

# 大規模分子疫学コホート研究の推進と統合

実施予定期間：平成 23 年度～平成 25 年度  
代表機関名：（独）国立がん研究センター  
総括責任者：堀田 知光  
研究代表者：津金昌一郎

## I. 概要

本計画書では、「国民の健康状態を長期に追跡調査し、生活習慣、生活環境等の影響、個人の遺伝的素因等の総合的な疫学情報に、ゲノム及びゲノム以外の生体分子情報を加えたコホート」を分子疫学コホートと称し、ゲノムの塩基配列やメチル化等化学修飾の情報のみを用いるゲノムコホートを包含する概念として用いる。「準備段階研究」として位置づけられている本研究では、我が国において大規模分子疫学コホート研究を起動するため、地域住民ベースの分子疫学コホートの構築を推進するとともに、現行の分子疫学コホートのコンソーシアム構築と情報統合及び精度管理方法を開発する。さらに、ゲノム解析をパイロット研究として実施する。最終的に、我が国における数十万人規模の大規模分子疫学コホート研究構築・推進に必要な方法論の確立を行う。

具体的には、共通のプロトコールによる地域住民ベースの新規分子疫学コホートを構築し、その規模を拡大するとともに、調査票、生体試料、及び追跡調査の各情報について、他の現行分子疫学コホートとのデータ統合及び精度管理方法を開発する。さらに、収集試料を用いて、ゲノム網羅的 SNP 解析、リシークエンシング等による次世代分子疫学的コホート解析、生活習慣・環境要因と相関する候補遺伝子多型解析など、大規模サンプル数におけるゲノム解析のパイロット研究を実施する。そして、生物情報・統計家（バイオインフォマティシャン）を活用して、得られたゲノム情報や生活習慣・環境要因情報の高度な解析を実施し、我が国において不足しているこの分野の人材育成に寄与する。

### 1. 機関の現状

当機関では、これまでに以下のような疫学・コホート研究への取組み経験を有してきた。

平成 2 年以来、厚生労働省がん研究助成金（22 年度より（独）国立がん研究センターがん研究開発費）により国立がん研究センターの研究者を中心として、11 地域の住民 14 万人（主に戦前世代）を対象としたコホート研究を実施してきた。高い参加率（13 万人の調査票と 6 万人の血液試料）と高い追跡率（98%、1.8 万人の死亡、1.5 万人のがん罹患登録、5 千人の脳卒中発症登録、1 千人の心筋梗塞発症登録）を維持しながら、国民生活にインパクトの大きい 200 報以上のエビデンスを構築してきた。研究概要や成果についても、積極的に情報公開

（<http://epi.ncc.go.jp/jphc>）を行ってきた。また、

次世代分子疫学コホート研究（次世代多目的コホート研究：JPHC-NEXT）では、23 年度より登録を開始している。

さらに、当センター内がん予防・検診研究センターの開設に合わせ、平成 16 年よりがん検診受診者コホートを開始している。既に 1.5 万人のがん検診受診者から検診情報、生活習慣情報、DNA を含む生体試料の提供を受けて分子疫学コホートを構築しており現在も登録及び追跡を継続中である。

また、近年、国内外のコホート連合やその統合解析プロジェクトにも積極的に参画している。国内の既存大規模コホートを統括して、日本人の主要生活習慣要因と死因やがん罹患との関連に関する統合解析を複数実施している他、アジア・コホート・コンソーシアムの幹部メンバーとして、アジア各国における現行大規模コホートの統合解析を実施統括、さらには、欧米諸国のコホートコンソーシアムにおける統合解析への参加など、国内外の大規模コホート研究の統合に関する豊富な経験を有している。

一方、コホート以外のヒトゲノム解析研究においても、当機関は一貫して我が国を牽引してきた。国際ゲノムプロジェクトである ICGC（国際がんゲノムコンソーシアム）に理化学研究所とともに我が国を代表して参加し全ゲノム解析の実施、2000 年から開始されたミレニアム・ゲノムプロジェクトの厚労省・ナショナルセンターグループの中核機関として、我が国最初のオールジャパン体制での 5 疾患（認知症、がん、糖尿病、高血圧、喘息）の GWAS を主導した。すなわち、SNP 解析拠点を、理化学研究所とともに担当し、データベース構築・公開（<http://gemdbj.nibio.go.jp>）の責任機関の役割を果たすなどの貢献をしてきた。

## 2. 計画内容

新規分子疫学コホートの構築を推進するとともに、近年我が国において開始し、長期追跡を計画している分子疫学コホート集団について、将来の統合コンソーシアム構築に向けた、相互の統合ノウハウを検討する。

具体的には、以下の通り、研究を進める。

### A. 分子疫学コホートの構築と情報統合に関する検討

(1) 新規地域における分子疫学コホート構築による共通プロトコールの適用性の検証（23-25 年度）（井上真奈美・岩崎基・笹月静・磯博康・野田光彦）

国立がん研究センターにおいて、平成 23 年度より開始している「次世代多目的コホート研究（JPHC-NEXT）」（パイロット調査の倫理審査委員会承認（2011 年 3 月 28 日）・研究許可（2011 年 3 月 31 日））のプロトコールを用いて、地域住民ベースの新規分子疫学コホート研究の構築を開始し、その適用性を検証する。23 年度に茨城県筑西地域で約 1 万人について実施を予定しており、筑波大学（山岸良匡講

師)が参画する。24-25年度にさらに人数及び地域の拡大を検討している。

なお、共通プロトコールでは、対象地域の市区町村の住民基本台帳に登録されている40-74歳の日本人男女が対象となり、研究開始時のベースライン調査では生活習慣情報(調査票)、健(検)診結果、血液試料(研究用採血7ml:血漿、白血球DNA、赤血球;健(検)診用に採血された残余血清1.5ml)、尿検体(4ml)を対象者から同意の上収集する。研究開始時より、異動・生死(住民票照会)、死因(人口動態調査)、がん罹患(地域医療機関情報による疾病登録システムと地域がん登録)、循環器疾患発症(地域医療機関情報による疾病登録システム)、糖尿病(自己申告)等の追跡方法を既に確立している。この方法をより効率化するとともに、精神疾患、その他主要疾病について、その把握方法を検討し、最終的にその方法を確立する。分子疫学コホート研究全体の研究期間は研究開始から20年間(追跡期間)、追跡終了から10年間(解析期間)を予定しているが、研究の進捗や予算などの状況により、延長する可能性もある。

新規地域における共通プロトコール実施による適用性の検証により、共通プロトコールを改良し、最終的に、大規模分子疫学コホート新規構築の共通プロトコールを完成させる。

#### (2) 調査票情報収集と統合に関する検討(23-25年度)(笹月静・井上真奈美・岩崎基・磯博康・野田光彦)

当センターを中心に平成2年より開始している多目的コホート研究(JPHC:調査票13万人、ゲノム解析可能な血液試料6万人)、23年より開始した次世代多目的コホート研究(JPHC-NEXT)と、17年に開始し10万人を目標にコホート構築を進めている日本多施設共同コホート研究(J-MICC STUDY)(22年度までに5万4千人)では、各々が異なった調査票を用いている。両調査票の個別項目の相互変換方法を検討する(23-24年度)。すなわち、JPHC-NEXT研究地域及び連携コホートから数百人程度を対象として、J-MICC STUDYの調査票を実施することにより、調査票の違いによる同じ生活習慣項目の回答差を検証し、その可否も含めて相互変換方法を決定する。さらに、定義の異なるコホート間の対象者特性の差についても検討し、集団差の大きさに関する基礎資料を提示する。(24-25年度)

#### (3) 生体試料情報の収集と統合に関する検討(23-25年度)(岩崎基・井上真奈美・笹月静・磯博康・野田光彦)

前述した次世代多目的コホート研究(JPHC-NEXT)は、千葉県地域、新潟県地域、静岡県地域の分子疫学コホートと、また、日本多施設共同コホート研究(J-MICC STUDY)は、九州大学、山形大学などの分子疫学コホートと連携関係にある。これらの、最近開始した分子疫学コホート研究では、生体試料の収集方法が完全に一致しているわけではないが、健診の場を用いているなど、検体収集環境が実質的に類似

している。これらの生体試料情報を将来統合するにあたり、その保管環境の比較とその測定値の比較性の検証、相互補正方法(キャリブレーション法)を検討する。

さらに、生体試料の分散保管等、巨大災害時の生体試料バックアップ体制についても検討し、その方法を確定する(24-25年度)。

#### (4) 追跡調査情報の収集と統合に関する検討(23-25年度)(井上真奈美・笹月静・磯博康・野田光彦)

異動、生死、死因、がんや循環器疾患(脳卒中・心臓病)、糖尿病、精神疾患(うつ病、認知症等)などの5大疾病の確認方法について、各コホート間の相違点について確認し、統合する場合の精度管理方法を確立する。がん、循環器疾患(脳卒中・心筋梗塞)、糖尿病等の疾病別の追跡情報の収集と統合法については、国立がん研究センターに加え、大阪大学、国立国際医療研究センター等の参画により具体的方法を検討する。精神疾患(うつ病、認知症等)については名古屋市立大学(明智龍男教授)と慶應義塾大学(三村将教授)が参画する(23-24年度)。

追跡には、人口動態調査等の政府統計調査や地域がん登録等の地域登録システムなど客観的データベースとのリンケージが予想されるため、その方法についても共通化をめざし、方法と精度の違いによる統合困難化を回避する(24年度)。また、臨床情報とサンプル(血液、腫瘍組織)を系統的に収集するシステムについても共通化を図り、統合解析の実現に備える(25年度)。健診結果等の住民医療情報や院内がん登録、クリニカルパス情報等、IT戦略に基づく電子化医療情報を効果的・効率的に活用した情報収集をめざし、将来的にコホート研究のデータと統合させる方法について検討する(25年度)。

## B. ゲノム解析

多目的コホート研究(JPHC)におけるゲノム試料(ゲノム倫理指針における研究実施前B群及びC群試料等の利用として倫理審査委員会承認(2011年8月25日)・研究許可(2011年8月30日))、及び新規地域分子疫学コホートや次世代多目的コホート研究(JPHC-NEXT)、国立がん研究センター検診受診者コホート(RCCPS)によって収集されるゲノム試料(いずれもゲノム倫理指針における研究実施前A群試料等の利用として個別の研究計画を倫理審査委員会に承認申請予定)の一部を用いて、ゲノム解析及びそのデータの生物情報・統計学的解析をパイロット研究として実施し、生物情報・統計家の人材育成と統合解析手順の開発・評価を行う。23年度には任期付き常勤職員の雇用を含め、本研究専任のゲノム解析実験系・情報系チームを組織し、数百検体以上のゲノム多型解析を行う。24-25年度には予算等を勘案しつつ計数千件のゲノム解析を実施する。遺伝統計学的解析に加え、主たる疾患としてがんに焦点を当てて生活習慣・環境要因や、その他の検査値等とのクロス解析を実施する。また、リシーケンシングやエピゲノム修飾の解析等の塩基配列多型以外のゲノム試料の網羅的

解析を行い、今後 10-20 年後に本格化する次世代分子疫学コホート解析において予想される必要技術・情報の予備的検討を通して、一般健常日本人ゲノムの特徴や、疫学的規模のゲノム解析に必要な各種研究資源・体制・データベース構造・データ解析・保護技術等に関する基礎的情報を提供する (24-25 年度)。

加えて採択条件として示された「バイオインフォマティクスの解析力を強化するため、その人材育成に努める」。以上の計画を実施する研究要素は以下の通り。

(1) 血液検体からの核酸抽出と保管システムの検討 (岩崎基・井上真奈美) :

本パイロット研究においては、JPHC-NEXT 等新規分子疫学コホートで想定される多角的・多目的な解析に対応するため、十分な数の試料について核酸及び血漿を分離・抽出し、それらを長期に渡って安定的に保管するとともに、既に当センター病院や、がん予防・検診研究センターで長年の実績がある連結可能匿名化システムを参考に、分子疫学コホート研究に至適化された確実に検索性に富む技術を確認する。試料としては JPHC に加え、既に 23 年度に収集を開始している JPHC-NEXT や、新規地域分子疫学コホートの検体も適宜対象とする。

(2) ゲノム網羅的 SNP 解析 (岩崎基・井上真奈美・坂本裕美・河野隆志・吉田輝彦) :

Illumina Infinium アッセイを用い、70 万箇所以上の SNP を搭載したアレイによる多型解析を行う。研究資源 (資金・人材・スペース等) を最大効率で運用するため、タイピング等の定型的作業部分については outsourcing を適宜組み合わせることも検討する。JPHC-NEXT 等新規分子疫学コホートではがん・循環器疾患・糖尿病・うつ病・認知症等の複数の疾患を対象とするが、本パイロット研究では JPHC において最も情報が充実しているがんを主たるモデル疾患として取り上げる。但し、今後、予算の状況に応じて、他の疾患にも同様の方法で解析を拡げる。具体的な解析対象集団としては以下の可能性が考えられ、今後本研究の研究者やプロジェクト監督担当者等との議論を踏まえ、優先順位を付けて実施する :

①がん罹患のない健常対照群のゲノム網羅的 SNP 解析情報の取得を行い、各コホートにおける複数の (nested) case control の共通対照群情報を提供する。

②日本人で頻度が高いがんに絞って、ゲノム網羅的関連解析 (GWAS) による nested case-control study を行う。適切な検出力で、生活習慣・環境-遺伝子相互作用の解析が可能である。大腸がん、胃がん、肺がん等が候補となる。

③複数の、より低頻度のがんを対象に、GWAS による nested case-control study を行う。遺伝素因と生活習慣・環境要因の交互作用の検出力は制限されるが、今までに少なくともコホートデザインではデータが不足しているがんに関する知見を得る。

④全がんについて、がん罹患症例のみをゲノム網羅的に SNP 解析する case only study により、生活習慣・環境-遺伝子相互作用の解析を行う。

(3) リシーケンシング等による次世代分子疫学的コホート解析 (坂本裕美・河野隆志・吉田輝彦・岩崎基・牛島俊和・金井弥栄) :

JPHC-NEXT 等新規分子疫学コホートの追跡情報が充実し、解析が本格化すると予想される数年後のゲノム疫学的解析に備え、次世代シーケンサーを用いたリシーケンシング技術の検討・至適化・開発を行う。現在のコスト水準の他、技術の安定性や国立がん研究センターにおける先行研究の実績を考え、パイロット研究においては第 2 世代シーケンサーによる全エクソームシーケンスを行う。対象とする集団としては以下の可能性が考えられ、今後本研究の研究者やプロジェクト監督担当者等との議論を踏まえて実施する :

⑤JPHC や JPHC-NEXT 等新規分子疫学コホートの家族集積・若年発症・多重がん等のエクソーム解析を行い、SNP 以外の構造多型を含めた日本人ゲノムの遺伝学的特徴を精査し、次世代分子疫学コホート解析の基盤情報を提供するとともに、対象集団における rare variant 関与の可能性を探索する。また、コホートを全国規模で展開する計画立案に必要な各種研究資源・体制・データベース構造・データ解析・保護技術等に関する課題を抽出する。

次世代分子疫学コホートにおいては、ゲノム塩基配列情報の深化に加え、その他の生体分子情報の多層的活用が想定される。最も大規模に収集できる血液検体から引き出せる情報として、血清・血漿成分の解析はすでに個別分子について多くの蓄積があり、その自然な延長としてプロテオーム・メタボローム解析が組み合わせられていくと考えられる。それに対して、末梢白血球ゲノムのエピゲノム修飾の変化は今まで技術的な制約もあり、十分な検討がなされていない。エピゲノム修飾は遺伝素因の他、生活習慣・環境要因、加齢により影響を受けると考えられ、多くの疾患の原因となっている。特にがんにおいては、がん抑制遺伝子の高メチル化に加えて、ゲノム全体の低メチル化が染色体不安定性等を介して発がんを促進する可能性が考えられている。末梢白血球ゲノム DNA のメチル化状態の網羅的・定量的解析をゲノム解析の一部として行い、標的臓器における疾患発生の複合要因の代替指標となりうるか否か等について評価検証する。

⑥CpG island 以外のゲノム領域も含めた網羅性が高められた Infinium HumanMethylation450 BeadChip を用いて、上記 (2) で検討する対象集団を中心に解析を行い、疾患罹患・遺伝素因・生活習慣・環境要因情報・性・年齢等との関連を明らかにする。

(4) 生活習慣・環境要因と相関する候補遺伝子多型解析 (岩崎基・井上真奈美・河野隆志・野田光彦・磯博康) :

上記(2)・(3)に代表されるゲノム網羅的解析は、仮説に依存しないアプローチであり、今までの知識・常識を超えた発見につながる可能性はあるが、検定の多重性や集団の構造化が問題になる。特に分子疫学コホート研究におけるゲノム解析の最大の使命である生活習慣・環境要因と遺伝素因の相互作用の解明については、単独の分子疫学コホート研究では一般に検出力不足である。そこでこれらゲノム網羅的アプローチを補完する観点からも、候補遺伝子アプローチを組み合わせる。

⑦今までにがん罹患リスクに関する主効果が日本人の症例対照研究で示されている、候補遺伝子多型に関して解析し、生活習慣・環境-遺伝子相互作用の解析を行う。

具体的には下記の群の遺伝子等の多型が考えられ、目標とする疾患に応じて選択する：

- 1/ ホルモンに関連する酵素や受容体
- 2/ 脂肪・ビタミン・アルコール代謝に関連する酵素や受容体
- 3/ 炎症や免疫に関与する酵素や受容体
- 4/ DNA修復酵素
- 5/ ドーパミンやセロトニンに関連した酵素
- 6/ 肥満に関連した遺伝子
- 7/ 凝固因子に関連した遺伝子
- 8/ 発がん物質や薬剤の代謝酵素
- 9/ がん関連遺伝子
- 10/ 糖尿病に関連する遺伝子
- 11/ その他

なお血液検体試料総数として6万件が確保され、約20年間の縦断調査が完了しているJPHCのゲノム疫学的解析を本研究で行う意義は、将来の分子疫学コホート研究におけるゲノム解析のシミュレーションに留まらない。まず、この規模の分子疫学コホート研究において明らかに出来ることを現時点において明確にし、ゲノム情報に基づく個別化疾病予防の実践を早い時期に実現することが可能になる。そして、この規模の分子疫学コホート研究や血液の保存方法では明らかに出来ないことを明確にすることにより、今後構築するコホートにおいては、どの程度の規模の確保が必要であるのか、どのような血液検体の保存方法が必要なのかを検証することが可能になる。さらに、我が国が戦前・戦後の2つの世代の大規模分子疫学コホートを持つことにより、遺伝素因と生活習慣・環境要因の相互作用についてより高度な知見や仮説を生み出すことができる。JPHCなどの収集試料等を用いたゲノム解析は、新たな分子疫学コホートの解析と統合し、相互参照しつつ進めるべきデータセットを提供する。

### 3. 実施機関終了時における具体的な目標

調査票情報、生体試料情報、及び追跡調査情報の各情報について、統合及び精度管理の方法を検討し、データ統合実現のための方法を開発する。本研究結果をもとに、わが国において展開している現行大規模分子疫学コホートの統合を実現させる。

### 4. 実施期間終了後の取組

本プロジェクト結果をもとに、大規模分子疫学コホートを新規に構築するとともに、我が国において展開している現行大規模分子疫学コホートとの統合による拡大を実現させ、最終的に、数十万規模(最低30万人)の分子疫学コホート研究を構築する。

### 5. 本研究の実施により期待される波及効果

国立がん研究センターを中心に23年度より実質開始した次世代多目的コホート研究(JPHC-NEXT)は、10万人を目標に構築を進めているが、近隣アジア諸国では、30万人から100万人を目標としたゲノムを含む分子疫学コホート構築が進んでおり、目標としている10万人は、これらに対処していくのに十分な大きさとはいえない。各地で展開の進む分子疫学コホート研究の統合と新規分子疫学コホートの開始により、国際的評価にも耐えうる、日本人の代表性と公益性の高い、国民の健康の維持・増進、がんなどの疾病予防にとって質の高い大規模分子疫学コホート研究の構築が実現できる。

本研究のターゲットは、現在がん年齢を迎えつつある出生コホート群による新世代コホートであり、より欧米化が進んでいるとされる若い世代の生活習慣を反映したものとなることが予想される。そのため、今後の我が国における疾病予防施策にとって重要なエビデンスを創出できる。

本研究によって確立された方法論、すなわち分子疫学コホート構築の共通プロトコール(調査票情報、生体試料情報、追跡情報の収集方法)やそれらの情報の他集団との統合方法に基づいて起動されるコホート研究を十分に質の高いレベルで維持し、エビデンスを蓄積することにより、がんや循環器疾患(脳卒中・心臓病)、糖尿病、精神疾患(うつ病、認知症等)など、5大疾病に含まれる各疾患に対するゲノムを含む多層的オミックス情報と環境要因の影響がより明確になり、個人個人の体質に適した合理的な予防法が開発され、疾病罹患率の低下が期待できる。

### 6. 生命倫理・安全面への配慮について

本研究を実施する研究者は、研究対象者を研究参加に伴う危険・不利益から可能な限り保護するため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針や疫学研究に関する倫理指針等、関係する法令及び指針を遵守し、本研究開始にあたり、研究計画の該当倫理審査委員会による承認を経て研究を開始する。また、一定の基準に基づく参加時のインフォームドコンセントの取得と同意撤回の機会の保障、個人情報保護に務める。

## 7. 実施体制

氏名	所属部局・職名	提案プロジェクトにおける役割
堀田 知光	(独) 国立がん研究センター・理事長	総括責任者
津金昌一郎	(独) 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター・部長	研究代表者、研究の統括
井上真奈美	(独) 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター・室長	地域における分子疫学コホートの構築と情報統合に関する検討
笹月 静	(独) 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター・室長	地域における分子疫学コホートの構築と情報統合に関する検討
岩崎 基	(独) 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター・室長	地域における分子疫学コホートの構築と情報統合に関する検討 ゲノム・エピゲノム解析
吉田 輝彦	(独) 国立がん研究センター研究所・分野長	ゲノム・エピゲノム解析
坂本 裕美	(独) 国立がん研究センター研究所・ユニット長	ゲノム解析
河野 隆志	(独) 国立がん研究センター研究所・分野長	ゲノム解析
牛島 俊和	(独) 国立がん研究センター研究所・上席副所長	エピゲノム解析
金井 弥栄	(独) 国立がん研究センター研究所・分野長	エピゲノム解析
野田 光彦	(独) 国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター・部長	糖尿病発症の把握法と情報統合の検討 ゲノム解析
磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科・教授	地域における分子疫学コホートの構築 循環器疾患発症の把握法と情報統合に関する検討
安田 誠史	高知大学教育研究部医療学系連携医学部門・教授	地域における分子疫学コホートの構築
田中 英夫	愛知県がんセンター研究所・部長	J-MICC 研究の情報統合に関する検討 (協力機関)
山岸 良匡	筑波大学大学院人間総合科学研究科・講師	地域における分子疫学コホートの構築 (協力機関)
明智 龍男	名古屋市立大学大学院医学研究科・教授	うつ病の把握法に関する検討 (協力機関)
三村 将	慶応義塾大学医学部・教授	認知症の把握法に関する検討 (協力機関)

## 8. 各年度の計画

### A. 平成23年度

#### (1) 計画

①次世代多目的コホート研究において構築した共通プロトコールにより新規地域における分子疫学コホートの立ち上げを行う。②現行の他の分子疫学コホートとの統合に向け、調査票項目変換方法、生体試料情報統合方法、測定値補正方法、追跡情報の統合方法を検討する。③JPHC、及びJPHC-NEXT等新規分子疫学コホートのゲノム試料の一部を用いた多型解析とexomeシーケンシング、アレイによるメチル化解析等のゲノム解析の体制を構築する。すなわち、国立がん研究センターの複数の部門を連携させ、蓄積されているゲノム等解析のノウハウや人材・研究資源を結集、さらに本研究専任の任期付常勤研究員及び研究補助員等を採用してゲノム解析実験系・情報系研究チームを組織する。核酸抽出やSNPタイピング等の素データ取得や、基礎的だが大規模な遺伝統計学的計算等の比較的定型的な作業の一部はoutsourcingも組み合わせて研究資源の活用効率の最大化に努める。上記体制に基づき、数百検体以上の多型解析を行う。

#### (2) 実績

①茨城県筑西地域における新規分子疫学コホート研究パイロット調査を実施し、1399人より調査参加への同意を得て調査情報を収集した（健診参加者の同意率

88%）。ゲノム試料収集について、より包括的な利用に関する同意を得るためにプロトコールを改善した。②本調査とJ-MICC研究の調査票及び生体試料収集プロトコールの比較表を作成した。③両調査票の統合の妥当性を検討するための研究プロトコールを作成した。④追跡調査のうち、がん・循環器疾患・糖尿病について、罹患発症情報の把握方法の確定作業を進めた。また、がんについては地域及び院内がん登録標準システムからの変換システム構築を進めた。精神疾患について集団における把握方法の検討を開始した。⑤候補遺伝子解析については対象となるDNA試料の調整・分注作業を終えタイピングを開始した。⑥ゲノム網羅的SNP解析については対象となる1038名分のタイピングを完了した。⑦エピゲノム解析については対象となる285名分のメチル化解析を完了した。⑧リシーケンシング解析については、GWAS対象者の一部である97名について全exonシーケンシングを終了した。

### B. 平成24年度

#### (1) 計画

前年度の①及び②を継続するとともに、④共通プロトコールによる分子疫学コホートの立ち上げ地域を追加拡大する。⑤同一人に異なる調査票を実施することによる回答差検討による統合方法の評価研究を実施する。⑥政府統計、地域登録システムについても利用方法を検討する。同時に③のゲノム解析を継続し、本研究内

部用の非公開データベースを構築する。⑦生活習慣・環境要因、罹患情報等のコホート本体のデータベース情報を匿名化の上、ゲノム解析情報データベースと連結・統合、生物情報・統計家を含む解析チームによる遺伝統計学・ゲノム疫学に関わるデータ解析を開始する。⑧生体試料の災害時バックアップ方法を確立する。

## (2) 実績

①茨城県筑西地域では、計画及び説明同意文書等に改良を加え、倫理審査承認を得て本調査に移行した。今年度は、協和・関城地区において1621名より研究参加の同意を得た。④共通プロトコルの適用性を検証するため、高知県安芸地域においてH24年11月よりコホート構築を開始し、317名より研究参加の同意を得た。②及び⑤本調査とJ-MICC研究の調査票の統合の妥当性を検討するための研究計画を立案し、倫理審査承認を得て、5地域、計255名を対象に、JPHC-NEXTおよびJ-MICC調査票への回答、採血、食事記録調査、24時間蓄尿などのデータ収集を開始した。また同一の質問に対する両調査票における回答差について換算式の設定方法などの解析プログラム構築に着手した。⑥政府統計、地域登録システムの利用方法を検討し、人口動態統計等の政府統計、地域がん登録システム、住民票などの異動情報の把握についての手順を標準化した。③及び⑦昨年度に加え、ゲノム網羅的SNP解析は約1000人分、エピゲノム解析は約280人分の解析を追加した。全エクソームシーケンス解析は昨年度からの累積で192人分の解析が完了した。また筑西地域の28人を対象に、全ゲノムシーケンス解析および全エクソームシーケンス解析を行った。これらの情報をもとに大量データの品質管理やデータ解析パイプラインの構築などの

インフォマティクスに関する方法論の検討を開始した。⑧生体試料のバックアップ体制として、国立がん研究センターと大阪大における分散保管の体制構築をすすめた。

## C. 平成25年度

### (1) 計画

①及び④の地域における分子疫学コホートの構築を進める。⑨臨床・組織情報、電子化医療情報の利用方法を確立する。⑤同一人に異なる調査票を実施することによる回答差検討による統合方法の評価研究を実施する。③において計数千件規模（予算に依存する。たとえば消耗品のみで、GWASは一件約5万円、全エクソーム解析は現時点で約25万円、メチル化解析は約4万円）のJPHC、及びJPHC-NEXT等新規分子疫学コホート試料の一部を用いたゲノム解析を終了し、データベースを確定する。⑦生物情報・統計家を含む解析チームによる遺伝統計学的・ゲノム疫学的データ解析を取りまとめ、次世代分子疫学コホートにおける解析の基礎的技術・戦略及び情報を提供する。その一連の解析の過程や、個人情報保護を十分に考慮したゲノム情報のデータベース公開等を通して、国立がん研究センター外部も含めた、我が国の産学官の各セクターにおける生物情報・統計学の人材育成に広く貢献する。⑧生体試料の災害時バックアップ方法に関する計画・提言を取りまとめる。

## 9. 年次計画

取組内容	1年度目	2年度目	3年度目
研究総括 (代表機関：国立がん研究センター)			
新規分子疫学コホート構築に向けた共通プロトコルの適用性の検証 (代表機関：国立がん研究センター) (参画機関：大阪大学) (参画機関：高知大学) (協力機関：筑波大学)	①筑西地域における共通プロトコルによる	分子疫学コホートの立ち上げ	
調査票情報統合に関する検討 (代表機関：国立がん研究センター) (協力機関：愛知県がんセンター研究所)	②調査票項目相互変換方法検討		⑤相互の調査票実施による回答差検討
生体試料情報統合に関する検討 (代表機関：国立がん研究センター) (協力機関：愛知県がんセンター研究所)	②生体試料情報統合方法、測定値補正方法検討		⑧災害時バックアップ方法の検討
	③収集試料のゲノム等解析、リシーケンスの実施		⑦生物情報・統計家を含む解析チームによるゲノム等データ解析と人材育成

<p><u>追跡調査情報統合に関する検討</u>  (代表機関：国立がん研究センター)  (参画機関：国立国際医療研究センター)  (参画機関：大阪大学)  (協力機関：愛知県がんセンター研究所)  (協力機関：名古屋市立大学)  (協力機関：慶応義塾大学)</p>	<p>②異動、生死、死因、 器疾患、糖尿病、精神疾患)</p>	<p>主要疾病（がん、循環器疾患）</p> <p>⑥政府統計、地域登録システム</p>	<p>⑨臨床・組織情報 電子化医療情報</p> <p>システム利用方法検討</p>
---	-------------------------------------	---	---