

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：前向き大規模コホート研究において既に収集されているがん罹患前試料・情報を用いた発がんリスク要因の探索と層別化に関する研究

2. 研究開発代表者：岩崎 基（国立がん研究センター 社会と健康研究センター 疫学研究部）

3. 研究開発の成果

### ①メタボローム解析による新規リスク要因の探索

多目的コホート研究参加者のうち、アンケート情報がない対象者から構築した Training set での解析で  $p < 0.05$  の関連が見られたオッズ比 2.5 を目安にサンプルサイズの計算を行い、多目的コホート研究の 5 年後調査で収集した血液検体をもとに Discovery set を構築した。平成 28 年度前半頃の完了を目指して、Discovery set での網羅的なメタボローム解析を進めている。

### ②既知の遺伝的要因及び血漿バイオマーカーとがん罹患リスクについての再現性の確認

#### a. SNP タイピングおよび血漿バイオマーカーの分析

リスク予測モデルに投入する既知の遺伝的リスク要因候補として、近年の全ゲノム関連解析などからがんとの関連が報告されている SNPs のタイピングを実施した。既知の血漿バイオマーカー候補としては、がん等の生活習慣病との関連が近年注目されているビタミンや糖化体の測定を実施した。

#### b. 既存情報とがんリスクとの関連の検討

コホート内症例対照研究デザインによるデータセットを用いて、1) 血中ビタミン濃度およびビタミンレセプター遺伝子多型の環境-遺伝相互作用と大腸がん罹患との関連、2) 血中ビタミン濃度と前立腺がん罹患との関連を検討し、解析結果をまとめた論文を国際誌に投稿した。また、ケース・コホート研究デザインによるデータセットを用いて、複数の血漿バイオマーカーと全がん罹患との関連を検討し、国際誌に投稿できるよう、解析結果を論文にまとめている。

### ③量的形質を対象としたゲノム網羅的関連解析による感受性遺伝子の同定

多目的コホート研究参加者において、日本人のがん罹患リスクに関連するような量的形質を対象としたゲノム網羅的関連解析を実施した。新規の感受性遺伝子を同定することは出来なかったが、既知の感受性遺伝子を確認することが出来た。

### ④リスク予測モデルの構築と検証

#### a. 日本人のがん罹患リスク予測モデルの構築と検証

日本人のがん罹患リスクとして既に確立した生活習慣要因にゲノム情報及び血漿バイオマーカーを取り入れたリスク予測モデルの構築が行えるよう、ケース・コホート研究デザインおよびコホート内症例対照研究デザインによる予測モデルの構築および予測精度の評価方法に関する統計学的方法論の検討を行った。更に、多目的コホート研究の 5 年後調査から構築したサブコホートと新規がん症例の DNA 抽出を行い、リスク予測モデルの検証が行える環境を整えた。

#### b. 日本人のがん罹患リスクとして既に確立した生活習慣要因を将来集積しやすい遺伝的高リスク群を同定する予測モデルの構築と検証

日本人のがん罹患リスクとして既に確立した生活習慣要因を将来集積しやすい遺伝的高リスク群を同定する予測モデルの構築が行えるよう、ゲノム網羅的な SNP 情報を用いた予測モデルの構築に関する統計学的方法論の検討を行った。更に、多目的コホート研究の 5 年後調査から構築したサブコホートを対象にゲノム網羅的多型解析を実施し、予測モデルの検証が行える環境を整えた。