

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：82606
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：20H03950
研究課題名（和文）大規模コホート研究に基づくビタミンDとがん罹患の因果関係評価に資する分子疫学研究

研究課題名（英文）Molecular epidemiologic studies for evaluating causal relationship between vitamin D and cancer risk based on large-scale cohort study.

研究代表者
岩崎 基（Iwasaki, Motoki）

国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策研究所・部長

研究者番号：60392338
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：多目的コホート研究におけるベースライン調査と5年後調査の2回の繰り返しデータを活用するために、2つのケース・コホート研究の統合解析方法を提案し、5年後調査に基づき全がん症例5377例を含むケース・コホート研究を新たに構築した。また日本分子疫学コンソーシアムの協力を得て、日本人を対象に血中ビタミンD濃度に関するメンデルのランダム化解析を実施したが、全がん・大腸がん罹患リスクとの間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
前向きコホート研究における血漿検体を用いた繰り返しデータの解析基盤は、国際的に見ても極めてユニークであり、この基盤を活用した研究の展開が期待される。未知・未観察の交絡因子の影響を制御するという観点において、メンデルのランダム化解析からのエビデンスは重要であり、ビタミンDとがんとの因果関係評価への貢献は大きい。

研究成果の概要（英文）：In order to utilize data from baseline and 5-year follow-up survey in the Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study, we proposed analytic framework for combining data from two case-cohorts established on the partially overlapped populations at two different surveys. We developed a new case-cohort including 5377 cancer cases based on the 5-year follow-up survey. Using data from the Japanese Consortium of Genetic Epidemiology and other studies in Japan, we conducted Mendelian randomization analyses and found no significant association between the genetically predicted plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and total or colorectal cancer risk.

研究分野：がんの疫学

キーワード：血中ビタミンD濃度 がん罹患 コホート研究 メンデルのランダム化解析

1. 研究開始当初の背景

ビタミン D は脂溶性ビタミンで、カルシウムとともに骨代謝において重要な役割を果たしているが、近年、がんの予防因子としても注目を集め、研究が進められている。in vitro 研究では、細胞周期、アポトーシス、血管新生や炎症などに関与する経路を介して、腫瘍細胞の増殖抑制などの抗腫瘍効果が示されている。また、動物実験においては、大腸、乳腺、前立腺をはじめとする組織における腫瘍の発生と進展を抑制することが示されている。ビタミン D は核内受容体であるビタミン D 受容体に結合し、遺伝子の転写を調整することでその抗腫瘍効果を発揮しており、その受容体は全身の組織に広く発現していることを併せて考慮すると、ビタミン D が複数のがんに対し予防効果を発揮する可能性がある。

生体で利用されるビタミン D は、食事から摂取されるだけでなく、日光曝露により皮膚で生合成され、肝臓での代謝を経て(25(OH)D)、主として腎臓において活性型に代謝され(1,25(OH)D)、生理作用を発揮する。血中(25(OH)D)濃度は、生体内における比較的安定した曝露を反映するものと考えられ、疫学研究では、前向きコホート研究デザインによりがん罹患前に採取した血液中の濃度とその後のがん罹患リスクとの関連が検討されてきた。これまでに大腸、肺、乳、前立腺がんとの関連が比較的多く検討されており、このうち大腸と肺がんについては負の関連が比較的一致して観察されている。しかし、その多くは欧米人を対象とした研究であり、アジア人および日本人を対象としたエビデンスは少ない。

そこで我々は大規模前向きコホート研究などのデータ解析により、ビタミン D とがん罹患との関連に関して日本人を対象としたエビデンスの構築を行ってきたが (Budhathoki S et al. BMJ 2018;360:k671.) 継続的に取り組む課題は山積している。特に、その因果関係を確立し、日本人のがん予防における意義を明らかにするためには、曝露評価に伴う問題、サンプルサイズによる検出力の問題、残余交絡および未知・未観察の交絡因子の問題という疫学研究上の課題を改善する研究手法を用いたエビデンスが求められている。

2. 研究の目的

本研究では、アンケート情報と生体試料を繰り返し収集している大規模前向きコホート研究という極めて独自性が高い研究基盤を最大限に活用し、疫学研究上の課題改善を目指した研究を実施し、ビタミン D とがん罹患との因果関係評価に資するエビデンスの構築を目的とする。

3. 研究の方法

「多目的コホート研究 (JPHC study)」(研究代表者 津金昌一郎・澤田典絵) は、1990-93 年時点において全国 11 か所の保健所管内に在住する 40-69 歳の地域住民約 14 万人を対象に、5 年おきに 3 回の生活習慣などに関するアンケート調査を実施するとともに、5 年おきに 2 回の調査により合計約 6 万人分の血液試料と健康診断データを収集し、死亡、がん、循環器疾患などのアウトカムを追跡しているコホート研究である。研究開始時点において、ベースライン調査のアンケート調査票に回答し、血液を提供した約 3.4 万人から、性別、年齢 5 歳階級、保健所の条件により層別ランダムサンプリングした約 1.3 万人をサブコホート、追跡期間中 (1990 年から 2009 年末までの約 20 年間) に約 3.4 万人から発生したがん罹患約 3700 例をケースとしたケース・コホート研究による解析が実施されていた。本研究では、既存のベースライン調査に基づくケース・コホート研究データを活用しながら、5 年後調査において収集した血液試料を用いた解析、さらにベースライン調査と 5 年後調査の 2 つの時

点における繰り返しデータを用いた解析を可能とする効率的な研究デザインを検討し、血中ビタミンD濃度とがん罹患リスクとの関連を検討するデータセットを構築した。

日本分子疫学コンソーシアム(J-CGE: Japanese Consortium of Genetic Epidemiology studies)の協力を得て、因果関係評価に資するエビデンスの構築のためにメンデルのランダム化解析を実施した。J-CGEは、多目的コホート研究(JPHC Study、国立がん研究センター)、愛知県がんセンター病院疫学研究(HERPACC、愛知県がんセンター)、日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study、名古屋大学・愛知県がんセンター等)、東北メディカル・メガバンク計画(TMM、東北大学・岩手医科大学)、鶴岡メタボロームコホート研究(TMCS、慶應義塾大学)、バイオバンクジャパン(BBJ、東京大学医科学研究所)の6つ分子疫学研究グループによる共同研究体であり、日本人のがんなどの生活習慣病の原因究明と個別化予防に資する研究を推進している。

4. 研究の成果

1) 2つのケース・コホート研究の統合解析に関する方法論の検討と5年後調査に基づくケース・コホートの構築

多目的コホート研究において、5年後調査において収集した血液試料を用いた解析、さらにベースライン調査と5年後調査の2つの時点における繰り返しデータを用いた解析を実施するために、新たに5年後調査に基づくケース・コホートを構築することとした。しかし、同一対象者を含み得る複数のケース・コホート研究が1つのコホート内に展開されている場合、これらのデータを統合する解析方法や指針は議論されていなかった。

多目的コホート研究において、ベースライン調査を起点とするコホート集団(ベースラインコホート)と5年後調査を起点とするコホート集団(5年後コホート)、また、それぞれを基盤とするケース・コホート研究(ベースラインケース・コホート、5年後ケース・コホート)を考える。本解析の目的は、ケース・コホートサンプリングの基盤となるコホートが異なるケース・コホート研究データを統合して、効率のよい推論を行うことである。

多目的コホート研究内の2つのケース・コホート研究を用い、全がん発症に対する喫煙歴(有無)の因果効果を推定するという課題に対して提案方法を適応した。アウトカムである全がん発症は、起点から14年以内のがん発症の有無(2値)と定義した。共変量は、地域、性、年齢(連続)、飲酒、body mass indexを用いた。以下、解析対象集団は、アウトカム、曝露、共変量すべてのデータに欠測がない男性とした。ベースラインケース・コホート研究、5年後ケース・コホート研究それぞれでの因果リスク差、因果リスク比の推定を行ったところ、因果リスク差、因果リスク比ともに、5年後ケース・コホート研究の点推定値はベースラインコホート研究の値よりもやや大きい傾向が見られた。提案方法ではこの違いを考慮し、ベースラインケース・コホート研究と5年後ケース・コホート研究の統合解析を行った。結果、想定される方向にバイアスが修正され、また推定効率の改善が確認でき、提案方法の適用可能性が示唆された。

以上により、多目的コホート研究において2つのケース・コホート研究を構築した際の統合解析手法が定まったことを受けて、5年後調査におけるアンケート回答者かつ血液検体提供者(32706人)を対象にしたケース・コホートの構築を行った。2015年12月末までの追跡期間に把握した全がん罹患症例5377例をケースとした。またケースとほぼ同数の5500人をサブコホートとして32706人からランダムサンプリングを実施した。この5年後調査に基づくケース・コホート研究において血漿分析を実施するための研究計画書を作成し、倫理

審査委員会の承認を得た後に、血液検体の超低温冷凍庫からのピックアップ作業および分析に必要な血漿量の分注作業を行い、血中ビタミンD濃度の分析を実施した。

2) 血中ビタミンD濃度と全がん・大腸がんリスクとの関連：メンデルのランダム化解析

操作変数となる single-nucleotide polymorphism (SNP) は、GWAS Catalog および既報の血中ビタミンD濃度とがんに関するメンデルのランダム化解析の論文から713を選択した。次に、P値 $< 5.0 \times 10^{-8}$ 、マイナーアレル頻度 < 0.01 、形質が異なるまたは重複の除外、および Clumping (相関の高いものの除外) を実施し、最終的に110のSNPsを選択した。これらのSNPsの分散説明率は7.0%であった。

各SNPと血中ビタミンD濃度との関連の強さは、多目的コホート研究において血中ビタミンD濃度の測定値とSNP情報がある対象者から外れ値(ビタミンD濃度 >70 ng/mL)を除外した3739名と日本多施設共同コホート研究の239名に対して、それぞれ回帰分析を実施し、その推定値をメタ解析により統合した。

各SNPと全がん罹患リスクとの関連の強さは、多目的コホート研究における4543症例と14224対照群のデータを用いて算出した。また各SNPと大腸がん罹患リスクとの関連の強さは、多目的コホート研究、日本多施設共同コホート研究、長野大腸がん症例対照研究、愛知県がんセンター病院疫学研究、およびバイオバンクジャパンにおいて集められた大腸がん症例(7936名)と大腸がんのない対照群(38,042名)のデータを用いて推定した。

以上の結果を用いて、2-sample Mendelian Randomization analysis を実施し、inverse-variance weighted 法、MR-Egger 法、weighted median 法による推定値を算出した。その結果、遺伝的に予測される血中ビタミンD濃度と全がん罹患リスクの間には統計学的に有意な関連を認めなかった(inverse-variance weighted 法によるオッズ比[95%信頼区間]は0.83[0.63-1.09]、MR-Egger 法によるオッズ比[95%信頼区間]は0.83[0.57-1.19])(図1)。同様に、大腸がんについても統計学的に有意な関連は認めなかった(inverse-variance weighted 法によるオッズ比[95%信頼区間]は1.00[0.80-1.24]、MR-Egger 法によるオッズ比[95%信頼区間]は1.01[0.75-1.37])(図2)。

図1. 遺伝的に予測される血中ビタミンD濃度と全がん罹患リスクとの関連

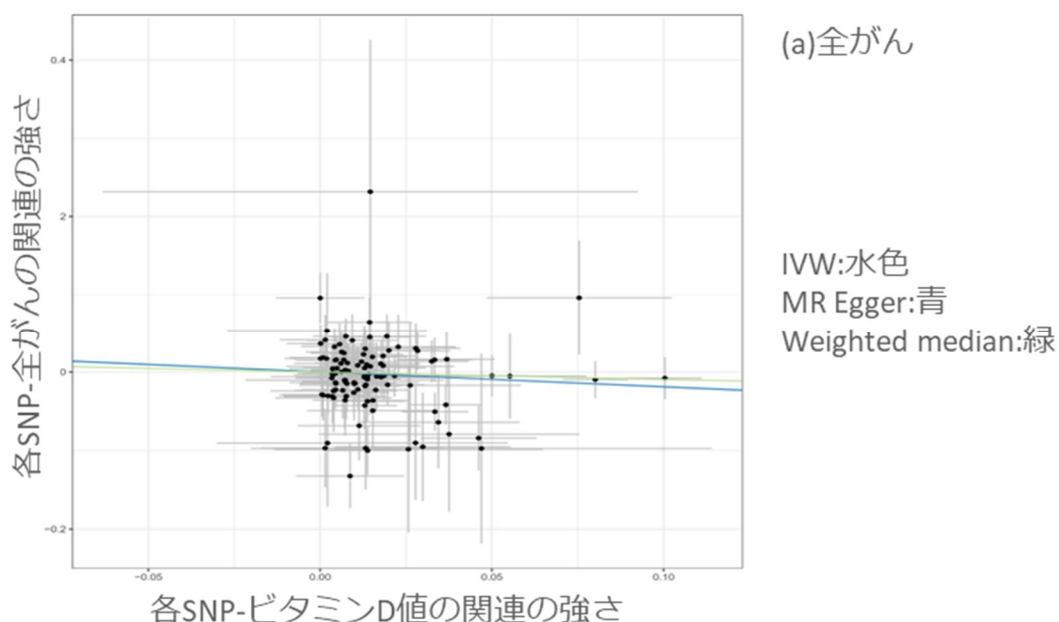
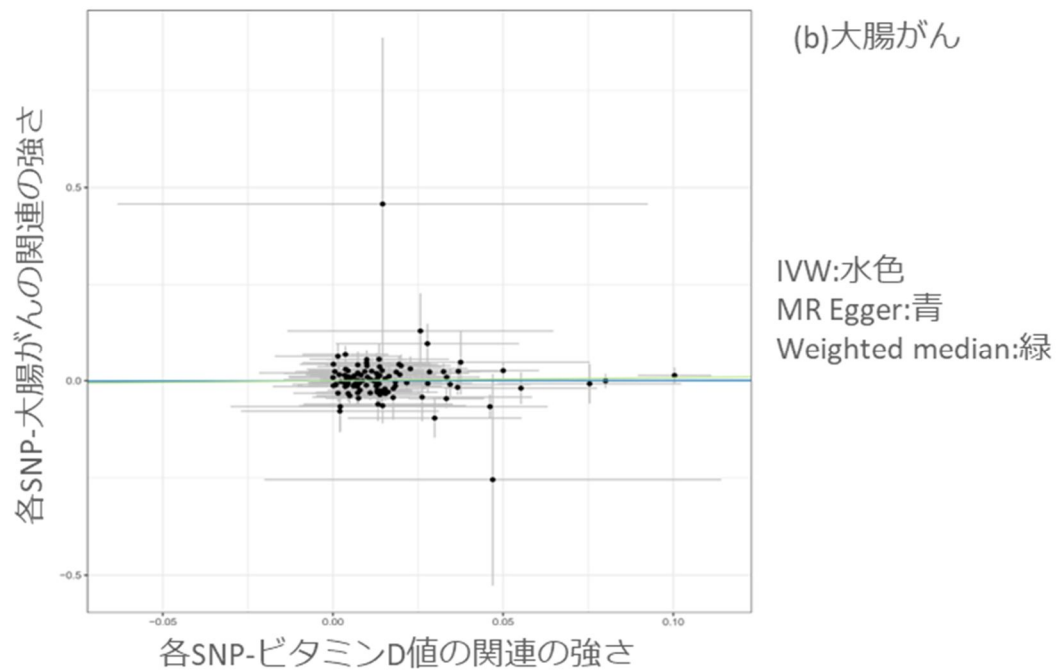


図2. 遺伝的に予測される血中ビタミンD濃度と大腸がん罹患リスクとの関連



過去の観察研究では、血中ビタミンD濃度と全がん・大腸がんリスクとの間に、有意な関連・有意でない関連のどちらの報告もある一方で、メンデルのランダム化解析では有意な関連の報告はこれまでになく、今回の結果は、これまでに欧米で行われたメンデルのランダム化解析の結果に一致するものであった。従って、これまでの観察研究で確認されていた血中ビタミンD濃度とがんリスクとの関連は、何らかの交絡により、見かけ上の関連が観察されていた可能性を否定できない結果であった。ただし、メンデルのランダム化解析により妥当な結果を得るためには、3つの条件（SNPが形質と関連していること、SNPが形質を介してのみがんリスクに影響すること、SNPは形質とがんリスクの交絡因子と関連していない）を満たすことを前提としており、これらが成立していない可能性を考慮する必要がある。さらに、メンデルのランダム化解析では、弱い関連を検出するためには、非常に多くの解析対象者数を必要とすることから、今回の研究では、ビタミンD濃度が大腸がんや全がんリスクと弱く関連している可能性は否定できない。また、ビタミンD濃度が非直線的にがんに関連する可能性を検討できなかったことも限界点の一つである。より確実な結果を得るためには、さらに日本人の解析対象者数を増やしたメンデルのランダム化解析を行うことが望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Katagiri R, Goto A, Nakano S, Nakatochi M, Koyanagi YN, Iwagami M, Hanyuda A, Yamaji T, Sawada N, Nakamura Y, Nakamura S, Kuriki K, Suzuki S, Imoto I, Momozawa Y, Oze I, Ito H, Tsugane S, Wakai K, Matsuo K, Iwasaki M.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Association of 25-hydroxyvitamin D with risk of overall and colorectal cancer among Japanese using a Mendelian randomization approach.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 2384
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-29596-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Aya Kuchiba, Tomohiro Shinozaki.
2. 発表標題 Two-Stage Sampling Framework for Combining Case-Cohort Studies from Partially Overlapped Cohorts with Different Timings of Biomarker Measurement.
3. 学会等名 International Biometric Society ENAR (Eastern North American Region) Spring Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片桐諒子、後藤温、中野詩織、中柄昌弘、伊藤 秀美、若井 建志、松尾 恵太郎、岩崎基
2. 発表標題 メンデルランダム化法による血中ビタミンD濃度と全がん・大腸がんリスクの関連の検討
3. 学会等名 第93回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩崎基
2. 発表標題 ビタミンDとがん
3. 学会等名 第46回日本女性栄養・代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Motoki Iwasaki
2. 発表標題 Plasma biomarker studies on cancer within the Japan Public Health Center-based prospective study
3. 学会等名 International Symposium "Pan-cohort studies; The future of population health" (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	口羽 文 (Kuchiba Aya) (40510699)	神奈川県立保健福祉大学・ヘルスイノベーション研究科・准教授 (22702)	
研究分担者	片桐 諒子 (Katagiri Ryoko) (60813508)	国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策研究所・室長 (82606)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------