

コホート研究

1. 疫学の発展
2. コホート研究のデザイン
3. 日本多施設共同コホート研究
4. コホート研究をささえる技術

名古屋大学大学院医学系研究科医療行政学
浜島信之

疫学 Epidemiology

- epi = upon, demos = people, logia = science
- “Epidemiology is the study of the distribution of disease in human populations and of the factors that determine that distribution” by MacMahon B, 1981
- 疾病予防対策を策定する場合の基礎資料（疾病や要因の頻度や分布）や有効性の証拠を提供する。

疫学の発展

感染症の疫学

1 要因曝露を解明する
ための疫学

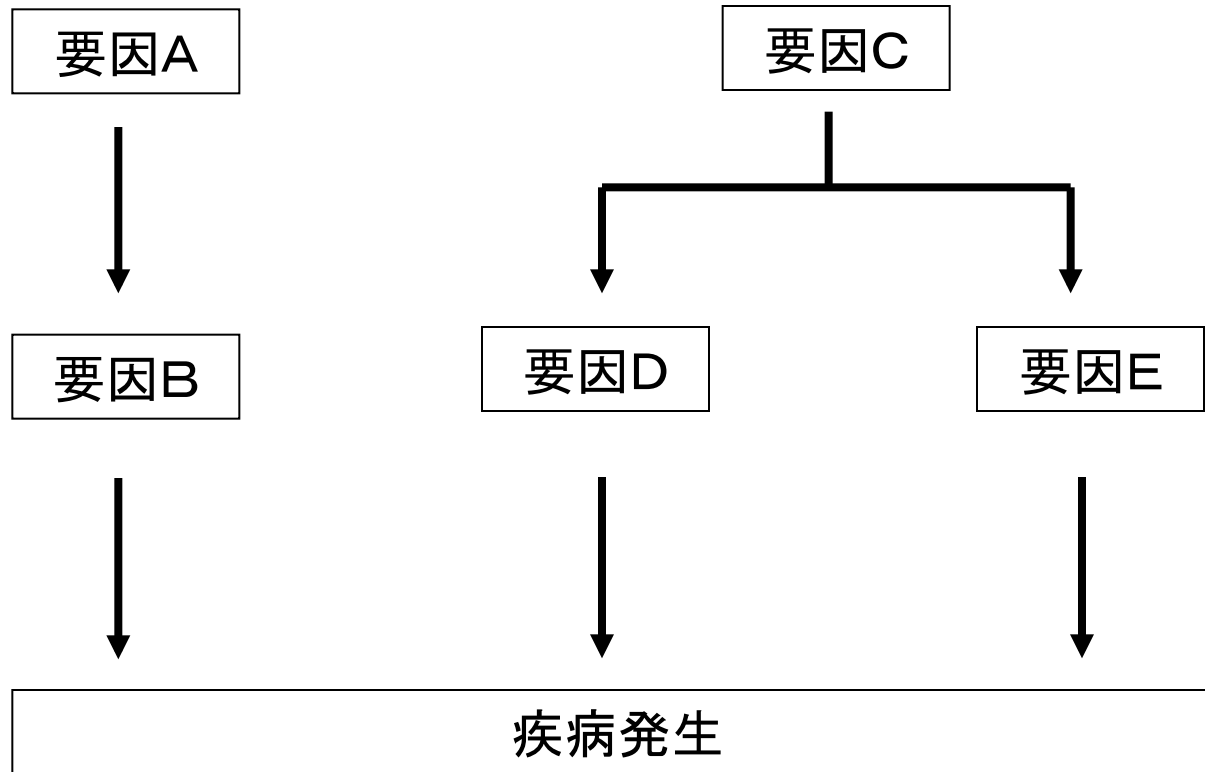
慢性疾患の疫学

多要因を考慮した疫学

体質の疫学

1. 多数の**遺伝子型**とバイオマーカーを用いた疫学研究
2. 遺伝子環境相互作用の特定
3. 確率的な関連探索から疾病発生経路解明へ

図3 多要因疾患の因果に関する仮想モデル



多要因とは

- 1: 複数の経路がある(Aから始まる経路とCから始まる経路)
- 2: 1つの経路に複数の要因が必要(AとB、CとDもしくはCとD)
- 3: 1つの経路の中でも、代替しうる要素がある(DとE)

疫学の発展

感染症の疫学

1 要因曝露を解明する
ための疫学

慢性疾患の疫学

多要因を考慮した疫学

体質の疫学

1. 多数の**遺伝子型**とバイオマーカーを用いた疫学研究
2. 遺伝子環境相互作用の特定
3. 確率的な関連探索から疾病発生経路解明へ

遺伝子型検査の有用性が 確立したものの

UGT1A1 *6型、*28型
(保険医療)

イリノテカン投与による
有害作用

CYP2D6 *5型、*10型

タモキシフェンの効果

CYP2C9、VKORC2

ワーファリンの容量設定

CYP2C19 *2型、*3型

Proton Pump Inhibitorと
クロピドグレルの効果

IL-28B

C型肝炎に対するIFN α
/ribavirin 療法

遺伝子型検査の疾病リスク予想が 確立したものの

アルツハイマー病

APOE4

葉酸欠乏に起因する疾患

MTHFR C677T

血清尿酸値

SLC22A12

血清LDL-コレステロール

LDLRなど

糖尿病

MODYなど

疫学の発展

感染症の疫学

1 要因曝露を解明する
ための疫学

慢性疾患の疫学

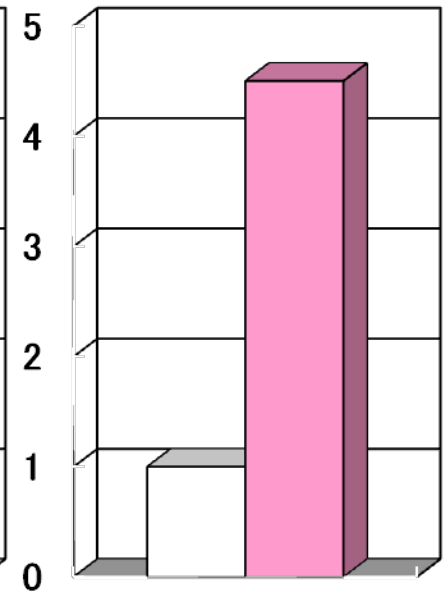
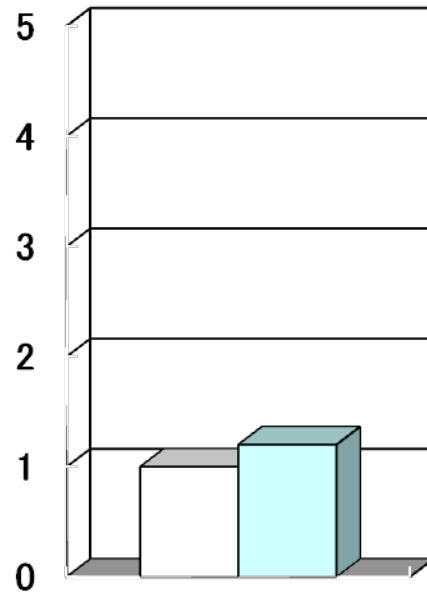
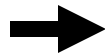
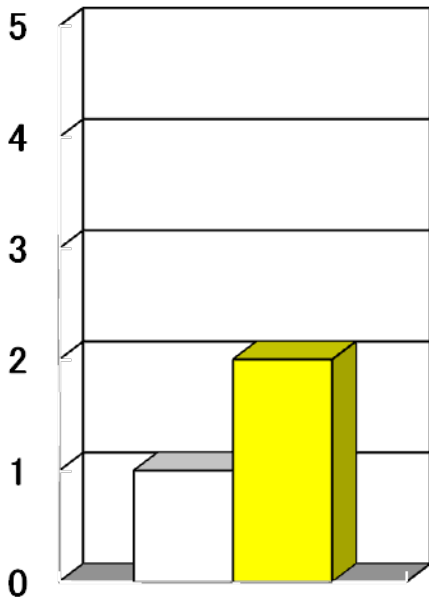
多要因を考慮した疫学

体質の疫学

1. 多数の遺伝子型とバイオマーカーを用いた疫学研究
2. 遺伝子環境**交互作用**の特定
3. 確率的な関連探索から疾病発生経路解明へ

Gene-environment Interaction

Different OR for environmental factors among different genotypes



Exposure (-) (+)

Whole population

(-) (+)

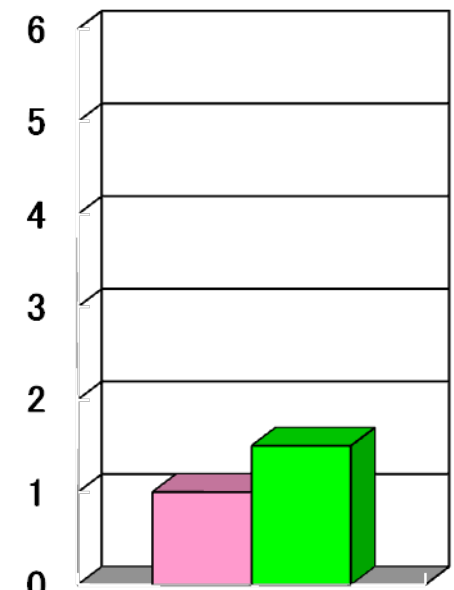
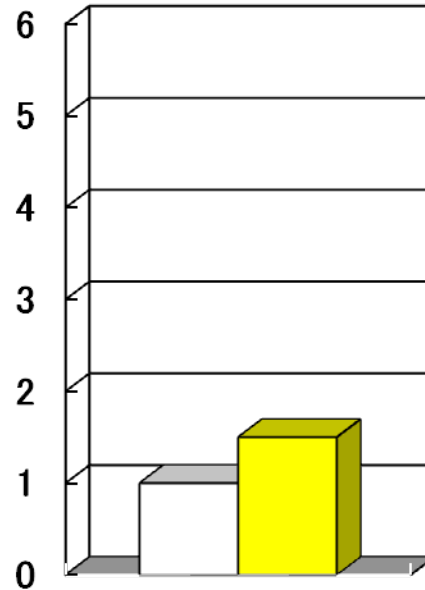
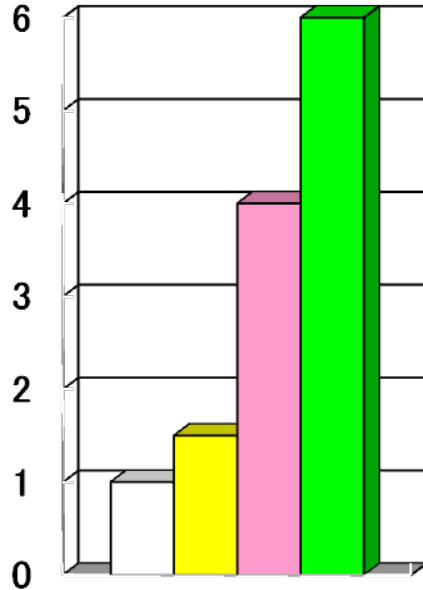
Genotype non-A

(-) (+)

Genotype A

Interaction

No interaction



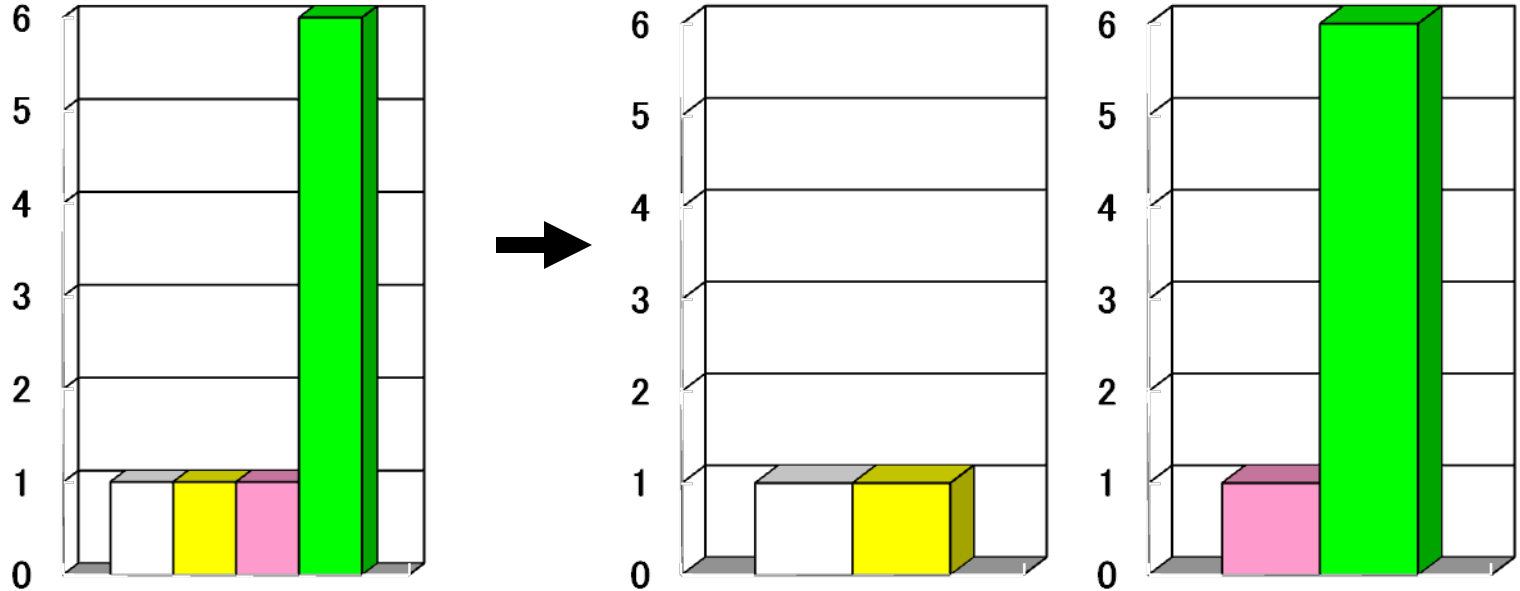
Exposure	-	+	-	+
Genotype	A		B	

-	+
A	

-	+
B	

Interaction

Interaction : YES



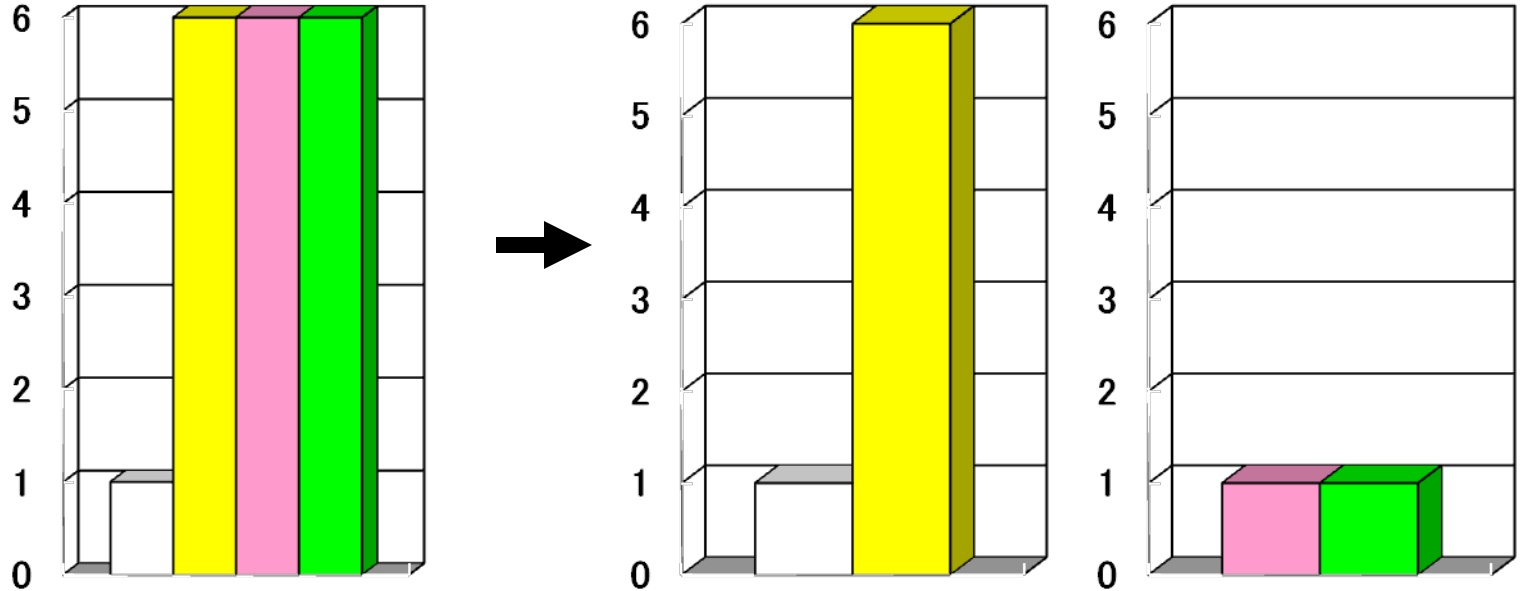
Exposure	-	+	-	+
Genotype	A		B	

-	+
A	

-	+
	B

Interaction

Interaction : YES



Exposure	-	+	-	+
Genotype	A	B		

-	+
A	

-	+
	B

Interaction (IA)

$$RR_1 \times RR_2 = RR$$

$$1.5 \times 4 = 6$$

$$RR_1 \times RR_2 \times \text{IA} = RR$$

$$1 \times 1 \times 6 = 6$$

$$6 \times 6 \times 1/6 = 6$$

下の表から交互作用の値を求めよ

	曝露なし	曝露あり
アレル なし	1	2
アレル あり	1.5	12

疫学研究の方法

- 観察研究 Observational studies
 - 1) 記述的研究 Descriptive studies
 - 2) 生態学的研究 Ecological studies
 - 3) 横断的研究 Cross-sectional studies
 - 4) 分析疫学
 - コホート研究 Cohort studies
 - 症例対照研究 Case-control studies
- 介入研究 Intervention studies

コホートとは

The background of the slide is filled with a repeating pattern of stylized Roman legionaries on horseback. Each legionary is depicted in profile, facing right. They are wearing a red tunic with a yellow chevron on the chest, a silver helmet with a purple plume, and a red cape. They are riding a grey horse and holding a spear. The legionaries are arranged in a grid-like pattern, with some overlapping. A yellow banner with black text is positioned in the lower-middle part of the slide.

古代ローマの軍隊の単位

Sir Richard Doll, who discovered the link between smoking and lung cancer celebrated his 90th birthday at the Victoria and Albert Museum.

Born in Hampton, England, on 28 October 1912

Dies after a short illness aged 92, on 24 July 2005

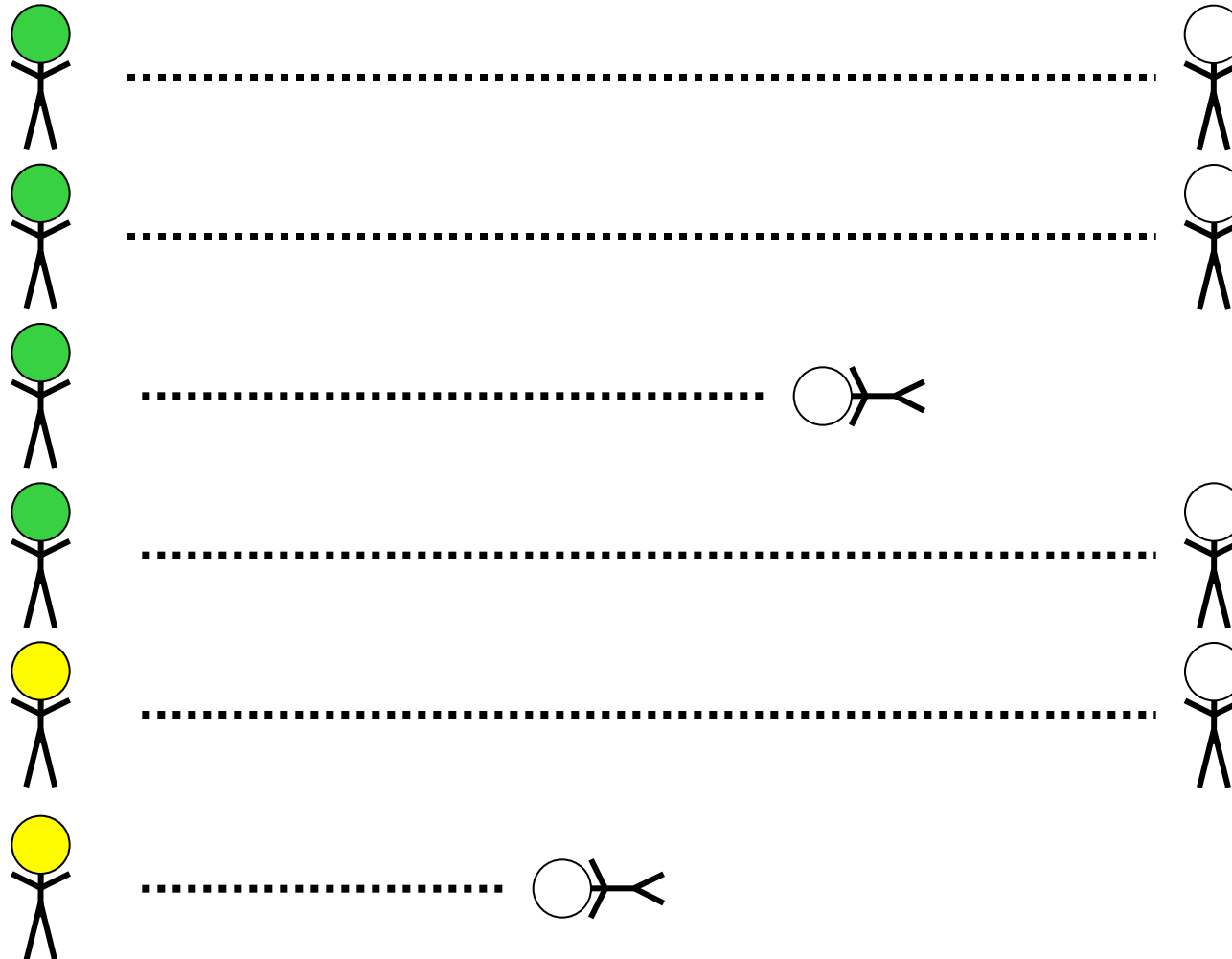
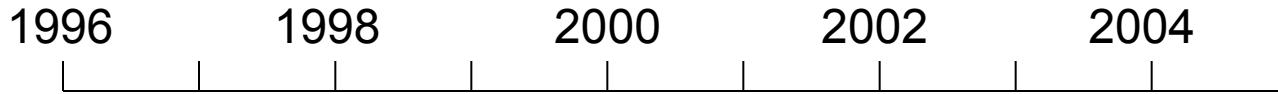
(著作権の関係で削除)

コホート研究：相対危険度の推定

リスク レイト

● 1/4 1/33人年

● 1/2 1/13人年



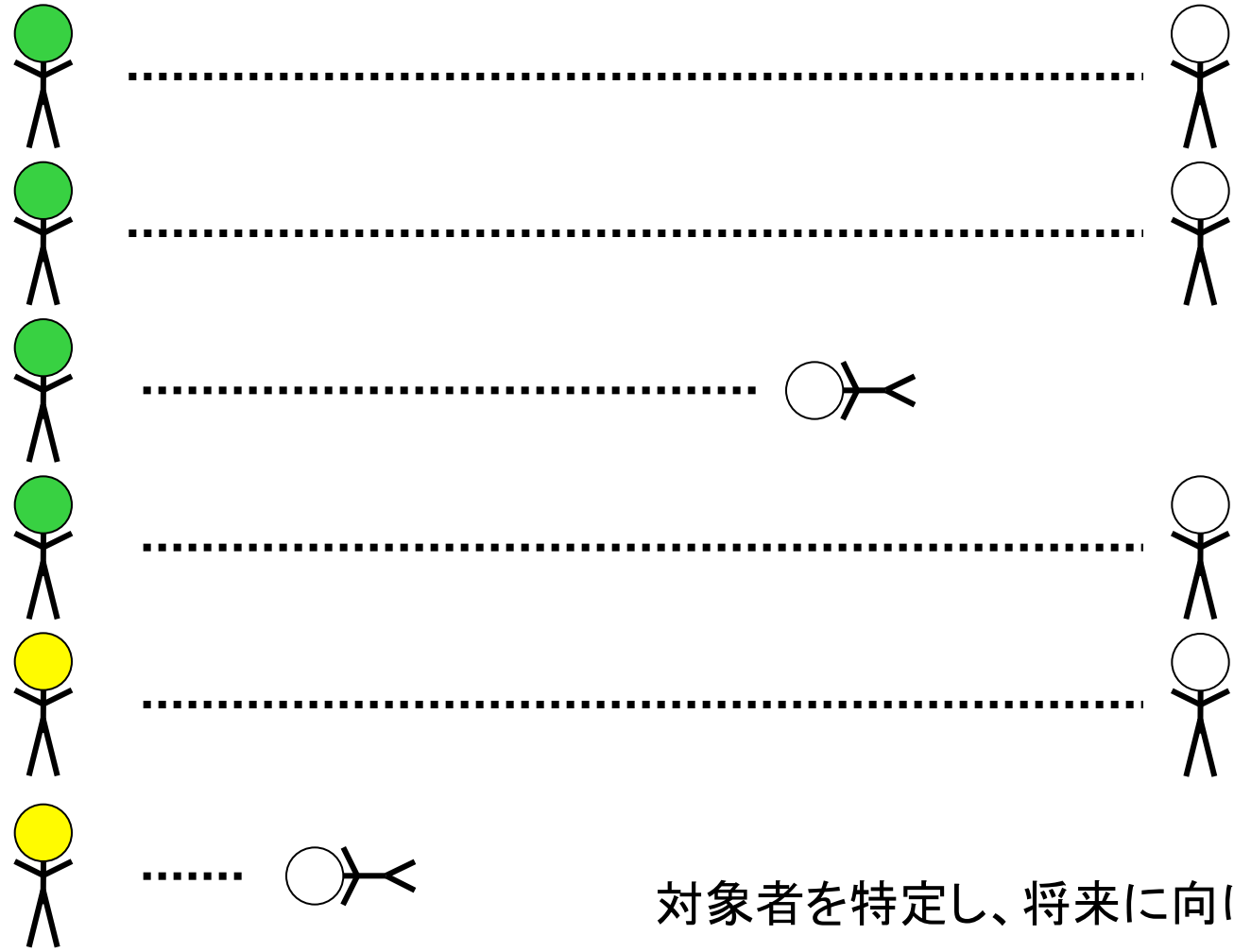
● に対する ● の
リスク比=2
レイト比=2.54

疾病頻度が小さく
なればリスク比と
レイト比の差は小
さくなる

研究開始

前向きコホート研究

1996 1998 2000 2002 2004

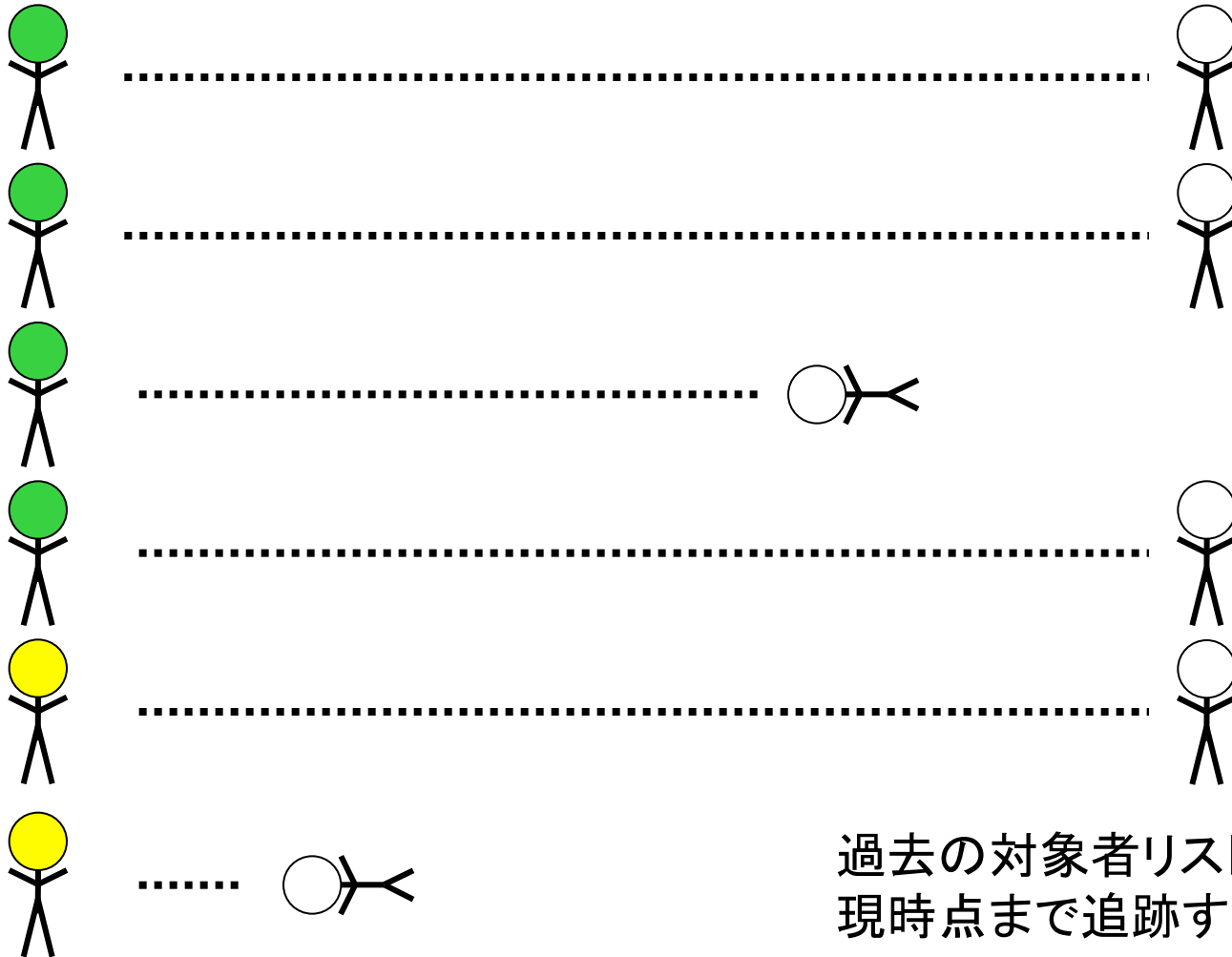


対象者を特定し、将来に向けて追跡する

後向きコホート研究

研究開始

1996 1998 2000 2002 2004



過去の対象者リストに基づいて
現時点まで追跡する

相対危険度の計算

コホート研究

	対象者数	罹患数	累積罹患率	リスク比
要因あり	N_1	A_1	A_1/N_1	$A_1/N_1 \div A_0/N_0$
要因なし	N_0	A_0	A_0/N_0	

コホート研究

	観察人年	罹患数	罹患率	レート比
要因あり	N_1	A_1	A_1/N_1	$A_1/N_1 \div A_0/N_0$
要因なし	N_0	A_0	A_0/N_0	

症例対照研究

	対象者数	曝露あり	曝露なし	オッズ比
症例	N_1	A_1	$N_1 - A_1$	
対照	N_0	A_0	$N_0 - A_0$	$A_1/(N_1 - A_1) \div A_0/(N_0 - A_0)$

相対危険度の計算

コホート研究

	対象者数	罹患数	累積罹患率	リスク比
要因あり	1000	30		
要因なし	9000	90		

コホート研究

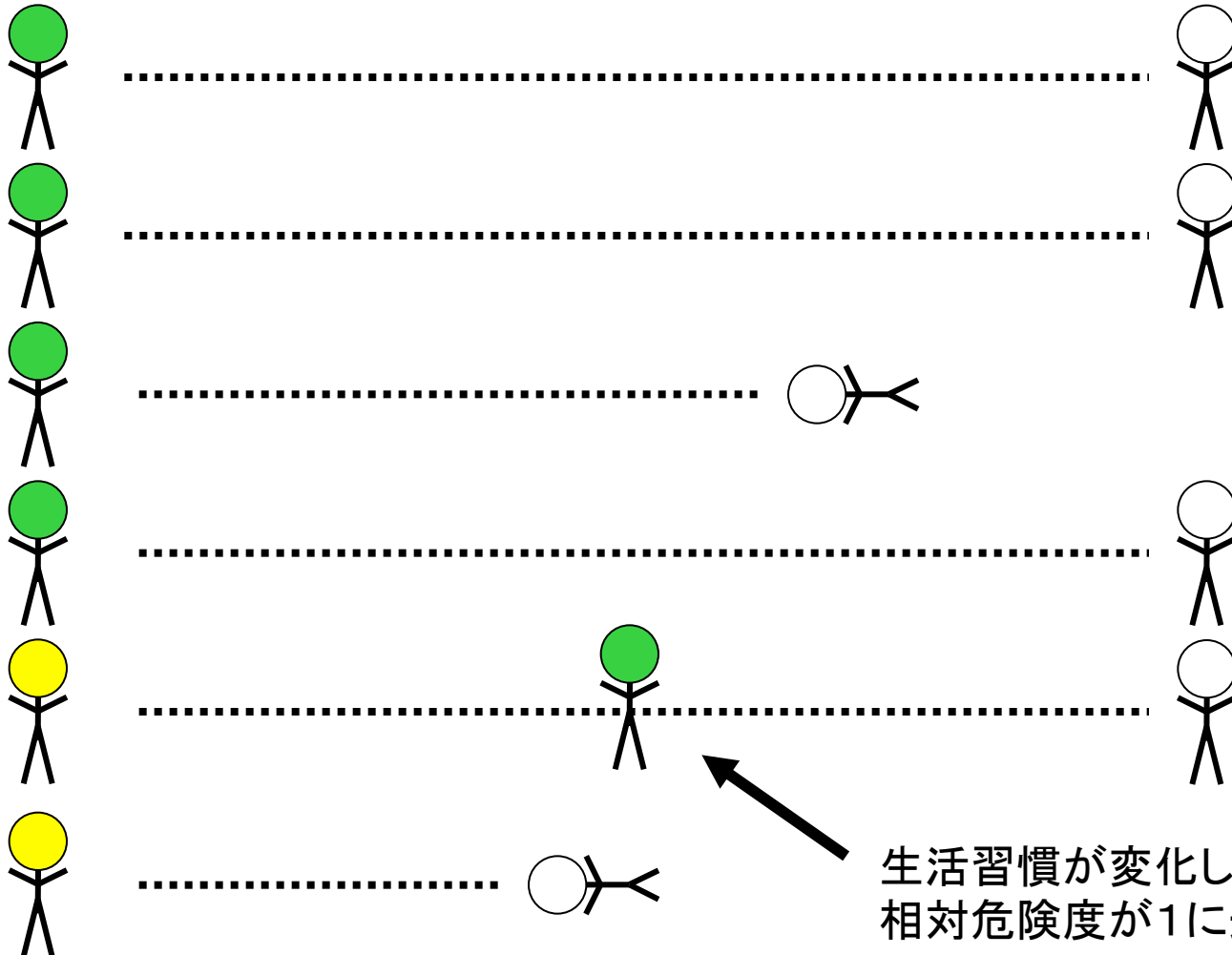
	観察人年	罹患数	罹患率	レート比
要因あり	10000	30		
要因なし	50000	30		

症例対照研究

	対象者数	曝露あり	曝露なし	オッズ比
症例	200	40	160	
対照	360	40	320	

コホート研究

1996 1998 2000 2002 2004



生活習慣が変化しても把握できない
相対危険度が1に近づく

わが国での大規模コホート研究

国立がんセンター「計画調査」 40歳以上 27万人
環境省「三府県コホート研究」 40歳以上 13万人
放射線影響研究所が実施する「寿命調査(Life Span Study)」 被爆者

<http://www.rerf.or.jp/programs/outline/proglss.html>

国立がんセンター「多目的コホート研究(JPHC Study)」

<http://epi.ncc.go.jp/jphc/> 40-69歳 14万人

文部省の研究費による「Japan Collaborative Cohort Study (JACC Study)」

<http://www.aichi-med-u.ac.jp/jacc/index.html> 40-79歳 11万人



オーダーメイド医療実現化プロジェクト:20万人、30万疾患

<http://biobankjp.org/>



文部科学省の研究費による「日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study)」

<http://jmicc.com/> 目標10万人(現在7万人)



JPHC-Next:2011年開始。 <http://epi.ncc.go.jp/jphc/>



長浜研究(京都大学):1万人のDNAを収集。



山形大学G-COE:2011年6月10日 5,800人

<http://gcoe.id.yamagata-u.jp/>



平成23年度科学技術戦略推進費「ゲノム情報と電子化医療情報等の統合によるゲノムコホート研究の推進」(1年間3億円で3年):平成23年8月12日ヒヤリング

ゲノムコホート

JPHC : 1990年より 国立がんセンター が開始。
6万人のDNA

JPHC-Next: 2011年開始。 <http://epi.ncc.go.jp/jphc/>

J-MICC: 2005年より中央事務局を名古屋大学において開始。
9万人のDNAを管理。 <http://www.jmicc.com/>

長浜研究(京都大学): 1万人のDNAを収集。

山形大学G-COE: 2012年11月9日 13,847人
<http://gcoe.id.yamagata-u.ac.jp/>

* オーダーメイド医療実現化プロジェクト: 2003年東京大学医科学研究所で開始。20万人の病人のDNAを管理。薬剤の有効性。

子どもの健康と 環境に関する 全国調査とは

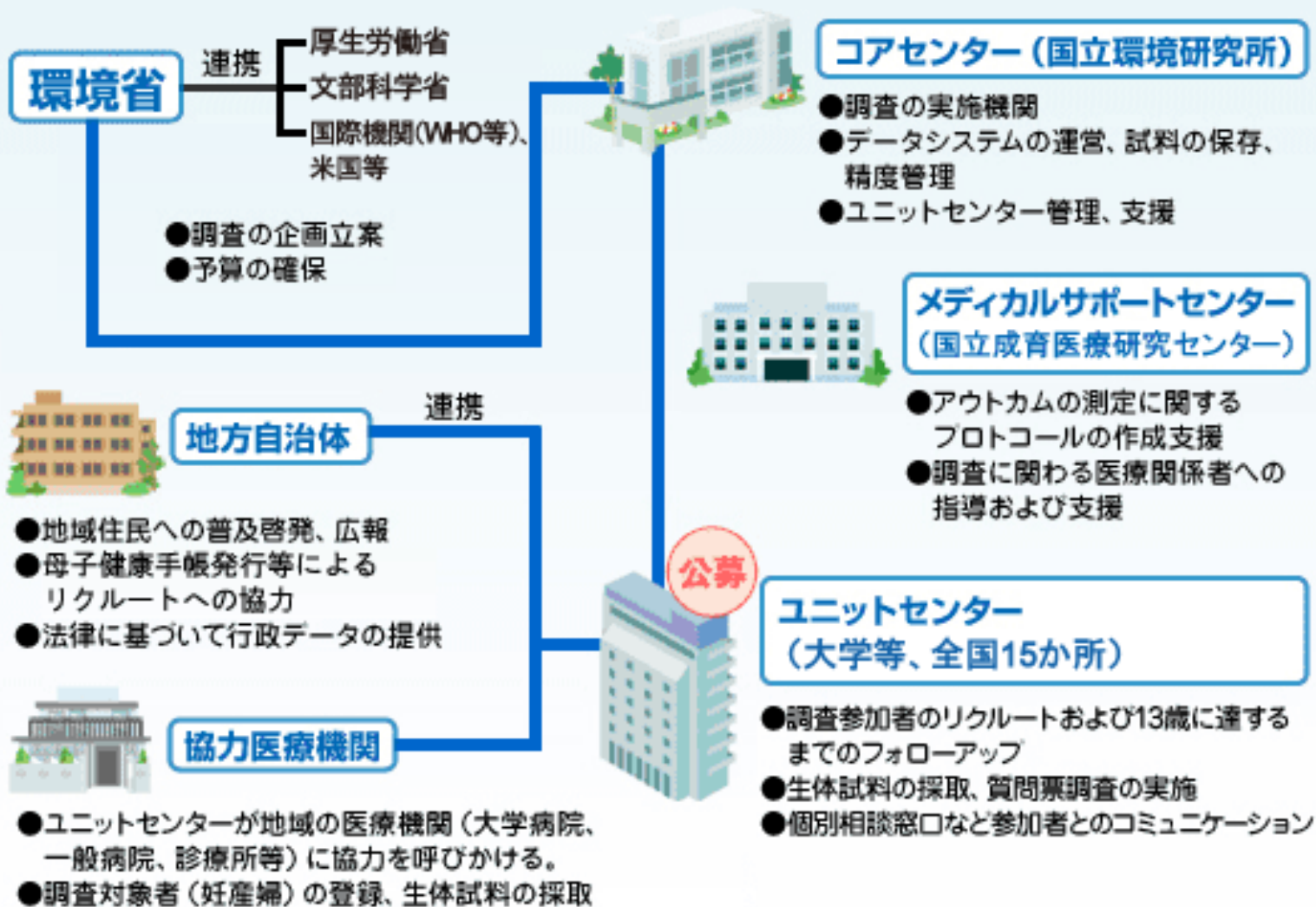


環境省では、日本中で**10万組の子どもたち**と**そのご両親**に参加していただく大規模な疫学調査「**子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）**」を開始しました。

「エコロジー」と「チルドレン」を組み合わせ、「エコチル調査」です。赤ちゃんがお母さんのお腹にいる時から13歳になるまで、定期的に健康状態を確認させていただき、環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにします。

環境リスクが私たちの健康に与える影響を明らかにするために、従来から動物実験、基礎研究を中心としたメカニズムの解明が図られてきました。

実施体制

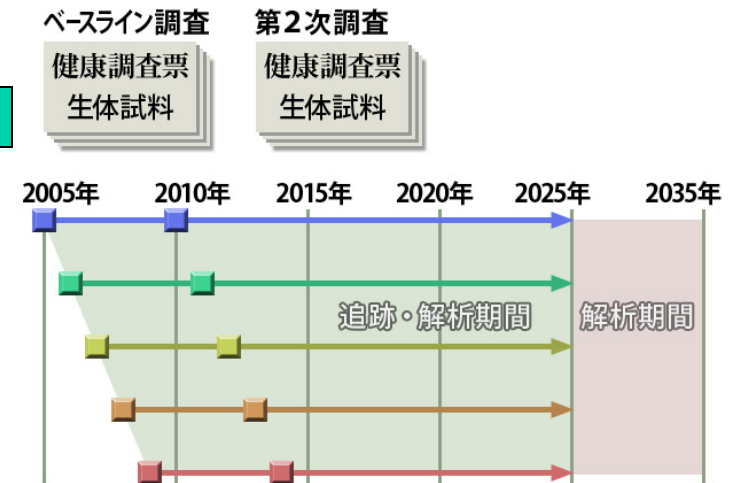
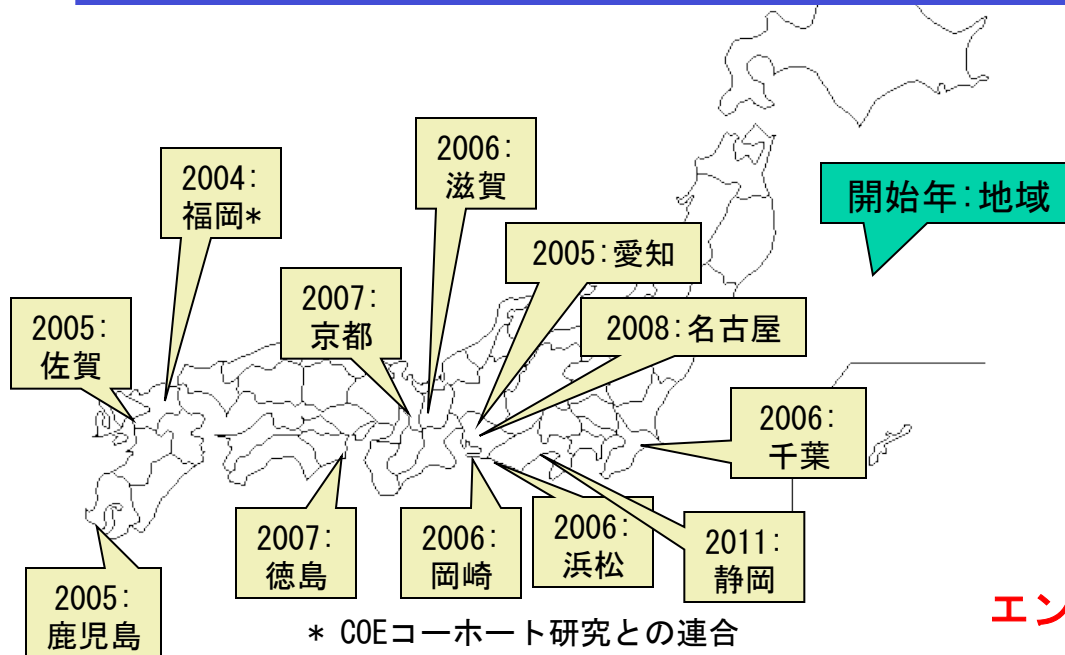


日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study)

主任研究者：2005-10年 浜島信之、2010年以降 田中英夫

目的：がん発生に關与する生活習慣、生体指標、遺伝子型の組み合わせを探索檢証する。
方法：10万人を目標対象者数とした多施設共同コホート研究：対象者は35～69歳の男女。
収集する情報と検体：生活歴、検診結果、血清、血漿、パフィーコート(遺伝子型測定用検体)
参加者数：約72,598人 (2011年2月末現在)

横断調査	生活習慣-遺伝子型-生体指標の關連
発病前診断研究	採血後早期 (2年以内) の発症症例から早期診断に利用できる生体指標を探索
追跡調査	がん発生に關与する 生活習慣-遺伝子型-生体指標の組合わせの探索



エンドポイント：がん罹患とすべての死亡

ゲノムコホート研究で 提案する収集情報

生活習慣

遺伝子型

生体指標: 1回目
検査値、検体

生体指標: 2回目
検査値、検体

⋮

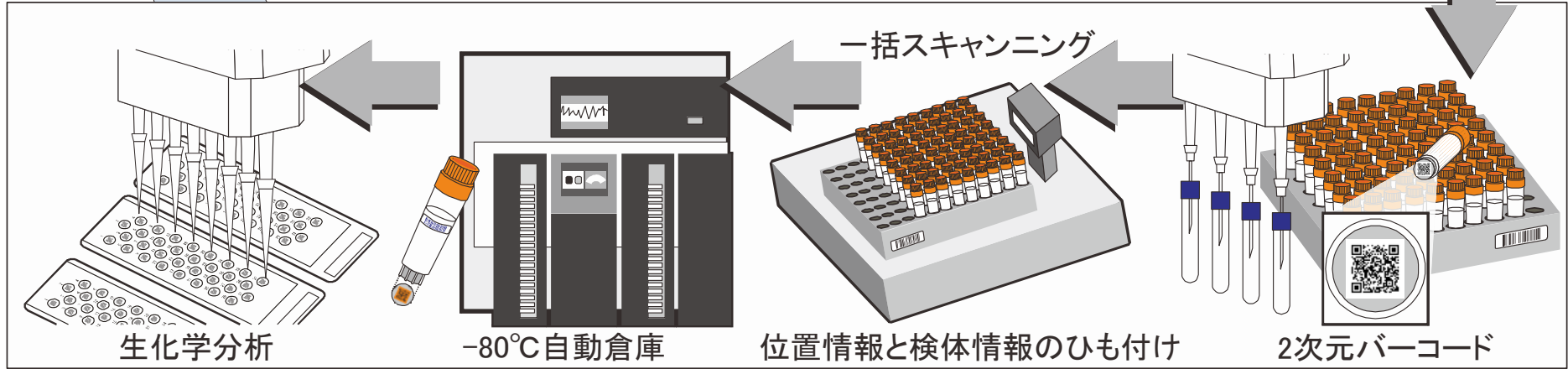
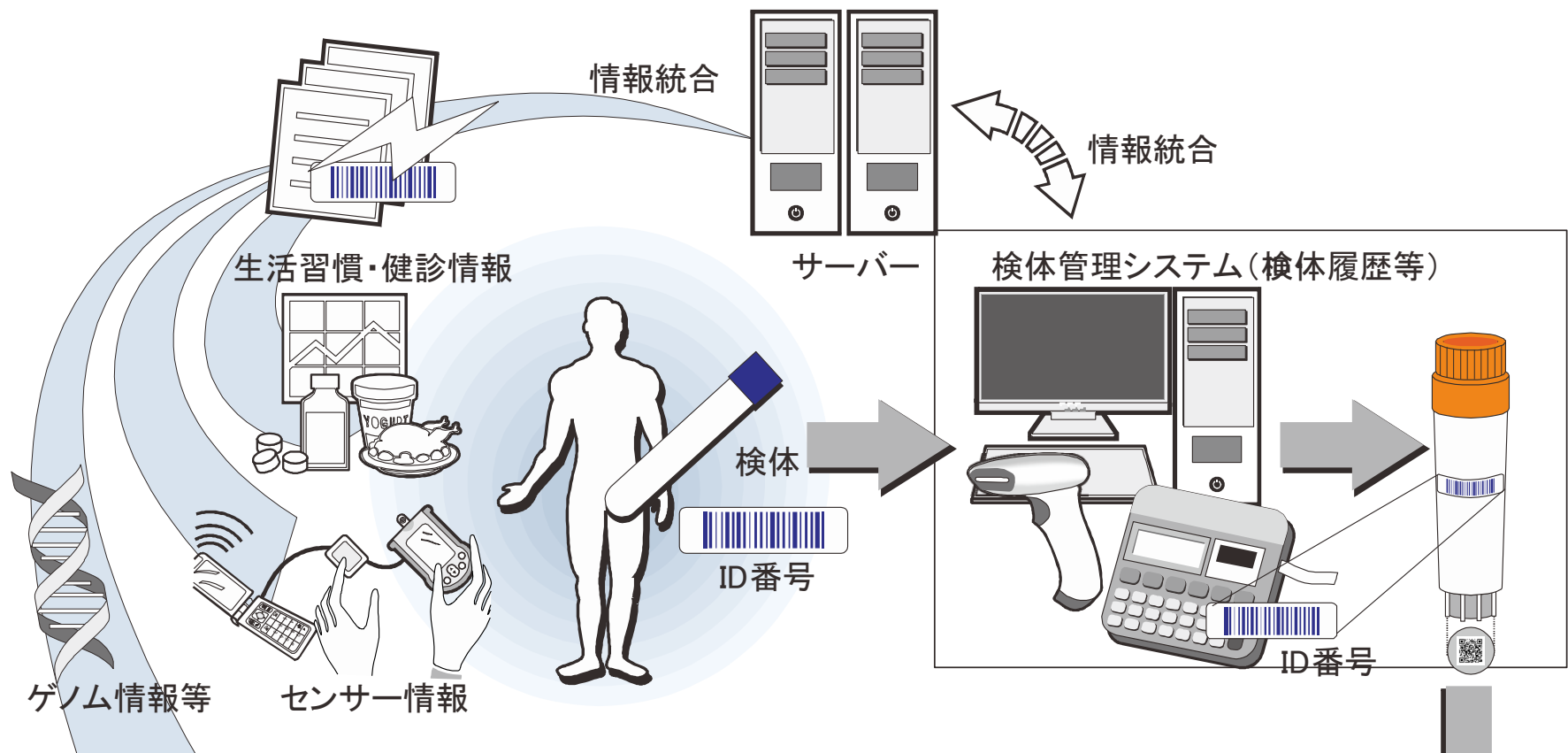
疾病発生
死因

医療費用

登録時に収集

追跡調査で収集

保険者が持つレセプト情報を利用



1. 生活習慣をどのように客観的に正確に把握するか

生活習慣

遺伝子型

登録時に収集

生体指標: 1回目

喫煙、飲酒、食事、運動、睡眠、既往、仕事、教育、ストレス

生体指標: 2回目

検査値 検体

10万人

自記式質問票?

追跡調査で収集

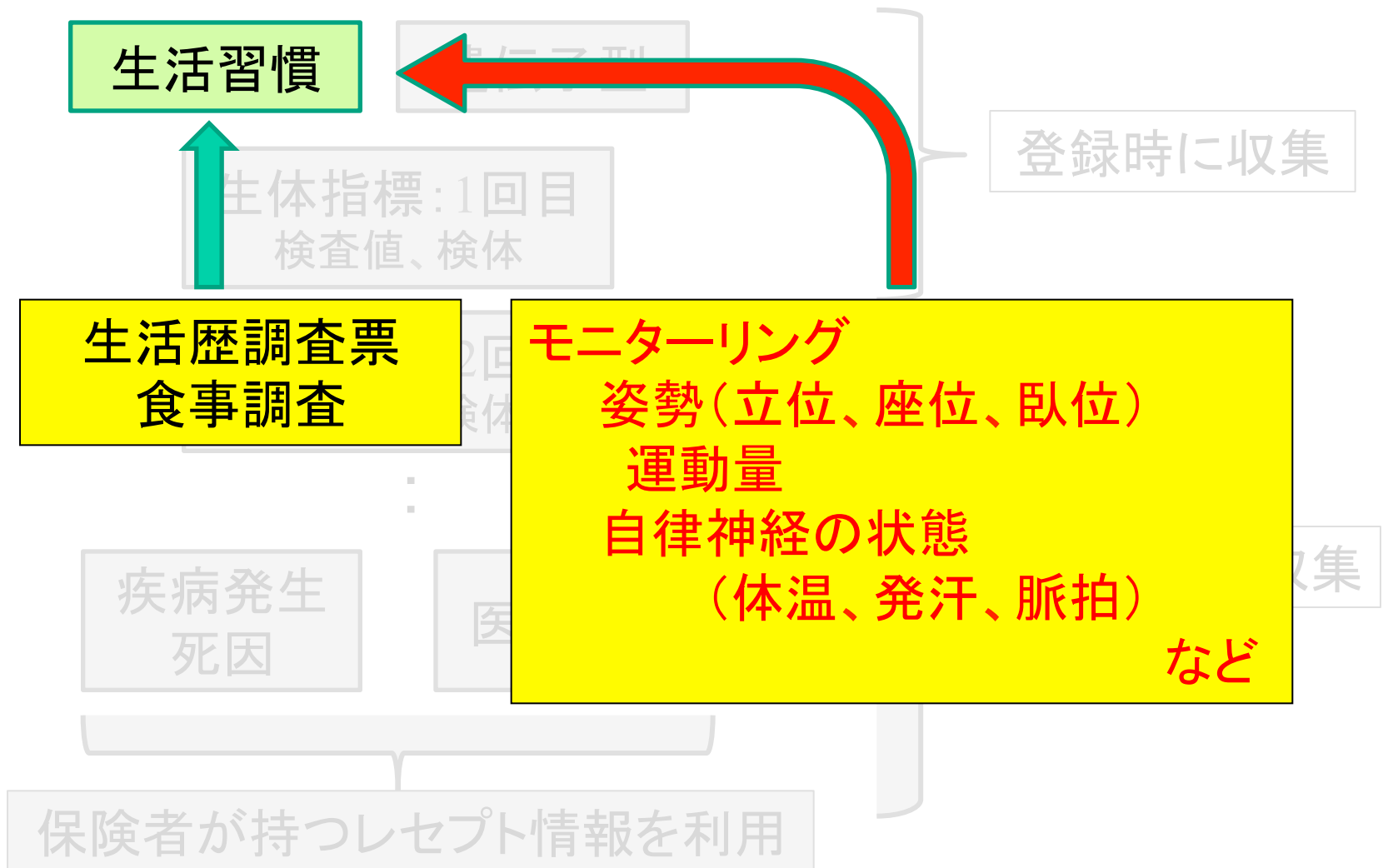
疾病発生
死因

参加の直接入力端末?

測定チップ?

保険者が持つレセプト情報を利用

今回のゲノムコホート研究で 提案する収集情報



生活歴調査票

4. 喫煙

① あなたはたばこを吸いますか。

1. 吸う 2. やめた _____年(____ヶ月)前 3. 吸わない ……★に進んでください

↓ ↓

1または2と答えた方におたずねします。

② 1日に吸う本数は 平均_____本(やめた方はやめる前に吸っていた本数)

③ 習慣的に吸いはじめたのは _____歳の時

★たばこを吸う方も、吸わない方もお答えください。

家庭、職場等で他人のたばこの煙を吸わされることがありますか。

最近1年間は

1. ほぼ毎日6時間以上 2. ほぼ毎日4～6時間ほど 3. ほぼ毎日2～4時間ほど

4. ほぼ毎日2時間以内 5. 時々あるいはほとんどない

1. 睡眠

① ふだん1日の平均睡眠時間はどれくらいですか。
およそ_____時間

2. 運動

体を動かす時間の 内訳	な か っ た	1 時 間 未 満	1時間 以上 3時間 未 満	3時間 以上 5時間 未 満	5時間 以上 7時間 未 満	7時間 以上 9時間 未 満	9時間 以上 11時間 未 満	11 時 間 以上
力作業の時間	1	2	3	4	5	6	7	8
歩いている時間	1	2	3	4	5	6	7	8
立っている時間	1	2	3	4	5	6	7	8
すわっている時間	1	2	3	4	5	6	7	8

7. 食生活

★最近1年間の食生活をふりかえりながらお答えください。

① 朝食は週にどのくらい食べますか。 週に____日

② ふだん使うお茶碗(ごはん用)の大きさはどれですか。

1. 小(女性用) 2. 普通 3. 大(男性用) 4. 丼(どんぶり)

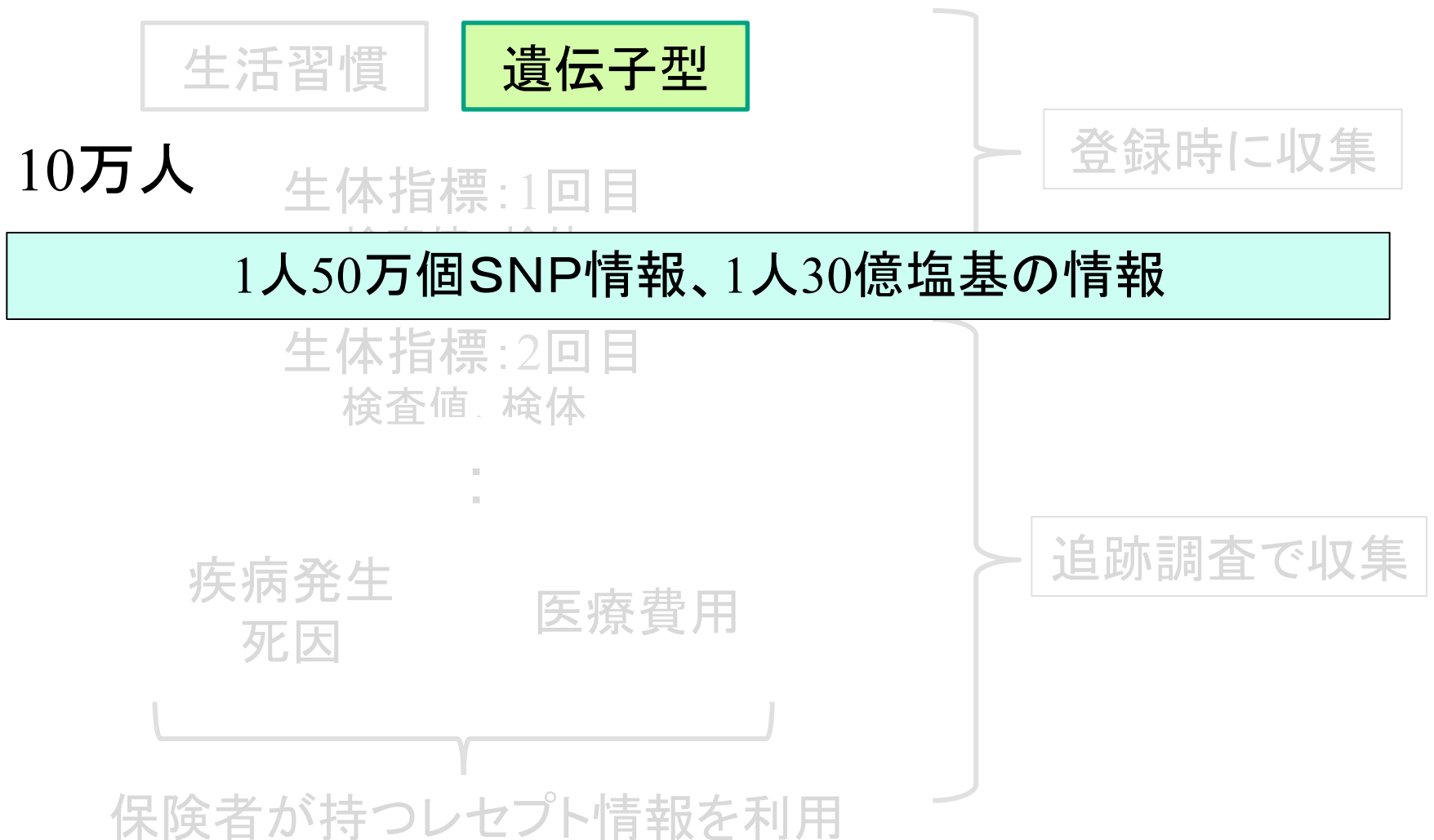
③ 間食はしますか(三度の食事以外に食べることでおやつや夜食も含めます)。

1. ほぼ毎日食べる 2. ときどき食べる 3. ほとんど食べない

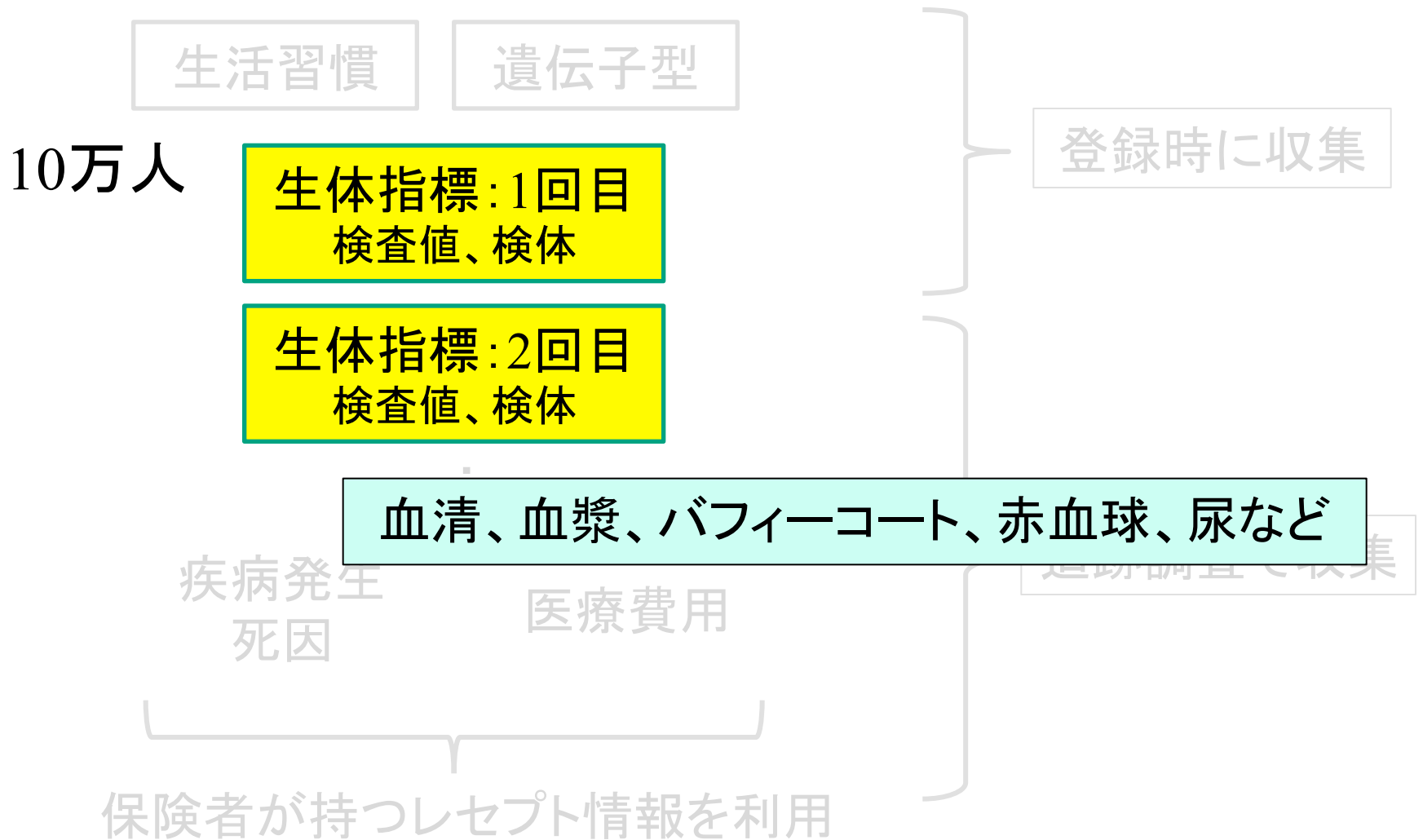
④ 主食についておたずねします。朝食・昼食・夕食のそれぞれで食べる回数のあてはまるところに○印をつけ、1回に食べる量をご記入ください。

主食の種類		食べる回数					1回に 食べる 量	
		ほとんど 食べない	月に 1~3回	週に				毎日
				1~2回	3~4回	5~6回		
朝 食	ごはん	1	2	3	4	5	6	杯
	パン類(食パン、菓子パンなど)	1	2	3	4	5	6	枚/個
	めん類(うどん、ラーメン、そばなど)	1	2	3	4	5	6	杯
昼 食	ごはん	1	2	3	4	5	6	杯
	パン類(食パン、菓子パンなど)	1	2	3	4	5	6	枚/個
	めん類(うどん、ラーメン、そばなど)	1	2	3	4	5	6	杯
夕 食	ごはん	1	2	3	4	5	6	杯
	パン類(食パン、菓子パンなど)	1	2	3	4	5	6	枚/個
	めん類(うどん、ラーメン、そばなど)	1	2	3	4	5	6	杯

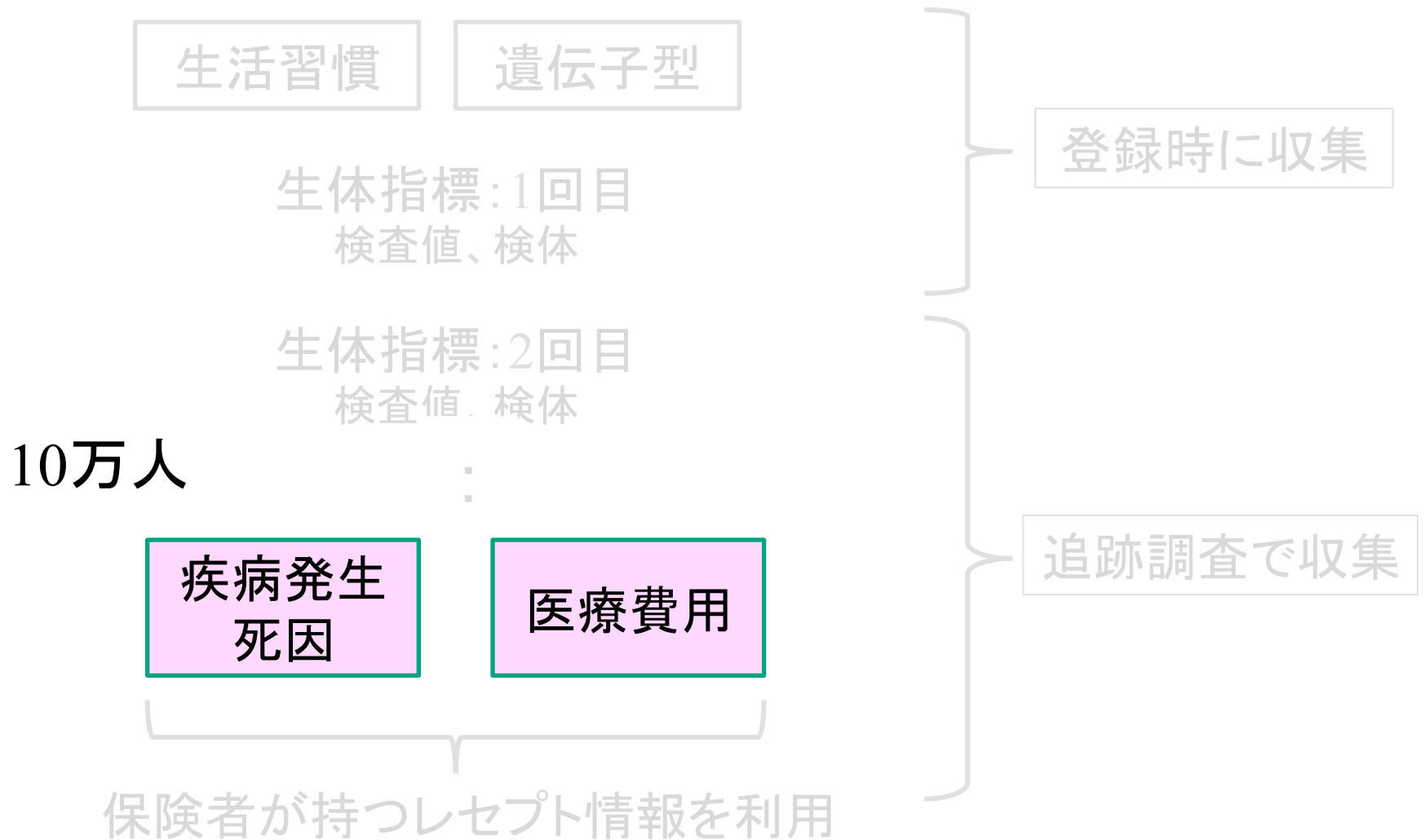
2. 遺伝子型情報をどのように測定解析するか



3. 検体をどのように保管するか

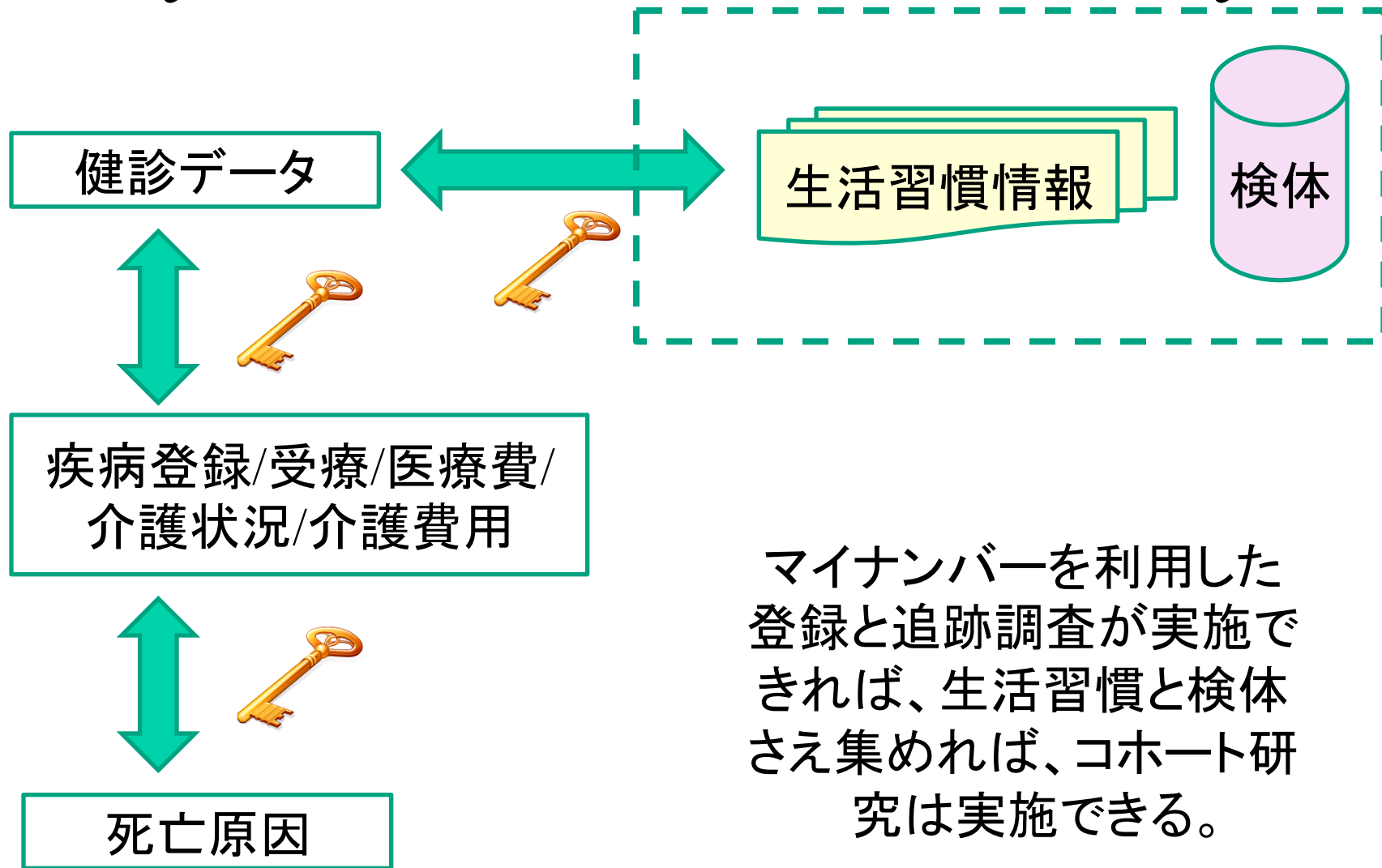


4. 追跡をどのように行うか





My number based cohort study



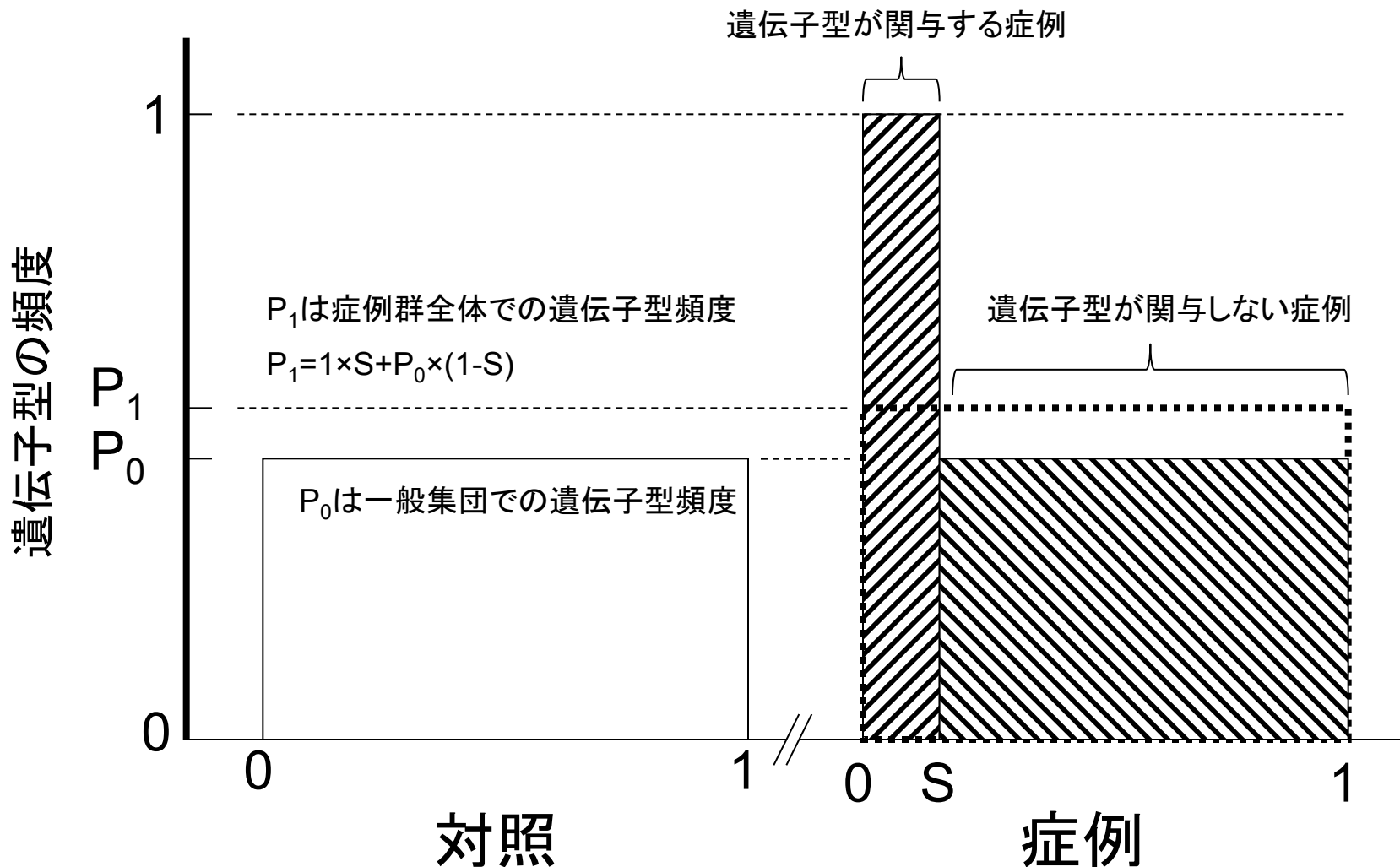
マイナンバーを利用した登録と追跡調査が実施できれば、生活習慣と検体さえ集めれば、コホート研究は実施できる。

10万人を対象としたゲノムコホート研究を効率よく実施するためには

- 1)生活習慣の客観的な新規把握方法の開発(参加者による直接入力、運動量の測定、生活パターンの把握、生体の反応状態など)、
- 2)検体(血清、血漿、赤血球、 Buffyコート、尿等)の効率的な管理保管、
- 3)多角的な健診データの収集
- 4)データの確実な統合
- 5)追跡調査の精度の確保と効率的実施
- 6)既存ゲノムコホート研究のデータとの統合方法

おわり

図4 遺伝子型が疾病発生に関与する症例と関与しない症例が混在する場合の症例群全体の遺伝子型頻度



ゲノム情報と電子化医療情報等の統合によるゲノムコホート研究の推進

【ゲノムコホート研究実施体制の検討: 2011年度～】

1. ゲノムコホート研究推進体制の検討

- ・ 新規プロジェクト立上げのための検討事務を行う機関の公募
→ 研究体制の検討 (全体会議、WG)
- ・ 既存の疫学・コホート研究プロジェクトの内容把握
→ 新規プロジェクトとの適合性、データの質の確保

2. 電子化医療・健康情報の集約と統合の検討

3. インフォマティシヤンの育成を含めた情報拠点整備

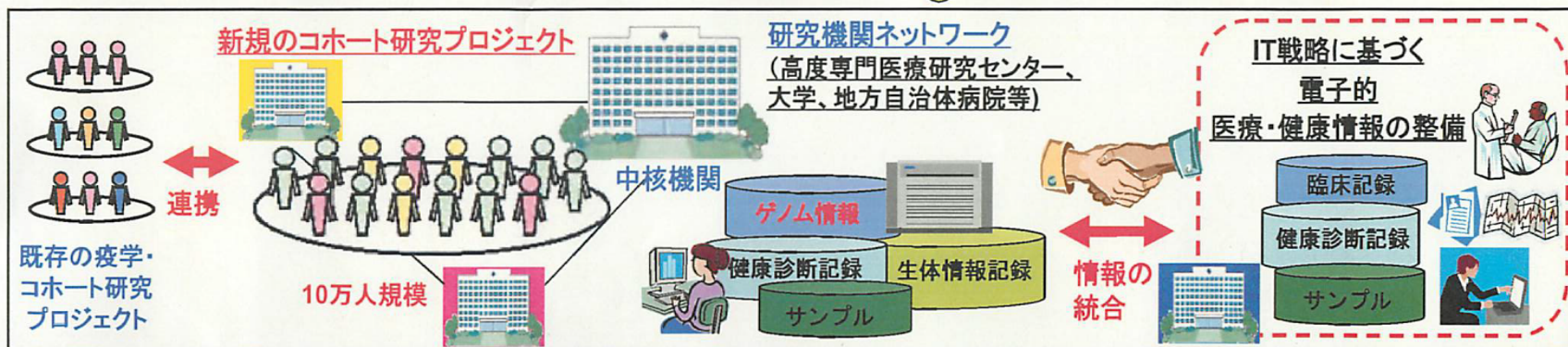


事務担当機関

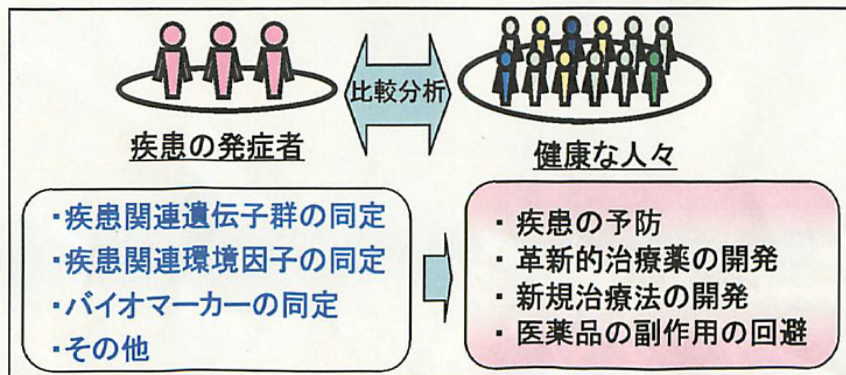
《期待される成果》

1. 学術的成果
 - ・ ヒトの遺伝変異と表現型 (病気や代謝パターン) の関連データ
2. 医療への直接貢献
 - ・ 予防対象疾患の選定とその予防法の開発
 - ・ 疾患マーカーの発見と創薬ターゲットの同定
 - ・ 医薬品の副作用のスクリーニング
3. リソースの有効活用
 - ・ 電子医療情報の統合による過重医療の防止
 - ・ 小規模コホートの連携による効率向上
 - ・ 医療費削減効果

【ゲノムコホート研究の実施: 2013年度～】



【前向き研究: 10年以上の追跡】



《本ゲノムコホート研究の特徴》

- 本研究は、健常者の長期間観察し、疾患の疫学的解析を実施する多目的コホート研究
- 現在実施されている疾患ゲノム研究 (患者の遺伝因子を解明する研究) とは、研究成果を相互に検証する相補的な役割を果たすもので、双方向の連携を持つことが重要
- 本研究は、ゲノム、オミックス解析による新規バイオマーカーも含めた豊富な臨床データを持つ国内外の多目的コホートとの連携が可能