

日本多施設共同コーホート (J-MICC) 研究
2023 年度 研究モニタリング委員会 (Web 会議)

議事録

(敬称略)

日 時 : 2023 年 11 月 20 日 (月) 14 時 00 分 ~ 16 時 00 分

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

1. 委員長の交代について

開会に先立ち、委員長の交代について井上委員長より提案があり、全員の賛成により、岩崎委員に交代となった。続いて委員長 (岩崎) より開会の挨拶が述べられた。主任研究者 (松尾) より、郡山委員の退任に伴い、日本疫学会の推薦により和田委員が就任したことが報告され、和田委員より挨拶が述べられた。続いて主任研究者 (松尾) より「J-MICC 研究の現状と展望」と題して JMICC 研究の全体像が説明された。特に、今後は取り扱える情報を増やしていくことが求められており、具体的には地理情報の付与、循環器疾患の罹患把握、観察期間の延長などが課題となることが説明された。委員より、ゲノム情報の活用が社会実装に近付いている現在、社会の役に立ち、社会を変える研究が J-MICC には求められているのではないかという意見が述べられた。

2. 2022 年度研究モニタリング委員会議事録の確認

主任研究者 (松尾) より、前回の研究モニタリング委員会 (2022 年 11 月 18 日開催) 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。

3. 倫理審査の実施状況

中央事務局長 (若井) より、直近の倫理審査の実施状況が説明された。大きくは神奈川県みらい未病コホート研究の参加に伴う、ベースライン調査・第二次調査の遅れに伴う期間延長についてであり、そのほかに大きな修正はなかったことが報告された。

4. 他研究との連携について

主任研究者 (松尾) より、愛知医科大学の ALS GWAS 症例対照研究のコントロールの提供予定であること、日本分子疫学コンソーシアム (Japanese Consortium of Genetic Epidemiology studies : J-CGE) のメタアナリシス形式プール解析については論文投稿中や in press であること、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 (JCC) のメタアナリシス形式コホートプール解析のうち、乳製品摂取と死亡リスクとの関連については J-MICC のデータが発表され次第合流の予定であることが説明された。日本ゲノムコホート連携 (Japan Genome Cohort Alliance : JGCA) については運営方法について確認が必要であり、今後の意見交換次第で継続を検討すると説明された。膵臓がんのがん早期診断マーカー関連での論

文発表・学会発表がなされており、次は乳がんのがん早期診断マーカーに対する公募予定であること、クローン性造血に関しては SNP アレイによるタイピングデータを使う予定であることが説明された。また 2016 年以後のがん罹患情報を利用する場合には、サマリー値提出においても公表前申請が必要な点に注意が必要であると報告された。委員より、個別の遺伝子情報を提供可能かとの質問があり、主任研究者（松尾）および中央事務局長（若井）より、倫理審査に通れば可能ではあるが、現状では JGCA 以外、サマリー値のみ提供していることが説明された。

5. 地理情報による研究について

主任研究者（松尾）より、2022 年 5 月版の研究計画の改訂において、地理情報の付与が認められたため、伊藤秀美運営委員の実施する研究における地理情報付与の技術提供を受け、Areal Deprivation Index(2010 年国勢調査版、2015 年国勢調査版)の配布データへの実装を開始したことが説明された。現在 14 サイト中 9 サイトがデータ返却済み、4 サイトが ADI 付与待ち、1 サイトが住所最終確認中。データの統合・配布を年度内のなるべく早い時期に終える予定であると説明された。

6. 循環器疾患罹患情報による研究について

主任研究者（松尾）より、循環器疾患アウトカムに関して、データの収集、標準化を行っていることが報告された。現在、脳卒中 607 例、心筋梗塞 255 例、冠動脈インターベンション 259 例が報告されている。今後の予定としては、脳卒中・心筋梗塞ともに、6 月 12 月末をデータ提出の締め切りとし、順次データセットを更新予定。初回データ配布は脳卒中データの 5 地区（静岡、高島、佐賀、鹿児島、徳島）を予定しており、現在発症判定作業が終了。心筋梗塞は今年度中に配布予定として準備を進めていることが報告された。

しかしながら、不安定狭心症の多くは緊急冠動脈インターベンションが行われることにより心筋梗塞発症者は減少していること、以前より待機的冠動脈インターベンションについては施設間で適応症例に大きな差があることが知られており、また保健適応要件の厳格化によって対象者が変化すると考えられること、心筋梗塞の発症率・登録数が少ないことから個々のコホートの登録精度の検証は困難であることなどの課題があることが報告された。委員より、施設間格差が大きいデータのため、必ず集める必要のあるデータと、可能ならば集めるデータに分けて収集すると良いという意見が出された。また無症候性の冠動脈狭窄も多いため、症状の有無が大切であるとの意見も出された。

7. 解析テーマ公募について

中央事務局長（若井）より、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（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おり（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。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 3 編受理されていることが報告された。今後も J-MICC 研究組織外からの提案を

積極的に採用する必要があることが述べられた。委員より、J-MICC 側から解析テーマの案を出して解析者を募集するという案もあると意見が述べられた。

8. 研究計画の改訂について

主任研究者（松尾）より、研究計画書の 2022/5/25 版、2023/1/10 版への改訂を行ったことが述べられた。また 2023/10/23 に開催された運営委員会において議論を行い、追跡期間の 10 年延長、解析期間の更なる 10 年延長を試みる方向で合意したことが報告された。研究期間延長を考える上での問題点として、研究延長を支える研究費の問題（現在のコホート生体試料プラットフォームは、残り 4 年半で終了予定）、および倫理的側面（同意書には「追跡は、2025 年までを予定していますが、研究計画が見直された場合には延長される可能性があります。」との記載あり）があることが説明された。委員より、現在の計画ではベースライン終了時からの追跡期間が短すぎるため、延長するのが望ましいとの意見が出された。また同意取得時にも延長の可能性を謳っており、対象者に不利益もないため、オプトアウト形式でも良いのではないかと意見が出された。主任研究者（松尾）より、今後愛知県がんセンターで倫理審査していただき、その後各サイトにて、個別に再同意の取得が必要かどうかを審査していただくことになるであろうと述べられた。

9. 研究費の状況について

中央事務局長（若井）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。おもに助成を受けている CoBiA は一昨年度で 1 期 6 年間で終了し、継続申請（令和 4～9 年度 [令和 6 年度末に中間評価あり]）が採択されている。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まだまだ限定的である」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。

10. 各種委員会の開催状況

中央事務局長（若井）より、令和 5 年度の会議および委員会の予定が示された。会議の性質によってハイブリッド開催、Web 会議、対面会議の 3 種があることが説明された。ハイブリッド開催となった 6/5 の全体会議では、Web 参加と対面参加合わせて 120 名を超える参加があったことが述べられた。運営委員会と全体会議を同日開催すると、ハイブリッド開催のための準備が不十分になるため、次回は 12/5・12/6 と 2 日に分けて開催することが説明された。

11. ベースライン調査、第二次調査の進捗状況

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 106,000 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 92,514 名（2023 年 10 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、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 54,125 名（2023 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 [81,363 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。

12. 追跡調査の進捗状況

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 2020 年の死亡・転出分まで終了したことが述べられた（一部は 2021 年まで）。死因の約 60%が新生物で、2023 年 10 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 92,514 名）を更新したことが述べられた（平均追跡期間 11.4 年、死亡者数 8170 名 [8.8%]）。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、現在は厚生労働省より 2021 年死亡分（一部地区は 2022 年分を含む）の閲覧が許可されたため、各サイトにて閲覧中であることが述べられた。また、今回の審査中に、厚労省より電子媒体による死亡小票の提供についても提案をいただいたが、中央事務局では個人情報扱うことができないため、現状では不可能であること、今後厚労省がサイトごとにデータを分割していただけるようになれば検討すると報告された。

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、現在 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・承認されており、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、当初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、循環器疾患を正式に追跡調査の対象に位置づけたことが報告された。現在、罹患情報の中央事務局への集約を進めており、脳卒

中疾患は本年12月、心筋梗塞（冠動脈インターベンションを含む）罹患は今年度中に初回のデータセットを作成・配布予定であることが述べられた。

13. J-MICC 全体研究の進捗状況

1) 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）にて、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、名古屋大学の中柘昌弘先生に順次依頼しており、2021年度（一部2022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8,673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）については、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によりタイピングしていることが述べられた。

2) 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たことが述べられた（AMED：ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム）。ここまでに約5万名のSNPアレイによるタイピングが終了となるが、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43,000名分となることが示された。

14. 共同研究の実施状況

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）の進捗が報告された。

15. 学会・論文発表状況

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、共同研究、サイト独自研究について、これまでの論文数と学会発表数が報告された。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、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。

16. J-MICC 研究ホームページについて

主任研究者（松尾）より、昨年度に J-MICC 研究公式ホームページを大幅にリニューアルしたことが述べられた。今後の予定として、J-MICC Plus 記事はグラフィカルアブストラクトのように内容を分かりやすくする、また 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、インタビュー形式の記事にする予定であることが述べられた。