日本がん疫学・分子疫学研究会
News Letter
Feb 2014　No.109

事務局：
愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部内 /名古屋市千種区鹿子殿 1-1 Tel 052(762)6111 Fax 052(763)5233

Contents

【第 37 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会】

開催にあたって　溝上哲也　-1

プログラムの概要　-2

【シンポジウム・会議報告】

第 44 回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム「がんの疫学・予防研究の進展と将来展望」を振り返って　田島和雄　-2

Asia Cohort Consortium meeting を開催して思うこと　井上真奈美　-4

【がん登録等の促進に関する法律シリーズ】

がん登録の法制化　西本　寛　-5

【研究紹介】

がん教育のススメ　片野田耕太　-6

新しい発がん分子疫学研究の展望　松田知成　-8

【論文紹介】

コーヒー・緑茶摂取と頭頸部がん・食道がんの関連について
Oze I, Matsuo K, Kawakita D, et., al.Coffee and green tea consumption is associated with upper aerodigestive tract cancer in Japan. Int J Cancer. 2013 [Epub ahead of print]　尾瀬　功　-9

ヒ素摂取と全がん罹患の関連
Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, et., al. Dietary arsenic intake and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) Prospective Study. Cancer Causes Control. 2013;24(7):1403-15.　澤田典絵　-11

事務局からのお願い　12

編集後記　12

第 37 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会開催にあたって

国立国際医療研究センター疫学予防研究部
溝上哲也

「がん予防学術大会2014東京」を6月 13 日(金)、14 日(土)に国立がん研究センターにて開催いたします。第 37 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会と第21回日本がん予防学会総会(津金昌一郎会長)との合同大会で、メインテーマは「がん研究からがん予防へ」です。このたびの大会の特徴は、メインテーマの通り、予防を前面に押し出していることです。企画メンバーが意図したわけではありませんが、シンポジウム・ミニワークショップ・市民公開講座すべてのセッションに「予防」が入っています。

大会の基調にあるのは、研究成果をいかに予防につなげていくかという方向性です。それはまた、がん予防にはどのような研究が求められるのか、換言すれば「予防を支える研究とは」という方向性と表裏一体です。これまでに得られた知見をどのように予防に役立てることができるのか、あるいは予防を推進するにはさらにどのような研究が必要か、といった「どのよう」を整理することで、研究成果への社会還元や将来の研究の展望を描くことが容易になるのではないでしょうか。メインシンポジウムをはじめ大会期間中に、がん研究と予防の実践とを結びつける活発な議論が交わされることを期待します。

近年、密接な関連が明らかになっている糖尿病とがんに関するシンポジウムも組んでいます。がん以外の疾病との共通性をみつけることは、疾病メカニズムの解明以外に、他分野の専門家と協力して予防対策を行う根拠にもなります。私の所属する国際医療研究センターは糖尿病の専門研究機関でもあり、こちらに赴任して糖尿病の疫学研究に関わる中で、糖尿病と大腸がんの予防要因の多くが共通している

ことに興味を覚えました。シンポジウムでは、国内外の疫学的な知見を踏まえた上で、がん予防における糖尿病領域との連携の可能性を探ります。

ミニワークショップでは、学校におけるがん予防教育を取り上げます。がんの発症には小児期からの長年の行動的・生理的な要因が関与するため、子どもの頃からがん予防の知識を持ち、行動することが大切です。そのような認識のもと、すでに日本各地の学校でがん予防教育の試みが始まっています。本学会では、都内の2つの自治体から先進的な事例を報告いただきます。子どもたちに何をどう教えているのか、教育の場での創意工夫を伺えるものと思います。座長は、スリランカでがん予防教育に取り組まれてこられた小林博先生（札幌がんセミナー理事長）にお願いしました。

関連行事として、大会2日目の早朝、皇居外周のジョギング・ウオーキングを企画しました（自由参加）。運動は適正体重の維持とともに確実性の高いがん予防法で、活動的な高齢を迎えるためにも推奨されます。2020年の東京オリンピック開催に向け、今後、スポーツに関する国民的な関心も高まってくるでしょうから、研究者自身も実践しつつ、がんを予防する習慣として運動の意義を周知する好機です。初夏の街路樹の下、研究のヒントを得ていただけば幸いです。関東地方の梅雨入りは例年、6月8日頃のようですが、6月14日は天候に恵まれることを祈っています。

最後になりましたが、大会の企画からホームページの立ち上げなど開催準備にご尽力いただいています津金昌一郎先生（国立がん研究センターがん予防・検診研究センター長）並びに岩崎基先生（同センター部長）をはじめとする大会事務局の皆さまに深謝いたします。

大会プログラムは以下をご参照ください。大会ホームページにも開催案内を掲載しています（「がん予防大会2014」で検索）。本学術集会への会員の皆さまのご参加を心よりお待ちしております。

がん予防学術大会 2014　東京　プログラム概要

会期：2014年6月13日（金）～14日（土）
会場：国立がん研究センター築地キャンパス
（東京都中央区築地５－１－１）

6月13日（金）	
13:00-13:05	開会
13:05-14:35	シンポジウム１ 『糖尿病とがんの予防の接近』
14:35-15:20	ミニワークショップ 『がん予防を子どもたちの手に』
15:20-15:30	休憩
15:30-17:30	メイン・シンポジウム 『がん研究からがん予防の実践』
18:00	懇親会
6月14日（土）	
7:30	特別企画「皇居ラン」
9:30-10:00	総会（がん疫学・分子疫学研究会）
10:00-11:30	シンポジウム２ 『ゲノム情報の予防研究への応用』
11:30-12:30	一般演題（ポスター）討論
13:30-14:00	総会（がん予防学会）
14:00-15:55	シンポジウム３ 『わが国において優先すべき予防介入試験』
15:55-16:00	閉会
17:00-18:30	市民公開講座 『がんの予防と検診』

（編集委員：注）　より詳細なプログラムは大会ホームページでもご覧いただけます。

http://jacp2014.ncc.go.jp/program/index.html

【シンポジウム・会議報告】

第44回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム「がんの疫学・予防研究の進展と将来展望」を振り返って

三重大学医学部付属病院　病院長顧問
三重大学大学院医学研究系研究科公衆衛生・産業医学講座

はじめに

高松宮妃がん研究基金は1968年に設立され、爾来、国際シンポジウムのみならず、がん研究費の助成、学術賞の授与、海外研究者の招待講演や国内研究者の海外出張の助成など、がん研究領域における幅広い支援活動を実際してきました。初代総裁はもちろん本研究基金の創始者であられる高松宮喜久子妃殿下です。しかし、2004年に高松宮妃殿下がお亡くなりになられ、二代目総裁を三笠宮寛仁親王がお務めになられましたが、昨年の第44回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウムの開催時には常陸

宮正仁親王が三代目の総裁となられました。また、本研究基金の創立や事業運営に当たっては、当時国立がん研究センター研究所長の中原和郎博士のご尽力が多大したが、博士は惜しくも 1976 年に逝去されました。その遺徳を偲び、業績を称えるため、1977 年から本国際シンポジウムのハイライトとしてがん研究領域における卓越した国際的研究者を表彰する中原記念講演賞が設立されました。

国際シンポジウムの開催に当たって

第 44 回シンポジウムは 2013 年 11 月 13~15 日に東京のホテルグランドパレスで開催されました。これまでに同基金による国際シンポジウムで取り上げられた疫学・予防に関連した課題は、第 3 回(1972 年)の「がんの分析疫学と実験疫学」、第 36 回(2005 年)で「がん疫学の展開:アジア・太平洋諸国におけるがん対策の展望」でした。今回のシンポジウムは疫学研究の進展に伴う新エビデンスに基づいた議論をさらに展開していくため、主題を「がんの疫学・予防研究の進展と将来展望」とし、以下のように、1)地域がん登録によるがんの罹患・死亡の実態、2)大規模コホート研究によるがんの要因探索、3)世界の各民族に特異的ながんの要因の疫学的評価、4)環境・宿主要因の交互作用によるがんのリスクへの影響評価、5)新しいがん予防への介入研究の進展と評価、6)最近の発がんトピックス、など6つの課題について討議されました。

私は本シンポジウムの世話人代表を務め、各委員は米国マウントサイナイ医科大学のパオロ・ボフェタ教授、国立がん研究センターがん予防・検診研究センターの津金昌一郎センター長、名古屋大学医学部ヤングリーダーズプロジェクトの浜島信之教授、大阪大学医学部環境衛生学講座の祖父江友孝教授らで、事務局長は東京大学医学部の井上真奈美教授が勤めました。招待演者は長年にわたって疫学研究に君臨してきた海外の研究者 19 名、国内の研究者 11 名でした。また、今回の中原記念講演賞は国際がん研究機関で長年にわたって地域がん登録の指導と推進に貢献してこられた英国のマックス・パーキン博士に授与されました。

Nakahara Memorial Lecture (Maxwell Parkin)
"Population attributable fraction: Quantifying the Contribution of Cancer-causing Exposure"

Introductory Remarks (Sugimura T)
Keynote Address: History and Current Direction of Global Cancer Epidemiology (Tajima K)

1. Changing pattern of world-wide cancer epidemics:
   Dynamic geographic and chronological variation
   (Forman D and Sobue T)
2. Main risk factors of cancer and their impacts:
   Evidences from large-scaled cohort study in Euro-American countries and Asian countries including Japan
   (Riboli E, Giobanucci E, Yoo KY, Dikshit R, Tsugane S, Hamajima N, Ozasa K))
3. Ethnicity–based risk factors for cancer and their impacts:
   Euro-American, Asians and Japanese
   (Tanaka H, Key T, La Vecchia C, Le Marchand L, Inoue M)
4. Interactive effects on cancer risk by genetic and environmental factors:
   Genome-Wide association studies on large-scale consortia and networks
   (Kang D, Matsuo K, Hashibe M, Boffeta P, Zhen W)
5. Progress in implementation and intervention study for cancer prevention:
   Dietary control and eradication of infectious agents
   (Nagata C, Shin HR, Qiao YL)
6. New topics of specific chemical carcinogens
   Aristolochic acid for urinary tract cancer (Grollman A)
   Dichloro-compounds for biliary tract cancer (Kumagai S and Koda S)

Closing Remarks (Boffeta P)

がん罹患の国際的変動と疫学研究の意義

がんの罹患数や死亡数は地球レベルで増加しつつありますが、特に、アジア・アフリカ地域などの開発途上国では感染症の克服が徐々に進み、その代償としてがんの罹患数は激増しており、最近では WHO もがんを含む Non-communicable Diseases を国際的な健康問題として重要課題として取り組みつつあります。一方では、日本を含む開発国におけるがん医療の進展によりがんの治癒率は著しく向上してきましたが、未だに早期発見の困難ながんや治療抵抗性を示す治癒困難ながんも多く、効果的ながん診断・治療の新技術開発を目指す基礎的・臨床応用的研究が重要になってきました。さらに、がんを克服していくための総合的対策を策定していくためには、がんの疫学・予防研究の果たす役割は大きいです。

がんの疫学研究のターニングポイント

今世紀になってゲノム研究の開発技術は加速的に進み、疫学研究においてもその応用が可能になり、ゲノム疫学研究はますます進展してきました。そして、がんの要因探索のための分析疫学研究は、生活習慣など環境要因のみならず遺伝的背景による個々人の特性を考慮した要因探索やリスク評価を可能にしてきました。一方、ゲノム疫学研究においては世界の研究施設が協力体制を作り、国際コンソーシアムによる大規模な共同研究が進展しつつあります。さらにゲノム疫学研究により世界の民族間におけるリスク要因の共有性や特異性も明らかになりつつあります。また、地球規模でがん流行の実態を把握し、予防的介入によるがん罹患率・死亡率の低減を評価するためには地域がん登録などがん統計の整備は不可欠です。私は本シンポジウムを企画するに当たり、疫学研究が方法論的に大きな転換期を迎えつつあること、つまり、ゲノム情報のみならずオミックス情報を取り入れていくためには他領域の研究者との協調が必要なこと、疫学的エビデンスの確からしさを担保するためには国内外のコンソーシアムの組織化による大規模研究の展開が不可欠であること、一方では、特異的な疾患一症例を鋭く観察、分析していく洞察力も必要であることなど、多くのことを学び考えました。

おわりに

本シンポジウムでは国際的に第一線で活躍している疫学・予防研究者が一堂に集まり、わが国の疫学研究者と情報、意見交換をすることができました。本シンポジウムの討論者の数は一日目 150 名、二日目 164 名、三日目 148 名で、三日間の討論者数は比較的バランスが取れていました。また、将来の日本やアジア地域における疫学研究の展望について疫学研究以外の分野の多くの研究者とも活発な意見交換をできました。また、わが国の若手の疫学研究者が世界のがん疫学・予防研究の最新情報に接し、今後のわが国における国際的疫学共同研究の推進に貢献することを期待しています。

【シンポジウム・会議報告】

Asia Cohort Consortium Meeting を開催して思うこと

東京大学大学院医学系研究科
健康と人間の安全保障（AXA）寄附講座
井上真奈美

2013 年 11 月 11-12 日に東京大学内においてアジア・コホート・コンソーシアム Asia Cohort Consortium: ACC ミーティングが開催されました。実は、ACC ミーティングを東京で開催するのはこれで 2 度目になります。（1 度目は、2009 年 12 月、国立がんセンターに於いて）前回、今回と 2 度の東京開催において、世話人をさせていただきましたが、今回の開催は、前回とはひと味違いました。というのも、いわゆる研究の調整やデータセンターを担当するコーディネーティング・センターが、2004 年の ACC 発足以来からのシアトル（フレッドハッチンソンがんセンター）から東京（東京大学・国立がん研究センター共同）に移設されることに決まった直後の会議開催だったからです。現在 ACC のメンバーはアジア圏に存在する 20 以上の既存及び新設の大規模コホート研究に何らかの形で携わっている研究者で、日本はもとより、韓国、中国、台湾、バングラデシュ、インド、シンガポール、マレーシア、イラン、タイ等のアジア諸国、そして欧米の疫学研究者が参画しています。

そもそも、ACC とは、環境や遺伝的曝露と疾病との関連からその病因を探るためのいわゆるパートナーシップで、新しいコホート研究の構築のためのプロトコールや情報の共有、加えて既存コホートのプール解析が現在の主な活動内容となっています。2004 年に発足しましたが、既に 10 年に近い年月をかけて模索を続けながら、ゆっくりと各国関係

者が自身の立ち位置を確認し、関係を築いてきたところと言えます。

実は、ACC への参加は、現在参加しているコホート関係者にとって、当初すんなりと受け入れられるわけではありませんでした。特に既存コホートのプール解析においては、いろいろなハードルに遭遇しました。まず、運営資金を獲得した米国の研究機関にデータセンターがあることが第一のハードルとなりました。アジアの国を代表する大規模コホート達が、まだ継続している研究データセットを、何ら関係のない米国の研究機関に送った場合、無断で研究を進めてしまわれないかという心配から、データの提供を拒否するコホートが複数出現しました。これについては、最近流行している同種のコホート・コンソーシアムにおける研究者間の取り決めと同じく、(当たり前なのですが)解析計画を提案の上、コンソーシアム内で承認された解析のみが実施されるという流れが何度か繰り返されるうちに、その不安は払拭されてきたように思います。このルールを破ることは、研究者倫理にもかかわる重大事にもなり、実際にはほとんどあり得ないといったところです。

これとは別に、意外な第二のハードルが出現しました。これは、米国研究者の常識が、必ずしもアジア研究者の常識でなかったことから発したハードルですが、研究費によって解析者の賃金にあたる資金を獲得し、解析者の所属する(データセンターのある)研究機関に資金を入れないと解析を開始できない、というものでした。米国では、このような疫学研究には、まずは NIH グラントの獲得が常識となっていますが、米国に在籍する研究者にとっては日常でも、所属も国籍も国外からの研究者による NIH グラント申請や獲得は簡単ではなく、また、自国の公的研究費が獲得できていても、外国の研究機関に雇用費用として配分するのは不可能なことがほとんどです。そのため、事実上、データを提供しているコホートからの参画者が研究テーマを提案しても、アジア研究者主導の解析が進められないという状態が膠着化し、アジアの研究者にとって実施体制に関する違和感が飽和していました。

そんな中、たまたまデータセンターを含むコーディネーティング・センターを移設する話が浮上し、東京がその任務を任されることになったのです。東京に決定した背景には、先に述べたハードルを払拭でき、コーディネーティング・センターを維持するスキルがあるだろうと期待されたのはもちろんですが、地理的にアジア内に位置するコーディネーティング・センター、というアジア諸国からの希望が強かったことに他なりません。

現在のアジアは、研究費をとった外国の研究者が別の国へデータを取りに行って解析をする、という以前の国際共同研究スタイルと異なり、各国の研究者が、同じ目線で、同じ権利を主張し、協力して研究する、という、パートナーシップ的関係を望む時代に変貌しています。これができない国あるいは研究者は、このパートナーシップからは取り残されていきます。ただ、今どきの日本人疫学研究者は、アジア諸国間の意見や要望を調整する、まさにコーディネーティング能力にたけており、それが海外の研究者の、日本人研究者への信頼にもつながっていると実感します。アジア諸国からの期待を裏切らないように、また欧米と渡り合えるアジアの下支えをするために、がんばらなければなりません。これからが正念場です。

【がん登録等の促進に関する法律シリーズ】

がん登録の法制化

国立がん研究センター　がん対策情報センター
がん統計研究部
西本　寛

第 3 次対がん総合戦略の最終年にあたる2013年は、わが国のがん登録にとって、大きな節目の年となりました。12 月 6 日臨時国会の閉会間際に「がん登録等の推進に関する法律」(平成 25 年法律第 111 号)が成立、13 日に公布された。1951 年、東北大学の瀬木三雄先生が始められた宮城県の地域がん登録から、62 年を経て、関係者が熱望していた法制化が実現したことになります。

本法の理念は、第 3 条に示されており、「がん対策の充実のためには、全国がん登録に加えて、がんの診療の状況をより詳細に把握することが必要(略)」、「全国がん登録及びがん診療情報の収集により得られた情報については、これらががん患者の罹患に基づく貴重な情報であることに鑑み、民間によるものを含めがんに係る調査研究のために十分に活用されるとともに、その成果ががん患者及びその家族をはじめとする国民に還元されなければならない」というものですが、これを実現するため、①全国がん登録の実施、②院内がん登録

等の推進、③登録データの活用、④個人情報の保護の4つを骨格とした体制を構築することが求められています。

全国がん登録は、病院と一部の診療所に登録義務を課すことで全数登録を図ろうとするもので、上記の病院等の医療機関は他県の住民を含む、自施設における初回の診断を行った症例（自施設初診例）を都道府県に登録し、都道府県はこれを審査・整理（名寄せ等の処理）して、厚生労働大臣に提供するという仕組みで、実施主体は国、実務については国立がん研究センターが実施することになります。国に提供されたデータは複数都道府県にまたがって登録された例等の名寄せ処理を行って、全国がん登録データベースに記録されます。さらに、市区町村に提出された死亡届に付属する死亡診断書/検案書が、本法の死亡者情報票（実際には人口動態調査票と兼用）として転記されて厚生労働大臣（実務的には国立がん研究センター）に提供されて、全国がん登録データベースとの照合と死亡情報の入力、また登録されていないがん症例（いわゆる Death Certificate Notification：DCN 症例）の見つけ出しに利用されます。この DCN 症例については都道府県を介して、死亡医療機関に照会され、登録情報が補完されて、全数性を高める仕組みとなっています。この全国がん登録データベースを、都道府県は自県施設登録分と自県住民分という2つのスコープいずれかに該当するものを参照することができるようにすることで、従来の地域がん登録の発展形としての全国がん登録として機能するように考えられています。

また、この死亡者情報票に基づく生存確認情報については、医療の質向上を目的として医療機関側からの照会があった場合、都道府県から情報を提供することができることとなっており、いわゆる予後情報が医療機関に還元される道筋もデータ活用の一環として明確になりました。

この全国がん登録データベースを元にした活用、なかでも個人情報保護とのバランスが問題となる顕名データの活用については、都道府県の参照できる部分についての活用は都道府県の、複数の都道府県にまたがるデータの活用については国の審議会等で審議の上、提供・活用ができるようになります。従来の統計法等の枠組みにとらわれない、活用が期待されるところではありますが、一方で、策定にあたっての国会議員間の議論の中でも、個人情報の漏洩についての強い懸念表明があり、情報セキュリティの確保と利活用時の審査の厳格性は、活用による利点のバランスの中で学識経験者などによる審査として検討されていくことになると思われます。

以上、本法の概要について述べましたが、死亡情報を含む全国がん登録データベースという大規模データベースをどう構築・運用するか、活用できるデータにするためにはどのような利用形態を想定・準備していくか、既存データとの関係性をどうしていくか、全国の病院等、都道府県での運用の支援をどうしていくか、等、未経験の課題も山積しています。

本法の施行は公布から 3 年以内と定められていることから、平成 28 年 1 月 1 日からとなる公算が高いですが、それまでの間に、実際の運用等を政令・省令で定めることとなっており、実務・運用を行う国立がん研究センターとしても、本法成立の精神が具現化するよう、ご意見を賜りながら、さまざまな働きかけを継続していきたいと考えています。患者さんも含んで、国民によって育てられる全国がん登録となるよう、皆様のご支援をお願いいたします。

【研究紹介】

がん教育のススメ

国立がん研究センター　がん対策情報センター
がん統計研究部
片野田耕太

突然ですがクイズです。

日本人の何人に1人が、一生のうちに「がん」になるでしょうか？

子どもたちはザワザワ、「10人？もっと多いんじゃない？」などとささやく声が聞こえてきます。答えは「2人に1人」。子どもたちは「えー、そんなに多いの？」と驚いた表情を見せます。これは、私が小学校で「がん」について授業をするときのおなじみの光景です。

小学校で「がん」について教える、と聞いて皆さんはどのように感じるでしょうか。「がんは大人の病気だから子どもに教える必要はない」と考える方もいらっしゃるでしょう。2012年に見直された国の「がん対策推進基本計画」では「がん教育」の項目が新たに加わり、いろんな自治体で子どもたちに「がん」について教える取り組みが始まっています。そこで、子どもにがんについて教えることの意味について少し考えてみたいと思います。

■がんは大人の病気？

国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」によると（http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html#prg4_1）、生まれてから20歳までにがんに罹患する確率は0.2%で、500人に1人しかいません。でも、50歳まででは男性2%、女性5%、70歳まででは男性 20%、女性 16%と増えていき、一生のうちでは男性 58%、女性 43%、つまり男女とも「2人に1人」となります。小学校の子どもたちの親は40歳代、50歳代、祖父母は70歳代、80歳代が多いですから、小学生でも家族や親族などががんになることは珍しくありません。また、がんの最大のリスク要因である喫煙は、早い子の場合小学生から体験してしまいます。つまり、家族や親族のがんと接したときの対処という意味でも、自身のがん予防という意味でも、小学校高学年はがんについて学ぶのに適した時期であると考えることができます。

■小学校の保健の教科書

現在、小学校で使われている保健の教科書をご覧になった方はいらっしゃるでしょうか。小学校では体育しかないのかと思いきや、保健の教科書もちゃんとあります。しかも、喫煙、飲酒・薬物乱用についてかなりの紙面を割いていて、たばこと肺がんの関係も写真でわかりやすく解説されています。実は、小学校学習指導要領では、5年生と6年生の保健で「病気の予防について理解できるようにする」が掲げられているのです。

■教材づくり

保健の教科書では生活習慣病については解説されていますが、「がん」という病気に特化した説明をしているわけではありません。そこで私たちは、小学校高学年向けの学習資料を作ることにしました（図1）。教材の理念は「がんについての正しい情報を生活者に伝えること」、伝えたいメッセージは次の3つです。

① 2人に1人が一生のうちにがんになる（統計）
② 多くのがんは生活習慣で予防できる（予防）
③ がんになっても、早く発見して、適切な治療をすることで普通の生活に戻れる（検診）

がんという病気につきまとうネガティブなイメージを取り払って、普通の病気としてみんなで向き合えるようにしたい、という思いを込めました。

図1. 小学校健康教育資料 「生活習慣病のひとつ がんのことをもっと知ろう」

※本教材をご希望の場合は、使用目的、希望部数、および宛先情報（郵便番号、住所、氏名、電話番号）をご記入の上、下記メールアドレス宛てにメールでご連絡ください。（部数によって送料をご負担いただく場合があります）

canedu@ml.res.ncc.go.jp

■いよいよ授業

教材が完成すると、いよいよ小学校で授業です。対象は6年生、「保健」の 45 分授業で、養護教諭の方が担当します。私も「築地博士」として登場して、15分程度がんのことを解説しました。小学生を前に授業をするのは初めてでしたが、やってみると子どもたちの目は輝き、「将来たばこを吸わないようにしたい（男子）」「お父さんやお母さんに検診を受けるように伝えたい（女子）」など、素直な反応に恐縮してしまいました。

■知識プラス経験

最初のうちは統計、予防、検診の3本柱で授業をしていましたが、病気のことを学ぶのに知識だけでいいのかという思いがあり、あるとき乳がんの経験者の方に一緒に教壇に立ってもらいました。すると、子どもたちの感想にすごく深みが出るようになりました。それまで疫学者の端くれとして、科学的根拠に基づかないことは教えちゃダメだという固定観念にとらわれていたのですが、知識と経験は互いに補い合う

べきものなのだと思い知った瞬間でした。その後、食育や「いのちの授業」と組み合わせたり、がん検診スタッフの寸劇を取り入れたりと、いろんな授業形態が生まれました（図2）。

図2. 小学校での授業風景

■生活者との接点

がん教育に携わって一番よかったことは、生活者と直接触れ合えることです。学校という生活の場に「がん」の話を持ち込むことによって、子どもたちだけでなく学校の先生や保護者など、これまでがんのことについて考える機会が少なかった人々が、病気や健康について考える時間を持ってくれました。私たち専門家が当たり前だと思っていることが、生活者の心には必ずしも響いていないこともわかりました。異なるバックグラウンドを持つ人に対しては、伝えたいことを一つ一つ丁寧に、相手の反応を確かめながら、粘り強く説明してゆく必要があります。このような異文化との対話を通して、自分がやっていることを客観的に見つめなおす機会にもなるのかなと感じています。みなさんも一度、ご自身の研究や活動内容を、子どもたちの前で話してみてはいかがでしょうか。

【研究紹介】

新しい発がん分子疫学研究の展望

京都大学工学研究科附属
流域圏総合環境質研究センター
松田知成

発がんの原因を特定し、予防に貢献するのが癌疫学の使命であるが、そのメカニズムに対する理解を与えたり、有用なバイオマーカーを提案するのが分子疫学の使命であろう。我々の研究室では、発がんの原因となるDNA 付加体をバイオマーカーとした分子疫学研究を展開している。最新の LC/MS/MS を用いれば、数μg の DNA サンプルから、一細胞あたり数個のDNA 付加体を検出することも可能である。一つの例とし、飲酒による発がんメカニズムに関する研究を行っている。アルコールは体内でアセトアルデヒドを経て酢酸に代謝されるが、アセトアルデヒドを酸化する酵素、ALDH2 には多型があり、日本を含む東アジア地域では約半数の人がこの酵素活性を欠損している。飲酒は食道がんのリスク因子であるが、同じ量の飲酒でもALDH2の欠損者はALDH2が正常な人たちよりも食道がんのリスクが大幅に高くなっていることが疫学研究により明らかになっている。ALDH2 ノックアウトマウスと正常マウスにアルコールを飲ませ、食道、胃、肝臓におけるアセトアルデヒドによる DNA 付加体の量を比較すると、ノックアウトマウスのほうが明らかに量が多かった。また、アルコール依存症患者の血液中の DNA を比較しても、ALDH2 が正常な患者より、ALDH2 が欠損している患者のほうで有意に高いレベルの DNA 付加体が検出されている。我々はさらに、アセトアルデヒドが引き起こす突然変異のパターンが実際の食道がんでみられるかどうか解析を進めており、飲酒による発がんメカニズムとして、中間代謝物のアセトアルデヒドによる DNA 損傷と突然変異の誘導が重要であるという証拠を積み上げている。

一方、アルコール以外にも多くの発がん要因があり、これらが何らかの DNA 損傷を与え、発がんに寄与している。このようにして生じる DNA 損傷は人体にどのようなものがどのくらい蓄積しているのであろうか？我々はこの答えを得るために、LC/MS/MS を用いた DNA 付加体の網羅的解析法、DNA アダクトーム法を開発した。DNA 付加体の測定は、まず、酵素でDNAをデオキシヌクレオシドに分解し、これをLC/MS/MSで測定するわけだが、デオキシヌクレオシ

ドは MS/MS 分析の際、必ずと言っていいほど塩基部分とデオキシリボース部分に開裂するというパターンを示す。このパターンを網羅的に検出できる設定で分析することにより、数多い DNA 付加体を一網打尽で解析することが可能になる。浜松医大の椙村教授らと共同で様々なヒト臓器中の DNA 付加体を解析したところ、脂質過酸化に由来する DNA 付加体が数多く検出された。なかでも、脂質過酸化により生じる 4-oxo-nonenal という有毒アルデヒドの DNA 付加体が、一細胞あたり数百個のレベルで存在していることが明らかとなった。ヒト臓器中には脂質過酸化由来の DNA 付加体以外にも、構造が未知の多数の DNA 付加体が存在しており、それらを同定してゆく事が今後の大きな課題である。

さて、今後の発がん分子疫学研究では、DNA 損傷や突然変異だけではなく、様々なバイオマーカーが使用されることになるだろう。この背景には各種分析技術の飛躍的な発達と、膨大なデータから意味のあるデータを抽出するデータマイニング手法の発展がある。LC/MS/MS を用いれば、DNA 損傷だけでなく、代謝産物の網羅的解析（メタボローム）やタンパク質の網羅的解析（プロテオーム）なども可能になる。メタボロームもプロテオームも現在の主流は高分解能質量分析器を用いたショットガン解析による定性的な解析であるが、今後はターゲットをある程度絞った MRM を用いた定量的解析が主流となると考えらえる。数を絞るといっても、一度に数百の代謝産物やタンパク質の定量値が得られる。さらに、次世代 DNA シーケンサーの普及により、中規模の遺伝子発現解析を非常に低コストで行うことができる。例えば、イルミナ社の Miseq という次世代 DNA シーケンサーを使えば一回のラン（15 万円程度）で 100 種類の遺伝子発現を、数百サンプル同時定量することも可能である。また、次世代 DNA シーケンサーを用いてバクテリア群衆解析、免疫細胞の抗体のバリエーション解析なども低コストで行うことができる。最新鋭の LC/MS/MS や次世代 DNA シーケンサーを用いた解析では微量サンプルで解析が可能なので、貴重な検体を最大限有効活用することができる。我々の研究室ではこれら分析技術を順次立ち上げている。よい試料セットがあれば、主要な代謝産物、タンパク質、mRNA、バクテリア群衆、抗体バリエーションについてすべて測定し、がんの早期診断や予後の予測を行うことが可能になるだろう。これはパターン認識問題として取り扱うことができるので、最新のパターン認識アルゴリズム（サポートベクターマシンなど）を用いることによりかなり使えるものができるのではないかと期待している。

【論文紹介】

コーヒー・緑茶摂取と頭頸部がん・食道がんの関連について

Oze I, Matsuo K, Kawakita D, et., al. Coffee and green tea consumption is associated with upper aerodigestive tract cancer in Japan. Int J Cancer. 2013 [Epub ahead of print]

愛知県がんセンター研究所　疫学・予防部
尾瀬　功

コーヒーおよび緑茶は日本において最も広く摂取されている飲料です。コーヒーや緑茶にはクロロゲン酸やカテキンを始めとした抗酸化物質が豊富に含まれているため、摂取することによる抗がん作用が期待されています。しかし一方で、コーヒーや緑茶は高温で飲まれることが多い飲料です。World Cancer Research Fund と American Institute for Cancer Research の発行する「Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective」によると、限定的エビデンスではありますが、熱い飲食物摂取は食道がんの危険因子とされています。これは熱い飲食物の摂取により、口腔や食道粘膜が繰り返し熱による傷害を受けるためと考えられています。

これまでの疫学研究でもコーヒー・緑茶摂取と頭頸部がん・食道がんの関連は一定していないため、それを明らかにするべく症例対照研究を行いました。

2001 年から 2005 年の愛知県がんセンター中央病院の外来初診患者のうち、頭頸部がんまたは食道がんと診断された 961 名(頭頸部がん 527 名、食道がん 434 名)と、性・年齢を一致させた非がん対照者 2883 名を対象としました。コーヒー・緑茶摂取頻度は自記式質問票で収集し、1 日 1 杯未満、1 杯、2 杯、3 杯以上に分類しました。その他、飲酒、喫煙、野菜・果物摂取、BMI、職業、米飯摂取を共変量としてロジスティック回帰モデルを使用して解析を行いました。

頭頸部がん・食道がん罹患のオッズ比(OR)はコーヒー摂取 1 日 1 杯未満と比較して 3 杯以上では 0.73 (95%信頼区間 0.55-0.96)と有意に低い一方、緑茶摂取 1 日 1 杯未満と比較して 3 杯以上では OR 1.39 (1.13-1.70)と有意な上昇

が見られました。この関連を部位別に見ると、頭頸部がんではコーヒーの負の関連、緑茶の正の関連ともにより強くでましたが、食道がんでは有意な関連は見られませんでした。

次に頭頸部がん・食道がんの最大の危険因子である喫煙と飲酒で層別したところ、コーヒー摂取と頭頸部がん・食道がんの負の関連は非喫煙者と飲酒者でのみみられ、緑茶摂取と頭頸部がん・食道がんの正の関連は非喫煙者と非飲酒者でのみ見られました。

更に、他の共変量でも層別解析を行いましたが、交互作用は示さず、一貫してコーヒーは負の関連、緑茶は正の関連を示しました。

これまでの疫学研究でコーヒーと頭頸部がん・食道がんの負の関連を示さなかったものは比較的小規模であったり喫煙や飲酒との交絡の除去が不十分なものが主でした。近年のプール解析(Galeone C et al. CEBP 2010)では、本研究と同じくコーヒーと頭頸部がんの負の関連が報告されています。

一方で、緑茶に含まれる成分の抗がん作用が動物実験では示されていますが、本研究では緑茶は頭頸部がん・食道がんと正の関連を示しました。これは主に熱いお茶を飲むことによる口腔・食道粘膜の物理的傷害によるものと考えられます。特に本研究の行われた2000年代前半以前は今と異なり、冷たい緑茶飲料はまだ一般的ではありませんでした。対照的にアイスコーヒーは古くから特に夏期にはよく飲まれており、今回の緑茶とコーヒーの違いに繋がったと思われます。

本研究の限界は、普段飲むコーヒーや緑茶の温度の情報が無いことです。しかし、熱い、温いという主観的温度と客観的温度は人により異なることや、同じ温度の湯を飲んでも食道内での温度は個人差が大きいことなど、温度の評価は困難が伴います。

今回の我々の研究結果より、コーヒー摂取による頭頸部がん・食道がん予防の可能性と、熱い飲食物を避けることの頭頸部がん・食道がん予防における有用性を示唆すると考えられます。

図1　コーヒー・緑茶摂取と頭頸部がん・食道がん罹患の関連

【論文紹介】

ヒ素摂取と全がん罹患の関連

Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, et., al. Dietary arsenic intake and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) Prospective Study. Cancer Causes Control. 2013;24(7):1403-15.

国立がん研究センターがん予防・検診研究センター
予防研究グループ
澤田典絵

国際がん研究機関（IARC）では、ある特定地域のヒ素汚染飲料水や職業曝露の疫学研究に基づき、ヒ素および無機ヒ素化合物はグループ1と分類しています。ヒ素は、日本人が比較的多く摂取する魚介類や海藻に含まれています。食品に含まれているヒ素は一般的にはほとんど無害であると考えられている有機ヒ素ですが、arsenosugar などは、体内でメチル化されて毒性のある物質に代謝されることが報告されています。また、ひじきなどには、ある程度の無機ヒ素が含まれており、日常的な食事からのヒ素摂取とがんとの関連についての研究が求められていました。

今回の研究では、アンケート調査の 138 食品項目と、これまでに出版されたヒ素平均値が記載されている報告書および論文に共通の項目である 75 食品（12 食品群）を、ヒ素含有食品として選定し、総ヒ素摂取量は、75 食品に含まれるそれぞれの総ヒ素量に、アンケートから計算された各食品の摂取量をかけて推計し 4 分位にわけ、最少摂取群を基準としたがんのリスクを比較しました。無機ヒ素摂取量は、算出された総ヒ素摂取量に、食品安全委員会の報告で用いられている無機ヒ素の割合である、米類 86%、ひじき 73%、ひじき以外の海藻類 10%、魚介類 5%、それ以外の食品群の無機ヒ素割合は不明のため、100%無機ヒ素であると仮定して算出しました。アンケートから算出された摂取量と、食事記録から算出された摂取量で妥当性をみたところ、総ヒ素、無機ヒ素の順に、男性で 0.30、0.33、女性で 0.15、0.19 でした。

今回の研究では、男性 42029 人、女性 48349 人が本研究の対象になり、約 11 年の追跡期間中に、男性 4323 人、女性 2679 人が何らかのがんに罹患しました。Cox 比例ハザードモデルを用いて、年齢、居住地域、喫煙・飲酒状況、BMI、余暇の運動頻度を調整したハザード比（HR）と 95%信頼区間（CI）を算出しました。

その結果、総ヒ素摂取量と全がんリスクとの関連は見られませんでした（最低位群 vs 最高位群 HR（95%CI）男性：1.03(0.94-1.13) 女性：0.98(0.87-1.10)）。部位別では、男性の肺がんでややリスクの上昇がみられました。同様に、無機ヒ素摂取量と全がんリスクとの関連はみられませんでしたが、男性の肺がんで正の関連が認められました（最低位群 vs 最高位群 HR=1.28 (1.00-1.62), Ptrend=0.05）。

喫煙状況別に解析を行ったところ、男性では喫煙者で総ヒ素・無機ヒ素ともに肺がんリスクの上昇（無機ヒ素 HR=1.37(1.06-1.77),Ptrend=0.03）、非喫煙者では肺がんリスクの低下がみられ、喫煙状況により異なる関連が認められました。(Pinteraction<0.01)（図）女性では非喫煙者で無機ヒ素摂取量と肺がんに正の関連がみられました。

図 喫煙者別 ヒ素摂取量と肺がん罹患との関連（男性）

過去の研究でも、職業性ヒ素吸入曝露と肺がんとの正の関連は、喫煙男性で顕著に認められています。ヒ素と喫煙の混合曝露により、肺では、ヒ素の代謝に関係するグルタチオンが消失することが報告され、ヒ素の代謝低下が予想されます。加えて、ヒ素と喫煙の混合暴露によるDNA酸化が報告されており、喫煙者は、非喫煙者と比較して、肺でのヒ素の毒性を受けやすいと考えられます。一方、ヒ素を多く含む海藻類は、ミネラルや食物繊維を豊富に含みます。非喫煙男性の肺がんで負の関連がみられたのは、海藻類の抗酸化作用などによるものかもしれません。

女性では非喫煙女性で無機ヒ素と肺がんに正の関連がみられました。ヒ素に曝露されたメスラットの肺腺がん組織にはエストロゲンレセプターが多く発現していたことが報告されています。女性の肺がんは腺がんが多く、また、女性の肺がんが女性ホルモンと関連する報告があることを考慮すると、無機ヒ素と肺がんの正の関連は、女性ホルモンを介している影響なのかもしれません。しかし、非喫煙女性でヒ素と肺がんの関連を示した先行研究はなく、女性におけるヒ素摂取量の妥当性が低かったこともあり、この結果が偶然得られた可能性も考えられます。

今回の研究は、食事からのヒ素摂取と肺がんとの関連について初めて報告された1つのエビデンスなので、ヒ素の多い食品の摂取制限など、個人や社会としてのリスク管理のためには、今後、ほかの集団による検証などの研究によるエビデンスの蓄積を経て、総合的なリスク評価をすることが必要です。

肺がんは、喫煙との関連が強く、今回の研究においても男性では喫煙者においてのみヒ素との関連が示されているので、肺がんを予防するためには、まずは禁煙対策をすることが求められます。

事務局からのお願い

＊ 所属・連絡先等の変更届け

年度の切り替わりのタイミングでご所属を変わられる先生もいらっしゃるかと思います。ご所属、連絡先（住所・TEL・FAX・E-mail）などに変更がありましたら、速やかに事務局へのご連絡をお願いいたします。News Letter、郵便物、その他のお知らせが円滑にいきますようご協力のほどよろしくお願いいたします。

編集後記

この冬は関東甲信越で記録的な大雪もありましたが、近ごろはなんとなく春めいてきました。春の訪れとともに本ニュースレターを会員の皆様にお届けします。

本号では、今年の総会長の溝上先生から充実した内容のプログラムとともに魅力的な企画の皇居外周ジョギング・ウォーキングをご紹介いただきました。田島先生からは昨年11月に開催された高松宮妃癌基金国際シンポジウムの様子をレポートいただき、井上先生からは事務局が今後東京に移ることが決定したAsia Cohort Consortium (ACC)の会議についてこれまでの経緯から今後の展開についてご紹介いただきました。「これからが正念場です」という締めの言葉に身の引き締まる思いがしました。また、本号から新シリーズ「がん登録等の促進に関する法律」を立ち上げ、全国がん登録の実務・運用を担う西本先生から第一回目としてがん登録法について概説いただきました。今後は、がん登録法について様々な角度からの情報をお届けする予定でいます。さらに、片野田先生からは「がん教育」の実際について、松田先生からは今後の発がん分子疫学研究の展望について興味深いご報告いただき、尾瀬先生、澤田先生からは論文のご紹介をいただきました。特にがん教育は、平成24年にがん対策推進基本計画見直しの時点で新たに盛り込まれた分野であり、これから注目される活動であると思います。

最後になりましたが、私（伊藤）は、News Letter No.104 から No.109 までの編集委員を務めさせていただきましたが、本号をもって担当任期が完了いたします。会員の皆様にご満足いただける内容をお届けできたか分かりませんが、無事に計6号のNews Letterを発行することができたのも、快く執筆をお引き受けくださった先生方と事務局スタッフのおかげと、心より感謝申し上げます。本 News Letter のさらなる発展を祈念して、岩崎先生と新編集委員へバトンを渡したいと思います。

（岩崎　基、伊藤秀美）