

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：

(日本語) 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  
(英語) Exploration of Cancer Risk Factors and Stratification of Cancer Risk Using Existing Data and Samples in a Large-Scale Prospective Cohort Study

研究開発担当者／所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人 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  
部長 岩崎 基  
(英語) Division of Epidemiology, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center  
Chief, Motoki Iwasaki

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究開発課題名：

(日本語) 既知の遺伝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  
(英語) Reproducibility of Genetic Factors and Plasma Biomarkers in Relation to the Risk of Cancer

研究開発分担者／所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人 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  
室長 山地 太樹  
(英語) Division of Epidemiology, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center  
Section Head, Taiki Yamaji

研究開発分担者／所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人 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  
室長 澤田 典絵

(英語) Division of Epidemiology, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center  
Section Head, Norie Sawada

分担研究開発課題名：

(日本語) リスク予測モデルの構築と検証

(英語) Development and Validation of Cancer Risk Prediction Model

研究開発分担者／所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 生物統計研究部  
室長 口羽 文

(英語) Division of Biostatistical Research, Center for Public Health Sciences, National Cancer  
Center.  
Section Head, Aya Kuchiba

研究開発分担者／所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 予防研究部  
研究員 アドリアン シャルヴァ

(英語) Division of Prevention, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center  
Researcher, Hadrien Charvat

研究開発分担者／所属 役職 氏名：

(日本語) 学校法人 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構生体情報解析部門  
特命教授 清水 厚志

(英語) Division of Biomedical Information Analysis, Iwate Tohoku Medical Megabank  
Organization, Iwate Medical University Disaster Reconstruction Center  
Professor, Atsushi Shimizu

分担研究開発課題名：

(日本語) メタボローム解析による新規リスク要因の探索

(英語) Exploration of Novel Cancer Risk Markers by Metabolome Analysis

研究開発分担者／所属 役職 氏名：

(日本語) 国立大学法人 神戸大学 医学研究科内科系講座病因病態解析学分野  
准教授 吉田 優

(英語) Division of Metabolomics Research, Department of Internal Related, Kobe University  
Graduate School of Medicine  
Associate Professor, Masaru Yoshida

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究開発では、日本人のがん罹患リスク層別化を目標に、下記4つの課題を設定し、ゲノム情報及び血漿バイオマーカー情報を取り入れたリスク予測モデルの構築を行った。

### ①メタボローム解析による新規リスク要因の探索

第一年次から網羅的なメタボローム解析を実施し、大腸がんの新規リスク要因探索を行った。初めに、Training set（60症例、120対照）から、288代謝物の半定量解析結果を得た。大腸がん統計学的有意な関連を示す代謝物が観察されなかったため、Discovery set（250症例、250対照）を新たに構築し、198代謝物の半定量解析結果を得た。サンプルサイズの推定をもとに構築したDiscovery setではあったが、Bonferroni法で検定の多重性を調整すると、大腸がん統計学的有意に関連する代謝物は観察されず、Validation setを用いた定量評価の分析対象となるような新規リスク要因候補は見いだされなかった。

### ②既知の遺伝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

本研究開発の実施基盤を構築するため、第一年次～第二年次にかけてモデル構築用のケース・コホート研究におけるゲノム網羅的なSNPタイピングを実施し、予定通り完了した。第三年次には、追加配賦をもとに、モデル検証用に構築した新たなケース・コホート研究におけるゲノム網羅的なSNPタイピングを実施し、予定通り完了した。最終的には、約3,750名のがん症例と約13,000名のサブコホートを対象にゲノム網羅的な関連解析が実施できる体制を整えた。

また、多目的コホート研究で収集した血漿検体を用いて、血漿バイオマーカー1（第一年次）と血漿バイオマーカー2（第二年次）を測定し、血漿バイオマーカーの研究開発が進捗するようにした。加えて、第二年次の追加配賦をもとに、血漿バイオマーカー3と血漿バイオマーカー4の測定を実施し、本研究開発を加速化させた。

#### b. 既存情報とがんリスクとの関連の検討

日本人のがん罹患リスク層別化に資するリスク予測モデルを構築するため、第一年次から既存情報とがんリスクとの関連を検討してきた。本研究開発で測定した血漿バイオマーカーと全がん罹患との関連を解析したところ、血漿バイオマーカー1と正の関連を、血漿バイオマーカー2と負の関連を観察した。遺伝子多型と全がん罹患との関連解析では、生活習慣1と関連酵素の遺伝子多型との間に相互作用を観察した。本研究開発から得られた知見を、日本人のがん罹患リスク層別化に資するエビデンスとして英語論文にまとめ、一部については国際誌に投稿できる段階に至っている。

### ③量的形質を対象としたゲノム網羅的関連解析（GWAS）による感受性遺伝子の同定

第二年次の追加配賦をもとに、約13,000名のサブコホートを対象に、日本人のがん罹患リスクに関連するような量的形質のGWASを実施した。個々の量的形質を対象とした場合や量的形質の組合せを対象とした場合など、複数のGWASを実施する中で、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に資するエビデンスを得た。

### ④リスク予測モデルの構築と検証

「研究開発項目②」から得られた成果を中心に、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情報を取り入れたリスク予測モデルの構築を行い、10年間の絶対リスクが生活習慣要因単独のモデルよりも詳細に層別化されるモデルを研究開発した。

## ○ Project Summary and Results

In order to stratify the risk of cancer in Japanese people, the present study established the following four tasks to develop a cancer risk prediction model that would incorporate genomic and plasma biomarker information.

### 1) Exploration of Novel Cancer Risk Markers by Metabolome Analysis

We conducted metabolome analysis to explore novel risk markers for colon cancer. First, we obtained semi-quantitative data for 288 metabolites from a training set. None of these metabolites demonstrated a statistically significant association with colon cancer; therefore, we constructed a new discovery set, and then obtained corresponding data for 198 metabolites. Although this discovery set was constructed based on sample size estimation, none of the metabolites demonstrated a statistically significant association with colon cancer. Thus, we did not find any novel cancer risk markers.

### 2) Reproducibility of Genetic Factors and Plasma Biomarkers in Relation to the Risk of Cancer

#### a. SNP genotyping and plasma biomarker analysis

We performed genome-wide SNP genotyping in a case-cohort study for developing a cancer risk prediction model; this SNP genotyping was completed as per schedule. Then, we performed another genome-wide SNP genotyping in a new case-cohort study for validating the model; this SNP genotyping was also completed as per schedule. In addition, in order to conduct biomarker researches, we measured biomarkers 1 and 2 in plasma samples obtained from the JPHC study. Furthermore, we measured plasma biomarkers 3 and 4 to extend the present study.

#### b. Investigation of the association of genetic factors and plasma biomarkers with the risk of cancer

In order to develop a cancer risk prediction model, we examined the association of genetic factors and plasma biomarkers with the risk of cancer. In the analysis of the association between the plasma biomarkers and overall cancer risk, plasma biomarker 1 demonstrated a statistically significantly positive association, while plasma biomarker 2 showed a statistically significantly negative association. A genetic study revealed a statistically significant interaction between lifestyle habit 1 and genetic polymorphisms of the associated enzymes in relation to overall cancer risk.

### 3) Genome-wide Association Studies (GWAS) of Quantitative Traits

We conducted GWAS of quantitative traits associated with the risk of cancer in Japanese people. Based on GWAS of individual quantitative traits and a combination of them, we obtained evidence that will contribute to the development of a predictive model for identifying genetically high-risk groups.

### 4) Development and Validation of Cancer Risk Prediction Model

Based primarily on the results obtained in Research Item 2), we developed a cancer risk prediction model that incorporates genomic and plasma biomarker information as well as lifestyle factors, the already established risk factors for cancer in Japanese people; this model stratifies 10-year absolute risk in more detail than a model based exclusively on lifestyle factors.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 12 件）

1. Kiyabu GY, **Sawada N**, **Iwasaki M**, **Yamaji T**, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group.. The association between plasma C-peptide concentration and the risk of prostate cancer: a nested case-control study within a Japanese population-based prospective study. *Eur J Cancer Prev.* 2017; in press.
2. Hachiya T, Furukawa R, Shiwa Y, Ohmomo H, Ono K, Katsuoka F, Nagasaki M, Yasuda J, Fuse N, Kinoshita K, Yamamoto M, Tanno K, Satoh M, Endo R, Sasaki M, Sakata K, Kobayashi S, Ogasawara K, Hitomi J, Sobue K, **Shimizu A**. Genome-wide identification of inter-individually variable DNA methylation sites improves the efficacy of epigenetic association studies. *Genomic Medicine.* 2017, 2, 11.
3. Drew DA, Nishihara R, Lochhead P, **Kuchiba A**, Qian ZR, Mima K, Noshio K, Wu K, Wang M, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. A Prospective Study of Smoking and Risk of Synchronous Colorectal Cancers. *American Journal of Gastroenterology.* 2017; 123(3): 493-501
4. Nishiumi S., Kobayashi T., Kawana S., Unno Y., Sakai T., Okamoto K., Yamada Y., Sudo K., **Yamaji T.**, Saito Y., Kanemitsu Y., Tsuda Okita N., Saito H., Tsugane S., Azuma T., Ojima N., **Yoshida M**. Investigations in the possibility of early detection of colorectal cancer by gas chromatography/triple-quadrupole mass spectrometry. *Oncotarget.* 2017; 8(10): 17115-26.
5. Hachiya T, Kamatani Y, Takahashi A, Hata J, Furukawa R, Shiwa Y, **Yamaji T**, Hara M, Tanno K, Ohmomo H, Ono K, Takashima N, Matsuda K, Wakai K, **Sawada N**, **Iwasaki M**, Yamagishi K, Ago T, Ninomiya T, Fukushima A, Hozawa A, Minegishi N, Satoh M, Endo R, Sasaki M, Sakata K, Kobayashi S, Ogasawara K, Nakamura M, Hitomi J, Kita Y, Tanaka K, Iso H, Kitazono T, Kubo M, Tanaka H, Tsugane S, Kiyohara Y, Yamamoto M, Sobue K, **Shimizu A**. Genetic Predisposition to Ischemic Stroke: A Polygenic Risk Score. *Stroke.* 2017 ; 48(2): 253-258.
6. Seow WJ, Matsuo K, Hsiung CA, Shiraishi K, Song M, Kim HN, Wong MP, Hong YC, Hosgood HD 3rd, Wang Z, Chang IS, Wang JC, Chatterjee N, Tucker M, Wei H, Mitsudomi T, Zheng W, Kim JH, Zhou B, Caporaso NE, Albanes D, Shin MH, Chung LP, An SJ, Wang P, Zheng H, Yatabe Y, Zhang XC, Kim YT, Shu XO, Kim YC, Bassig BA, Chang J, Ho JC, Ji BT, Kubo M, Daigo Y, Ito H, Momozawa Y, Ashikawa K, Kamatani Y, Honda T, Sakamoto H, Kunitoh H, Tsuta K, Watanabe SI, Nokihara H, Miyagi Y, Nakayama H, Matsumoto S, Tsuboi M, Goto K, Yin Z, Shi J, Takahashi A, Goto A, Minamiya Y, Shimizu K, Tanaka K, Wu T, Wei F, Wong JY, Matsuda F, Su J, Kim YH, Oh IJ, Song F, Lee VH, Su WC, Chen YM, Chang GC, Chen KY, Huang MS, Yang PC, Lin HC, Xiang YB, Seow A, Park JY, Kweon SS, Chen CJ, Li H, Gao YT, Wu C, Qian B, Lu D, Liu J, Jeon HS, Hsiao CF, Sung JS, Tsai YH, Jung YJ, Guo H, Hu Z, Wang WC, Chung CC, Lawrence C, Burdett L, Yeager M, Jacobs KB, Hutchinson A, Berndt SI, He X, Wu W, Wang J, Li Y, Choi JE, Park KH, Sung SW, Liu L,

- Kang CH, Hu L, Chen CH, Yang TY, Xu J, Guan P, Tan W, Wang CL, Sihoe AD, Chen Y, Choi YY, Hung JY, Kim JS, Yoon HI, Cai Q, Lin CC, Park IK, Xu P, Dong J, Kim C, He Q, Perng RP, Chen CY, Vermeulen R, Wu J, Lim WY, Chen KC, Chan JK, Chu M, Li YJ, Li J, Chen H, Yu CJ, Jin L, Lo YL, Chen YH, Fraumeni JF Jr, Liu J, **Yamaji T**, Yang Y, Hicks B, Wyatt K, Li SA, Dai J, Ma H, Jin G, Song B, Wang Z, Cheng S, Li X, Ren Y, Cui P, **Iwasaki M**, Shimazu T, Tsugane S, Zhu J, Jiang G, Fei K, Wu G, Chien LH, Chen HL, Su YC, Tsai FY, Chen YS, Yu J, Stevens VL, Laird-Offringa IA, Marconett CN, Lin D, Chen K, Wu YL, Landi MT, Shen H, Rothman N, Kohno T, Chanock SJ, Lan Q. Association between GWAS-identified lung adenocarcinoma susceptibility loci and EGFR mutations in never-smoking Asian women, and comparison with findings from Western populations. *Hum Mol Genet.* 2017; 26(2): 454-465.
7. **Sawada N**, Inoue M, **Iwasaki M**, **Yamaji T**, Shimazu T, Sasazuki S, Tsugane S. Plasma 25-hydroxy vitamin D and subsequent prostate cancer risk in a nested Case-Control study in Japan: The JPHC study. *Eur J Clin Nutr.* 2017; 71(1): 132-136.
  8. Svensson T, **Yamaji T**, Budhathoki S, Hidaka A, **Iwasaki M**, **Sawada N**, Inoue M, Sasazuki S, Shimazu T, Tsugane S. Alcohol consumption, genetic variants in the alcohol- and folate metabolic pathways and colorectal cancer risk: the JPHC Study. *Sci Rep.* 2016; 6: 36607.
  9. Budhathoki S, **Yamaji T**, **Iwasaki M**, **Sawada N**, Shimazu T, Sasazuki S, Yoshida T, Tsugane S. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0164648.
  10. Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, **Charvat H**, **Sawada N**, Shimazu T, **Yamaji T**, **Iwasaki M**, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group.. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and gastric cancer risk among Japanese: A nested case-control study within a large-scale population-based prospective study. *Int J Cancer.* 2016; 139(4): 759-68.
  11. Goto A, Noda M, **Sawada N**, Kato M, Hidaka A, Mizoue T, Shimazu T, **Yamaji T**, **Iwasaki M**, Sasazuki S, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S; JPHC Study Group.. High hemoglobin A1c levels within the non-diabetic range are associated with the risk of all cancers. *Int J Cancer.* 2016; 138(7): 1741-53.
  12. **Charvat H**, Sasazuki S, Inoue M, **Iwasaki M**, **Sawada N**, Shimazu T, **Yamaji T**, Tsugane S; JPHC Study Group. Prediction of the 10-year probability of gastric cancer occurrence in the Japanese population: the JPHC study cohort II. *Int J Cancer.* 2016; 138(2): 320-31.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 多目的コホート研究 (JPHC Study) における分子疫学研究の進捗とコホート連携, 口頭, **岩崎基**, シンポジウム「日本のゲノムコホート研究の現状と未来」, 2016/12/10, 国内
2. 血漿 25 水酸化ビタミン D 濃度と前立腺がんとの関連: 多目的コホート研究の成果より, 口頭, **澤田典絵**, 井上 真奈美, **岩崎基**, **山地太樹**, 島津 太一, 笹月 静, 津金 昌一郎, 第 27 回 日本疫学会学術総会, 2017/1/25-27, 国内.

3. 異物代謝酵素（シトクロム P450 1A1・グルタチオン-S-転移酵素）の遺伝子多型と胃がんリスクについて -JPHC study-, ポスター, 日高 章寿、笹月 静、松尾 恵太郎、伊藤 秀美、**Charvat Hadrien**、**澤田 典絵**、島津 太一、**山地 太樹**、**岩崎 基**、井上 真奈美、津金 昌一郎, がん予防学術大会 2016 名古屋, 2016/7/1-2, 国内.
4. ヘモグロビン A1c とがん罹患リスク —多目的コホート研究より, ポスター, 後藤 温、野田 光彦、**澤田 典絵**、加藤 昌之、日高 章寿、溝上 哲也、島津 太一、**山地 太樹**、**岩崎 基**、笹月 静、井上 真奈美、門脇 孝、津金 昌一郎, がん予防学術大会 2016 名古屋, 2016/7/1-2, 国内.
5. メタボロミクスによる早期大腸がんスクリーニングシステムの開発, 口頭, **吉田 優**, 第 24 回日本がん検診・診断学会総会, 2016/9/16-17, 国内.
6. Wang M\*, **Kuchiba A\***, Gao R. Efficiency Consideration of the Etiological Heterogeneity Evaluation in Case-Case and Case-Control Studies. ENAR Spring Meeting, Washington, D.C., March 12-15. 2017, 国外.
7. Wang M, Spiegelman D, **Kuchiba A**, Rosner B, Ogino S. Statistical Methods for Studying Disease Etiologic Heterogeneity. 2016 Epidemiology Congress of the Americas, Miami, Florida, June 21-24, 2016, 国外.
8. Drew DA, Nishihara R, Lochhead P, **Kuchiba A**, Qian ZR, Mima K, Noshō K, Wu K, Wang M, Spiegelman D, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S, Chan AT. A prospective study of smoking habit and risk of synchronous colorectal cancers. AACR Annual Meeting 2016, New Orleans, Louisiana, USA, April 16 - 20, 2016. (Abstract Number: 4348), 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

【 該当： 有 ・  無 】

(4) 特許出願

【 該当： 有 ・  無 】