

日本多施設共同コーホート (J-MICC) 研究
2022 年度 研究モニタリング委員会 (Web 会議)
議事録

日 時：2022 年 11 月 18 日 (金) 10 時 00 分～12 時 00 分

出席者：井上真奈美 (委員長)、岩崎基、岡村智教、尾島俊之、寶澤篤 (以上、委員)
松尾恵太郎 (主任研究者)、若井建志 (中央事務局長)、
菱田朝陽、田村高志、永吉真子、久保陽子、加藤泰文 (以上、中央事務局)

委員長 (井上) より、開会の挨拶が述べられた。主任研究者 (松尾) より、委員の任期 (本年度まで) について説明があり、各委員の継続が依頼された。郡山千早先生が J-MICC 研究に参画したため委員を退任したこと、後任の推薦を日本疫学会より受ける予定であることが述べられた。

1. 令和 3 年度第 1 回研究モニタリング委員会議事録の確認 (2022 年 1 月 24 日開催)
(資料 1)

主任研究者 (松尾) より、前回の研究モニタリング委員会の議事録 (メールによる回覧で承認済) について、議題ごとにあらためて確認が行われた。委員より追加の意見がなかったことから、前回の本委員会の議事録として承認された。

2. 運営委員会、第 1 回全体会議の報告 (第 2 回全体会議は 12 月 19 日開催予定) (資料 2)

・ 倫理審査の実施状況

主任研究者 (松尾) より、直近の倫理審査の実施状況として、主任研究者および中央事務局長の交代、コーホート研究実施グループ責任者の交代、研究の対象とする項目に「地理情報に基づく曝露情報」およびその付与手順 (付録 5) などを追加、付録 2「研究組織構成員一覧」における担当者の交代および追加 (千葉県がんセンター、神奈川県立がんセンター、愛知県がんセンター、鹿児島大学) などが述べられた。

中央事務局長 (若井) より、中央事務局分の研究計画書も名古屋大学医学系研究科の倫理審査委員会で承認されており、地理情報の利用については、15 地区中 10 地区で承認されていることが述べられた。委員長 (井上) より、研究組織構成員一覧における担当者の交代および追加に関する詳細について質問があった。主任研究者 (松尾) より、担当者交代について補足説明がなされた。

・ 他研究との連携について

1) 日本分子疫学コンソーシアム (Japanese Consortium of Genetic Epidemiology studies : J-CGE)

主任研究者 (松尾) より、国立がん研究センターがん研究開発費「日本分子疫学コンソーシアム (J-CGE)」班 (班長: 岩崎基先生) の研究班構成について、J-MICC、JPHC (多目的コホート研究)、ToMMo (東北メディカル・メガバンク)、HERPACC (愛知県がんセンター病院疫学研究) の 4 研究に加えて、本年度より鶴岡メタボロームコホート、バイオバンクジャパンが加わったことが述べられた。また 2022 年 7 月、同班における本年度の新規提案 4 件について、J-MICC 研究運営委員会で審議し (メール審議)、承認されたことが報告された。

2) 日本ゲノムコホート連携 (Japan Genome Cohort Alliance : JGCA)

主任研究者（松尾）より、東北メディカル・メガバンク（TMM）が中心となって呼び掛け、J-MICC 研究、多目的コホート研究（JPHC Study）、鶴岡みらい健康調査（鶴岡メタボロームコホート）、愛知県がんセンター病院疫学研究（HERPACC）が参加するゲノムコホート連携（日本ゲノムコホート連携：Japan Genome Cohort Alliance [JGCA] 対象者約 36.8 万人）が成立したことが報告された。倫理審査委員会の承認を得ており、J-MICC 研究は本連携に参加可能な状態であり、東北大学のスーパーコンピュータに individual data を格納して、現地または遠隔サテライトでの解析が可能になる予定であることが報告された。当面はベースライン調査データと SNP アレイによるタイピングデータを用いた研究を想定しており、J-MICC 研究からは研究参加者のベースライン調査データと理研でタイピングされた GWAS 用タイピングデータを本連携に提供予定で（他研究への提供が不同意の参加者は除く）、J-MICC 研究グループから提案する研究テーマもグループ内公募で決定していることが説明された。またゲノムデータ解析標準化部会を開催し、解析方法などを検討していることが述べられた。

3) 国立がん研究センターがん研究開発費「科学的根拠に基づくがんリスク評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究」班

主任研究者（松尾）より、第一回運営委員会（2022 年 6 月 29 日開催）において、国立がん研究センターがん研究開発費「科学的根拠に基づくがんリスク評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究」班（班長：井上真奈美先生）へ J-MICC 研究が参加する方針を決議し、2022 年 8 月の同班会議において J-MICC 研究が参加グループとして承認されたことが報告された。今後は同班で提案される研究テーマについて、運営委員会に諮り、参加していくことが述べられた。

・ 解析テーマ公募について

中央事務局長（若井）より、J-MICC 研究の研究経費の大部分は「コホート・生体試料支援プラットフォーム（CoBiA）」より助成されているため、CoBiA の趣旨に則って、J-MICC 研究も科研費にもとづく研究を今後さらに支援していく必要があることが述べられた。人口動態調査情報や全国がん登録情報の使用条件などに留意し、解析テーマを公募し、研究データの使用を承認する形で、科研費にもとづく研究を支援していくことが説明された。

解析テーマの募集は（1）主任研究者からの研究提案への参加（「修正可能がん要因を中間因子とした媒介分析によるがんリスク関連遺伝的バリエーションの探索および検証」[J-MICC 研究組織内のみ]）、（2）ベースライン横断研究（SNP 情報を使用しないもの）、（3）GWAS 横断研究（GWAS にかぎらず SNP 情報を使用するもの）、（4）コホート研究（第二次調査データ、SNP データ、死亡・がん罹患追跡データを使用するもの）の 4 つのカテゴリーで行っており、J-MICC 研究組織外からのテーマ申請について、CoBiA ホームページ内にある申請フォームを通じて受け付けていることが説明され（毎月末締切）、中央事務局で既存テーマとの重複チェックやテーマ調整を行った後、運営委員会に諮って解析テーマの採否を決定していることが述べられた（多くの場合はメール審議）。また同一月内の申請でテーマが重複し、調整が困難な場合には J-MICC 研究組織内からの申請を優先していることが述べられた。これまでの採択テーマ数が示され、公募によるテーマの論文が 2 編受理されていることが報告された。

3. 研究費の状況について（資料3）

主任研究者（松尾）より、J-MICC 研究が助成を受けている研究費として、「コホート・生体試料支援プラットフォーム（CoBiA）」および国立がん研究センター研究開発費「ゲノム情報を用いた一次・二次予防のための技術開発と連携研究基盤の構築と運用」の2つが示された。また、J-MICC 研究がおもに助成を受けている CoBiA は昨年度で1期6年間の終了し、継続申請（令和4～9年度〔令和6年度末に中間評価あり〕）が採択されたことが報告された。今後は SNP アレイによるタイピングの促進および血清・血漿試料の活用のため、他の研究費も申請・獲得する必要があることが述べられた。今回の CoBiA 継続に際して、令和3年度までの前期6年間の評価として、「コホート・生体試料を有する研究機関以外からの応募がいまだ限定的である」との指摘を受けたことから、解析テーマ公募の広報活動（関連分野の科研費研究代表者へのダイレクトメール、関連学会での広報、全体会議の一部公開など）に力を入れるとともに、SNP アレイによるタイピングデータ数の増加、循環器疾患データの整備、地理情報のデータセットへの付加など、J-MICC 研究による研究支援の魅力を高めていくことが述べられた。

4. 各種委員会の開催状況（資料4）

中央事務局長（若井）より、令和4年度の会議および委員会の予定が示された。新型コロナウイルスの感染拡大に鑑み、運営委員会をハイブリッド開催としていること、またこれまでの全体会議は中央事務局からの報告や各地区の実務的な部分を調整することに重きをおいてきたが、研究成果を積極的に発信していく時期になったことから、研究発表のセッションを設けて一般公開し、J-MICC 研究の価値を広めるアウトリーチ活動に注力していくことが述べられた。委員長（井上）より、前回の全体会議における一般公開部分の参加者数について質問があった。主任研究者（松尾）より、J-MICC 研究グループ以外から約100名の参加があったことが述べられた。

5. ベースライン調査、第二次調査の進捗状況（資料5）

中央事務局長（若井）より、ベースライン調査は2005年10月（J-MICC 連合の地区は2004年2月）に開始し、2014年3月までに終了したことが述べられた（2016年度からベースライン調査を開始した神奈川県みらい未病コホート研究を除く）。研究参加者数は、J-MICC 連合を含めて約105,000名ではあるが、神奈川県みらい未病コホート研究の研究参加者、年齢対象外の参加者（ベースライン調査時点で35-69歳の範囲を外れる者）および同意撤回者を除外した J-MICC 研究全体での解析対象者は92,525名（2022年8月配布データ）であることが述べられた。第二次調査はベースライン調査の約5年後（原則として4年以上7年未満）に実施することとしており、J-MICC 連合について第二次調査の実施を義務付けていないため、J-MICC 研究の第二次調査データには KOPS（Kyushu and Okinawa Population Study [九州大学が担当]）と伊賀市コホート研究のデータは含まれていないことが説明された（ただし福岡東区コホート [九州大学が担当] は含む）。第二次調査は2010年1月から開始し、2020年4月までに終了したことが述べられた（神奈川県みらい未病コホート研究を除く）。第二次調査の研究参加者は、J-MICC 連合を含めて約61,000名ではあるが、KOPS の参加者、対象年齢外の参加者および同意撤回者を除外し、当面の解析対象者は54,129名（2022年10月配布データ）となったことが報告された（KOPS と伊賀

市コホート研究を除いた J-MICC 研究全体のベースライン調査解析対象者 [81,374 名] の 66.5%)。また各地区における研究参加者の詳細および中央事務局への生体試料の提出状況が示された。

6. 追跡調査の進捗状況（資料6）

1) 死亡・転出等追跡

中央事務局長（若井）より、参加者の死亡および転出（職権消除を含む）は、研究参加者への調査（生存・住所確認）、住民基本台帳の閲覧、住民票・同除票の請求および人口動態調査死亡小票の閲覧で実施しており、これまでに 2019 年の死亡・転出分まで終了したことが述べられた（一部は 2017 年または 2020 年まで）。死因の約 60% が新生物で、2022 年 8 月に解析用データセット（神奈川県みらい未病コホート研究の参加者、J-MICC 研究全体の対象年齢外の参加者および同意撤回者を除外した 92,525 名）を更新したことが述べられた（平均追跡期間 10.5 年、死亡者数 5,686 名 [6.1%]）。今後も死亡小票閲覧（地区により 1 年または 2 年に 1 回実施）ごとに、追跡期間を延長したデータセットを作成する予定で、現在は 2020 年死亡分（一部地区は 2021 年分を含む）の閲覧許可を厚生労働省に申請していることが述べられた。

2) がん罹患追跡

中央事務局長（若井）より、2015 年末までの診断のがん罹患は、地域がん登録、出張採録、研究参加者への調査、医療機関照会などで把握していたが、2016・2017 年診断のがん罹患については、全国がん登録から提供された罹患情報を連結して、2017 年末までのがん罹患追跡解析用データセット（平均追跡期間 8.2 年）を 2021 年 9 月に作成したことが述べられた。全国がん登録が発足した 2016 年以降のがん罹患症例で、全国がん登録によらずに収集された情報については、J-MICC 研究全体としては当面は利用しないことが説明された。現在は 2018・2019 年診断のがん罹患症例の情報提供を全国がん登録に申請しており（事前相談中）、罹患情報の更新を図る予定であることが述べられた。

3) 循環器疾患罹患追跡

中央事務局長（若井）より、循環器疾患については「循環器疾患グループ会議」を中心として、関心のある研究機関のみが集まって検討する予定であったが、「コホート・生体試料支援プラットフォーム（CoBiA）」では、がん以外の研究への支援も求められていることから、J-MICC 研究全体の研究計画として、循環器疾患を追跡調査の対象に位置づけたことが報告された。現在、脳卒中の罹患情報の中央事務局への集約を進めており、問題点を検討した上でデータセットを作成し、次いで心筋梗塞（冠動脈インターベンションを含む）の罹患情報についても同様に進めていくことが述べられた。

7. J-MICC 全体研究の進捗状況（資料7）

主任研究者（松尾）より、J-MICC 研究で実施している横断研究・コホート研究の進捗状況が報告された。研究プロジェクトごとの進捗状況について、概要を以下に示す。

1) 理研で遺伝型を決定した横断研究（candidate gene approach）

ベースライン調査参加者約 4,500 名を対象者とし、理研で決定した遺伝型と表現型（調査票・健診データ、血液検査データ）との関連を評価する研究で、30 テーマの

論文が採択された。共同研究を公募したところ、3件の応募があり、データを提供した。本研究の対象者数およびタイピングSNP数は、下記の「GWAS 横断研究(candidate gene approach を含む)」より少ないことから、新規解析テーマ募集は中止している。

2) 主任研究者からの研究提案

主任研究者からの研究提案（修正可能がん要因を中間因子とした媒介分析によるがんリスク関連遺伝的バリエーションの探索および検証）を1カテゴリーとしたもので、死亡・がん罹患追跡データおよびSNPアレイタイピングデータを用いる（解析テーマ公募なし）。

3) GWAS 横断研究 (candidate gene approach を含む)

理研でタイピングされたGWAS用データ（約14,000名分）を用いたGWAS横断研究(candidate gene approach を含む)で、これまでに運営委員会で承認された67テーマから22編の論文が採択され（共同研究に変更した3件を含む）、うち2編は公募によるテーマの論文である。東北メディカル・メガバンクや愛知県がんセンターによるSNPアレイタイピングデータの組み入れについて検討中である。

GWAS横断研究における再現性検討のための集団について、HERPACC-2（愛知県がんセンター病院疫学研究：約2,000名分）、鶴岡メタボロームコホート研究（約1,300名分）、山形県コホート研究（約1,400名分）のGWAS用タイピングデータの活用について、各コホート研究と合意し、倫理審査委員会で承認されている。

4) ベースラインデータによる横断研究 (ゲノム情報を用いないもの)

これまでに43テーマが運営委員会で承認され、14テーマの論文が受理された。

5) 死亡・がん罹患追跡データによるコホート研究 (SNPデータを用いるものも含む)

これまでに63テーマが運営委員会で承認され、5テーマの論文が受理された。すべて死亡追跡データによるもので、がん罹患追跡データによる論文はまだ受理されていない。

6) 第二次調査データによるコホート (縦断) 研究 (SNPデータを用いるものも含む)

これまでに18テーマが運営委員会で承認され、うち7テーマは公募によるものである。第二次調査データはJ-MICC研究参加機関には配布されているが(2022年2月に健診データのある地区分の先行配布、2022年10月に解析対象の全地区分配布)、公募による解析テーマでの利用は、中央事務局分の倫理審査で研究計画変更が承認された後になる（現在、名古屋大学の倫理審査委員会で審査中）。

・愛知県がんセンターにおけるSNPアレイタイピング

主任研究者（松尾）より、運営委員会での決定にもとづき、がん罹患症例（一部は非がん例）のGWAS用タイピング（ゲノムスキャン）を愛知県がんセンター研究所および理研ジェネシス（外部委託）に委託し、イルミナ社製 Infinium Asian Screening Array (ASA) を用いて実施したことが述べられた。ゲノムスキャンデータにもとづく解析用データの作成（QC、imputation、理研ジェネシス分は genotype call も）について、名古屋大学の中枘昌弘先生に順次依頼しており、2020年度タイピング分までは作業が終了し、データをJ-MICC研究参加研究機関に配布済みで、現在は5,364名分が利用可能であることが説明された。昨年度のタイピング実施分についてはQCとimputationを行っており、本作業が終了すれば、2017年（診断年）までのがん罹患症例（全国がん登録から提供されたがん罹患データを含む）のうち、イルミナ社製 HumanOmniExome-8 v 1.2 およびASAによるデータがほぼ整備

され、非がん例との比較検討が可能になることが述べられた。今年度はベースライン調査の参加者数に比例して地区に割り振った約4,000名分をASAによりタイピングすることが述べられた。

・東北メディカル・メガバンクにおける SNP アレイタイピング

主任研究者（松尾）より、東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）との共同研究によって、J-MICC 研究の DNA 試料で SNP アレイによるタイピング未実施分のうち、約3万名分については、東北大学東北メディカル・メガバンクでジャポニカアレイによるタイピングを実施していることが述べられた（AMED：ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム）。本共同研究は ToMMo を主たる研究機関とし、J-MICC 研究本体の研究計画とは別の新たな研究課題として、ToMMo が同機構倫理審査委員会に申請して承認を得ており、J-MICC 研究側の倫理審査は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則って、J-MICC 研究参加研究機関が同機構倫理審査委員会に審査を委託する中央一括審査方式を取ったことが説明された。全検体のタイピングが一通り終了し、現在はタイピングによる性別と調査票による自己申告の性別が不一致であった検体について確認を行っていることが述べられた。本共同研究は ToMMo の研究の別集団による検証解析を主たる目的としており、共同研究により利用可能なデータとして全国の研究者に共有することも謳われていることから、J-MICC 研究でタイピングデータを活用するとともに、ToMMo が開発した PRS（polygenic risk scores）の検証やデータシェアリングへの協力が求められることが述べられた。今回のタイピングが終了すれば、約5万名の SNP アレイによるタイピングが終了するが、がん罹患症例では ASA によるタイピングを優先的に実施している分があるため、除外基準で除外されない80,934名のうち（資料・生体試料の他研究への提供、試料の長期保存に同意がない方も対象）、横断研究・がん罹患以外のコホート研究として、コホートを代表する集団として用いることが可能な対象者数は約41,000名分となることが示された（愛知県がんセンターでの ASA による2021年度タイピング分を含めて約43,000名分の見通し）。

8. 共同研究の実施状況（資料8）

主任研究者（松尾）より、J-MICC 研究と外部研究者との共同研究（オーダーメイド医療の実現プログラム、症例対照研究の対照データ提供、candidate gene approach 横断研究の外部研究者公募、国際コンソーシアム、国内プール解析・メタ解析への参加、がん早期診断マーカーの検証、日本ゲノムコホート連携など）の進捗が報告された。

9. 学会・論文発表状況（資料9）

主任研究者（松尾）より、J-MICC 研究全体データにもとづく研究について、これまでの論文数と学会発表数が報告された（共同研究を含む）。年ごとに論文採択数、掲載された学術誌のインパクトファクター、被引用回数をそれぞれ合計してグラフ化するとともに、また被引用回数の多い論文を抽出して、これまでの研究成果の可視化に努めていることが述べられた。

10. J-MICC 研究ホームページについて（資料10）

主任研究者（松尾）より、J-MICC 研究公式ホームページは本年度内を目処にして、デザインなどを大幅にリニューアルする予定であることが述べられた。おもな変更点は以下に示す。

- 1) 現在の J-MICC Plus 記事は「研究者向け」として位置づけ、「市民向け」記事については J-MICC 研究から得られた知見でとくにインパクトがあるものを選考し、メディカルライターにより別途作成する。
- 2) 研究成果報告ページは、論文の発表年や著者などでソート可能なフォーマットを導入して、特定の要素で論文業績を抽出しやすくする。
- 3) 特集記事「明日の J-MICC 研究を支えるフロントランナーたち」は内容が古くなったことからアーカイブ化し、代わりに各サイトの紹介ページを設ける。

また公式ホームページの現状について以下の点が報告された。

2021 年度の第一回研究モニタリング委員会（2022 年 1 月 24 日開催）以後、J-MICC 研究の広報活動の一環である J-MICC Plus（J-MICC 研究全体データによる論文の市民向け要約）記事を 11 編あらたに掲載した。倫理審査委員会で承認された最新版の研究計画書を公開している。研究モニタリング委員会および外部評価委員会の議事録は、関係者の承認が得られ次第、ホームページに掲載している。各委員会委員の交代あるいは変更についても、その内容を速やかにホームページに反映している。J-MICC 研究関係者のみがアクセス可能な研究者専用ページを作成し、J-MICC 研究全体データによる分析および論文作成に必要な情報を共有している（J-MICC 研究全体データによる研究テーマ一覧を含む）。研究参加者の 2016 年（診断年）以降のがん罹患情報について、全国がん登録から提供を受けるにあたって、所定の「全国がん登録情報利用に関するオプトアウト」ページを J-MICC 研究の各地区で公開しており、同ページのリンクは J-MICC 研究公式ホームページ内にも設けている。

「コホート・生体試料支援プラットフォーム（CoBiA）」による支援申請について、CoBiA ホームページ内にある支援申請フォームで受け付けている。J-MICC 研究公式ページにおいても独自に広報ページを作成し、J-MICC 研究の解析テーマ公募などの支援内容の概要や死因分布を公開している。

11. その他

主任研究者（松尾）より、委員の任期（本年度まで）があらためて確認され、郡山千早先生の退任が述べられた。また CoBiA の趣旨にもとづいて、外部研究者への研究支援が社会的要請であることが再度述べられた。委員長（井上）より、次年度の新体制に向けて、委員長の交代が提案された。中央事務局長（若井）より、次年度の委員の継続があらためて依頼された。