

令和元年6月5日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2014～2018

課題番号：26293143

研究課題名（和文）精神，心理，社会的要因に焦点を当てたゲノムコホート研究

研究課題名（英文）A genome cohort focusing on psycho-social factors

研究代表者

鈴木 貞夫（Suzuki, Sadao）

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20226509

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：精神，心理，社会的要因と人々の健康との関わりは明白ではない。その調査のため，ゲノム情報を加味したコホート研究を計画した。本研究はコホート集団を設定することを目的とした研究である。対象数を増やすため，質問票の内容を厳選し，レイアウトを工夫してA3裏表にまとめた。また，質問票をPDF化し，OCRで読み込むことにより，省力化されたシステムを構築した。また，既存コホートに協力を依頼し，当研究の質問票に回答してもらうことで，対象数を増やす試みを開始した。その結果，内部からの研究同意者は約12,000人，既存コホートからのデータ回収が約4,000人分集まり，合計約16,000人のデータベースが完成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コホート研究は最もエビデンスが高い観察疫学研究であるが，研究期間がかかることと，大きい研究規模が必要なことから，実施が困難なデザインでもある。また，協力機関（主として検診機関）を探すのが困難なこと，ベースラインの情報量と研究参加者数とがトレードオフ関係にあること，リクルートにマンパワーが必要なこと，追跡のシステム整備が煩雑なこと，同意などの倫理的配慮が必要なことなど，新規のコホート研究を立ち上げるためにはクリアしなければならないハードルは多く，高い。今回，合計約15,000人のデータベースが完成したことは大きい成果であり，今後，このコホートを使用した独自研究が多数出てくることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The association between psycho-social factors and public health is still unclear. In order to examine the association, we organized a new cohort with gene information. The investigation aimed to settle the cohort system. To make larger cohort group, we made a compact questionnaire with only validated and essential questions in 4 pages. We also developed work saving system using OCR and PDF documents. Furthermore, to ask corporation to established gene cohort groups by answering our questionnaire, we tried to gather as many persons as possible. As a result, database of about 16,000 participants (12,000 inside, and 4,000 from other cohort groups) was completed.

研究分野：疫学

キーワード：疫学 コホート研究 分子疫学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本で大規模コホート研究が行われ始めたのは 1990 年代で、JACC 研究、JPHC 研究などを代表とする全国規模の共同コホート研究からは数多くの成果が上がっている。これらの次代の研究にあたるコホート J-MICC 研究、JPHC-Next 研究などからは、ゲノム情報を取り入れた分子疫学も行われている。ベースライン情報はコホート研究で検討する要因として重要なものであるが、日本の疫学研究では一般的な疫学情報に加えて、生活歴、食習慣、運動などの質問項目が多く、心理社会的な要因についての質問はあまりなされてこなかった。

2. 研究の目的

本研究「精神、心理、社会的要因に焦点をあてたゲノムコホート研究」は、岐阜健康管理センターとの共同による前向きコホート研究のためのコホート集団の設定とデータベース・追跡システムの構築を目的とする。

3. 研究の方法

今回の研究は、コホート集団の設定、ベースラインのデータベースと追跡システムの構築を目的としたものであり、以下の方法により研究を実施した。

(1) 研究計画の作成と倫理審査

岐阜健康管理センターと共同して検診内で研究同意と質問票データ、血液検体をとる方法について慎重に討議を重ね、研究システムの計画を作成した。研究計画書と研究に使用する資料(質問票、説明文書、同意書、同意撤回書など)を提出し、当大学医学研究科の倫理審査を受け、承認された。

(2) コホート集団の設定とベースラインの資料と情報に関する事項

岐阜健康管理センターで行う検診受診者を対象に、個人から同意を取り、以下の資料の提供、情報の使用(閲覧やリンク)についての承認を取る。血液検体(血液 7mL)、ベースラインの問診、検診情報、追跡情報(死亡・転出、がん罹患)。

血液検体：血液 7mL を取り、速やかに遠心分離の上、buffy coat と血漿成分(700 µL を 2 本)とに分離分注したものをマイナス 80 度の冷凍庫で保存する。

ベースラインの調査：A3 裏表にまとめた自記式質問票にて、基本的な疫学データとして、既往歴、運動、睡眠、喫煙・飲酒歴、食生活、家族歴、既往歴、生育歴、生殖歴などを質問する。精神、心理、社会的要因に関するものは、パーソナリティ、抑うつ・不安、自閉症形質、注意欠陥・多動形質、幻覚妄想性、強迫性、ニコチン依存性、アルコール依存性、ギャンブル依存性、QOL、睡眠障害の程度、朝型・夜型、ソーシャル・サポート、ソーシャル・キャピタルに関するもので、すべて妥当性の検証がされているものである。質問票の内容は、速やかに電子化し、質問票は pdf 化して原票は廃棄する。同意書は保存する。

検診情報：身体計測値、身体所見、一般尿検査、血液検査、エコー所見、X 線所見などをセンターより磁気情報にて受け取る。将来の検診データについても包括的な使用許可を取った。

追跡情報：死亡・転出、がん罹患、介護・医療費に関する事項について、関係法律、指針を遵守し、閲覧、リンクする旨の同意を取得した。

(3) データベースの構築について

質問票を pdf 化し、OCR ソフトでデータを読み取るシステムを構築した。これにより、質問票情報を効率的にデータベース化した。データクリーニングを行い、ベースラインの質問票情報のデータベース構築を終了した。岐阜健康管理センターの検診データについては、センターでのクリーニングが終了した時点で、連結可能匿名化の上、磁気情報として受け取ることになっている。

(4) 追跡システムについて

死亡、転出については、毎年関係機関と連絡を取り合い、エンドポイント情報を更新する。転出は住民票により確認する。死亡は死亡小票の閲覧により、死因を含めた死亡情報をリンクする。ただし、平成 28 年、岐阜センターを受診したものについては、当該年の生存が確実で、追跡が可能であるため、膨大な追跡を軽減する目的で、当該年の追跡作業の対象から外す。がん罹患については、地域がん登録の研究利用を申請し、許可が下り次第、リンク作業に入る。心疾患、脳血管疾患罹患の主要医療機関での調査(第 2 次調査で得た情報をもとに調査する)、介護、医療費の情報の介護給付費請求明細書、診療報酬明細書などの閲覧についても、適当な時期に調査を開始する。

4. 研究成果

研究期間の前半は、岐阜健康管理センターとの共同実施に関する取り決め、打ち合わせ、パイロット研究などに時間を費やした。実際の検診現場で、検診の動線を乱さないような研究同意取得方法について、話し合いと試行を重ね、効率的な同意取得法のノウハウを積み重ね、実際に同意取りに携わるスタッフで、方法を標準化、共有する努力を重ねた。調査票の内容についても、質問票の項目が多いため、研究協力があまり得られないのではないかとこの危惧が出され、大きな課題となった。質問票について内容を厳選し、レイアウトに工夫を凝らしてA3裏表にまとめた。また、質問票をpdf化し、OCRソフトで読み込むことにより、ミスを防ぎ省力化されたシステムを構築した。これらひとつひとつの実施が簡単ではなく、また検診や同意取得は相手があることであるため、解決に時間を要し、実質的な研究開始が計画より遅れてしまった。

システム以外でも研究に必要な設備、物品、人的資源を整え、研究を開始した。研究の実施内容や方法の変更に対応して、常に計画書を更新し、適宜倫理審査の承認を受けてきている。研究期間内には、主に岐阜健康管理センターの人間ドック受診者を対象として研究を進めてきた。研究の実施そのものに大きな問題はなく、同意、質問票データや血液検体の収集のシステムも問題なく機能してきた。しかし、想定より受診者が少なく、同意率も高くないため、研究対象者があまり得られていない状況が続いた。このことについても、岐阜健康管理センターと話し合いを重ね、新たに企業の健診に出向いて協力を依頼する方法を取り入れることで問題解決を図った。また、これとは別に、既存のコホート研究に協力を依頼し、当研究の質問票に回答してもらうことで、対象数を増やす試みを開始した。この試みについては現在も進行中である。

その結果、岐阜健康管理センターでの研究同意者は約 12,000 人集めることができた。既存コホートからのデータ回収が約 4,000 人分集まり、合計約 16,000 人の血液試料が保存されている。その全員分について、問診データのデータベースの構築は完了した。岐阜健康管理センターの検診データについては、センターでのクリーニングが終了した時点で、連結可能匿名化の上、磁気情報として受け取ることになっている。現時点での約 16,000 人という数は、精神、心理、社会的要因のデータを完備したコホートとしては国内最大のものであり、今後のデータの活用に期待が持たれる。これと並行して、既存のコホートへのこのプロジェクトへの参加依頼については、継続して行う予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 18 件)

- Nishiyama T, Nakatochi M, Goto A, Iwasaki M, Hachiya T, Sutoh Y, Shimizu A, Wang C, Tanaka H, Watanabe M, Hosono A, Tamai Y, Yamada T, Yamaji T, Sawada N, Fukumoto K, Otsuka K, Tanno K, Tomita H, Kojima K, Nagasaki M, Hozowa A, Hishida A, Sasakabe T, Nishida Y, Hara M, Ito H, Oze I, Nakamura Y, Mikami H, Ibusuki R, Takezaki T, Koyama T, Kuriyama N, Endoh K, Kuriki K, Turin TC, Naoyuki T, Katsuura-Kamano S, Uemura H, Okada R, Kawai S, Naito M, Momozawa Y, Kubo M, Sasaki M, Yamamoto M, Tsugane S, Wakai K, Suzuki S: Genome-wide association meta-analysis and Mendelian randomization analysis confirm ALDH2 influencing on sleep duration in the Japanese population. *Sleep*, 査読有, 2019.
DOI:10.1093/sleep/zsz046
- Hishida A, Ugai T, Fujii R, Nakatochi M, Wu MC, Ito H, Oze I, Masahiro T, Yasumasa N, Nishiyama T, Nakagawa-Senda H, Suzuki S, Koyama T, Matsui D, Watanabe Y, Kawaguchi T, Matsuda F, Momozawa Y, Kubo M, Naito M, Matsuo K, Wakai K; GWAS analysis reveals a significant contribution of PSCA to the risk of Helicobacter pylori-induced gastric atrophy. *Carcinogenesis*, 査読有, 2019.
DOI:10.1093/carcin/bgz016
- Nakatochi M, Kanai M, Nakayama A, Hishida A, Kawamura Y, Ichihara S, Akiyama M, Ikezaki H, Furusyo N, Shimizu S, Yamamoto K, Hirata M, Okada R, Kawai S, Kawaguchi M, Nishida Y, Shimanoe C, Ibusuki R, Takezaki T, Nakajima M, Takao M, Ozaki E, Matsui D, Nishiyama T, Suzuki S, Takashima N, Kita Y, Endoh K, Kuriki K, Uemura H, Arisawa K, Oze I, Matsuo K, Nakamura Y, Mikami H, Tamura T, Nakashima H, Nakamura T, Kato N, Matsuda K, Murakami Y, Matsubara T, Naito M, Kubo M, Kamatani Y, Shinomiya N, Yokota M, Wakai K, Okada Y, Matsuo H: Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. *Commun Biol*, 査読有, 2019, 2:115.
DOI:10.1038/s42003-019-0339-0

Fujii R, Hishida A, Nakatochi M, Furusyo N, Murata M, Tanaka K, Shimanoe C, Suzuki S, Watanabe M, Kuriyama N, Koyama T, Takezaki T, Shimoshikiryo I, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Takashima N, Turin TC, Kuriki K, Endoh K, Mikami H, Nakamura Y, Oze I, Ito H, Kubo M, Momozawa Y, Kondo T, Naito M, Wakai K: Association of genetic risk score and chronic kidney disease in a Japanese population. *Nephrology*, 査読有, 2019, 24(6): 670-673. DOI:10.1111/nep.13479

Shimanoe C, Hachiya T, Hara M, Nishida Y, Tanaka K, Sutoh Y, Shimizu A, Hishida A, Kawai S, Okada R, Tamura T, Matsuo K, Ito H, Ozaki E, Matsui D, Ibusuki R, Shimoshikiryo I, Takashima N, Kadota A, Arisawa K, Uemura H, Suzuki S, Watanabe M, Kuriki K, Endoh K, Mikami H, Nakamura Y, Momozawa Y, Kubo M, Nakatochi M, Naito M, Wakai K: A genome-wide association study of coping behaviors suggests FBX045 is associated with emotional expression. *Genes Brain Behav*, 査読有, 2019, 18(2): e12481, DOI:10.1111/gbb.12481

Fujita H, Hosono A, Shibata K, Tsujimura S, Oka K, Okamoto N, Kamiya M, Kondo F, Wakabayashi R, Ichikawa M, Yamada T, Suzuki S: Physical activity earlier in life is inversely associated with insulin resistance among adults in Japan. *J Epidemiol*, 29(2): 57-60, 2019. DOI:10.2188/jea.JE20170180

Tamura T, Kadomatsu Y, Tsukamoto M, Okada R, Sasakabe T, Kawai S, Hishida A, Hara M, Tanaka K, Shimoshikiryo I, Takezaki T, Watanabe I, Matsui D, Nishiyama T, Suzuki S, Endoh K, Kuriki K, Kita Y, Katsuura-Kamano S, Arisawa K, Ikezaki H, Furusyo N, Koyanagi YN, Oze I, Nakamura Y, Mikami H, Natio M, Wakai K, Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort(J-MICC) Study: Association of exposure level to passive smoking with hypertension among lifetime nonsmokers in Japan: a cross-sectional study. *Medicine*, 査読有, 2018, 97(48): e13241. DOI:10.1097/MD.00000000000013241

Hara M, Hachiya T, SutoH, Y, Matsuo K, Nishida Y, Shimanoe C, Tanaka K, Shimizu A, Ohnaka K, Kawaguchi T, Oze I, Matsuda F, Ito H, Kawai S, Hishida A, Okada R, Sasakabe T, Hirata A, Ibusuki R, Nindita Y, Furusyo N, Ikezaki H, Kuriyama N, Ozaki E, Mikami H, Nakamura Y, Suzuki S, Hosono A, Katsuura-Kamano S, Arisawa K, Kuriki K, Endoh K, Takashima N, Kadota A, Nakatochi M, Momozawa Y, Kubo M, Naito M, Wakai K: Genomewide association study of leisure-time exercise behavior in Japanese adults. *Med Sci Sport Exerc*, 査読有, 2018, 50: 2433-2441. DOI:10.1249/MSS.0000000000001712

Hishida A, Nakatochi M, Akiyama M, Kamatani Y, Nishiyama T, Ito H, Oze I, Nishida Y, Hara M, Takashima N, Turin TC, Watanabe M, Suzuki S, Ibusuki R, Shimoshikiryo I, Nakamura Y, Mikami H, Ikezaki H, Furusyo N, Kuriki K, Endoh K, Koyama T, Matsui D, Uemura H, Arisawa K, Sasakabe T, Okada R, Kawai S, Naito M, Momozawa Y, Kubo M, Wakai K; Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group: Genome-wide association study of renal function traits: Results from the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. *Am J Nephrol*, 査読有, 47(5): 304-306, 2018. DOI:10.1159/000488946

Nakagawa-Senda H, Hachiya T, Shimizu A, Hosono S, Oze I, Watanabe M, Matsuo K, Ito H, Hara M, Nishida Y, Endoh K, Kuriki K, Katsuura-Kamano S, Arisawa K, Nindita Y, Ibusuki R, Suzuki S, Hosono A, Mikami H, Nakamura Y, Takashima N, Nakamura Y, Kuriyama N, Ozaki E, Furusyo N, Ikazaki H, Nakatochi M, Sasakabe T, Kawai S, Okada R, Hishida A, Naito M, Wakai K, Momozawa Y, Kubo M, Tanaka H: A genome-wide association study in the Japanese population identifies the 12q24 locus for habitual coffee consumption: The J-MICC Study. *Sci Rep*, 査読有, 2018, 24: 8(1): 1493, DOI: 10.1038/s41598-018-19914-w

Sasakabe T, Wakai K, Kawai S, Hishida A, Naito M, Suzuki S, Nindita Y, Arisawa K, Kita Y, Hara M, Kuriyama N, Hirata A, Mikami H, Oze I, Kubo M, Tanaka H, Hamajima N: Modification of the associations of alcohol intake with serum low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides by ALDH2 and ADH1B polymorphisms in Japanese men. *J Epidemiol*, 査読有, 2018, 28: 183-193. DOI:10.2188/jea.JE20160189

Kamiya M, Hosono A, Tamai Y, Watanabe M, Shibata K, Tsujimura S, Oka K, Fujita H, Okamoto N, Kondo F, Wakabayashi R, Yamada T, Suzuki S. Association of birth weight with diabetes and insulin resistance among community residents. *Nagoya Medical J*, 査読有, 2018, 56(1): 9-17.

Tsujimura S, Tamai Y, Hosono A, Shibata K, Oka K, Fujita H, Okamoto N, Kamiya M, Kondo F, Wakabayashi R, Ichikawa M, Yamada T, Suzuki S. Does waist circumference give us any significant information regarding obesity? *Nagoya Medical J*, 査読有, 2018, 56(1): 53-62.

Okada R, Natio M, Hattori Y, Seiki T, Wakai K, Nanri H, Watanabe M, Suzuki S, Kairupan TS, Takashima N, Mikami H, Ohnaka K, Watanabe Y, Katsuura-Kamano S, Kubo M, Hamajima N, Tanaka H, Japan Multi-institutional collaborative Cohort Study Group: Matrix metalloproteinase 9 gene polymorphisms are associated with a multiple family history of gastric cancer. Gastric Cancer, 査読有, 2017, 20(2): 246-253.

DOI:10.1007/s10120-016-0608-2

Takagi S, Naito M, Kawai S, Okada R, Nagata C, Hosono S, Nishida Y, Takashima N, Suzuki S, Shimoshikiryo I, Mikami H, Uemura H, Kuriyama N, Ohnaka K, Kubo M, Hamajima N, Tanaka H, Wakai K. Macronutrient intakes and serum oestrogen, and interaction with polymorphisms in CYP19A1 and HSD17B1 genes: a cross-sectional study in postmenopausal Japanese women. Brit J Nutrition, 査読有, 2017, 118 (Issue 6); 463-472. DOI:10.1017/S0007114517002239

Okamoto N, Hosono A, Shibata K, Tsujimura S, Oka K, Fujita H, Kamiya M, Kondo F, Wakabayashi R, Yamada T, Suzuki S: Accuracy of self-reported height, weight and waist circumference in a Japanese sample. Obes Sci Pract, 査読有, 2017, 3(4): 417-424. DOI:10.1002/osp4.122

Nanri H, Nishida Y, Nakamura K, Tanaka K, Naito M, Yin G, Hamajima N, Takashima N, Suzuki S, Nindita Y, Kohno M, Uemura H, Koyama T, Hosono S, Mikami H, Kubo M, Tanaka H. Associations between dietary patterns ADR82 Gln27Glu and ADR83 Trp64Arg with regard to serum triglyceride levels: J-MICC study. Nutrients, 査読有, 2016, 8: pii: E545. DOI:10.3390/nu8090545

Arai K, Hosono A, Nishiyama T, Kojima M, Shibata K, Tsujimura S, Oka K, Fujita H, Okamoto N, Kamiya M, Kondo F, Kikuchi S, Yamada T, Suzuki S: Age and sex are the main indicators for serum dehydroepiandrosterone-sulfate concentration. Nagoya Medical J, 査読有, 2016, 55: 1-13.

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<https://sites.google.com/view/ncuph>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 西山毅

ローマ字氏名: NISHIYAMA takeshi

所属研究機関名: 名古屋市立大学

部局名：大学院医学研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：40571518

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。