

## 研究分類

疫学・予防検診

## 研究計画の概要

### 【研究の目的】

本研究の目的は、がん患者のサバイバーシップ支援のため、がん患者に対する大規模前向きコホート研究を行うことにより、様々な要因（食事や運動、喫煙、飲酒など生活習慣、就労や社会活動、サポート、ストレス、困難、生きがいなど心理社会的要因等）が予後（再発、死亡等）やQOLに与える影響を疫学的に調べることである。また、その成果を実際の患者支援の実践につなげるため、患者、家族、医療関係者、行政等に研究成果を提供するとともに、再発予防のための患者の生活指針、支援指針の作成など、エビデンスに基づいたサバイバーシップ支援の具体的なあり方を提案する。

### 【必要性及び特色・独創的な点】

身体活動や肥満防止、栄養など、生活習慣に関連する要因の再発予防効果が世界中で期待されており、わが国においても、がん対策推進協議会の報告による「～今後のがん研究のあり方について～」(がん対策推進協議会, 2011)で患者コホート研究の優先的な研究費の配分の必要性が示されている。

しかし、治療以外の要因とその後のQOLや予後との関連を調べたエビデンスレベルの高い研究は国内外ともほとんど存在しない。わが国では様々ながん種を含めても、全国に渡る大規模患者コホート研究は本研究のみである。

本研究では、食事や運動、喫煙、飲酒などの生活習慣だけでなく、サバイバーシップの重要な要素である心理社会的要因や療養生活の質（患者の「hope」やがん罹患による「perceived positive change」、生きがい、就労、社会活動、サポートなど、病とともに生きる上で重要と考えられる要素）についても世界で初めて大規模コホートで検討を行う。さらに、本研究のように試料（血液、組織）の採取も含めたコホート研究は世界的にもほとんど存在しておらず、新しい知見が得られる。

### 【期待される効果】

がん患者のサバイバーシップ支援の中で、就労については近年重点的に取り組まれているが、本研究では、就労に加えて、定年後の患者や、約3分の2が主婦である乳がん患者も含めた、全てのがん患者にとって重要なサバイバーシップの要素となり得る様々な側面について、患者の予後や長期的QOLとの関連から重要性を示すことが可能となり、エビデンスに基づいた予後・QOL改善のための患者の生活面でのガイドライン、支援指針を作成することができる。

さらに、食事や身体活動などの生活習慣と予後との関連に関する情報は、患者や家族に求められていることから、予後改善に真に効果のある生活習慣が明らかになれば、すぐに患者に実践されることが期待され、即効かつ広い普及効果が見込まれる。

### 【本研究に関連する研究のこれまでの成果】

本研究は、がん患者コホート研究を国際的にも最も研究が進んでいる乳がんから始め、続いて大腸がん、胃がんなど

にがん種を拡大していく。乳がん患者コホート研究については、厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業として平成19年度より6年間継続してきた。平成19年末の登録開始から、臨床試験との共同研究や国立がん研究センターの日常診療などでコホートを増やし、平成24年度には5つのコホートで50~80人/月ペースで登録を進め、登録数2,655人(平成25年3月末時点)と、研究開始当初の目標であった世界最大級のがん患者コホートとなっている。

乳がん患者コホートで収集したベースラインデータを用いて横断的解析を行った結果、多くの患者が乳がん罹患後に食生活を変更していることや、抑うつ傾向や就労・社会活動、趣味、周囲との関係による困難など、心理社会的問題を抱えていることなど明らかになった。また、ポジティブな変化や成長を感じることや、生きがいを感じることで短期的QOLとの関連などが明らかになった。

#### 【国立がん研究センター研究開発費で行う理由】

1点目として、本研究は、がん患者のサバイバーシップ支援の中核となるべき国立がん研究センターがミッションとして行うべき研究であり、また、JPHC studyで培われた疫学コホート研究実施のノウハウ、JCOGで培われた多施設共同臨床試験グループ運営のノウハウに加え、包括同意による検体収集、さらに自ら研究病院を併せ持つ国立がん研究センターでしかできない研究である点があげられる。また、詳細な質問票データと組み合わせることで、包括同意検体の有効活用が行える。さらに、保健政策研究部とサバイバーシップ支援研究部との協働により、研究成果を迅速に政策及び患者支援に結びつけることが可能である。

2点目として、がん患者コホート研究で十分な成果を出すまでには、長期間の追跡を継続していくことが必要であり、それは競争的資金になじまないため、基盤整備研究を行う開発費でないと実施が不可能と考える点があげられる。

3点目は、がん種の拡大である。本研究はさまざまながん種を対象とするが、乳がんを先行して開始した。乳がん患者コホートについては、これまで6年間かけて研究実施体制を確立し、すでに世界最大規模の研究となった。より詳細な仮説を検証するためにはより多くのサンプルサイズが必要となるものの、科学的・社会的に大きな意義をもつ成果を創出できる。乳がんで蓄積したノウハウや研究実施体制をそのまま利用することができるため、今後は比較的短い準備期間で大腸がんなど様々ながん種に拡大することが可能となる。

#### 【研究計画】

乳がん患者コホートについては、これまでの研究期間で立ち上げたコホートの対象者登録を継続するとともに、乳がんの新規コホートの登録を軌道に乗せる。また、全対象者の生活習慣の横断的解析に加え、比較的早期に登録された患者について中期的QOLとの関連の解析を行う。さらに、試料採取を行っているコホートについて、将来的な利用を見据えたバンキング体制を整える。

大腸がんについては、包括同意を利用して、単施設(国立がん研究センター中央病院)で実施するものとし、初年度は研究計画の作成と患者登録体制作りを行う。また、大腸がんの対照群として用いる一般住民コホート(平成21年度から登録開始、合計3,947人登録(平成25年3月末現在))については、引き続き対象者登録とベースラインデータ収集を行う。

また、研究班ウェブサイトからの患者コホート研究に関する情報提供も継続する。

#### 【平成25年度の成果】

乳がん患者コホート研究については、登録を促進するため、プロトコル改訂や研究実施体制の強化を行った結果、大きく登録数を増やし、平成26年3月末現在、目標450人を大きく上回る767人の乳がん患者を新たに登録し、合計3,422人のベースラインデータを収集した。

大腸がん患者コホート研究NCCについては、国立がん研究センター中央病院大腸外科の協力を得、研究実施体制を整えるとともに、プロトコルおよび質問票案の作成を進めた。また、登録開始に備え、患者登録を行うCRC(説明担当者)の育成も行った。対照群としての一般住民コホート研究については、平成26年3月末現在、目標を大きく上回る1,098人の対象者を新たに登録し、合計5,045人のベースラインデータを収集した。

### 【平成 26 年度の成果】

乳がん患者コホートは5つのコホートから成るが、2つのコホートは登録終了となり追跡期間に入った。現在登録を行っているコホートは3つであるが、特に検体収集を行うNCC内のコホート（コホートNCC）の登録体制を強化したため、昨年度を上回るペースで登録を進めることができた。平成27年3月末現在、817人と年間目標450人を大きく上回る乳がん患者を新たに登録し、合計4,239人と現時点でも世界最大規模のコホートとなった。また、将来的にプール解析を行うため、米国の世界最大規模の乳がん患者コホート研究との共同研究計画の策定を開始した。

大腸がん患者コホート研究NCCについては、プロトコールおよび質問票を完成させた。国立がん研究センター中央病院大腸外科や外部データセンターとの調整を進めるとともにマニュアルやSOP作成なども行い、登録体制が確立したため、倫理審査の承認が得られ次第、対象者の登録を開始する予定である。対照群としての一般住民コホート研究については、平成27年3月末現在、合計1,330人の対象者を新たに登録し、合計6,375人のベースラインデータを収集した。

### 【平成 27 年度の成果】

乳がん患者コホートは5つのコホートから成るが、今年度新たに1つのコホートが登録終了となり、3つのコホートが追跡期間に入った。現在登録を行っているコホートは2つであるが、NCC内のコホート（コホートNCC）は今年度も新たに様々な登録方法の工夫を行い、昨年度と同様、目標を上回る60人/月ペースで登録を進めることができている。平成27年度末までに793人を新たに登録し、合計5,027人からベースラインデータを得た。本研究を含む複数の世界最大級のコホートでコンソーシアムを作ることとしており、今年度はミーティングを行いプール解析のプロトコールを作成した。

大腸がん患者コホート研究NCCについては、プレテストを行い研究の実施可能性を確認した後、平成27年12月1日より対象者登録を開始した。登録を開始したばかりであるが、現時点まで、適格規準を満たす全対象者から同意を得ることができ、登録を行った。登録は順調に進んでおり、平成27年度末までの4ヵ月で108人を登録した。

対照群としての一般住民コホート研究については、平成27年度末までに新たに660人の対象者を新たに登録し、合計6,360人のベースラインデータを収集した。

### 【倫理面への配慮】

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および関係指針に従い、各研究機関の倫理審査委員会で承認を得て研究を行う。

### 平成 27 年度研究経費

12,000 千円

### 研究班の組織

#### 第3年次

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
溝田 友里	国立がん研究センター社会と健康研究センター保健社会学研究部健康増進科学研究室・室長	がん患者コホート研究（乳がん、大腸がん）全般 QOL研究・患者支援の専門家として研究の実施、データの解析、研究成果の普及

山本 精一郎	国立がん研究センター社会と健康研究センター保健社会学研究部・部長	がん患者コホート研究（乳がん、大腸がん）全般 生物統計家・乳がん疫学の専門家として、研究の実施、データの解析
岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院・乳腺科部・乳腺科部長／副院長	乳がん患者コホート研究06 乳がん治療の専門家として対象者の登録、臨床情報の収集
大橋 靖雄	中央大学理工学部・人間総合理工学科・教授	がん患者コホート研究（乳がん、大腸がん）全般 生物統計家として研究デザイン・データのマネジメント・解析
金光 幸秀	国立がん研究センター中央病院・大腸外科・科長	大腸がん患者コホート研究NCC 大腸がん治療の専門家として対象者の登録、臨床情報の収集
木下 貴之	国立がん研究センター中央病院・乳腺外科・科長	乳がん患者コホート研究NCC 乳がん治療の専門家として対象者の登録、臨床情報の収集
澤木 正孝	愛知県がんセンター中央病院・乳腺科部・医長	乳がん患者コホート研究07 乳がん治療の専門家として対象者の登録、臨床情報の収集
斎藤 豊	国立がん研究センター中央病院・内視鏡科・科長／内視鏡センター長	大腸がん患者コホート研究NCC 内視鏡治療の専門家として対象者の登録、臨床情報の収集
高橋 都	国立がん研究センターがん対策情報センター・がんサバイバーシップ支援部・部長	がん患者コホート研究（乳がん、大腸がん）全般 がんサバイバーシップ支援の専門家として、研究結果の普及、対象者支援のあり方の検討
平 成人	岡山大学病院・乳腺・内分泌外科・講師	乳がん患者コホート研究瀬戸内 乳がん治療の専門家として対象者の登録、臨床情報の収集
吉田 輝彦	国立がん研究センター研究所・遺伝医学研究分野・分野長	がん患者コホート研究NCC（乳がん、大腸がん） がんのゲノム研究の専門家として、試料の管理と解析

#### 倫理面への配慮

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および関係する指針（「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など）に従い、対象者の保護に細心の注意を払い、本研究を実施する。

臨床試験の共同研究として本研究を実施する場合には、臨床試験の実施主体である CSPOR（公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター）、および主任研究者の所属する国立がん研究センター、研究参加各施設の倫理審査委員会の承認が得られた後に対象者の登録を行っている。さらに、CSPOR には独立モニタリング委員会が設置されており、独立モニタリング委員会での審査およびモニタリング下で本研究を実施している。

本研究の実施計画書には対象者の安全やプライバシーの保護、説明文書を用いた自由意志による同意の取得を必須と定めており、実施計画書を厳守して研究を遂行している。

また、本研究では、研究対象者の負担を考慮し、電話相談サービスや個別の栄養計算結果の返却などを研究に盛り込むことによって、参加する対象者へのメリットにも配慮し、研究を実施している。さらに、研究対象者がいつでも研究内容や進捗、解析結果を知ることができるよう、研究班のウェブサイトを立て、1回/月のペースで更新を行い研究に関する情報を公開している。ウェブサイトでは、研究対象者のみならず、広く社会に研究成果を還元するため、研究成果に加え、最新知見のレビュー結果や予防に関する情報なども提供している。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

**第3年次**

(雑誌論文)

- 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの
  - 1) Naruto Taira, Ichiro Akiyama, Setsuko Ishihara, Youichi Ishibe, Kensuke Kawasaki, Makoto Saito, Tadahiko Shien, Tsunehisa Nomura, Fumikata Hara, Taeko Mizoo, Yuri Mizota, Seiichiro Yamamoto, Shozo Ohsumi, Hiroyoshi Doihara, Executive Committee for the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. Impact of modifiable lifestyle factors on outcomes after breast cancer diagnosis: the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. Jpn J Clin Oncol 2015 Jun;45(6):600-2.
  
- 国立がん研究センター研究開発費による成果としての記載はないが、関連するもの
  - 1) Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, Narikawa Shiono Y, Saito H, Kuriyama S, Tohno E, Endo T, Fukao A, Tsuji I, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuda M, Ishida T for the J-START investigator groups. Sensitivity and specificity of ultrasound and mammography screening for breast cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the Japan strategic anti-cancer randomised controlled trial (J-START). The Lancet. Pulished online November 4, 2015.
  - 2) 山本精一郎、溝田友里. がん領域における今後十年の先制医療の動向. 実験医学 2015;33(7)増刊:1134-9.
  - 3) 溝田友里、山本精一郎. 最新大腸がん統計. 医学のあゆみ 2015;253(10):963-70.
  - 4) 山本精一郎、溝田友里. 大豆と乳がん. 株式会社ひでじま 2015. 643;11月号:82-7.

(学会発表)

- 1) 山本精一郎、溝田友里. ライフスタイルと乳がん予後. シンポジウム 乳がん研究と治療の最先端. 第74回日本癌学会学術総会. 2015年10月9日. 名古屋.
- 2) 山本精一郎、溝田友里. がんサバイバーと生活習慣. シンポジウム がんサバイバーシップを科学する～研究と実践の橋渡しを目指して. 第13回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2015年7月17日. 東京.
- 3) Yuri Mizota, Yukihide Kanemitsu, Dai Shida, Shunsuke Tsukamoto, Hiroki Ochiai, Rika Nakamura, Kumiko Toyoshima, Seiichiro Yamamoto. Study design of new cancer patient cohort study: Colorectal cancer cohort at National Cancer Center. 第26回日本疫学会学術総会. 2016年1月. 米子.

(書籍)

- 1) 溝田友里、山本精一郎. 我が国および世界の最新乳癌統計. これからの乳癌診療 2015-2016. 金原出版, 東京, 2015. p 92-101.