

2017/5/1 版

「日本多施設共同コホート研究」
研究計画書

Protocol of

Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study

平成 29 年 5 月

改訂履歴

名古屋大学医学部倫理委員会

初回申請	2005年6月26日版
第1回変更申請	2005年8月9日版
第2回変更申請	2006年4月5日版
第3回変更申請	2006年11月26日版
第4回変更申請	2007年12月27日版
第5回変更申請	2008年8月15日版
第6回変更申請	2009年7月23日版
第7回変更申請	2009年12月28日版
第8回変更申請	2010年3月11日版

愛知県がんセンター倫理審査委員会

第9回変更申請	2010年5月28日版
第10回変更申請	2010年10月27日版
第11回変更申請	2011年1月11日版
第12回変更申請	2011年12月15日版
第13回変更申請	2012年12月22日版
第14回変更申請	2013年4月19日版
第15回変更申請	2013年11月6日版
第16回変更申請	2014年11月11日版
第17回変更申請	2015年4月15日版

名古屋大学大学院医学系研究科 生命倫理審査委員会

第18回変更申請	2015年10月20日版
----------	--------------

愛知県がんセンター倫理審査委員会

第19回変更申請	2016年7月21日版
第20回変更申請	2016年10月3日版

名古屋大学大学院医学系研究科 生命倫理審査委員会

第18回変更申請	2015年10月20日版
第19回変更申請	2017年5月1日版

(主な改訂点は末尾にまとめた)

序

2003年のわが国の総死亡は1,014,951人で、そのうち30.5%(309,543人)が悪性新生物死亡である。Inoueらの1998年のがん発生率データに基づいた推計によれば(Inoue et al, 2003)、79歳までに男性では35.6%、女性では21.3%が、84歳までには男性で44.8%が、女性で26.5%が悪性新生物に罹患する。

健康管理が行き届き、循環器疾患などの他の原因による死亡が減少すれば、悪性新生物による死亡割合は増加することになる。しかしながら、予防対策により悪性新生物の罹患時期(年齢)を遅らせることができれば、その結果、年齢別発生率は低下し、社会の負担を低減させることができる。本研究は、がんを含めた生活習慣病の年齢別発生率低下に寄与する要因を探索確認し、予防方法確立に寄与するために計画された。特に生産性の高い年代での生活習慣病発生予防は重要であり、35歳から69歳までを本研究の対象とした。

既にわれわれは多くの疫学研究からいくつかの生活習慣病の予防方法を知っている。がんについては、喫煙しないこと、多量飲酒しないこと、適度に運動すること、バランスのとれた食事をする、身体を清潔に保つこと、がん発生に関連する病原体に感染しないことなどである。これらの方法は、概念上間違いない予防方法であるが、予防対策を展開するには、定義された対象者に対する具体的かつ定量的な寄与程度を示すデータが必要となる。しかし、わが国民に対するデータは必ずしも十分得られているわけではない。循環器疾患などの生活習慣病についても、生活習慣が変化しているので、常に確認作業を続けていくことが必要である。

ほとんどの人にとって、関心は自分自身の疾病予防であって、集団における疾病予防ではない。このことについては、われわれは現時点でもなお十分に対応することができていない。英国および米国では、喫煙率の低下により肺がん死亡率の低下が観察され始めた。集団における喫煙率の低下は、間違いなく肺がん予防に対して有効である。しかし、個人レベルでみると、喫煙しても肺がん罹患しない人は存在し、喫煙しなくとも肺がん罹患する人も存在する。この事実は、多くの喫煙者にとって禁煙への行動変容を妨げる原因となっている。

近年の遺伝子型検査法の簡便化により、環境要因に対する個体差の問題に対する回答が得られはじめた。特定の遺伝子型を持つ人に環境要因の影響が強く現われるという現象(遺伝子環境相互作用と呼ばれる)が、実際にいくつか観察されている。発がん物質の代謝酵素、DNA修復酵素、受容体およびシグナル伝達物質、性ホルモン代謝酵素およびその受容体などの発がん機構に関する物質の機能および発現量に影響を与える遺伝子型がわかってきた。

このような状況の中で、遺伝子型を含めた生体指標を用いた大規模コーホート研究がいくつかの国において計画実施されている。1993年に開始されたEPIC(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, Riboli 2001)はヨーロッパ9ヶ国から48万人の参加者のデータと39万人の血液を保管している。更に英国は新規に50万人を対象としたBiobank(www.ukbiobank.ac.uk, Protocol for the UK Biobank, 2002)を計画中である。米国には、CPS-II(Cancer Prevention Study II)、Nurses' Health Studyなど、いくつかのコーホート研究が血液サンプルを保有し、遺伝子型とがんリスクとの関連を報告している。

わが国においては、1988年に開始されたJapan Collaborative Cohort Study(JACC Study, Ohno et al, 2001)が血清からの生体指標に関する研究を行っているが(Wakai et al, 2002)、遺伝子型検査を行う検体は保管していない(ただし、一部の参加研究グループでは同意を得たDNA

が保管されている)。1990年に開始されたJapan Public Health center-based Cohort (JPHC) Study (Iwasaki et al, 2003)は遺伝子型が測定できる血液を保管し(Yoshimura et al, 2003)、わが国で遺伝子多型を用いた疫学研究が可能なコーホート研究である。また、放射線影響研究所が実施している被爆者の追跡調査もわが国における貴重なコーホート研究データを提供している。

欧米で実施されているように、わが国においてもがんなどの生活習慣病予防に照準を定めた複数の大規模なコーホート研究が必要である。平成17年度の文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」領域4「がんの診断と疫学・化学予防」において「分子疫学コーホート研究支援班」が設置され、平成17～21年の5年間継続が予定されている。この委員会に支援される本研究は、わが国の代表的な分子疫学コーホート研究となるものであり、予防対策に役立つ多くの情報を生み出すことが期待される。

平成17年4月

分子疫学コーホート研究支援班 代表者
名古屋大学大学院医学系研究科予防医学／医学推計・判断学
浜島信之
(役職、所属は執筆当時)

「日本多施設共同コーホート研究」

研究計画書 目次

序	1
目次	3
1. 研究計画の概要	6
1-1. 目的	
1-2. 研究対象者および協力者数	
1-3. ベースライン調査	
1-4. 第二次調査	
1-5. 追跡調査	
1-6. データおよび研究進捗状況の管理	
1-7. 研究の精度管理	
1-8. 社会的・倫理的事項	
1-9. 進捗状況と研究成果の公表	
2. 研究の背景	7
2-1. わが国における大規模がんコーホート研究	
2-2. 研究実施を取巻く状況	
2-3. 明らかにされつつある遺伝子環境交互作用	
3. 研究目的	10
3-1. 研究目的	
3-2. 研究対象となる疾患と関連病態	
4. 研究組織	11
4-1. J-MICC 研究実施組織	
4-2. 「研究実施支援組織」	
4-3. 個人情報管理者／データ管理責任者	
4-4. 「研究モニタリング委員会」	
4-5. 「外部評価委員会」	
4-6. 「研究協力機関」	
5. 研究対象者および協力者数	13
5-1. 対象集団	
5-2. 適格基準	
5-3. 除外基準	
5-4. 目標協力者数	
6. ベースライン調査	14
6-1. 実施時期	

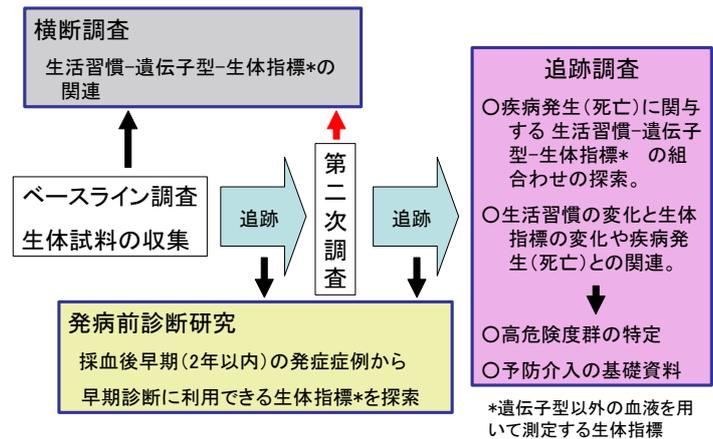
6-2. 質問票調査	
6-3. 生体試料の収集	
6-4. 質問票調査、生体試料の収集の詳細	
6-5. 検診結果	
7. 第二次調査	15
7-1. 目的	
7-2. 対象者	
7-3. 実施時期	
7-4. 質問票調査	
7-5. 生体試料の収集	
7-6. 第二次調査、第二次調査の質問票調査、生体試料の収集の詳細	
8. 追跡調査	16
8-1. 追跡期間	
8-2. 脱落	
8-3. 情報の収集	
8-4. 追跡調査の詳細	
9. 追加研究の実施	17
9-1. 申請手続き	
9-2. 審査・承認	
9-3. 実施施設での倫理審査	
10. 他研究への調査資料・生体試料の提供	18
10-1. 申請手続き	
10-2. 審査・承認	
10-3. 主任研究者が所属する施設・実施施設での倫理審査	
10-4. 類型による共同研究の実施	
11. 統計学的事項	20
11-1. 統計解析	
11-2. 検出力	
12. 情報の管理・入力・更新	25
12-1. 体制・管理	
12-2. 入力	
12-3. 更新	
12-4. 生体試料の検査実施	
12-5. 共同利用施設・機器を利用した生体試料およびデータの解析	
12-6. 研究終了後の調査資料・生体試料の扱い	
12-7. 情報の管理・入力・更新の詳細	
13. 進捗状況と成果の公表	26
14. 社会的・倫理的事項	26
14-1. 研究協力者の保護	
14-2. インフォームド・コンセント	

14-3. 個人情報保護	
14-4. 法令・指針・研究計画書・手順書の遵守	
14-5. 「研究モニタリング委員会」の検討にもとづく主任研究者の承認	
14-6. 施設内倫理審査委員会の承認	
14-7. 生体試料の解析結果	
14-8. 各コーホート研究実施グループでの研究計画書・手順書作成	
14-9. モニタリング・監査	
15. 研究計画の見直し	28
16. 研究費等	29
16-1. 国・地方自治体等からの研究費・財政援助	
16-2. その他の研究費・財政援助	
16-3. 役務提供	
17. 知的財産権	29
17-1. 特許申請	
17-2. 特許の帰属	
18. 手順書	30
19. 文献	30
付録	32
付録1 研究の対象とする項目	
付録2 研究組織構成員一覧	
付録3 用語の定義	

1. 研究計画の概要

「日本多施設共同コーホート研究」(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study: J-MICC Study)は、本研究計画に基づき各地で実施される地域住民コーホート研究および医療施設受診者コーホート研究を統合したものである。対象者の基準、質問票調査の内容、血液検体採取方法、追跡方法は研究計画書に従って実施され、データおよび血液検体の中央管理と、保管された血液検体からの生体指標同時測定により、各研究が独立しながら全体としての統合性も備えた共同研究である。複数の施設により実施されるコーホート研究を統合して研究を行うことは、日本の疫学研究の現状に合致しており、現実的、かつ効果的な方法である。

図1 J-MICC Studyの概要



1-1. 目的

本研究は、体質を考慮したがんを含む生活習慣病の予防対策に必要な基礎資料を提供することを目的とする(図1)。環境要因は遺伝的背景と密接に関連しながら生体に変化を引き起こし、疾病リスクに影響を与える。生活習慣、遺伝子型、生体指標と疾病リスクとの関連を測定し、疾病発生に関与する組み合わせを探索確認する。生活習慣の改善により予防が有効な対象者を特定することにより、疾病予防対策の根拠を提供することができる。

本研究では、がん発生およびその他の生活習慣病死亡に関連する生活習慣、遺伝子型、生体指標(血液成分)の影響とその交互作用を探索確認する調査(追跡調査)、罹患・死亡に先行して変動する生体指標、とくに臨床前担がん状態を反映する生体指標を探索確認する調査(発病前診断研究)、参加時に集められた生活習慣、遺伝子型、生体指標の関連についての調査(横断調査)から構成される(図1)。

1-2. 研究対象者および協力者数

特定の地域に現住所をおく者、もしくは特定の検診機関および病院の受診者であって、調査参加時の年齢が35歳から69歳までの男女を対象とする。質問票記入ができない者は除く。男女それぞれ5万人程度を募集する。

1-3. ベースライン調査:2005~2013年度

自記式質問票調査および血液検体の収集を行う。質問票調査では、既往歴、運動・睡眠、喫煙・飲酒歴、食生活、家族歴、生殖歴などを調べる。採取された血液からは、 Buffy coat、血漿、血清を分離して、保存する。登録時に検診を行うコーホートについては、その検診結果も研究の対象とする。

1-4. 第二次調査:2010~2018年度

生活歴の変化および生体指標の変化を調べるために、ベースライン調査から5年ほど経った時点で、自記式質問票調査および血液検体収集を登録時調査と同様な方法で再度実施する。

1-5. 追跡調査: ベースライン調査から2024年度まで

エンドポイントは死亡(がん、その他の生活習慣病(循環器系疾患、動脈硬化性疾患、高血圧症、糖尿病、耐糖能異常、肥満、高脂血症、高尿酸血症、肝疾患、胆のう・胆管疾患、腎疾患、呼吸器系疾患、血液および造血器疾患、骨粗しょう症)、および全死亡)とがん罹患。死亡は死亡小票、がん罹患は地域がん登録、医療機関調査、対象者への問い合わせ、死亡小票、健康保険診療から得られた情報、第二次調査による。対象地域から転出した者はその時点で観察打ち切り例とする。なお、2019年度以降に追跡期間の見直しを行う。

1-6. データおよび研究進捗状況の管理

連結可能匿名化されたデータを中央事務局で集積し、研究の進捗状況を管理する。

1-7. 研究の精度管理

各研究における、倫理審査手続き、研究参加同意手続き、個人情報取り扱い手続き、データ管理手順を中央事務局が確認し、適切に研究が実施されていることを把握する。

1-8. 社会的・倫理的事項

本研究を実施する研究者は、研究協力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、関係する法令および指針を遵守し、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、同意撤回の機会の保障、個人情報の保護に努める。また、研究モニタリング委員会および外部評価委員会のモニタリング・監査により研究の透明性を確保する。

1-9. 進捗状況と研究成果の公表

進捗状況と研究成果は定期的に公表し、研究協力者および国民の理解を得るよう努める。

2. 研究の背景

2-1. わが国における大規模がんコホート研究

一般人を対象としたわが国初めの大規模がんコホート研究は、当時国立がんセンター疫学部長であった故平山雄らが1965年に開始した質問紙による追跡調査(対象は40歳以上の約27万人)である。1983年には環境省(当時環境庁)の支援のもとで、自記式質問紙による3県コホート研究が宮城、愛知、大阪内の特定地域に在住する40歳以上の住民約13万人を対象に開始され、2000年までの追跡が行われた。次いで、旧文部省研究費を母体としたJapan Collaborative Cohort Study (JACC Study) が多数の大学・研究所研究者の参加により1988年に開始され、約13万人(このうち調査時に40~79歳であった者は約11万人)を登録し、追跡調査を行ってきた(Ohno et al, 2001)。また、1990年に旧厚生省研究費を母体として当時の国立がんセンター疫学部が中心となりJapan Public Health Center-based Cohort Study (JPHC Study)が開

始された。全国 11 の保健所を基盤とし、国立循環器病センターなどとの共同研究によるこの研究は「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究」として約 14 万人(40～69 歳)を登録し、コホート I とコホート II に分かれているものの、それぞれで同一計画による研究が推進されている(Iwasaki et al, 2003)。JACC Study は追跡終了の時期にきており、JPHC Study は 2012 年まで研究が継続される予定である。概要は、それぞれ <http://www.ganekigaku.com/jacc0405/index.html> と <http://epi.ncc.go.jp/jphc> に公表されている。

両コホート研究では同意を取って血清が保存され、JPHC Study では更に血漿、 Buffy コート、赤血球も保存されている。血清を用いた検査によって既にいくつかの生体指標が測定されており、要因としての生体指標の評価が進行中である。研究開始時においては遺伝子型を調べる技術はあまり一般化されておらず、また遺伝子型を調べることにについて別途説明をすることの必要性が社会において認識されていなかったため、JPHC Study においては遺伝子型検査の同意は得ていなかった。米国で行われているコホート研究においては、遺伝子多型とがん発生との研究成果が近年いくつか発表されているが、遺伝子多型検査に対する慎重な立場から遺伝子型検査の実施が躊躇され、わが国でのがんコホート研究における遺伝子多型研究は遅れてきていると言えよう。

JPHC Study は国立がんセンターを拠点とした単一研究である。一方、JACC Study は各研究機関の研究者が調査可能な地域住民や職場被用者を研究対象とした独立な研究(研究計画はかなり一致したものであったが、質問票などに若干の違いがある)を統合した研究である。JACC Study がこのような研究形態をとったのは 1)地域住民から 10 万人を超える対象者を集めるには、各地域と密接な関連のある研究者集団の協力が必要であった。2)研究費は十分なものではなく、研究費の上からも各研究グループの協力を必要とした。3)各研究グループの参加意欲を保つために、各自のデータについては解析発表、論文作成の自由を保障する必要があった。4)質問票に違いがあることから入力各研究グループに任せざるを得なかった。5)血清を一カ所に集める施設も費用もなかった、などの理由による。コホート研究の実施を目的とする研究センターは設立されず、大学や研究所の 1 部門が他の研究や教育を行いながらコホート研究を遂行してきた。

一般集団ではないが、わが国のコホート研究として特記すべき成果を挙げているのが、放射線影響研究所が行っている放射線被爆影響を主要な調査目的とした Life Span Study である。原子爆弾被爆生存者 93,000 人と被爆歴のない 27,000 人の合計 12 万人を調査対象として追跡を行っている。1958 年にこの中から 20,000 人が抽出され、2 年に 1 度の検診が行われている。1978 年には更に Life Span Study から 2,400 人と子宮内被爆を受けた 1,000 人が調査対象として追加された(<http://www.rerf.or.jp>)。

2-2. 研究実施を取巻く状況

これらのコホート研究は世界に向けていくつかの重要な成果を発表してきており、その重要性が認識されつつある。一方、近年、研究協力者の人権擁護システムの必要性も同時に認識されるようになり、2001 年の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)、2002 年の「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)、同年の「疫学研究を実施するにあたっての倫理指針」(日本疫学会)などが策定された。さらに「個人情報保護法」が制定され(2003 年)、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」・「疫学研究に

関する倫理指針」(2004年)の改訂を経て、「疫学研究に関する倫理指針」が「臨床研究に関する倫理指針」と統合されて「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(2014年)となるなど、大規模コーホート研究の重要性と共に、その実施方法についても国民の関心が寄せられる時代となったと言えよう。これから開始される J-MICC Study はこのような国民からの要請に応じた体制で準備実施されるものである。

平成 15 年度より文部科学省リーディングプロジェクト「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」(<http://www.biobankjp.org/index.html>) がわが国で始まった。がん、糖尿病、心筋梗塞など約 40 疾病について合計 30 万人の受診者から DNA および血清試料を収集し、追跡調査が実施されている。疾病に罹患した人に対する「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」研究と健康人を対象とした「日本多施設共同コーホート研究」とは、研究目的および対象が異なっている。しかし、それぞれの研究結果を比較参照することにより、新たな知見を得ることも期待されている。

疾病罹患リスクに関与する遺伝子型や発病前生体指標に関する新知見は知的財産であり、特許権が絡む複雑な権利関係を国際社会に提起し始めた。診断や予防のための検査実施に対し、特許権を有する団体に実施料金を支払わなければならない状況も生まれてきている。遺伝子型研究および早期診断用生体指標の探索は大きな利益を生む潜在能力があり、競争のようにして世界中で研究が行われはじめた1つの理由となっている。各遺伝子型や生体指標が疾病リスクに関与するのか、また早期診断として利用できるかといった検討は、日本人の遺伝的背景および生活環境のもとでの検討が必要であり、この大規模コーホート研究はこれに応える研究システムである。

2-3. 明らかにされつつある遺伝子環境交互作用

特定の遺伝的背景を持つ人に外的要因が作用した場合に疾病が発生するという考えは以前から存在していた。しかし、遺伝子型により環境要因の影響が異なるという事実がデータとして確認されたことの意味は大きい。例えば、食道がんに対する飲酒の影響は aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*) 遺伝子の多型 (Glu487Lys) においては Lys アリル保有者で明瞭であること (Matsuo et al, 2001)、アスピリンによる大腸腺腫再発予防有効例は ornithine decarboxylase (*ODC1*) G316A の AA 型で顕著であること (Martinez et al, 2003)、日常の身体活動による血圧低下は endothelial constitutional nitric oxide synthase (*NOS3*) 27-bp VNTR 4 repeat allele 保有者で大きいこと (Kimura et al, 2003)、冠動脈疾患罹患に対する喫煙の影響は glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) 欠損型かつ *GSTT1* 欠損型で顕著であること (Masetti et al, 2003) が報告されている。

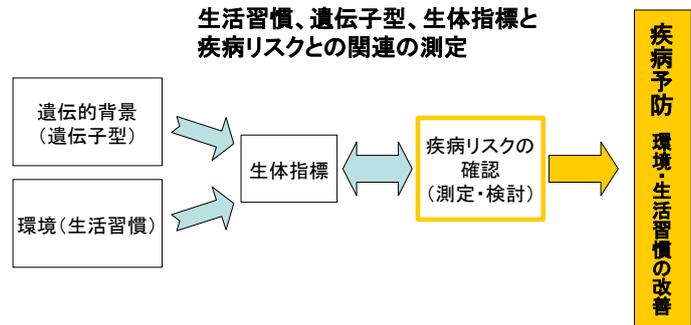
単一の遺伝子多型に関する研究では不一致な結果が多く報告されているが、これも遺伝子環境交互作用の結果であるという事実が蓄積されつつあり、合理的な説明が可能となってきた。例えば、*GSTM1* や *GSTT1* の null 型は、喫煙者では肺がんリスクを上昇させるが、野菜に含まれるがん抑制物質の isothiocyanate を多く摂取する者では肺がんリスクを逆に低下させる (London et al, 2000)。GST μ や GST θ は発がん物質を解毒すると同時に isothiocyanate も細胞外に移送し、このがん抑制物質の作用を妨げる。この生物学的な知見により、一見不一致に見えた疫学研究結果が合理的に説明できるようになった。遺伝子環境交互作用が実在するという事実は、生活歴を疾病発生前に調査するコーホート研究の必要性に根拠を与えるものである。本大規模コーホート研究は、遺伝子環境交互作用に関する有益な情報を、わが国民に対して大量に生み出す能力を持っている。

図2 J-MICC Studyの目的

3. 研究目的

3-1. 研究目的

本研究は、体質を考慮したがんを含む生活習慣病の予防対策に必要な基礎資料を提供することを目的とする(図2)。これを達成するために、以下の質の異なる3つの研究を実施する。



体質を考慮した生活習慣病予防対策の根拠を提供

1) 疾病リスクの総合評価: がん罹患とこれを含む種々の生活習慣病(3-2)死亡のリスクを環境要因と宿主要因の両者から検討すると共に、その交互作用を明らかにすること(追跡調査)、

2) 前臨床的担がん状態の把握: 生活習慣病の発生・死亡に先行して変動する生体指標、特に前臨床的担がん状態を反映する生体指標を探索確認すること(発病前診断研究)、

3) 生体指標に関連する生活習慣と遺伝子型の探索: 研究開始時に収集された生活習慣、遺伝子型、血液などから得られる生体指標の間の関連を調べ、生体指標に対する生活習慣と遺伝子型との交互作用を探索すること(横断調査)。

ベースライン調査時点から約5年後に行う第二次調査は、生活習慣、生体指標の変化が、がんなどの生活習慣病発生とどのように関連するのかを検討する目的(追跡調査)と、2時点にて生体指標を収集することにより発病のどの程度前から発病前の変化が生じるかについての情報を得る目的(発病前診断研究)で実施する。また、生体指標に関連する生活習慣と遺伝子型の関連を確認するためにも利用できる(横断調査)。

多くのコーホート研究と同様、本研究でも収集された情報および測定予定の情報(付録1に列記された項目)のすべての組み合わせについての関連を解析の対象とする。これには、追跡調査により得られたデータを加えての関連測定のみならず、登録時の情報に基づいた横断的な項目間の関連測定も含む。また、要因と結果(中間指標、疾病発生、死亡)との関連の測定のみならず、その関連の強さを修飾する要因の探索、疾病発生リスクを上昇低下させる要因の組み合わせの探索もこの研究の目的に含まれる。

本研究により生活習慣・遺伝子型・生体指標と疾病との関連の多くを明らかにすることができる。その結果、発がんあるいは生活習慣病死亡のリスクを規定する遺伝的要因、その他の宿主要因、環境要因に基づいて、以下のような個人に対応した疾病発生リスク評価システムの構築が可能となる。

- 1) 免疫関連遺伝子多型の遺伝子型に基づく疾病高危険群の特定と、感染・炎症などによるリスク変動の評価
- 2) 薬物・ホルモン代謝およびDNA修復遺伝子の多型に基づく疾病高危険群の特定と喫煙や食習慣によるリスク変動の評価
- 3) 前がん病変(萎縮性胃炎、慢性肝炎など)を持つ高危険群のがん発病リスクの遺伝・環境要因に基づく個別評価

4) 生活習慣の変化に伴う生体指標の変動と疾病リスクとの関係、およびそれに及ぼす遺伝的要因の解明

そこで構築された評価システムは、多様な宿主状態に応じた生活習慣是正(禁煙、適量の飲酒、運動の習慣化、体重の適正化、バランスのとれた食事など)による疾病予防対策の根拠を与えるものとなる。

3-2. 研究対象となる疾患と関連病態

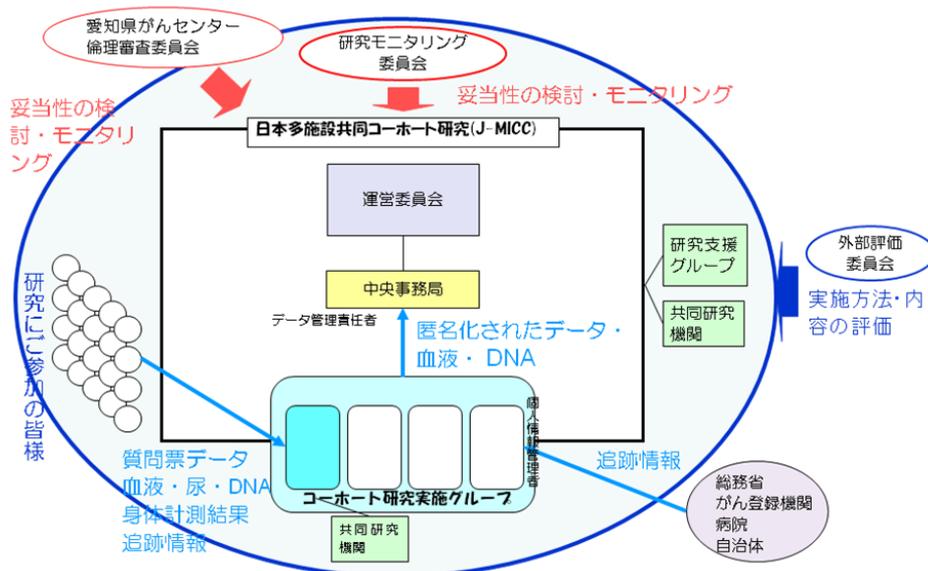
本研究の対象は、がん、前がん病変、その他の生活習慣病(循環器疾患、動脈硬化性疾患、高血圧症、糖尿病、耐糖能異常、肥満、高脂血症、高尿酸血症、肝疾患、胆のう・胆管疾患、腎疾患、呼吸器疾患、血液疾患、骨粗しょう症)、および全死亡リスクとする。検診で収集された生体指標も対象とする。

4. 研究組織

「日本多施設共同コホート研究」は、独立した研究グループが共通の研究計画を基礎にして行う共同研究である。各コホート研究において、倫理審査手順、同意取得手順、質問票、生体試料処理手順、追跡調査方法がこの「日本多施設共同コホート研究計画書」に規定された基準を満足すると共に、検診結果、質問票情報、生体試料、追跡調査情報が中央事務局に提供されることが必要となる。なお、参加できるコホート研究は、その協力者が5,000人を超えると予想できるものとする。

研究が適正に実施されるためには、研究実施組織を支える周辺組織や研究を評価する組織も同時に必要となる(図3)。

図3 J-MICC Study組織



4-1. J-MICC 研究実施組織

本研究を実施するために、以下の組織を置く。主任研究者をはじめ、研究実施組織構成員に異動がある場合、または構成員の追加が必要な場合には、「運営委員会」(4-1-2)で変更・追加を決定する。

4-1-1. 「主任研究者」

主任研究者は本研究遂行の総責任者。

4-1-2.「運営委員会」

研究全体の進行状況を管理、調整し、本研究実施の責任を負う。具体的な役割には、J-MICC 研究実施組織の構成員変更・追加の決定(4-1)、共同研究機関の承認(4-6)、第二次調査の詳細決定(7-5)、追加研究計画の審査(9)、他研究への調査資料・生体資料提供の審査(10)、論文担当者の指名調整(13)、研究計画の見直し(15)、「研究実施支援組織」(4-2)以外から研究費・財政援助を得る場合の承認(16)が含まれる。運営委員長および委員は付録2に定める。

4-1-3.「中央事務局」

中央事務局は、名古屋大学大学院医学系研究科内に設置し、研究全体の事務を担当し、J-MICC Study で収集する情報・生体試料の管理を行う。各研究における、倫理審査手続き、研究参加同意手続き、個人情報取り扱い手続き、データ管理手順を確認し、適切に研究が実施されていることを把握する。また、研究に関する広報を担当する。事務局長ならびに事務局員は付録2に定める。事務局長は、主任研究者が任務を履行できない場合にはその任務を代行する。

4-1-4.「全体会議」

全体の研究計画と進捗状況、各研究実施グループでの研究計画と進捗状況について討議を行う全参加研究者が参加する会議である。議長は主任研究者が指名する。

4-1-5.「コーホート研究実施グループ」

参加研究者は、各コーホート研究を遂行する責任者および担当者である。収集されたデータと生体試料を中央事務局に提供するとともに、中央事務局に集積された全コーホートを集めたデータならびに生体試料の分析・解析などを分担する。各コーホート研究の責任者および研究者は付録2に定める。研究者の退官など異動に伴う各コーホートの取り扱いについては、別途定める。

4-2.「研究実施支援組織」

本研究は、文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究(研究領域提案型)」の「学術研究支援基盤形成」「コホート・生体試料支援プラットフォーム」班から研究支援を受ける。

「研究支援グループ」はコーホート研究実施の技術的支援を行うグループで、研究方法標準化、統計学的検討、データ管理、生体試料保存・管理、遺伝子多型検査、プロテオミクスなどの専門的技術を本コーホート研究に提供する。「研究支援グループ」の構成は付録2に定める。

4-3.「個人情報管理者／データ管理責任者」

個人情報管理者は各コーホート研究における、データの匿名化およびデータの安全な管理に対する責任者である。各コーホート研究実施グループの所属する施設において、研究に参加しない医師・薬剤師、公務員等、法令で守秘義務が定められている者から個人情報管理者を指名する。指名された個人情報管理者は中央事務局に報告されなければならない。

中央事務局は匿名化された情報を収集する。収集された情報を管理するためにデータ管理責任者をおく。個人情報管理者、データ管理責任者の要件については「調査実施手順書」に別途定める。

4-4. 「研究モニタリング委員会」

「研究モニタリング委員会」は、各コーホート研究実施グループの研究ならびに本研究全体の研究計画の倫理性と科学的妥当性の検討、ならびに研究遂行中のモニタリングを行う委員会で、外部の研究者および有識者から構成される。研究モニタリング委員会規則を別に定める。具体的な役割には、共同研究機関追加の検討(4-6)、中央事務局に保管された生体試料を利用する追加研究の研究計画の検討(9)、他研究への調査資料・生体試料の提供の検討(10)、研究計画およびその変更の検討(14-5)、各コーホート研究実施グループ独自の研究計画書、「同意取得手順書」、「調査実施手順書」の検討(14-8)、研究進行状況のモニタリング・監査(14-9)、国・地方自治体等以外から研究費・財政援助を受ける場合の検討(16-2)がある。

本委員会は原則としてその議事録要旨を公開し、非公開の場合はその理由を明示する。

4-5. 「外部評価委員会」

「外部評価委員会」は、研究の計画(研究計画作成、審査・承認)、遂行(研究協力者の募集や情報の管理)、運営(モニタリング、管理)などが適切に実施されているかを客観的に評価する委員会で、運営委員会が推薦する本研究に参画しない研究者および有識者から構成される。外部評価委員会規則を別に定める。

4-6. 「研究協力機関」

以下の研究機関は「J-MICC 研究実施組織」(4-1)と共同研究を実施する機関で、主に生体試料の保管・解析、データの提供・解析を担当する。さらに「運営委員会」(4-1-2)の承認、および「研究モニタリング委員会」(4-4)の検討にもとづく主任研究者の承認を得て、あらたな研究協力機関を加えることがある。研究協力機関の本研究に関する責任者は、研究への参加について所属機関の倫理審査を受けなくてはならない。

- 1) 理化学研究所統合生命医科学研究センター(責任者:久保充明)
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター
(責任者:高橋 隆)
- 3) 岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学分野(責任者:永田 知里)
- 4) 東京大学医科学研究所(責任者:松田 浩一)
- 5) 東北大学東北メディカル・メガバンク機構(責任者:山本雅之)
- 6) 岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構(責任者:佐々木真理)
- 7) 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター(責任者:津金昌一郎)
- 8) 山形大学医学部メディカルサイエンス推進研究所(責任者:嘉山 孝正)
- 9) 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室(責任者:武林 亨)

5. 研究対象者および協力者数

5-1. 対象集団

J-MICC Study は、地域住民コーホート研究および医療施設受診者コーホート研究を統合したも

のである。地域住民コーホート研究では、住民検診の参加者ならびに本コーホート研究のために抽出された住民との2種類を対象とする。医療施設受診者コーホート研究では、検診施設受診者および病院受診者を対象とする。

5-2. 適格基準

研究対象者の適格基準は以下の通りとする。

- (1) 年齢・性別 ベースライン調査時点で35-69歳の男女
- (2) 居住地 住民基本台帳に登録されている者
- (3) 調査地区別の基準を別途設定する。とくに死亡小票の閲覧、住民基本台帳の閲覧等に対応するため、対象者の居住地域について、調査地区ごとに限定を加える。

5-3. 除外基準

研究対象者の除外基準は以下の通りとする。

- (1) 質問票の記入が困難な者
- (2) 質問票調査、追跡調査(がん罹患情報の医療機関への照会も含む)について、本人からインフォームド・コンセントが得られない者(血液検体の提供についてのみインフォームド・コンセントが得られない者は除外せず、質問票データによる解析には含める)
- (3) 調査地区別の基準を別途設定する。

5-4. 目標協力者数

目標協力者数は10万人とする。男女それぞれ5万人程度を募集する。この協力者数で検証しうる関連については「11-2. 検出力」に示した通りとなる。

6. ベースライン調査

6-1. 実施時期

ベースライン調査は2005年度に開始し、2013年度までに終了する。

6-2. 質問票調査

質問票調査は、統一した自記式質問票を用いて実施する。ただし、各調査地区で独自の質問項目を加えることは妨げない。

6-3. 生体試料の収集

生体試料の収集は、統一した手順により新規に実施する。収集する生体試料は、DNA、血漿および血清とする。収集した生体試料は一定期間内に分注し、各コーホート研究実施グループと中央事務局(保管場所は名古屋大学大学院医学系研究科ならびに今後、必要な倫理審査を受けて承認された施設)の両方でそれぞれの目的のために保管する。

6-4. 質問票調査、生体試料の収集の詳細

以上の原則にもとづき、質問票調査の詳細を「調査実施手順書」、生体試料の収集の詳細を「生体試料収集・処理・保管手順書」に別途定める。

6-5. 検診結果

ベースライン調査時の検診データ(検査日含む)のうち付録1に記載されているものについては、本研究の研究対象とする。

7. 第二次調査

7-1. 目的

第二次調査を実施することにより、以下のことが可能となる。1)登録時からの生活習慣の変化および生体指標の変化を把握し、登録時に把握された状況がどの程度維持されているかを評価できる。また、生活習慣の変化および生体指標の変化が、疾病発生リスクの変化に影響を与えるかどうかについて評価可能となる場合がある。2)第二次調査での生体指標の変化自体をエンドポイントとする研究が可能となる。3)第二次調査を用いた新たな横断研究ができ、またベースライン調査で得られた横断研究結果の再現性を検討することが可能となる。4)発病前診断研究に用いることができる血清および血漿の検体数を増加させることができるとともに、2時点の検体が得られた症例についてはどの時点から生体指標が変化するかについての貴重な情報を得ることができる。5)疾病発生把握の機会として、第二次調査を利用することができる。

7-2. 対象者

第二次調査の対象者は、研究協力者のうち、第二次調査実施時点までに死亡または脱落していない者とする。

研究対象者の除外基準は以下の通りとする。

- (1) 質問票の記入が困難な者
- (2) 質問票調査について本人からインフォームド・コンセントが得られない者(血液検体の提供についてのみインフォームド・コンセントが得られない者は除外せず、質問票データによる解析に含める)
- (3) 調査地区別の基準を別途設定する。

7-3. 実施時期

第二次調査はベースライン調査時点から約5年後(4年以上7年未満)に実施する。ベースライン調査時点からの間隔を一定にするため、同一調査地区内でも対象者により第二次調査時期を変えるなどの配慮を行う。ただし、この実施時期の範囲に結果的に入らなかった研究協力者についても、第二次調査の研究協力者から除外しないものとする。

7-4. 質問票調査

第二次調査における質問票調査は、ベースライン調査の内容に加え、ベースライン調査以降のがん罹患の有無などとする。

7-5. 生体試料の収集

第二次調査における生体試料の収集は、原則としてベースライン調査と同一内容とする。ただし遺伝子型決定のための生体試料収集は行わない。また生体試料の提供を依頼する対象者の範囲については、調査地区別の基準を別途定める。

7-6. 第二次調査、第二次調査の質問票調査、生体試料の収集の詳細

以上の原則にもとづき、第二次調査ならびに質問票調査の詳細を「第二次調査 調査実施手順書」、第二次調査に係る同意取得の詳細を「第二次調査 同意取得手順書」、生体試料の収集の詳細を「第二次調査 生体試料収集・処理・保管手順書」に別途定める。

8. 追跡調査

8-1. 追跡期間

追跡期間はベースライン調査時点(同意時点とする)から2024年度末までとするが、「外部評価委員会」(4-5)の勧告にもとづき、主任研究者が必要と判断した場合には2024年度末を待たずに追跡調査を中止することがある。また、2019年度以降に追跡期間の見直しを行う。

ただし、ここで定める追跡期間は、各コーホート研究実施グループ独自の判断による当該コーホートの追跡期間の延長を妨げるものではない。

8-2. 脱落

あらかじめ限定した居住地域外への転出、および住民基本台帳からの職権削除は、追跡における脱落として取り扱う。調査地域への再転入があった場合でも最初に転出した時点で追跡打ち切りとする。

8-3. 情報の収集

(1) 死亡

対象者の死亡は住民基本台帳を閲覧することなどにより同定する。死因等の死亡に関する情報は、各調査地区の担当者が死亡小票の閲覧により収集し、事務局へ報告する。

(2) がん罹患

対象者のがん罹患情報の収集は、地域がん登録、主要医療機関での調査、対象医療機関の院内がん登録(医療機関で調査を実施する調査地区の場合)、郵送法などによる研究協力者への定期的調査、死亡小票、健康保険診療から得られた情報、第二次調査(質問票)等による。研究協力者への定期的調査、死亡小票、健康保険診療から得られた情報、第二次調査によってのみ把握されたがん罹患については医療機関に照会する。また、がん罹患把握の精度を定期的に測定する。

いずれの方法による場合でも、対象者の罹患に関する情報は、各調査地区の担当者が収集し中央事務局へ報告する。

(3) 脱落

対象者の脱落に関する情報の収集は、住民基本台帳の閲覧、ならびに住民票・除票の照会な

どによる。対象者の脱落に関する情報は、各調査地区の担当者が収集し中央事務局へ報告する。

8-4. 追跡調査の詳細

以上の原則にもとづき、追跡調査の詳細を「追跡調査手順書」に別途定める。

9. 追加研究の実施

本研究では、この計画書の付録1で記述された 1)質問票から得られた人口学的特徴、2)質問票から得られた生活習慣等、3)検診結果、4)血液成分、5) DNA のメチル化、6)血漿中遊離 DNA の変異・欠失・増幅、7)遺伝子型、8)がん罹患、9)死因別死亡のすべての組み合わせを解析対象とする。

この計画書で記述されていない項目について研究組織の構成員(「4. 研究組織」を参照)が、中央事務局で保管されている調査資料・生体試料を利用して研究を行う場合には、追加研究として以下の手続きでの審査承認を必要とする。

9-1. 申請手続き

追加研究の実施者は、「運営委員会」(4-1-2)に研究実施についての申請を行わなければならない。申請にあたっては、追加研究の具体的な目的と方法、期待される成果、研究費の出处について記載した追加研究計画書を提出する。

中央事務局に保管された生体試料を利用する追加研究の場合には、さらに「研究モニタリング委員会」(4-4)に利用申請を行う。申請にあたって提出する追加研究計画書には、保存された生体試料の利用方法の詳細を記載する。

9-2. 審査・承認

追加研究は本研究の目的に合致した研究でなければならない。追加研究が申請された場合、「運営委員会」は追加研究計画書を科学性と倫理性の面から審査し、許可または不許可の決定を行う。科学性または倫理性の面で問題がある追加研究は不許可とする。中央事務局に保管された生体試料を利用する場合には、「運営委員会」の許可を得た後に、「研究モニタリング委員会」がその研究計画書を科学性と倫理性の面から検討する。

「運営委員会」・「研究モニタリング委員会」での検討結果にもとづき、主任研究者は追加研究の実施の承認・不承認を決定する。

9-3. 実施施設での倫理審査

9-2により主任研究者に承認された追加研究は、申請者が所属する施設、ならびに必要な場合には関連する施設で倫理審査を受ける。この倫理審査で承認されない追加研究に関しては、中央事務局からの調査資料・生体試料の提供を行わない。

10. 他研究への調査資料・生体試料の提供

10-1. 申請手続き

本研究で収集され中央事務局に保管された調査資料・生体試料を、本研究以外の研究で利用する場合、利用希望者は「運営委員会」(4-1-2)ならびに「研究モニタリング委員会」(4-4)に申請を行わなければならない。申請にあたっては、調査資料・生体試料利用の具体的な目的と方法、期待される成果、研究費の出处について記載した研究計画書を提出する。

10-2. 審査・承認

他研究は本研究の目的に合致した研究でなければならない。他研究による調査資料・生体試料の利用が申請された場合、「運営委員会」は研究計画書を科学性と倫理性の面から審査し、許可または不許可の決定を行う。科学性または倫理性の面で問題がある場合は不許可とする。

「運営委員会」の許可を得た後に、「研究モニタリング委員会」は研究計画書を科学性と倫理性の面から検討する。「研究モニタリング委員会」での検討結果にもとづき、主任研究者は研究実施の承認・不承認を決定する。

10-3. 主任研究者が所属する施設・実施施設での倫理審査

10-2により主任研究者に承認された研究は、主任研究者が所属する施設、申請者が所属する施設、ならびに必要な場合には関連する施設で倫理審査を受ける。この倫理審査で承認されない研究に関しては、中央事務局からの調査資料・生体試料の提供を行わない。

10-4. 類型による共同研究の実施

近年の共同研究の活発化、ならびに本研究で保存している生体試料およびデータを用いた研究者支援の要請に迅速に対応するため、「J-MICC研究実施組織」(4-1)と他の研究機関との共

表1. 悪性新生物罹患数の推計値

		罹患数
男	全部位	7993
	口腔・咽頭	173
	食道	348
	胃	1860
	結腸	947
	直腸	558
	肝臓	738
	胆嚢・胆管	199
	膵臓	274
	肺	1186
	前立腺	448
	膀胱	294
	腎	181
	甲状腺	36
悪性リンパ腫	172	
白血病	94	
女	全部位	4796
	口腔・咽頭	56
	食道	52
	胃	733
	結腸	615
	直腸	275
	肝臓	275
	胆嚢・胆管	174
	膵臓	178
	肺	397
	乳房	795
	子宮頸	122
	子宮体	140
	卵巣	154
膀胱	73	
腎	77	
甲状腺	136	
悪性リンパ腫	113	
白血病	65	

罹患率は1999年の全国推計値(The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan, 2004)を用いた。

同研究のうち、以下の各類型に分類されるものについては、上記の規定(10-1~10-3)にかかわらず「運営委員会」(4-1-2)が承認し、研究申請者が所属する施設における倫理審査で承認されれば、当該施設を一時的な「研究協力機関」(4-6)に加え、個別に主任研究者が所属する施設、ならびに研究申請者の所属施設以外の関連施設での倫理審査を受けることなく実施できるものとする。ただし1年度に1回以上、主任研究者が所属する施設の倫理審査委員会に研究申請者とその所属施設を報告する。測定、解析にあたっては、生体試料、データセットは連結可能または連結不可能匿名化されたものを用いる。

また本項の類型を追加または廃止する場合には、本研究計画の変更として、「研究モニタリング委員会」の検討にもとづく主任研究者の承認(14-5)、施設内倫理審査委員会の承認(14-6)を必要とする。

類型1 オーダーメイド医療の実現プログラム、東北メディカルメガバンク計画およびJPHC研究との共同研究における、共同研究機関の追加

「J-MICC研究実施組織」と「研究協力機関」である理化学研究所統合生命医科学研究センター(オーダーメイド医療の実現プログラムを実施)、東北大学東北メディカル・メガバンク機構および岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構(東北メディカルメガバンク計画を実施)、国立がん研究センターがん予防・検診研究センター(JPHC研究を実施)との間で、ゲノムワイド解析用SNPチップで決定された遺伝子型(以下、GWAS用データ)を用い、47の慢性疾患を対象とした症例対照研究を実施している。その際、各疾患の研究担当者が、上記の「研究協力機関」4施設に所属しない国内の研究者である場合も、オーダーメイド医療の実現プログラムを通じ、同プログラムの管理の下、解析に必要な遺伝子多型・表現型のデータセットを当該研究者に提供できるものとする。

類型2 J-MICC 研究の中央事務局が保管する GWAS データ、およびその中から抽出された遺伝子多型を用いた症例対照研究

疾患発症リスク評価のための症例対照研究で、J-MICC 研究中央事務局が保管する GWAS 用データ、およびその中から抽出された遺伝子多型情報のデータを対照として用いることを希望する研究の場合は、研究目的に必要な範囲内で遺伝子多型・表現型のデータセットを当該研究者に提供できるものとする。

類型3 遺伝子多型とベースライン調査時の生活習慣および健診データからなるデータセットを用いた解析研究の解析担当研究者募集

J-MICC 研究参加者約 4,000 名について、生活習慣病の発症との関連が疑われる 465 種類の遺伝子多型とベースライン調査時の生活習慣および健診データからなるデータセットを用いた解析研究については、2016 年 9 月時点で 25 編以上の論文が出版されている。本データセットをさらに有効に活用するため、解析担当研究者を広く国内の研究者から募集し、解析に必要な遺伝子多型・表現型のデータセットを当該研究者に提供できるものとする。

類型4 がん早期診断マーカー検証研究の支援

がん早期診断マーカーの感度・特異度を検証するための研究を支援するため、当該目的に合

致したがん罹患者とその対照の生体試料を、J-MICC 研究中央事務局に保管されているものの中から選別し、支援対象の研究申請者に提供する。

類型5 プール解析、メタ解析の「J-MICC 研究実施組織」(4-1)外の研究機関との実施

研究の国際競争力を高める観点から、解析の対象となるコホートデータを拡大する必要性が高まっている。そこで J-MICC 研究が保有するデータ(生体試料測定データを含む)を用い、主として国内外のコホート研究実施機関との間で、匿名化されたデータセットを持ち寄ってのプール解析、ならびに各コホート研究等の実施機関で解析した結果を集めてのメタ解析を実施する。

11. 統計学的事項

11-1. 統計解析

研究目的に従って、収集されたデータを用いて、統計解析を実施する。主要な研究目的は、1)がん罹患と生活習慣病死亡のリスクを環境要因と宿主要因の両者から検討すると共に、その交互作用を明らかにすること(追跡調査)、2)生活習慣病の発生・死亡に先行して変動する生体指標、特に前臨床的担がん状態を反映する生体指標を探索確認すること(発病前診断研究)、3)研究開始時に収集された生活習慣、遺伝子型、血液などから得られる生体指標の間の関連を調べ、生体指標に対する生活習慣と遺伝子型との交互作用を探索すること(横断調査)であり、これらのすべてを統計解析の対象とする。主たる仮説が事前に設定可能な場合には、検出力の試算など、統計解析の検証性の担保に留意する。主たる仮説の設定が困難な場合には統計解析を探索的に実施し、統計解析結果の解釈ではその探索性に留意する。

データとしては、質問票調査、検診結果、追跡調査および生体試料の検査から得たすべての情報を使用する。統計解析は必要なデータが揃った段階で速やかに実施する。統計解析の方法としては、データ形式がコホート研究では生存時間解析、nested case-control 研究ではオッズ比に関する解析、case-only 研究では環境要因と遺伝要因の交互作用の解析、横断研究では要因間の関連性の解析を用いる。ハザード比やオッズ比などのパラメータを想定する場合にはその95%信頼区間の推定および検定によるp値の算定を行い、パラメータを想定しない場合には検定

表2. 遺伝子型頻度

遺伝子	多型	対象数	遺伝子型頻度*		
ALDH2	Glu487Lys	241	52.3%	39.8%	7.9%
BAR2	Gln27Glu	239	83.3%	16.3%	0.4%
BAR3	Trp64Arg	239	64.4%	32.2%	3.3%
COMT	Val158Met	123	46.3%	38.2%	15.4%
CYP17	T-34C	123	27.6%	57.7%	14.6%
CYP19	Trp39Arg	241	90.5%	9.1%	0.4%
GSTM1	present/null	234	46.6%	53.4%	
GSTT1	present/null	234	56.0%	44.0%	
IL-1B	C-31T	241	17.4%	55.2%	27.4%
IL-10	T-819C	241	45.6%	44.8%	9.5%
LEP	A-2548G	237	60.8%	36.3%	3.0%
L-myc	L/S	241	24.5%	55.6%	19.9%
MPO	G-463A	241	79.7%	19.5%	0.8%
MTHFR	C677T	241	34.0%	51.0%	14.9%
NQO1	C609T	241	35.7%	44.4%	19.9%
OGG1	Ser326Cys	240	28.3%	49.2%	22.5%
p53	Arg72Pro	239	37.7%	44.4%	18.0%
SRD5A2	Val189Leu	237	28.7%	44.3%	27.0%
TGF-B1	Leu10Pro	115	22.6%	49.6%	27.8%
TNF-A	G-308A	240	97.5%	2.5%	0.0%
TNF-B	A252G	241	36.5%	48.1%	15.4%
XPD	Lys751Gln	240	90.4%	8.8%	0.8%
XRCC1	Arg399Gln	241	47.7%	44.8%	7.5%

*頻度は多型に対応した遺伝子型に対する値
Hamajima et al, 2002 および Kawase et al, 2003 から引用

によるp値の算定を行う。性別や年齢などの交絡因子が想定される場合には交絡への対処を実施する。

11-2. 検出力

目標協力者数(5-4)と追跡期間(8-1)の設定の参考資料として、全部位または主要部位のがん罹患に対する環境要因と遺伝要因の効果およびそれらの交互作用の解析における検出力の試算結果を示す。検出力の試算において、表1のがん罹患数の推計値を用い、表2の遺伝子型頻度を参考とした。がん罹患数は観察人年に年齢階級別罹患率(1999年の全国推計値;The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan, 2004)を乗じて推計した。観察人年の算定において、対象者は男女を各5万人、2003年推計人口の年齢構成を仮定し、追跡期間は17.5年間とし、また、がん罹患とそれ以外の死亡に伴う観察中止および追跡の経過に伴う加齢を考慮した(ただし、転出等に伴う脱落は考慮していない)。環境要因と遺伝要因の効果の解析における検出力は、全部位または主要部位のがん罹患について要因の頻度別に試算した。

表3. 1要因の効果についての検出力

		相対危険度:2 要因の頻度			相対危険度:2 要因の頻度				
		0.1	0.3	0.5					
男	全部位	A	A	A	女	全部位	A	A	A
	口腔・咽頭	A	A	A		口腔・咽頭	B	B	B
	食道	A	A	A		食道	B	B	B
	胃	A	A	A		胃	A	A	A
	結腸	A	A	A		結腸	A	A	A
	直腸	A	A	A		直腸	A	A	A
	肝臓	A	A	A		肝臓	A	A	A
	胆嚢・胆管	A	A	A		胆嚢・胆管	A	A	A
	膵臓	A	A	A		膵臓	A	A	A
	肺	A	A	A		肺	A	A	A
	前立腺	A	A	A		乳房	A	A	A
	膀胱	A	A	A		子宮頸	B	A	A
	腎	A	A	A		子宮体	A	A	A
	甲状腺	C	B	B		卵巣	A	A	A
	悪性リンパ腫	A	A	A		膀胱	B	A	A
	白血病	B	A	A		腎	B	A	A
						甲状腺	A	A	A
						悪性リンパ腫	B	A	A
						白血病	B	B	B

検出力 : A=0.80~1.00, B=0.50~0.79, C=0.20~0.49, D=0.00~0.19

要因は環境要因または遺伝要因の1つとし、有無の2カテゴリーで、頻度は0.1、0.3、0.5とした。要因の有無ごとの罹患数がポアソン分布に従うと仮定し、罹患数合計の条件付き検定の正規近似を用い、有意水準は両側5%とした。罹患数の極端に少ない部位を除くと、要因の頻度が0.1、0.3、0.5のいずれの場合でも、相対危険度2に対する検出力は80%以上であった(表3)。環境要因と遺伝要因の交互作用の解析における検出力は、全部位または主要部位のがん罹患について、要因の頻度と相対危険度別に試算した。要因は環境要因と遺伝要因の2つとし、いずれも有無の2カテゴリーで、頻度は0.1、0.3、0.5とした。2つの要因の頻度には交互作用がないと仮定し、要因ありのなしに対する相対危険度は1または2とした。要因の有無の組み合わせごとの罹患数がポアソン分布に従うと仮定し、対数オッズ比の正規近似による検定を用い、有意水準は両側5%とした。いずれかの要因の頻度が0.1である場合を除くと、罹患数の比較的多い部位では交互作用2に対する検出力は80%以上であり、罹患数の少ない部位以外では交互作用3に対する検出力は80%以上であった(表4、表5)。

表4. 2要因の交互作用についての検出力（男）

交互作用	頻度		相対危険度		全部位	口腔・咽頭	食道	胃	結腸	直腸	肝臓	胆嚢・胆管	膵臓	肺	前立腺	膀胱	腎	甲状腺	悪性リンパ腫	白血病			
	要因X	要因Y	要因X	要因Y																			
2	0.1	0.1	1	1	A	D	D	A	C	C	C	D	D	B	C	D	D	D	D	D	D		
			2	1	A	D	C	A	B	C	B	D	C	A	C	C	D	D	D	D	D	D	
			2	2	A	C	C	A	A	B	A	C	C	C	A	B	C	C	D	C	D	C	D
		1	1	A	C	C	A	A	B	B	C	C	C	A	B	C	C	D	D	D	D	D	
		2	1	A	C	B	A	A	A	A	A	C	B	A	A	B	C	C	D	C	D	C	D
		2	2	A	C	B	A	A	A	A	A	C	B	A	A	B	C	C	D	C	D	C	D
	0.3	0.1	1	1	A	C	C	A	A	B	B	C	C	C	A	B	C	C	D	D	D	D	
			2	1	A	C	C	A	A	B	A	C	C	A	B	C	C	D	C	D	C	D	
			2	2	A	C	B	A	A	A	A	C	B	A	A	B	C	C	D	C	D	C	D
		1	1	A	C	B	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	C	D	C	D	C	D	
		2	1	A	C	B	A	A	A	A	A	C	B	A	A	B	C	D	C	D	C	D	
		2	2	A	C	B	A	A	A	A	A	C	B	A	A	B	C	D	C	D	C	D	
0.3	0.3	1	1	A	C	B	A	A	A	A	B	B	B	A	A	B	C	D	C	C	C		
		2	1	A	B	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	D	B	D	B	C	C	
		2	2	A	B	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	D	B	D	B	C	C	
	1	1	A	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	B	D	B	D	B	C		
	2	1	A	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	D	B	D	B	C		
	2	2	A	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	D	B	D	B	C		
0.5	0.1	1	1	A	C	C	A	A	B	A	C	C	C	A	B	C	C	D	C	D	D		
		2	1	A	C	C	A	A	B	B	C	C	A	B	C	C	D	C	D	C	D		
		2	2	A	C	B	A	A	A	A	C	B	A	A	B	C	D	C	D	C	C		
	1	1	A	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	B	D	B	D	B	C		
	2	1	A	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	D	B	D	B	C		
	2	2	A	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	D	B	D	B	C		
3	0.1	0.1	1	1	A	D	C	A	A	B	A	C	C	A	B	C	D	D	D	D	D		
			2	1	A	C	B	A	A	A	A	C	B	A	A	B	C	D	C	D	C	D	
			2	2	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	D	B	D	B	C	C
		1	1	A	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	B	D	B	D	B	C	
		2	1	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	D	B	D	B	C	
		2	2	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	C	A	B	
	0.3	0.3	1	1	A	B	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	B	D	B	D	B	C	
			2	1	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	D	B	D	B	C	
			2	2	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	C	A	B
		1	1	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	C	A	B	
		2	1	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	C	A	B	
		2	2	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	C	A	B	
0.5	0.1	1	1	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	D	B	D	B	C		
		2	1	A	B	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	D	B	D	B	C		
		2	2	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	B	C	B	C	
	1	1	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	C	A	B		
	2	1	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	C	A	B		
	2	2	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	C	A	B		

検出力：A=0.80~1.00, B=0.50~0.79, C=0.20~0.49, D=0.00~0.19

表5. 2要因の交互作用についての検出力 (女)

交互作用	頻度		相対危険度		全部位	口腔・咽頭	食道	胃	結腸	直腸	肝臓	胆嚢・胆管	膵臓	肺	乳房	子宮頸	子宮体	卵巣	膀胱	腎	甲状腺	悪性リンパ腫	白血病		
	要因X	要因Y	要因X	要因Y																					
2	0.1	0.1	1	1	A	D	D	C	C	D	D	D	D	D	C	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
			2	1	A	D	D	B	B	C	C	D	D	C	B	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
		2	2	A	D	D	A	B	C	C	C	C	C	C	B	A	D	D	C	D	D	D	D	D	D
		0.3	1	1	A	D	D	B	B	C	C	C	C	C	C	A	D	D	D	D	D	D	D	D	D
			2	1	A	D	D	A	A	B	B	C	C	C	B	A	C	C	C	D	D	D	C	C	D
		0.5	1	1	A	D	D	A	A	B	B	C	C	C	B	A	D	C	C	D	D	C	C	D	D
	2		1	A	D	D	A	A	B	B	C	C	C	B	A	C	C	C	D	D	C	C	D	D	
	2	0.3	0.1	1	1	A	D	D	B	B	C	C	C	C	B	A	D	D	D	D	D	D	D	D	D
				2	1	A	D	D	A	B	C	C	C	C	C	B	A	D	C	C	D	D	D	D	D
		0.3	1	1	A	D	D	A	A	B	B	C	C	C	A	A	C	C	C	C	C	C	C	C	D
			2	1	A	C	D	A	A	B	B	B	B	B	A	A	C	C	B	B	C	C	C	C	C
		0.5	1	1	A	C	C	A	A	B	B	B	B	B	A	A	C	C	B	C	C	C	C	C	C
2			1	A	C	C	A	A	A	A	B	B	B	A	A	C	B	B	C	C	B	C	C	C	
3	0.1	0.1	1	1	A	D	D	A	B	C	C	D	D	B	A	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
			2	1	A	D	D	A	A	B	B	C	C	B	A	C	C	C	D	D	C	C	C	D	
		0.3	1	1	A	D	D	A	A	B	B	B	B	B	A	A	C	C	C	D	C	C	C	D	
			2	1	A	C	C	A	A	A	A	B	B	A	A	B	B	B	B	C	C	B	B	C	
		0.5	1	1	A	C	D	A	A	A	A	B	B	A	A	A	C	B	B	C	C	C	C	C	
			2	1	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B	C	C	B	B	C	
	3	0.3	0.1	1	1	A	D	D	A	A	B	B	B	B	A	A	C	C	C	D	C	C	C	D	
				2	1	A	D	D	A	A	A	A	B	B	A	A	C	C	B	C	C	C	C	C	C
		0.3	1	1	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	B	A	B	B	
			2	1	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	B	A	B	B	
		0.5	1	1	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	B	A	B	B	
			2	1	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	
3	0.5	0.1	1	1	A	C	D	A	A	A	A	B	B	A	A	C	C	B	C	C	C	C	C		
			2	1	A	C	D	A	A	B	B	B	B	A	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
	0.3	1	1	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	B	A	B	B		
		2	1	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	B	A	B	B		
	0.5	1	1	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A		
		2	1	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	B	A	B	B		
2	2	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B			

検出力 : A=0.80~1.00, B=0.50~0.79, C=0.20~0.49, D=0.00~0.19

12. 情報の管理・入力・更新

12-1. 体制・管理

研究協力者情報の管理は、各コーホート研究実施グループで行う。中央事務局は、個人識別情報(氏名、住所、郵便番号、電話番号など)を除外した質問票調査・検診結果・追跡調査情報の提供を各コーホート研究実施グループから受け、提供された情報を管理する。

各コーホート研究実施グループには、研究者と異なる個人情報管理者(4-3)を置き、個人識別情報を含む情報の取り扱いは、個人情報管理者または個人情報管理者の監督下で各コーホート研究実施グループの研究者・研究補助者が行う。個人識別情報を含まない情報の取り扱いは、研究者または研究者の管理下で研究補助者が行う。情報の入力は、一定の要件を満たす入力業者に委託してもよい。

中央事務局には個人識別情報を持たない情報が集約されるが、ここにも情報を管理するデータ管理責任者をおく。

12-2. 入力

情報の入力およびデータクリーニングは各コーホート研究実施グループにおいて実施し、必要な情報を中央事務局に提供する。データの入力形式は本研究所定のフォーマットに従い、中央事務局への情報提供時には J-MICC-ID を使用する。

12-3. 更新

情報の更新は各コーホート研究実施グループにおいて実施し、追跡調査に伴う更新情報は「追跡調査手順書」に定める時期に、その他の更新情報(既存情報の訂正・同意取り消し等)は随時、中央事務局に提供する。更新情報の提供を受けた中央事務局は、関連情報を更新し、更新記録とともに保管する。

12-4. 生体試料の検査実施

中央事務局で管理されている生体試料を用いての遺伝子型検査および血液成分検査は、中央事務局、「コーホート研究実施グループ」(4-1-5)の構成員の所属施設内、「研究協力機関」(4-6)内、生体試料を提供する他研究の実施機関内(10-1)、または委託した検査会社内で実施する。検査にあたっては連結のために用いる J-MICC-ID とは別の番号を用いて連結可能匿名化を行い、検査結果と他の情報との連結は中央事務局で実施する。

12-5. 共同利用施設・機器を利用した生体試料およびデータの解析

中央事務局で管理されている生体試料およびデータを用いた解析に、機関内および機関間の共同利用施設・機器(スーパーコンピュータ等)を利用する場合がある。その際、解析結果と他の情報との連結のためには、J-MICC-ID とは別の番号を用いて連結可能匿名化を行い、解析結果と他の情報との連結は中央事務局で実施する。共同利用施設・機器として、当面、名古屋大学のスーパーコンピュータや東京大学ヒトゲノムセンターのスーパーコンピュータ(Shirokane3)を使用予定である。

12-6. 研究終了後の調査資料・生体試料の扱い

中央事務局に保管された調査資料・生体試料は、追跡終了後 10 年以内に復元不可能な方法で廃棄する。ただし、本研究の調査資料・生体資料は多大な経費と年月をかけて収集された貴重なものであることから、ベースライン調査時に長期間保存の同意が得られている研究協力者の調査資料・生体試料については、連結不可能匿名化を行った上で長期間保存し、活用する。また、保存される調査資料・生体試料が円滑適正に管理されるよう研究者が交代しても研究組織は継続保持する。

12-7. 情報の管理・入力・更新の詳細

以上の原則にもとづき、情報の管理・入力・更新の詳細を「調査実施手順書」に別途定める。

13. 進捗状況と成果の公表

各コーホート研究の進捗状況と中央事務局におけるデータ管理状況は、「全体会議」(4-1-4)で定期的に確認する。進捗状況についてのまとめは定期的に公表する。

「運営委員会」(4-1-2)は論文担当者を指名調整し、論文作成を推進すると共に、論文の内容が重複しないよう整理を行う。研究成果は定期的に公表する。成果の公表時には、研究協力者個人が特定されることや、特定の地域の差別につながることをないよう配慮する。

研究費に対する報告書とは別に、「日本多施設共同コーホート研究」の報告書を作成し、進捗状況と成果について公表する。報告書は各コーホート研究実施グループの協力を得て中央事務局が作成し、「外部評価委員会」(4-5)に提出する。

研究協力者ならびに社会に向けての成果公表については、別途定める。

14. 社会的・倫理的事項

14-1. 研究協力者の保護

本研究を実施する研究者は、本研究の研究協力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義務を有する。

14-2. インフォームド・コンセント

(1) インフォームド・コンセントの実施者

インフォームド・コンセントの実施者は、各コーホート研究実施グループの研究者の他、同意取得手順書に定める要件を満たす者とする。またインフォームド・コンセント実施者の研修方法、ならびに各コーホート研究実施グループの責任者との契約内容の基準については、各コーホート研究実施グループの作成する同意取得手順書に別途定める。

(2) ベースライン調査時

調査対象者には、追跡調査・第二次調査を含めた調査の全体像について文書と口頭による説明を行い、同意は文書で取得する。説明文書、口頭説明、および同意確認文書の内容については「同意取得手順書」に全調査地区で共通の基準を定める。

(3) 第二次調査時

第二次調査にあたっては、ベースライン調査時点からの倫理指針の変更等、状況の変化を鑑み、

あらためて文書と口頭による説明を行い、同意を文書で取得する。説明文書、口頭説明、および同意確認文書の内容については、第二次調査の開始前に「第二次調査 同意取得手順書」に全調査地区で統一の基準を定める。

(4) 追跡調査時

追跡調査において、研究協力者への定期的調査、死亡小票、健康保険診療から得られた情報、および第二次調査によってのみ把握されたがん罹患は医療機関に照会する必要がある(8-4)。照会のための同意はベースライン調査時に得ておくものとする。さらに研究協力者への定期的調査においてがん罹患が把握された場合は、その詳細を調べるため医療機関に照会を行うことの同意を再度確認する。

(5) 同意取り消しの機会保障

研究協力者には同意取り消しの機会を保障し、それを担保するため、各コーホート研究実施グループに研究協力者等の問い合わせに対応する窓口を常設する。同意取り消しの申請があった場合には、当該調査地区の研究者が中央事務局に同意取り消し内容を連絡し、中央事務局は該当する調査資料・生体試料を廃棄し、各コーホート研究実施グループに処理内容を報告する。

14-3. 個人情報の保護

各コーホート研究実施グループおよび中央事務局が収集した質問票調査・検診結果・追跡調査情報、生体試料の持つ情報等の個人情報は、「情報の管理・入力・更新」(12)、および「調査実施手順書」に従い、研究協力者に危険・不利益が及ばないよう厳格に管理する。

14-4. 法令・指針・研究計画書・手順書の遵守

本研究の実施にあたっては、関係する法令および指針(「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」など)、本研究計画書および各種手順書の記載を遵守する。

14-5. 「研究モニタリング委員会」の検討にもとづく主任研究者の承認

本研究計画は「研究モニタリング委員会」(4-4)の検討にもとづいて主任研究者の承認を受けるものとし、本研究計画書および全ての手順書を「研究モニタリング委員会」に提出する。本研究計画書および「同意取得手順書」、「調査実施手順書」、「第二次調査 同意取得手順書」(作成後)、「第二次調査 調査実施手順書」(作成後)の変更にも「研究モニタリング委員会」の検討にもとづく主任研究者の承認を必要とする。その他の手順書の変更については、「研究モニタリング委員会」に報告し、委員会が必要と判断した場合には検討を行い、検討結果にもとづいて主任研究者が承認・不承認を決定する。

14-6. 施設内倫理審査委員会の承認

本研究計画は主任研究者の所属機関の施設内倫理審査委員会の承認を受けるものとし、本研究計画書および「同意取得手順書」、「第二次調査 同意取得手順書」(作成後)を審査に提出する。本研究計画書および「同意取得手順書」、「第二次調査 同意取得手順書」(作成後)の変更にも主任研究者の所属機関の施設内倫理審査委員会の承認を必要とする。

14-7. 生体試料の解析結果

本研究において、研究目的で実施された生体試料の解析結果は、希望の有無にかかわらず、研究協力者には通知しない。ただし、研究協力者が事後に開示を希望した場合には、以下のように対応する。中央事務局で保管されている調査資料・生体試料については、中央事務局が個人識別情報を有しないことにより請求に応じない。各コーホート研究実施グループが保管する調査資料・生体試料については、関係する法令および指針の定めるところに従う。

14-8. 各コーホート研究実施グループでの研究計画書・手順書作成

各コーホート研究実施グループにおいて、本研究計画書にもとづき独自の研究計画書を作成する。担当調査地区におけるインフォームド・コンセントの詳細は本研究計画書ならびに「同意取得手順書」に従い、各コーホート研究実施グループ独自の「同意取得手順書」に定める。また、担当調査地区における個人情報の保護を含め、調査実施の詳細を本研究計画書ならびに「調査実施手順書」に従い、各コーホート研究実施グループ独自の「調査実施手順書」に定める。各コーホート研究実施グループ独自の研究計画書、「同意取得手順書」、「調査実施手順書」は、「研究モニタリング委員会」(4-4)での検討にもとづく主任研究者の承認を受けた後、各コーホート研究実施グループの責任者が所属する研究機関および必要に応じて関係医療機関等の施設内倫理審査委員会の承認を受ける。審査の際には、本研究計画書および全ての手順書を添えるものとする。

14-9. モニタリング・監査

14-9-1. 目的

モニタリング・監査の目的は、研究計画を遵守して研究が適正に実施されていることを定期的に確認・保証することである。

14-9-2. 実施組織

モニタリング・監査は、「研究モニタリング委員会」(4-4)および「外部評価委員会」(4-5)が実施する。

14-9-3. 実施時期

「研究モニタリング委員会」によるモニタリング・監査は随時行う。「外部評価委員会」による全体の評価は研究実施期間中に年1回程度とする。それ以外に主任研究者・「外部評価委員会」が必要と判断した場合にも実施する。

15. 研究計画の見直し

本研究計画は約5年ごと、または必要に応じて「運営委員会」(4-1-2)で見直しを行う。それに伴い本研究計画を変更する場合、「研究モニタリング委員会」(4-4)の検討にもとづく主任研究者の承認、および主任研究者の所属機関の施設内倫理審査委員会から承認を受ける。

16. 研究費等

本コーホート研究には多額の研究実施費用が必要であり、「研究実施支援組織」(4-2)からの研究費のみならず、広く研究費および財政援助を求める必要がある。「研究実施支援組織」以外から本研究全体として研究費および財政援助を得る場合は以下によるものとする。

16-1. 国・地方自治体等からの研究費・財政援助

国(日本国)、地方自治体、および中央事務局・「コーホート研究実施グループ」(4-1-5)の所属機関からの研究費・財政援助を得る場合には、「運営委員会」(4-1-2)の承認を得るものとする。

16-2. その他の研究費・財政援助

17-1 に定める以外の研究費・財政援助を得る場合には、「運営委員会」(4-1-2)の承認を得た上で、「研究モニタリング委員会」(4-4)の検討にもとづく主任研究者の承認を得るものとする。公益信託、財団法人、特定非営利活動法人(NPO)、私企業、外国政府、「共同研究機関」(4-6)などからの研究費・財政援助がこれに該当する。なお、研究費・財政援助を行う団体が研究自体に関与する場合には、「共同研究機関」として位置づけられるとともに(4-6)、「9. 追加研究の実施」により、当該研究が追加研究として認められなくてはならない。

16-3. 役務提供

ジェノタイピングの一部について、株式会社東芝より役務提供を受ける。具体的には、複数のコーホート研究実施グループで収集された約 1,000 名の DNA を用いて、「ジャポニカアレイ®」によるジェノタイピング、および同ジェノタイピング結果にもとづくインピュテーションを同社が実施する。タイピングデータ、インピュテーションデータは同社に保存されることなく、本研究組織に提供される。株式会社東芝の意向にそって解析結果の解釈や公表を行うことはない。

17. 知的財産権

17-1. 特許申請

本研究にもとづく発明を特許として申請する場合、「4. 研究組織」に含まれる研究者のうち、申請する発明に関与した者ならびに主任研究者が共同で行う。他研究に提供された調査資料・生体試料による特許申請の場合については、別途定める。

17-2. 特許の帰属

特許の帰属に関しては、関係する研究機関の規定の範囲内で、申請する発明に関与した者の間で協議して決定する。

18. 手順書

本研究には以下の手順書を作成する。

- 1) 同意取得手順書
- 2) 調査実施手順書
- 3) 生体試料収集・処理・保管手順書
- 4) 第二次調査 同意取得手順書
- 5) 第二次調査 調査実施手順書
- 6) 第二次調査 生体試料収集・処理・保管手順書
- 7) 追跡調査手順書

19. 文献

Hamajima N, Saito T, Matsuo K, Suzuki T, Nakamura T, Matsuura A, Okuma K, Tajima K (2002). Genotype frequencies for 50 polymorphisms for 241 Japanese Non-cancer patients. *J Epidemiol* 12: 229-236.

Inoue M, Tominaga S (2003). Probabilities of developing cancer over the life span of a Japanese - update. *Asian Pac J Cancer Prev* 4: 199-202.

Iwasaki M, Otani T, Yamamoto S, Inoue M, Hanaoka T, Sobue T, Tsugane S for the JPHC Study Group (2003). Background characteristics of basic health examination participants: the JPHC study baseline survey. *J Epidemiol* 13: 216-225.

Kawase H, Hamajima N, Tamakoshi A, Wakai K, Saito T, Tajima K (2003). Triplex polymerase chain reaction with confronting two-pair primers (PCR-CTPP) for *NQO1* C609T, *GSTM1*, and *GSTT1* polymorphisms: the most convenient genotyping method. *Asian Pac J Cancer Prev* 4: 67-70.

Kimura T, Yokoyama T, Matsumura Y, Yoshiike N, Date C, Muramatsu M, Tanaka H (2003). NOS3 genotype-dependent correlation between blood pressure and physical activity. *Hypertension* 41: 355-360.

London SJ, Yuan J-M, Chung F-L, Gao Y-T, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC (2000). Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet* 356: 724-729.

Martinez ME, O'Brien TG, Fultz KE, Babbar N, Yerushalmi H, Qu N, Guo Y, Boorman D, Einspahr J, Albertgs DS, Gerner EW (2003). Pronounced reduction in adenoma recurrence associated with aspirin use and a polymorphism in the ornithine decarboxylase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 7859-7864.

Masetti S, Botto N, Manfredi S, Colombo MG, Rizza A, Vassalle C, Clerico A, Biagini A, Andreassi MG (2003). Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk. *J Mol Med* 81: 488-494.

Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T, Tajima K (2001). Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis* 22: 913-916.

Ohno Y, Tamakoshi A, JACC Study Group (2001). Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk

sponsored by monbusho (JACC study). *J Epidemiol* 11: 144–150.

Protocol for the UK Biobank (2002). A study of genes, environment and health. 14 February 2002.

The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan (2004). Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999: estimates based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 34: 352–356.

Riboli E (2001). The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): plans and progress. *J Nutr* 131: 170S–175S.

Wakai K, Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi A, Seki N, Ando M, Ozasa K, Watanabe Y, Kondo T, Nishino Y, Ohno Y, JACC Study Group (2002). Serum insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding proteins-3, and risk of lung cancer death: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Jpn J Cancer Res* 93: 1279–1286.

Yoshimura K, Hanaoka T, Ohnami S, Kohno T, Liu Y, Yoshida T, Sakamoto H, Tsugane S (2003). Allele frequencies of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 40 candidate genes for gene-environment studies on cancer: data from population-based Japanese random samples. *J Hum Genet* 48: 654–658.

付録1 研究の対象とする項目

J-MICC 研究が提供を受けたデータも含め、要因、中間指標、もしくは結果として以下の項目を解析に用いる。

1. 人口学的特徴

性年齢をはじめ質問票から得られた人口学的情報。

2. 生活習慣等

質問票から収集された全調査項目。

3. 検診結果(検査日を含む)

身長、体重、肥満度、血圧、尿糖、尿蛋白

総蛋白、アルブミン、蛋白分画、アルブミン・グロブリン比、

中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、

GOT、GPT、 γ GTP、ALP、LDH、CRP、尿酸、尿素窒素、クレアチニン (以上、血清)

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数

血糖、HbA1c、PSA

骨密度

4. 血液成分

1) サイトカイン、2) ケモカイン、3) 炎症マーカー、4) 腫瘍マーカー 5) ホルモン関連成分、6) 肥満関連成分、7) 成長因子関連成分、8) 血漿 DNA 量、血漿 RNA 量、9) 糖尿病関連成分、10) ストレス関連成分、11) 微量金属、12) 栄養素、13) 脂質、14) 植物エストロゲン、15) B 型肝炎ウイルス関連項目、16) C 型肝炎ウイルス関連項目、17) ヒトパピローマウイルス関連項目、18) HTLV-I 関連項目、19) EB ウイルス関連項目、20) ピロリ菌関連項目、21) その他 (ペプシノゲン、ヒアルロン酸、ホモシステイン)

5. DNA のメチル化

血漿中に遊離される体細胞由来 DNA のメチル化の状態を、がん発生に関与する遺伝子のプロモーター領域について検査する。

検査対象の遺伝子: *CDKN2A*, *RASSF1A*, *RASSF2*, *RASSF4*, *DAPK1*, *MGMT*, *APC*, *HIC1*, *CDH1*, *RARB2*, *GSTP1*, *MYOD1*, *MLH1*, *BRCA1*, *RIZ1*, *XIST*, *ESR1*, *CALCA*, *PGR* など。

また、末梢血リンパ球 DNA について全 DNA のメチル化状態の定量的評価を含めて検査する。

6. 血漿中遊離 DNA の変異・欠失・増幅

血漿中に遊離される体細胞由来 DNA における、癌抑制遺伝子および発癌遺伝子の変異・欠失・増幅について検査する。対照として、同一人から調整したリンパ球 DNA を用いる。以下に示すのは検査対象の遺伝子の例である。

変異・欠失: *KRAS2* コドン 12, 13, 61, *BRAF* コドン 599、
TP53 エクソン 5~8, *EGFR* エクソン 18~21 など。
増幅: *EGFR*, *ERBB2*, *MDM2*, *MYC*, *ACTB*(内部標準) など。

7. 遺伝子型

対象とするのは生活習慣病やその生体指標との関連が想定される遺伝子多型であり、単一遺伝子疾患の原因となるような浸透率の高い遺伝子の塩基変異は含まない。

- 1) 発がん物質代謝酵素および薬剤代謝酵素
- 2) DNA 修復酵素
- 3) DNA 複製、核酸代謝酵素および葉酸代謝酵素
- 4) 細胞周期およびアポトーシスに関与する物質
- 5) サイトカイン/ケモカイン/成長因子およびその受容体、炎症関連物質
- 6) 上記以外の遺伝子でシグナル伝達に関与する物質と受容体
- 7) ホルモン代謝酵素と受容体
- 8) アルコール代謝酵素
- 9) 脂質代謝に関する物質
- 10) 糖代謝および移送に関する物質
- 11) 血圧調節に関与する物質
- 12) 神経伝達物質の代謝酵素および受容体
- 13) 薬物移送物質
- 14) 血液凝固に関する物質
- 15) 基質合成分解酵素
- 16) ミトコンドリア遺伝子
- 17) 上記に含まれない生活習慣病に関連すると想定される遺伝子多型
- 18) ゲノムワイド解析用 SNP チップで決定された遺伝子型

8. がん罹患

部位病型など国際疾病分類に基づいて細分された良性・悪性新生物ならびに前がん病変。

9. 死因別死亡

全死亡、部位病型などに基づいて細分された新生物死亡。病名病型などに基づいて細分された循環器系の疾患死亡。その他、国際疾病分類に基づいた病名別死亡のうち、糖尿病、肥満(症)、高脂血症、高尿酸血症、肝疾患、胆のう・胆管の疾患、腎疾患、呼吸器系の疾患、血液および造血器の疾患、骨粗しょう症に関するもの。

付録2 研究組織構成員一覧

「主任研究者」

名古屋大学大学院医学系研究科 若井建志

「運営委員会」

委員長 主任研究者が指名する運営委員
委員 主任研究者、各コーホート研究実施グループ責任者、中央事務局長、主任研究者が提案し、運営委員会が承認した者
名古屋大学大学院医学系研究科 浜島信之
オブザーバー 運営委員会が承認した者

「中央事務局」

事務局長 名古屋大学大学院医学系研究科 内藤真理子
事務局員 名古屋大学大学院医学系研究科 菱田朝陽、川合紗世、岡田理恵子、篠壁多恵、門松由佳、塚本峰子、丸山健太
名古屋大学医学部附属病院 中朽昌弘

「コーホート研究実施グループ」(○は責任者)

名古屋大学大学院医学系研究科(予防医学) ○内藤真理子(静岡地区、大幸研究)
○菱田朝陽(伊賀市コホート研究)
名古屋大学大学院医学系研究科(医療行政学) 浜島信之
愛知県がんセンター研究所 ○松尾恵太郎
敦賀市立看護大学 ○喜多義邦
滋賀医科大学 三浦克之、中村保幸、高嶋直敬
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 ○嶽崎俊郎
九州大学大学院医学研究院(感染制御医学) ○古庄憲浩(Kyushu and Okinawa Population Study、福岡コホート)
千葉県がんセンター研究所 ○三上春夫
京都府立医科大学大学院医学研究科 ○渡邊能行、栗山長門、尾崎悦子
名古屋市立大学大学院医学研究科 ○鈴木貞夫
佐賀大学医学部 ○田中恵太郎、原めぐみ、西田裕一郎
徳島大学大学院医歯薬学研究部 ○有澤孝吉
静岡県立大学食品栄養科学部 ○栗木清典
神奈川県立がんセンター臨床研究所 ○成松宏人

「研究支援グループ」

研究方法標準化 若井建志

統計学的検討	橋本修二
データ管理・生体試料保存	中地 敬、江口英孝
遺伝子多型検査	久保充明
プロテオミクス	高橋 隆
食事調査	今枝奈保美、後藤千穂

「研究モニタリング委員会」(50音順)

委員 井上真奈美、岩崎 基、岡村智教、尾島俊之、中釜 斎、寶澤 篤、村上善則

「外部評価委員会」(50音順)

委員 浅井清和、齋藤英彦、田島和雄、三木健二、森際康友

付録3 用語の定義

1. 「研究対象者」・「研究協力者」

「研究対象者」は本研究に参加する要件を満たしている者を指す。そのうち、実際に研究に参加した者を「研究協力者」と定義する。

2. 「コーホート研究実施グループ」・「調査地区」

「コーホート研究実施グループ」(4-1-5)は各コーホート研究を遂行するグループを指し、「調査地区」は実際に研究を実施する場(地域や医療施設)を指す。1つの「コーホート研究実施グループ」は単一または複数の「調査地区」を担当する。

3. 「個人情報」・「個人識別情報」

他に断りのないかぎり、本研究計画書でいう「個人情報」は、特定個人を識別可能か否かにかかわらず、個人(生存者・死亡者を問わない)に関する情報一般を指す。「個人識別情報」とは特定個人の識別を可能にする情報(氏名、住所、郵便番号、電話番号など)を指す。

4. 「J-MICC-ID」

本研究において研究協力者の識別に用いるID番号であり、全研究協力者と1対1で対応する番号を設定する。

2005/12/19 版からの内容の変更を伴う改定点および大きな表記上の改正点

1. 10-2. 審査・承認:「決定にあたって、必要な施設はそれぞれ所属機関の倫理審査を受けるものとする。」を削除する。10-2 は J-MICC グループ内での審査承認についてであり、施設の倫理審査は 10-3 で述べられている。施設における倫理審査は J-MICC グループでの承認のあとになる。
2. 14-7. 生体試料の解析結果:「中央事務局で保管されている調査資料・生体試料については、個人識別ができないので請求に応じない。」を「中央事務局で保管されている調査資料・生体試料については、中央事務局が個人識別情報を有しないことにより請求に応じない。」とする。連結可能匿名化であることから個人識別ができないという表記は厳密にはあてはまらないため。「個人情報保護体制を確立していることから」という表記の追加の提案もあったが、既に個人情報は有していないことからこの表記は追加しなかった。

2006/4/5 版からの表記上の改正点

1. 「9-2. 審査・承認」に「追加研究は本研究の目的に合致した研究でなければならない。」、「10-2. 審査・承認」に「他研究は本研究の目的に合致した研究でなければならない。」を追記した。
2. 「12-5. 研究終了後の調査資料・生体試料の扱い」で「本研究の調査資料・生体資料は多大な経費と年月をかけて収集された貴重なものであることから、」、「し、活用」、「また、保存される調査資料・生体試料が円滑適正に管理されるよう研究者が交代しても研究組織は継続保持する。」を挿入し、「同意確認文書を含め、」を削除した。

2006/6/17 版からの改正点

1. 研究組織構成員を変更した。

2006/11/26 版からの改正点

1. 研究組織構成員を変更した。
2. 研究組織図(図 3)を修正した。

2007/12/27 版からの改正点

1. 研究組織構成員を変更した。
2. 遺伝子多型を追加した。

2008/8/15 版からの改正点

1. ベースライン調査の実施期間を 2 年間延長し、平成 23 年度までと変更した。

2009/7/23 版からの改正点

1. 生活習慣病やその生体指標との関連が想定される遺伝子多型の包括的な追加。

2009/12/28 版からの改正点

1. 当初の研究計画作成時に詳細が確定していなかった第二次調査について、詳細を定め関連手順書を作成したことから、「7. 第二次調査」を改訂した。

2010/3/11 版からの主な改正点

1. 主任研究者の交代に伴い、関係する部分を改訂した。
2. 研究支援を受ける文部科学省科学研究費補助金の研究班が変更されたため、関係する部分を改訂した。
3. J-MICC 研究の説明文書において、「共同研究機関」という用語が研究計画書とは別の意味で使用されているため、説明文書に合わせ、J-MICC 研究と共同研究を実施する機関のうち、主に生体試料の保管・解析を担当する機関の呼称を「研究協力機関」と改めた。
4. 研究組織構成員を変更した。
5. 研究協力機関を改訂した。
6. 生体試料保管場所を改訂した。

2010/5/28 版からの主な改正点

1. 研究組織構成員に、新たな「コーホート研究実施グループ」として、九州大学大学院医学研究院(感染環境医学)(責任者:古庄憲浩)を追加した。
2. 研究の対象とする項目(付録1)のうち、血液成分を4項目(アンドロステンジオン、葉酸、ビタミンB₁₂、ホモシステイン)追加。それに伴い、血液成分測定に関わる研究協力機関として、岐阜大学大学院医学系研究科を追加した。
3. 研究の対象とする項目(付録1)のうち、検診結果にLDL コレステロールを追加した。
4. 誤記を訂正した(図3の倫理委員会名の修正、廃止された研究班の削除)。

2010/10/27 版からの改正点

1. 研究組織構成員に、新たな「コーホート研究実施グループ」として、静岡県立大学食品栄養科学部(責任者:栗木清典)を追加した。

2011/1/11 版からの改正点

1. 社会的諸問題検討委員会を発展的に解消し、関連の記載を削除した。
(附則 本改正は2012年4月1日に発効するものとする)
2. ベースライン調査の実施期間を1年間延長し、平成24年度(2012年度)までと変更した。
3. 研究組織構成員に、新たな「研究支援グループ 食事調査」として、今枝奈保美、後藤千穂を追加した。
4. 研究組織構成員を変更した(中央事務局、研究モニタリング委員会、外部評価委員会)。

2011/12/15 版からの改正点

1. ベースライン調査の実施期間を1年間延長し、平成25年度(2013年度)までと変更した。
2. 研究組織構成員を変更した(中央事務局、コーホート研究実施グループ)。

2012/12/22 版からの改正点

1. 研究組織構成員を変更した(運営委員会、中央事務局、コーホート研究実施グループ)。

2013/5/9 版からの改正点

1. バイオバンクジャパンとの共同研究実施に伴い、「研究協力機関」の追加、また機関の名称変更に伴う改訂を行った。
2. 上記共同研究実施に伴い、ゲノムワイド解析用 SNP チップで決定された遺伝子型を「付録1 研究の対象とする項目 7. 遺伝子型」に追加した。
3. 研究組織構成員の所属名称に伴う改訂を行った(コーホート研究実施グループ)。

2013/11/6 版からの改正点

1. 研究組織構成員に、新たな「コーホート研究実施グループ」として、伊賀市コホート研究(責任者: 菱田朝陽)を追加した。あわせて「コーホート研究実施グループ」の記載を整理した。
2. 山形大学医学部メディカルサイエンス推進研究所との共同研究実施に伴い、「研究協力機関」を追加した。同研究所からはデータの提供を受け、また J-MICC 研究よりデータを提供して、同研究所でデータ解析を実施するため、「4-6. 研究協力機関」の主な役割に、「データの提供・解析」を追加した。さらに提供を受けたデータも解析対象とすることから、「付録1 研究の対象とする項目」に、J-MICC 研究が提供を受けたデータも含めることを追加した。
3. 研究組織構成員の「中央事務局」に、バイオインフォマティクスの担当研究者(名古屋大学医学部附属病院 中朽昌弘)を追加した。
4. 研究者の事情により、「研究協力機関」から、九州大学大学院医学研究院(責任者: 松尾 恵太郎)を削除した。
5. 異動、退職、卒業、交代、退任に伴い、研究組織構成員の記載を変更した(運営委員会、中央事務局、コーホート研究実施グループ、外部評価委員会)。

2014/11/11 版からの改正点

1. 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室との共同研究実施に伴い、「研究協力機関」を追加した。
2. 異動、交代に伴い、研究組織構成員の記載を変更した(中央事務局、研究モニタリング委員会、外部評価委員会)。

2015/4/15 版からの改正点

1. 名古屋大学大学院医学系研究科の倫理審査の基準により、研究組織構成員の記載を変更し、研究者以外の者を中央事務局の事務局員から除外した(名古屋大学大学院医学系研究科 生命倫理審査委員会承認済)。
2. ジェノタイピングの一部について、株式会社東芝より役務提供を受けること、利益相反が生じないように管理することを、研究費等の項目に記載した。

2015/10/20 版からの改正点

1. 「研究協力機関」のうち、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構の責任者が交代したため、記載を変更した。

2. 共同利用施設・機器を利用した生体試料およびデータの解析を行うこと、その際の匿名化の方法を「12-5. 共同利用施設・機器を利用した生体試料およびデータの解析」として追加した。
3. 異動、交代、追加、所属呼称の変更に伴い、研究組織構成員の記載を変更した(中央事務局、コーホート研究実施グループ)。

2016/7/21 版からの改正点

1. 4-2.「研究実施支援組織」本研究が主に研究助成を受ける文部科学省科学研究費補助金の研究班が変更されたため、記載を変更した。
2. 「10. 他研究への調査資料・生体試料の提供」に「10-4. 類型による共同研究の実施」を追加した。
3. 新規地区でのベースライン調査実施に伴い、研究組織構成員に、新たな「コーホート研究実施グループ」として、札幌医科大学医学部(責任者:森 満)、神奈川県立がんセンター臨床研究所(責任者:成松宏人)を追加した。

2016/10/3 版からの改正点

1. 研究組織内での役職変更に伴い、研究組織構成員の記載を変更した(主任研究者、中央事務局長)。
2. 異動、交代に伴い、研究組織構成員の記載を変更した(中央事務局、コーホート研究実施グループ、外部評価委員会)。
3. 研究組織構成員の記載につき、新規地区の撤退に伴い、札幌医科大学医学部(責任者:森 満)を削除した。
4. 研究組織構成員の記載につき、福岡コホートの責任者交代により、九州大学大学院医学研究院(感染制御医学)(責任者:古庄憲浩)に同コホートを追加した。