作り、市が養成。

基幹病院

市立長浜病院 (676床)

長浜赤十字病院 (549床)

長浜市立湖北病院 (153床)

長浜市を中心に20万人以上の診療圏

ながはま0次予防コホート

～ 地域に根ざした未来型健康づくりの試み ～

- ・ 1万人の地域住民の協力による、長期観察をベースとした前向きコホート
- ・ 基礎研究、臨床研究と疫学調査を統合した、新しい予防疫学のモデルを構築
- ・ 一般健診に含まれない魅力ある項目の追加、最新の研究に基づく助言による、市民の健康づくりへの寄与
- ・ 参加者の個人情報を守る「ながはまルール」を策定
- ・ 基幹病院と協力して、ながはまコホート研究による新しい概念に基づく病気の治療法の開発および創薬

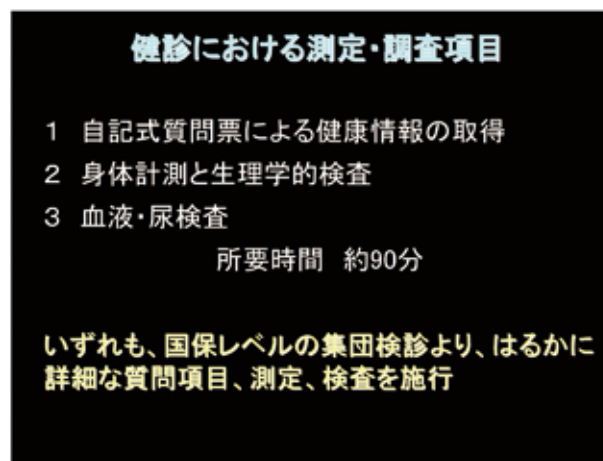
長浜をモデルケースに各地で同様の試みを行い、多施設参加型の新しい疾患研究の標準的手法を確立

ながはまコホートの進捗状況

2005年度	0次予防健康づくり推進事業の覚書 調印(12月)
2006年度	プロジェクトの事業策定開始
2007年度	共同実施の協定書の作成(5月) ながはまルールの策定開始 パイロットスタディー(273人の参加者)
2008年度	ながはまルールの策定終了 一部条例化 事業の本格的な実施 (約1,200人の参加者)
2009年度	事業実施2年目 (約4,500人の参加者) 市民自らによるNPO法人「0次クラブ」の立ち上げ 追跡方法の検討開始
2010年度	事業実施3年目 (11月29日に一万人達成)

ながはま0次コホート事業のロードマップ





自記式質問票による調査

- 事前配布して自宅で記載(一部会場で記入)してもらい、当日は欠損値などの確認を会場スタッフがおこなう。担当者は個人情報保護に関する誓約書を提出。

- 質問票は下記の2部で構成され、全59ページ、項目数742。

パート1 将来の健康リスクに関連する生活習慣・環境などの要因曝露状況(社会経済的因子、既往歴・家族歴含む)
326項目

パート2潜在的な疾患のスクリーニング
416項目

身体計測・生理学検査

身長	特定健診
体重	特定健診
腹囲	特定健診
BMI	特定健診
中心血圧	健康情報学
心電図	健康情報学
眼底検査	糖尿病内科
眼軸長測定	眼科
胸部X線(直接撮影)	呼吸器内科
CAVI	健康情報学
呼吸機能(スパイロ)	呼吸器内科
内臓脂肪	内分泌内科

血液検査

午前中の受診者は朝食を、午後の受診者は昼食をとらず、空腹時採血とする。

予定されている検査項目の測定と、将来新たに検討される検査項目用の保存分を合わせ、全血40mlを静脈採血する。

生化学(血清・血漿保存分 7mlを含む) 全血 29 ml
血算・血液像 EDTA-2K 全血 2 ml
血糖 NaF 全血 2 ml
DNA抽出 EDTA-2Na 全血 7 ml

長期保存の血清・血漿では測定困難な項目を優先して測定。
検査項目は今後の研究状況に応じて、項目は追加、変更される。

血液検査

非特異IgE	呼吸器内科
IgEイネ	呼吸器内科
IgEカビ	呼吸器内科
IgE雑草	呼吸器内科
IgEハウスダスト	呼吸器内科
IgEダニ	呼吸器内科
IgEネコのフケ	呼吸器内科
IgEイヌのフケ	呼吸器内科
IgEトリコフィトン	呼吸器内科
百日咳抗体	呼吸器内科
クラミジアIgG	呼吸器内科
クラミジアIgA	呼吸器内科

血液検査

リウマチ因子	臨床免疫学
抗核抗体	臨床免疫学
抗CCP抗体	臨床免疫学
インスリン	糖尿病内科
IP	整形外科
ALP	整形外科
Ca	整形外科
葉酸	健康情報学
総ホモシステイン	健康情報学
HDLコレステロール	特定健診
中性脂肪	特定健診
LDLコレステロール	特定健診
クレアチニン	特定健診

網羅的ゲノム多型解析の目的

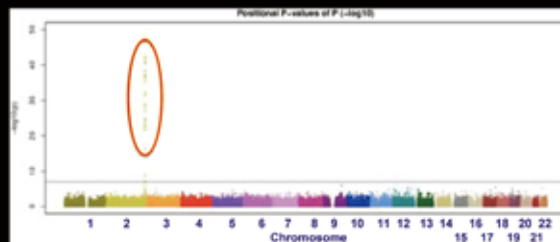
- 我が国の網羅的ゲノム解析に良質の対照群の多型情報を提供
- 関連解析で見いだされた疾患感受性遺伝子の前向き証明
- 種々のバイオマーカー、生理学的検査値などとゲノム多型の量的関連(QTL解析)
- 網羅的プロテオーム、ペプチドーム、メタボロームとゲノム多型の量的関連(QTL解析)

こういった解析を通して、新たな疾患関連遺伝子、バイオマーカーを探索

網羅的遺伝子多型解析のストラテジー

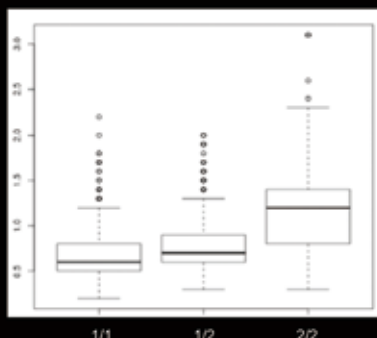
1. 10,000人のDNA検体のうち、半数の5,000検体のゲノムスキャン (Illumina社 HumanHap610K)
2. 種々の量的形質との関連解析
3. 関連が見いだされた遺伝子多型を、残り半数のDNA検体を用いて再現性検証
4. 量的形質の網羅的解析と遺伝子多型の関連解析とカタログ化
5. 候補領域の塩基配列決定による、疾患と真に機能的関連を持つ遺伝子/多型の同定

バイオマーカーと遺伝子多型の量的関連(2) ～ ある分解代謝物 (約1,500検体を解析) ～



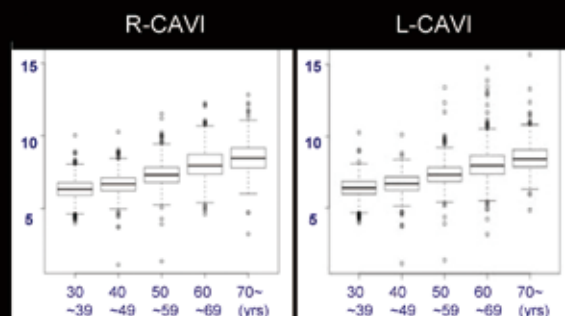
染色体2番の長腕に、健康者において血中の分解代謝物の量と強く関連する遺伝子を同定

バイオマーカーと遺伝子多型の量的関連(2) ～ ある分解代謝物 (約1,500検体を解析) ～



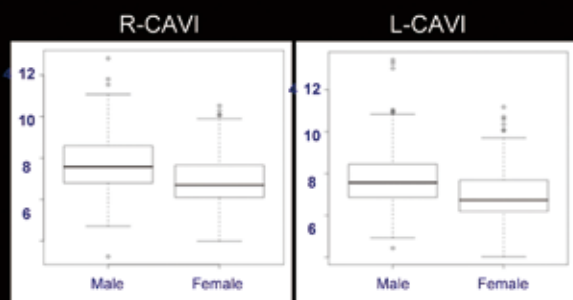
年齢によるCAVIの推移

～ (約5,700検体の測定値を解析) ～



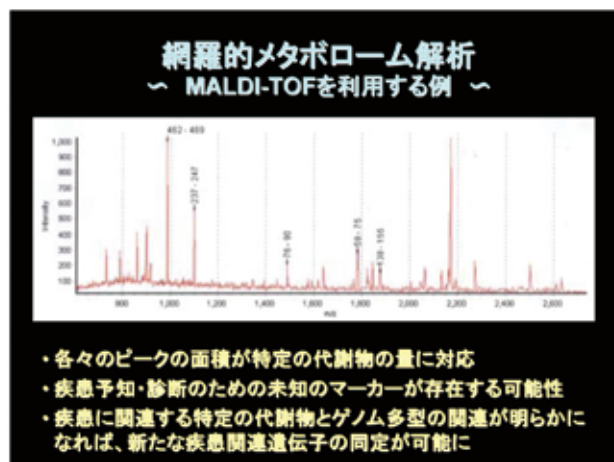
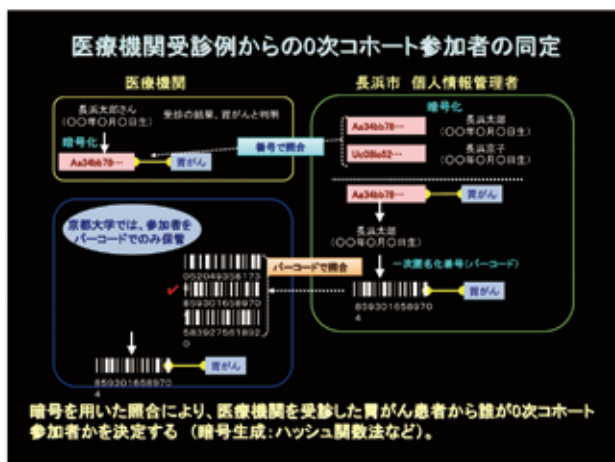
性別によるCAVIの差異

～ (約5,700検体の測定値を解析) ～



長浜コホートをを用いた今後の研究計画

- ・ 参加者の追跡による疾患のコホート解析
認知症(アルツハイマーなど)
- ・ 生理学的検査値とゲノム多型の関連解析
疾患の指標となる客観的数値からの遺伝因子の探索
- ・ 網羅的オミックス解析によるバイオマーカー探索
技術開発をとまなう産官学連携による
- ・ 国内・国際連携
ハワイの日系アメリカ人コホート
アジアのコホート (韓国、中国他)
欧米のコホート (UKBiobank、Nutrinet他)



「わが国における大規模コホート研究の現状と課題」

津金昌一郎（独）国立がん研究センターがん予防・健診研究センター

我が国の大規模コホート研究の現状と課題について発表する。ここで大規模コホートは、数万以上の対象者数を持つものと定義している。日本の大規模コホート研究には、戦後期から始まった第一世代、次に、1980年代半ばからの第二世代がある。最近のものとしては、分子疫学コホート（J-MICC）などが挙げられる。

国立がん研究センターが行なってきたコホート研究には、まず、1965年から17年追跡した計画調査（俗称、平山コホート）（7項目の調査）がある。次に1990年（年間約3千万円規模、6万人対象）開始及び1993年（年間1億円弱規模、合流して14万人対象）開始の多目的コホート研究（JPHC Study）があり、これは5年ごとに3回調査を行ない、血液採取も行ない、がんなどの罹患を調べるコホートである。調査への協力率は90%以上、がん罹患も90%以上カバーできるなど、日本においても地方都市では質の高いコホート研究が実施可能と言える。研究成果として、専門誌への発表等は最近では毎年数十本出るようになっている。例えば各種疾患（がん、循環器疾患、糖尿病等）ごとに要因（たばこ、食品、社会経済的要因等）を組み合わせる関連を解析し、英文論文として公表し、その日本語概要をウェブで公開している。10万人規模を20年近く追跡しているが、そのうちがんになるのは1万人規模で、がんの種類によっては症例が不足し、十分な規模とは言えない。

今後、大規模コホート研究により、さらなる日本人のエビデンスを構築することが重要である。多目的コホート研究を継続（年間1億弱程度）し、がんなどのイベント数を増やしていくこと、また次世代の分子疫学コホート研究（少なくとも年間2～3億円規模）を行ない、これらの情報を統合して、がんの原因究明・有効な予防法の確立のみならず本体解明・新たな治療法の開発を目指したい。その際、これまでのコホート研究は主に戦前世代を対象としているので、戦後生まれの中老年や出来れば若年層をも対象とすべきである。

国内のゲノムコホート研究の現状を見ると、規模が小さく、頻度の高い特定の疾患の研究においては有用であっても、様々な疾患を視野に入れた総合的な研究のためには充分ではないと考える。他のコホートと協力してプーリングするなど、統合して安定したデータ基盤が必要であり、国内では30万規模、アジア連合として100万規模の統合解析に参加している。我が国は、第二世代コホートまでは先行しているが、ゲノムコホートは韓国などと比べて大変遅れている。

コホート研究において重要なのは追跡調査であり、疾患を精度良く把握する必要がある。例えば、これをアンケートなどによる自己申告に依存すると、感度や陽性反応的中度などの妥当性が低いことが明らかになっており、データの信頼性の問題に関わるため注意が必要である。また、都市は調査協力率、フォローアップの精度の面で問題がある。また情報公開、研究方法や成果を国民に伝えることも重要である。その前提にはピアレビューによる質の高い論文が必要である。

最後に、次世代コホート研究に必要な条件をまとめる。コホート研究の目的は、個別の疾病予防に偏らず、健康維持・増進という視点が必要である。そのためのデザインとして、偏りの少ない大規模集団（10～100万）の長期追跡（20年以上）が必要となる。曝露評価を行なうためには、生体試料（血液、尿）、健診情報（精度管理）、そして妥当性が担保されたアンケート調査を行なうなど、様々な情報が必要である。ゲノム情報はバイオマーカーの一つであり、単独での影響は小さいし、環境要因と組み合わせることにより、はじめて疾病の予防につながる意味を持つ。また、数年毎の繰り返し調査により、変化に対応した安定した情報が必要となる。

追跡を可能とするためには、がん・循環器疾患など重要疾病の登録体制が必須である。国としての登録体制が整備されていない現状では、地域特性を活かしたポピュレーション・ベースにならざるを得ない。国民背番号制が導入され、これが医療情報とリンクされれば、一つの解決策となる。

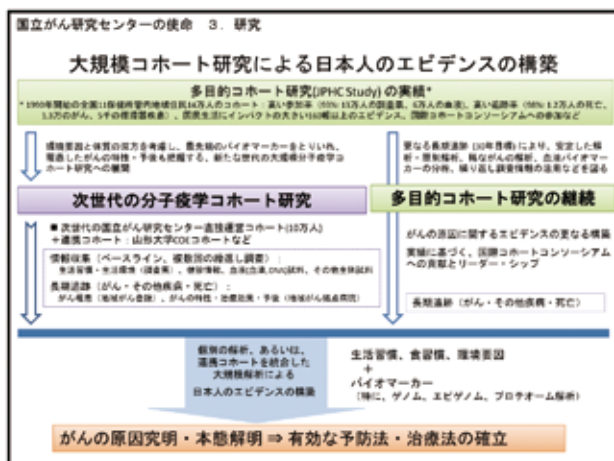
研究体制としては、十分かつ柔軟な資金による安定した長期の研究支援体制が必要である。また、研究者のみならず、生物統計家・情報管理者・プロジェクトマネージャー・コーディネーター・広報などにおいてプロフェッショナルな人材が必要である。その他、研究参加者・参加地域がインセンティブを持って取り組めること、また、国民への情報公開が必要となる。

【質疑応答】

- ・ アジアコホート連合は誰がやろうとしているか。
→ 不本意ながらアメリカが引っ張っている。共通プロトコールによる100万人規模のコホートを新規に立ち上げようとしたが、資金面などから難しく、現状は、既存のコホートのプール解析がメインになっている。戦略的に質問票を作る必要があり、その質問票に関しては **validation study** による担保が必須である。これまでの日本のコホートの多くがやってきた、経験や意見などに基づいて作れる質問票は世界標準ではない。
- ・ 質問表については、紙ベースのものを電子媒体、ウェブベースでやるべきか。
→ ウェブベースでやれば良いが、紙ベースと併用するのであれば、その違いがないか等も **validation** すべきである。

専門誌への発表状況 (2010/10時点)												
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010*	合計
死亡	1	1	2					1	1	1	2	10
がん				4	2	7	7	8	11	20	10	85
循環器					2			3	1	6	5	19
がん+循環器										1	1	3
糖尿病	1			1						2	2	12
その他						1	1	1	1	1	4	11
統合解析										2	1	4
小計	1	1	1	6	3	9	9	13	14	33	25	144
(血液を利用した研究)								(2)	(2)	(6)	(6)	(22)
疫学研究				6	2	3		1	1	1	2	17
(J-E Study)				9		14						23
小計	15	2	17	1	1			1	2	1		40
合計	1	1	16	8	20	9	10	14	14	34	27	184

JPHC Study -解析可能症例数 (2007年罹患まで) -												
	解析可能	解析可能	解析可能	解析可能	解析可能	解析可能	解析可能	解析可能	解析可能	解析可能	解析可能	解析可能
総数	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000
がん	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200
循環器	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200
糖尿病	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200
その他	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200
合計	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000

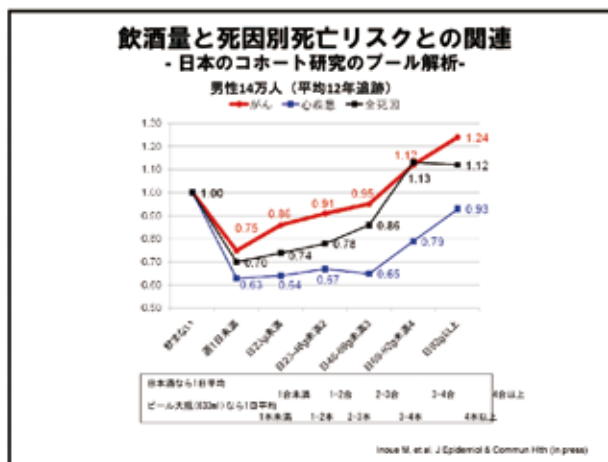


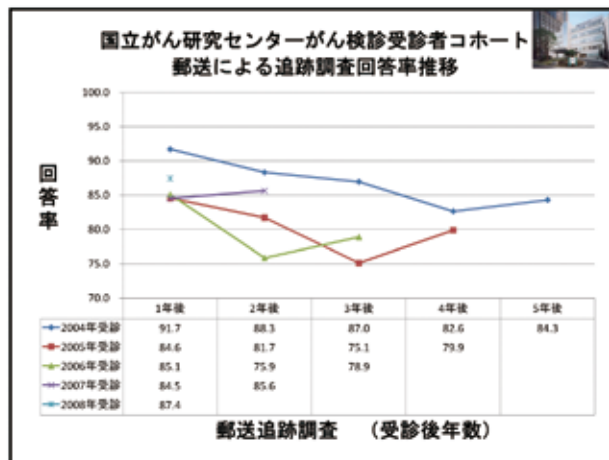
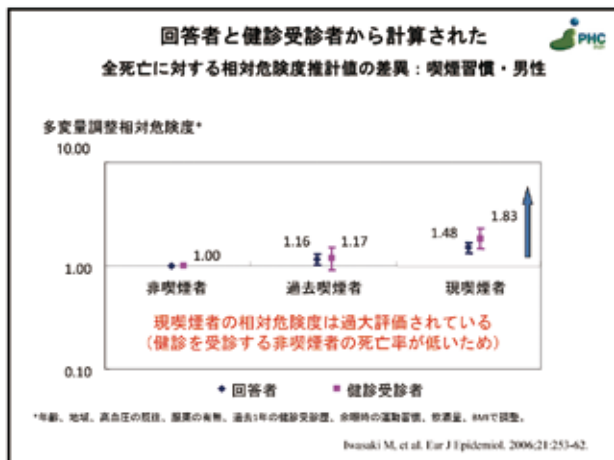
国内ゲノムコホート研究の現状

- 規模：10万人規模が1つ (J-MICC)。1万人規模が複数
- 対象：多くは、特定健診受診者
- ベースライン調査：IC取得に多大な労力
- 追跡：多くは、郵送・再受診などによる本人回答

国内統合解析に参加している7コホート研究 (すべて住民ベース、現行、死因追跡情報あり)						
コホート名	地域	対象者数	年齢	開始年	参加率	全死因死亡数
JPHC-1 (多目的コホート)	全国5保健所管内地域	61,595	40-59	1990	82%	3,586
JPHC-2 (多目的コホート)	全国6保健所管内地域	78,825	40-59	1993	80%	4,754
JACC Study (文科学コホート)	全国45地域	110,792	40-79	1988	83%	17,926
宮城県	県内14町村	47,605	40-64	1990	92%	3,138
大崎国保	大崎保健所管内14市町村	52,029	40-79	1994	95%	5,690
高山	高山市	31,552	≥35	1992	85%	1,784
三河島一愛知	千種区、大山市	33,529	≥40	1965	90%	4,382

解析の対象となった合計数：対象者数353,395人、平均追跡年数12.4年、全死亡数35801人





疾病の自己申告の妥当性

疾病		感度 (%)		陽性的中率 (%)
		2000-04年	1995年	2000-04年
がん	全部位	53	36	60
	胃	62	41	52
	大腸	38	14	47
	肺	57	26	46
	肝	34	8	31
	乳	82	81	58
	子宮	59	42	22
循環器疾患	脳卒中	73		57
	心筋梗塞	82		43
	心筋梗塞 (狭心症含む)	89		18
糖尿病		46		94

Source: M, et al. (unpublished data); Yoshinaga A, et al. J Clin Epidemiol. 2001;54:741-6.
Yamaguchi N, et al. J Clin Epidemiol. 2009;62:667-72.
Takahashi Y, et al. Diabetes Care. 2009;32:809-6.

アンケートによる疾病の把握は、もれが多い (がん、糖尿病) のみならず、
信頼性が低い (がん、循環器疾患)

次世代のコホート研究に必要な要件

【目的】健康維持という視点。個別疾病予防に偏らない。

【デザイン】偏りの少ない大規模集団 (10～100万) の長期追跡 (20年以上)。

【曝露評価】アンケート調査 (妥当性の担保)、生体試料 (血液、尿)、健診情報 (精度管理) など、様々な情報が必要。ゲノム情報はバイオマーカーの一つ (単独での影響は小さい)。数年毎の繰り返し調査による変化に対応した安定した情報。

【追跡】がん・循環器疾患など重要疾病の登録体制。現状では、地域特性を活かしたポピュレーション・ベースにならざるを得ない。国民番号による医療情報とのリンクが、一つの解決策。

【研究体制】十分・柔軟な資金による安定した長期の研究支援体制。プロフェッショナルな人材 (研究者・生物統計家・情報管理者・プロジェクトマネージャー・コーディネーター・広報など)。

【その他】研究参加者・参加地域へのインセンティブ。国民への情報公開。

セッション3：総合討論

ファシリテーター：高野 守（研究開発戦略センター フェロー）

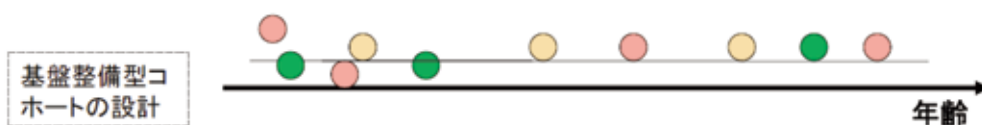
（セッションの目的）

本セッションでは、健康リスク因子の経時的変化と相関を統合制御する研究基盤の開発にむけ、セッション1、2で有識者から提示された視点を盛り込み、ライフサイエンス研究を健康な生活に結ぶために必要な方策、そのために必要なファンディング支援対象の研究課題を絞り込む議論を試みた。セッションでは、まずCRDSから研究開発の大まかな方向性について提示を行ない、その後、有識者との議論を行なった。

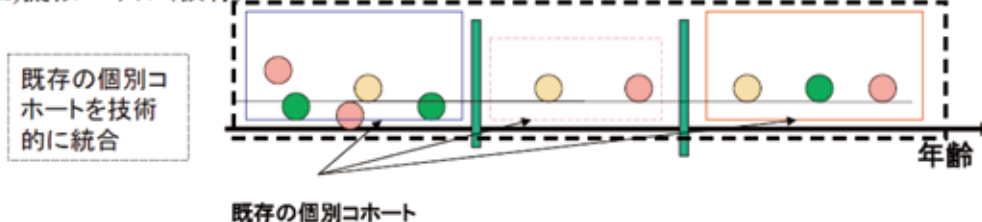
（研究開発の大まかな方向性に関するCRDSからの提案）

想定される研究開発の方向性として以下のとおり、3案を提案した。

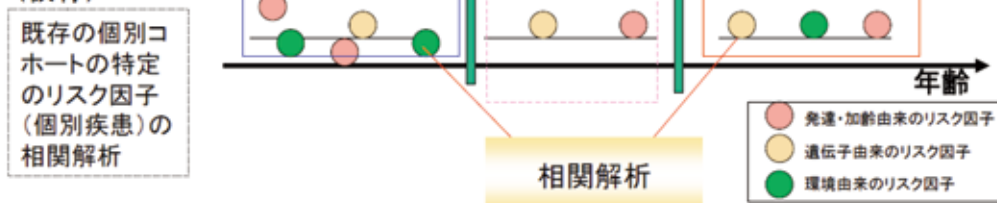
（I）完全パネル（仮称）



（II）擬似パネル（仮称）



（III）相関解析パネル（仮称）



それぞれについて、具体的アウトプットを

- （1）リスク因子の経時統合モニタリングの具体的研究課題案の抽出と必要なテクノロジーの整理
- （2）推進上の課題とりまとめと設定した。

	内容	利点	時間軸	資金	制度担い手	主要関連学問領域 (運用・マネジメントは除く)	技術的課題	運用課題
(I)完全パネル (仮称)	基盤整備型背出生コホートの設計・運用	多目的利用・資産としてのコホート	長期	大	ALL Japan 体制による運営管理	疫学・バイオインフォマティクス・数理統計学・臨床医学・生物学・倫理学・法学等	デザイン設計	持続的運用体制・人材
(II)擬似パネル (仮称)	既存の個別コホートを技術的に統合	既存資産の有効活用	中期	中	ALL Japan 体制による運営管理と既存競争的資金研究プログラムの融合型	数理統計学・臨床医学・疫学・生物学・バイオインフォマティクス・統計学等	統合数理モデル・統合に向けたデザイン設計	コホート間の項目調整、分析手法開発、運用上の課題のクリア
(III)相関分析パネル (仮称)	既存の個別コホートの特定のリスク因子(個別疾患)の相関分析	既存資産の有効活用	短期	小	既存の競争的資金研究プログラム等	臨床医学・疫学・バイオインフォマティクス・数理統計学等	対象の絞込み、統合数理モデル・デザイン	コホート間の運用上の課題のクリア

(議論を通じて抽出された推進上のポイント)

コホートに関する提案

- ・ コホートは年齢軸と規模が最も重要と考える。
- ・ ホルモンと老化の相関から明らかなように、疾病の予防の制御にはリスク因子の早期および経時把握が重要である。
- ・ 我が国でも多くのコホートプロジェクトが進行中だが、いずれのコホートも思春期が十分サポートされていない。ポストエコチルの基盤という観点でも、早期にこの期間のコホートがサポートされることを期待する。
- ・ リスク因子を経時的にトレースすることは重要だが、この因子として社会科学の視点を取り入れるべきである。
- ・ 我が国にはコホート全体をマネジメントする仕組みがない。どこかの機関がイニシアチブをとって全体を統合する必要がある。

今回仮説として示した、3つのパネル案(図1)に関する提案

- ・ 3つのパネルのうち、疑似パネル(II)は困難であると思われる。ポイントはバリデーション精度の向上。またバイオマーカーは比較的統合しやすいので、血清の保存を必須にしておくといよい。
- ・ 疑似パネル(II)的なアプローチを統計数学的なアプローチで技術的に繋ぐことは可能。ポイントは、共通項目をいずれのコホートにおいてもプロトコールに組み込んでおくことである。
- ・ 国民背番号制が制定されれば疑似パネル(II)は可能になる。
- ・ 統合データベースプロジェクトでは、相関解析(III)を軸に展開していく予定である。
- ・ コホート研究の目的により、IをやるのかIIIをやるのかが決まる。我が国がいずれを推進するにしても社会科学的な視点は重要である。

その他

- 経済学者はコホートの成果を単に健康や医療のためだけに利用しようとは考えていない。教育や経済政策など多様な活用方法があることを認識し、これまで以上に社会科学者との融合を行うべきである。
- バイオマーカーをトレースする場合は年齢軸が重要となる。ある学会がコレステロールの基準値を出したが、高齢者の基準を若年者に適応しても意味がないのは自明である。

第4章 まとめ（ワークショップの成果と今後の方向性）

一般に、健康の破綻は身体の発達・加齢と共に疾患等を介して誘発される。発達・加齢の段階に応じて異なる遺伝子の異常や、様々な環境因子、すなわち、「身体の発達・加齢」、「遺伝子」、「環境」の3つの相関を解析し、原因となるリスク因子の同定及びその制御技術の開発を行っていくことが健康の破綻を未然に防ぎ、健康寿命を延伸させるためには肝要となる。

健康な日常生活を営む上では、日々、影響を受ける「環境因子」、ゲノムとして保持する「個人の遺伝子」、および出生後に変化する分子レベルから個体、メンタル面までを考慮した「疾患に至る体内の状態」が、密接に相関している。それらの情報を定量的かつ経時的に解析することで、個人の疾患リスク因子を事前に把握することが重要との認識が、今回のワークショップにても確認された（図 4.1 イメージ図）。



図 4.1 イメージ図 健康リスク因子を統合的に解析するためには、環境、疾患、遺伝子の相互作用に着目する必要がある、その相互作用の理解を可能にするための基盤構築が重要になる。

このような観点から、現在、各国で、上記3つの情報収集や解析を目的とした様々なコホート研究が実施されている（図 4.2 はそのうち国内のものを図示）。

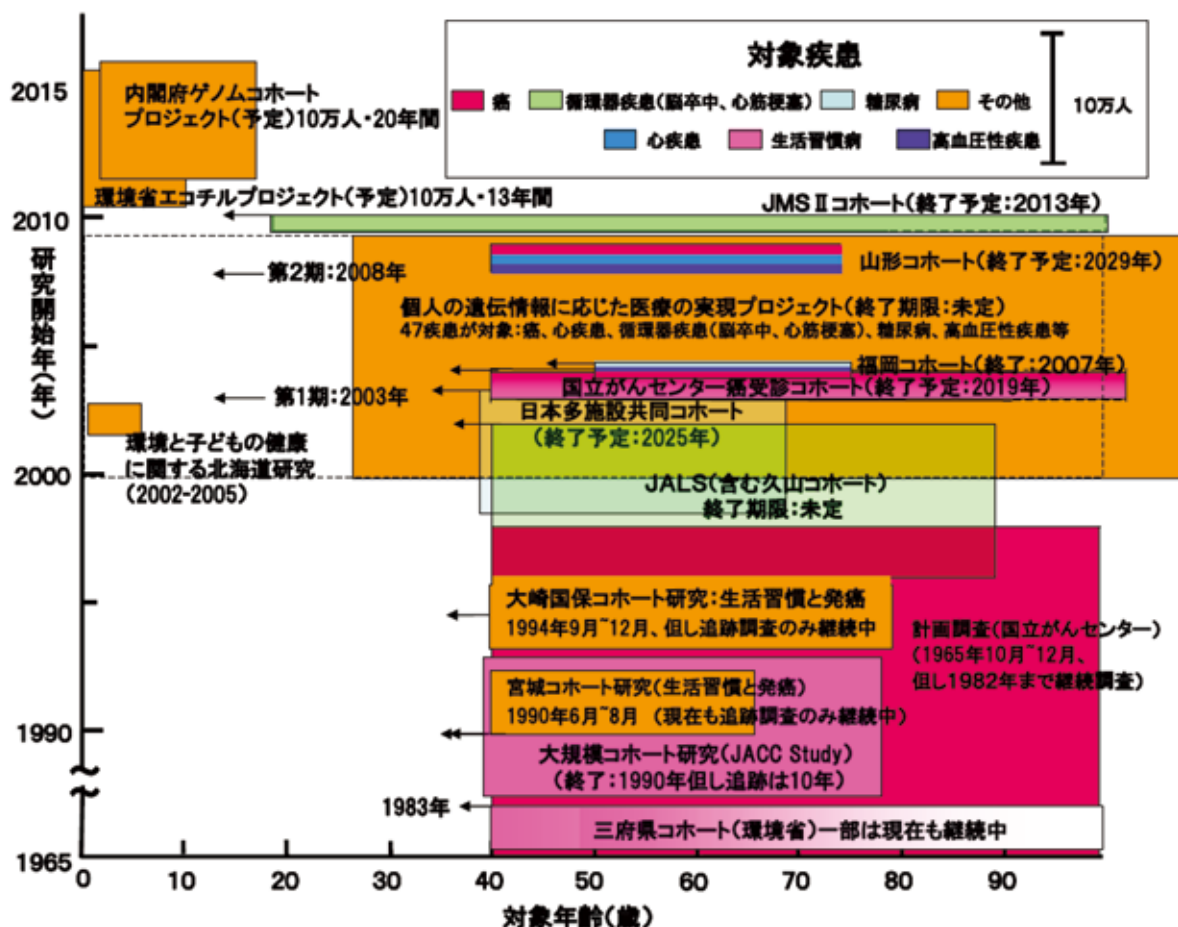


図 4.2 疾患対象を中心に行われている国内コホート研究

1 万人規模以上の主な国内コホート研究について、横軸は対象年齢、縦軸は開始年でマップ作成した。国内では歴史的にも、年齢（期間）、や疾患、地域が研究者の視点から個別に行われており、継続的な調査例が少ない。特に、0 歳から 30 歳までを対象とするコホート研究は極めて少なく、僅環境の影響に特化していたり、対象人数が 1000 人以下であったり、と包括的取り組みがない¹。また、今後始まるプロジェクトでも、継続性が担保されているとは言えず、最長 20 年の予定に留まっている。

コホート研究は、出生から死に至るまでに人が接触する環境因子とその被曝量が罹患に及ぼす影響を詳細に追跡・解析し、その知見に基づいて健康持続に向けた新たな予防技術を開発することを最終的な目的としている。

しかし、現在我が国で進行しているコホート研究プロジェクトは、個別研究からの知見を統合し、経時的なリスク因子変化を追うことが可能な研究基盤として十分整備されているとは言えない。すなわち、研究者の視点に基づいて個別疾患を対象とした設計となっており、個別の相関は明らかになったものの、経時性・包括性の面で十分ではなく、散発的といわざるを得ない。

我が国においても国家事業としてのコホート研究の重要性の認識は高まりつつあり、例えば、平成 23 年より新たな出生コホート型研究（環境省エコチルプロジェクト）が開始、

¹ 総合的リスク評価による科学物質の安全管理・活用のための研究開発—平成 21 年度対象施策成果報告会「科学物質管理における「安全」と「安心」子どもの健康と環境に関する全国調査

http://www.nistep.go.jp/achiev/ftx/jpn/stfc/stt096j/0903_03_featurearticles/

また現在、内閣府においても大規模なコホート研究プロジェクトが推進されようとしている²。しかしながら、我が国全体として統合的にコホート研究を進めるための具体的戦略や、目的を達成するためのコホート研究のデザインの議論はまだ本格的に始まっているとはいえない。

そこで、本ワークショップにおいては、上記現状を踏まえ、わが国としてどのような視点で、コホート研究に向き合い、国民の健康持続に結びつけるかと観点から議論を進めた。

ワークショップでは、下記3案を仮定しそれぞれの推進方策について議論を進めた（図4.3）。

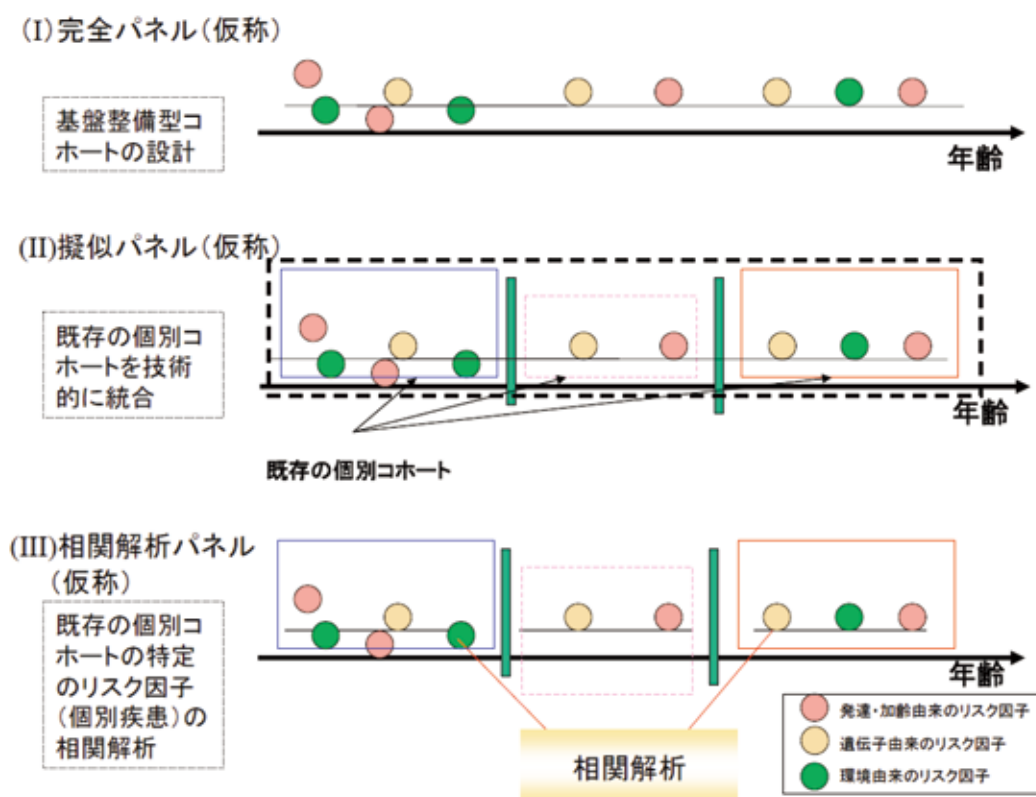


図 4.3 具体的なコホート研究の統合推進方策（3 種類）

従来の統計学や計量経済学の分野では、同一の対象を継続的に観察し、記録したデータをパネルデータと呼んでいる。ここでは仮称として、統合後のコホートに対し、便宜的にパネルという用語を用いている。

I. 完全パネル：出生時からされた項目につき測定を定期的に行う出生コホート研究（仮称）完全パネル。

II. 擬似パネル：新たな因果関係を見出すために既存のコホート研究を統合した

III. 相関解析パネル：リスク因子やイベントをコホートを超えて相関付けるための相関解析パネル

擬似パネル、相関解析パネル図中の年齢軸を分断している線は、コホートが異なっていることを示す。

² 平成 23 年度科学・技術重要施策アクション・プラン概要 平成 22 年 7 月 8 日 内閣府

事前インタビューも含め、前述の図 4.2 の 3 案をもとに参加者議論した結果、研究課題に関しての視点として主に下記を得ることができた。

パネルⅠ（完全パネル）既存プログラムに捉われない予算規模の大きい長期的研究等への視点

- ・ 健康な大規模集団（10 ～ 100 万）を対象として、様々な要因に関する情報を系統的に複数回収集し、アウトカムとしての疾病・死亡の発生を前向きに長期追跡（20 年以上）するコホート研究プロジェクト。
- ・ 老化プロセス（疾患→臓器障害→機能障害→能力障害→要介護状態）における階層性の解明。
- ・ 加齢に伴う心と体の変化の解明。
- ・ 年齢、性、世代別診断基準、治療指針の構築、ならびに世代間医学の構築に向けた長期コホート研究。

上記は、長期的視野に立った国家全体で取り組むべき視点である。今回、発表があった、エコチルプロジェクトや、内閣府で現在検討している、ゲノムコホートプロジェクトの進捗を視野に入れ、具体的研究内容の精査を今後も継続していく必要がある。

パネルⅡ,Ⅲ（擬似パネル、関連解析パネル）競争的資金研究プログラム等の比較的短期の研究課題への視点

- ・ 国内の現存する大規模コホート研究において既に収集された情報を利用した大規模統合解析による健康持続のための要因分析。
- ・ 国内の現存する大規模コホート研究において既に収集された生体試料を用いた多層的オミックス解析を加えた情報の利用による健康持続のための要因分析。
- ・ 統合医療（漢方薬の作用メカニズム、温泉医学、アロマセラピー等）の分子基盤解明。

また、予算・運営等の推進上の重要課題について、下記が挙げられた。

- ・ 長期に亘るプロジェクト予算確保、また、全体を統括するマネジメントセンターの設置。
- ・ 配分方法の戦略的運用。
- ・ 多くのエビデンスが、効率的に得られるような、費用対効果に優れた、また、柔軟性のあるデザインの導入。
- ・ 自治体、市民、教育委員会等とのコンセンサスづくり。
- ・ 目的や理解不十分による参加者の断念、中止による脱落率阻止のための活動。
- ・ 国民番号制の導入（共通番号との連動等）と保健分野における利用。がん登録や死亡データベースの確立と利用。
- ・ 調査者相互、ないし参加者間、参加者－調査者間のコミュニケーションツールの開発。

上記を取りまとめ、各パネルの提案内容を下記、表 1 に記す。

表 4.1 提案する内容の特色

	内容	利点	時間軸	資金	制度担い手	主要関連学問領域 (運用・マネジメントは除く)	技術的課題	運用課題
(I)完全パネル (仮称)	基盤整備型出生コホートの設計・運用	多目的利用・資産としてのコホート	長期	大	ALL Japan 体制による運営管理	疫学・バイオインフォマティクス・数理統計学・臨床医学・生物学・倫理学・法学等	デザイン設計	持続的運用体制・人材
(II)疑似パネル (仮称)	既存の個別コホートを技術的に統合	既存資産の有効活用	中期	中	ALL Japan 体制による運営管理と既存競争的資金研究プログラムの融合型	数理統計学・臨床医学・疫学・生物学・バイオインフォマティクス・統計学等	統合数理モデル・統合に向けたデザイン設計	コホート間の項目調整、分析手法開発、運用上の課題のクリア
(III)相関分析パネル(仮称)	既存の個別コホートの特定のリスク因子(個別疾患)の相関分析	既存資産の有効活用	短期	小	既存の競争的資金研究プログラム等	臨床医学・疫学・バイオインフォマティクス・数理統計学等	対象の絞込み、統合数理モデル・デザイン	コホート間の運用上の課題のクリア

上記の 3 つの方向性、すなわち、完全パネル、疑似パネル、相関解析パネルは、互いに相補して運営を進めることが有効である。異なるコホート研究の相関解析は、共通の項目がなければ連結できない。仮に共通項目があれば、統計的モデル等を用いることで、連結ならびに、相関解析が技術的には可能になる。しかし、限られた共通項目を用いて連結することの妥当性は常に問われるため、一般に、異なる集団・時期を用いて、あるいは集団・時期を超えて、健康状態の推移を検討することには大きな限界がある。これを補完するためにも、出生コホート研究を同時に推進する必要がある。



図 4.4 推進のイメージ

図 4.4 は直近 10 年間について想定される、運営主体、ファンディング、研究開発課題について記載している。完全パネルは 50 年以上、できれば世代を越えて継続できるよう運営を努力し、関係者は評価のあり方を含めて、時代の変化に応じて運営主体が適切なものとなるよう柔軟に考慮しなければならない。

出生コホート研究は、生涯にわたる個人レベルでの推移を評価できる最も信頼のおける方法である。出生コホートの構築にあたっては、全国を代表するいくつかの地域での出生者を登録する必要がある。また、ある時点で出生した集団だけでなく、ある時点“以降”、出生した集団も継続的に登録することで、将来的には、時代による環境の変化も考慮した解析が可能となる。サンプルサイズ的设计も時間軸と共に考慮する必要がある。規模については、基本的にはありふれた疾患 (common disease) を主な検討対象とし、この分野で先行している、英国の事例等を参考にしながら、1 万人規模程度から始めるのが適切だと考えられる。

一方、特定の疾患の患者コホート研究は、予後因子や治療効果の検討という重要な意義を有するので、これまでどおり、推進すべきである。患者コホート研究は、運用の過程で多くの改善の余地が新たに生じるため、逐次包括的な判断・迅速な改善を行うことのできるマネジメント体制の維持が必須である。

今後、本ワークショップの議論内容を反映した戦略プロポーザル (戦略イニシアティブ「健康破綻のリスクを予測する基盤技術の開発－我が国の包括的コホート研究のデザインにむけて」) (2011 年 3 月、CRDS-FY2010-SP-07)) も活用しながら、わが国の持続的健康に向けた具体的取組について産官学に発信していくことが重要である。

■ワークショップ報告書作成メンバー■

高野 守	フェロー	(ライフサイエンスユニット)
及川智博	フェロー	(ライフサイエンスユニット)
川口 哲	フェロー	(ライフサイエンスユニット)
岡村麻子	フェロー	(政策システム・G-Tec ユニット)
伊東義曜	主任調査員	(電子情報通信ユニット)
浅島 誠	上席フェロー	(ライフサイエンスユニット)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2010-WR-09

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

健康持続のためのリスクマネジメント基盤構築

平成 23 年 3 月 March 2011

独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
ライフサイエンスユニット
Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒 102-0084 東京都千代田区二番町 3 番地

電 話 03-5214-7487

ファックス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

@2010 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission. Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.
