

事務局:

愛知県がんセンター研究所内 / 名古屋市千種区鹿子殿 1-1 Tel 052(762)6111 Fax 052(763)5233

## Contents

### 【学会・会議関連】

第41回日本がん疫学・分子疫学研究会総会を迎えるにあたって 本荘哲-1

第76回日本癌学会との共催シンポジウムを終えて 梶村春彦-2

### 【最近のトピックス】

全国がん登録 松田智大-3

日本における HPV ワクチンの有効性評価～OCEANSTUDY 中間解析～ 八木麻未-4

「がん哲学外来」の紹介～がんも単なる個性である社会構築を目指して～ 樋野興夫-6

米国 NCI(国立がん研究所)を訪問して 歌田真依-7

### 【研究紹介】

がんの化学予防「アスピリンの大腸がん予防効果に影響を与える効果修飾因子-遺伝子型について-」 牟礼佳苗-9

コホート研究から分かった生活習慣と血液腫瘍の関連 鶴飼知嵩-10

### 【事務局からのお願い】

所属・連絡先などの変更届け 11

【編集後記】 11

### 【学会・会議関連】

## 第41回日本がん疫学・分子疫学研究会総会を迎えるにあたって

国立病院機構福岡病院小児科  
本荘 哲



本研究会の第41回学術総会は、第25回日本がん予防学会総会(会長 香川大学医学部 腫瘍病理学 今井田克己先生)との合同開催 - がん予防学術大会 2018 高松 - として、2018年6月27日(水)

～28日(木)に、香川県高松市の高松シンボル

タワー(サンポートホール高松)にて開催予定です。テーマは、「がん予防・疫学研究の貢献」とさせていただきます。両研究会・学会合同のメインシンポジウムは、学術大会の題名と同じタイトル、「がん予防・疫学研究の貢献」として、疫学的知見を、がん予防としてどのように展開してゆくのかという観点から、主に臓器系統別に各演者の先生にお話ししていただく予定です。

一方、本研究会が主体のシンポジウムでは、がん疫学研究の未解決分野(仮題)として、これまであまり取り上げられてこなかった社会経済因子とがんとの関係や、疫学的知見も蓄積し、とるべき対策も明白でありながらなかなか進まない喫煙対策などについて、各演者の先生にお話ししていただく予定です。一般演題も、口演とポスターの両様式を予定しております。2月13日に演題募集を開始いたしましたので、一人でも多くの先生方のご発表、ご参加をお待ち申し上げます。最後になりますが、小児科臨床医である私に研究会のお世話をさせていただく機会をいただいたことに改めて感謝申し上げます。また、学術大会の事務局をほぼ全面的に受け持っていただいている香川大学医学部 腫瘍病理学今井田克己先生、横平政直先生に深謝申し上げます。それでは、明るい太陽と海の高松でお待ち申し上げます。



瀬戸大橋

## 【学会・会議関連】

### 第76回日本癌学会との共催シンポジウム を終えて

浜松医科大学腫瘍病理学講座

相村 春彦

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

岩崎基



先日、横浜で行われた第76回日本癌学会学術総会の中日二日目の午後というもともよい時間をあていただき、日本がん疫学・分子疫学研究会が共催したシンポジウム「分子疫学的手法を用いたがんの原因究明

から予防研究への展開」が開催されました。中釜会長や牛島プログラム委員長の助言もあり、タイトルはこうに原因から予防へと非常に ambitious なものとなりました。プログラムを構成する過程で、環境要因と腫瘍に於けるゲノム変化の関連(いわゆるゲノムシグネチャーの問題)、また環境中の発癌物質による動物発癌モデルといった領域などと関連シンポジウムの時間、演者、座長などの重なりなどを考慮しながら決定に至りました。最初はこちらのシンポジウムにお願いしたけれども別のシンポジウムにまわった演者あるいはその逆などがおこりました。時間的に両方聞けるようなプログラムになりよかったです。

さて、例によって疫学部門と分子疫学部門を代表する研究者に最近の話題を話していただいたのと、今まで分子疫学研究会に参加していなかった方で、遺伝子多型と腫瘍の phenotype との関連を研究されている方や、内視鏡医で牛島先生とメチル化の研究をされている方、GWAS をされている方などを招聘しました。演者の何人かの方には、がん疫学・分子疫学研究会にも参加していただくようお願いいたしました。実験系の方にくらべて、疫学分野の方は比較的小となしく、座長をしながらも、十分な議論をできるように、多少時間が遅れてもどうにでもなるとおっしゃっていました。途中で、高山先生、杉村隆先生など、普段このテーマのシンポジウムではお見受けしない方々がちらほら目に入るようになり、やはり良い時間に割り当てられると盛会とおっしゃっていましたが、さ

すがに次座長席に宮園先生が現れたとき、次の Cancer Science の歴史を語る特別シンポジウムがあることに思い至りました。最後の松尾先生の時間が足りなく、あふれんばかりの内容に議論の時間がとれず申し訳ありませんでした。またの機会に十二分にお話をいただきたいと思います。

小さい会ではありますが、context から、この分野の仕事をしている方はたくさんおられ、今後ともこのような議論の接点を形作るような働きかけ、あるいは機会を持ちたいと思います。1年おきをメドにやっておりますので、来年2019年(京都)の学会のプログラム委員会が立ち上がった頃に忘れずにまた思いおこしていただけると幸いです。



## 【最近のトピックス】

### 全国がん登録

国立がん研究センター がん対策情報センター  
がん登録センター  
松田 智大



### はじめに

平成28年1月1日から、がん登録の推進等に関する法律(平成二十五年十二月十三日法律第百十一号)が施行され、全国がん登録制度が実施されている。この制度下では、病院と指定診療所は、がんの診断、治療を行った際に、都道府県知事に届出をすることが義務づけられ、ま

た、人口動態調査死亡票と同内容の死亡者情報票の情報も集約されるために、我が国のがんの罹患・死亡及び診療が一元的に把握されている。

「登録」は、明示された集団における特定の疾病あるいはその他の健康状態の全症例に関するデータファイル（人口ベース、population base）を意味し、それゆえに、全国がん登録は、唯一、罹患率を算出することができるデータベースであり、予後（治癒、有病）情報も得られる。

### 全がん登録の仕組み

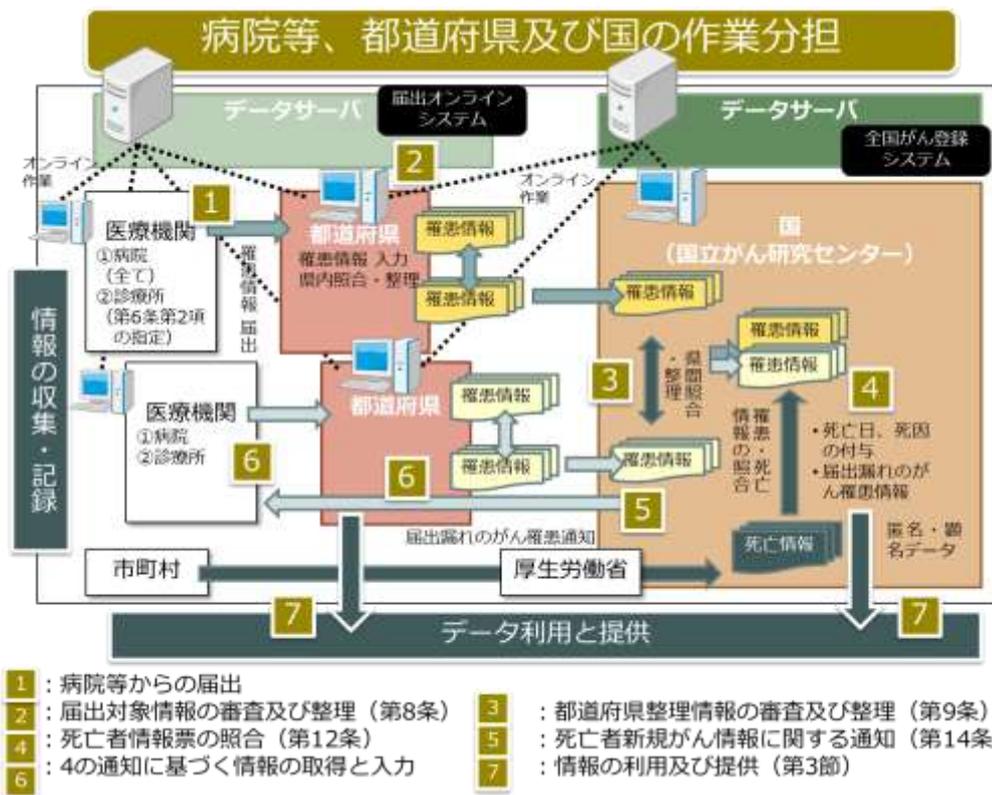
全国がん登録システムのサーバは国立がん研究センターに設置され、都道府県のシンクライアント端末が接続されている（図1）。都道府県は医療機関から、オンラインで届出を受け付け、情報を整理した後に、県内での票同士の照合、情報の集約作業を完了する（法8条）。国立がん研究センターにおいては、県間での個人照合、厚生労働省より提供される死亡情報との照合と情報集約を経て（法9条）、都道府県に対して届出漏れの通知をする（法14条）。都道府県は、この通知に基づいて医療機関に対して廻り調査を実施して、国立がん研究センターは、最終的に全国情報を仕上げる。罹患統計の公表時期は診断年から2年内、すなわち、2016年診

断症例を2018年末に公表することを目標としている。

### 全国がん登録情報の利用

正確ながん罹患情報の算出は、欧米の先進諸国では、既に当然のものとなっており、情報は、「いかに集計するか」から、「いかに解析・活用するか」の時代に入っている。全国がん登録情報の利用は、全国罹患数・率の報告や国のがん対策が想定されている「厚生労働大臣による利用等（法17条）」、都道府県がん対策への利用が想定される「都道府県知事による利用等（法18条）」、がん検診の精度管理を念頭に置いた、「市町村等への提供（法19条）」、研究者等の利用を想定した「その他の提供（法21条）」、全てにおいて、個人情報保護の有識者を含む第三者で構成される審議会によって申請が審査、承認される。民間を含む研究者等の利用者は、匿名化情報であれば、①がん医療の質の向上に資する調査研究目的で、②情報の適切な管理措置が講じられていると審議会で判断されれば、情報の提供がなされる。2県以上にまたがる情報が必要な場合には、厚生労働大臣に、全国がん登録情報の利用を申請し、1県のみであれば都道府県知事に都道府県がん情報の利用を申請することになる。更に新設された仕組みに、

図1)



情報利用における手数料の徴収がある（法 41 条）。

利用するがん登録情報は、顕名情報と匿名化情報の 2 通りが考えられる。顕名情報の利用に基づいたリンケージが、一定の条件下で可能となる。前述の 2 要件に加えて、③利用者ががん医療の質の向上に資する調査研究の実績があり、④生存する調査対象者においてはリンケージに関する同意を取得していなければならない（法 21 条 3 項 4 号及び 8 項 4 号）。ただし、既実施の研究では、同意の再取得が不要とされる場合がある（法附則 2 条の経過措置）。主要な利用方法の一つは、日本でも定着している、コホートと照合し、がん罹患をアウトカムとして罹患リスクを調べる研究であろう。日本疫学会によれば、我が国で実施中の大規模コホート研究は、10 程度存在し、これらとのリンケージが期待される。

### おわりに

がん登録推進法が、信頼できるがん統計を整備することとどまらず、我が国の医療情報の真の IT 化、疾病登録の推進や、ビッグデータの解析、死因選定の標準化等、国の発展に貢献することが期待されている。

#### 【最近のトピックス】

### 日本における HPV ワクチンの有効性評価 ～OCEANSTUDY 中間解析～ 大阪大学大学院 医学系研究科 産科学婦人科学教室 八木麻未 上田豊



日本において、子宮頸がんの発症率は増加しており、特に 20 歳代・30 歳代では急増している。子宮頸がんの原因となる HPV は性交渉のある女性の 80%以上が感染するが、HPV ワクチンはハイリスク型

である HPV-16・18 型をほぼ 100%予防し、子宮頸がんの 60～70%を予防できるとされている<sup>1)</sup>。2013 年度より定期接種として組み込まれたが、副反応とされる多様な症状について繰り返し報道があり、同年 6 月に厚生労働省は積極的な接種勧奨の差し控えを発表し現在も継続されている<sup>2)</sup>。

本邦における HPV ワクチンの有効性評価については、宮城県と秋田県で 20～24 歳女性の子宮頸がん検診データにおける細胞診異常率の減少が示され<sup>3)・4)</sup>、MINT Study で 20～24 歳における HPV-16・18 型感染率の有意な低下が報告されている<sup>5)</sup>。また、日本医療研究開発機構の研究班（榎本班）は NIIGATA STUDY の中間解において、20～22 歳における HPV-16・18 型の感染は非接種者に比して接種者で有意に低率であったと報告している<sup>6)</sup>。

我々は前述の榎本班において、2011 年度より HPV ワクチンの中長期的予防効果を検証する OCEAN STUDY を実施している。研究概要は図に示す通りである。12 歳～18 歳の HPV ワクチン接種者を登録し、20 歳・25 歳時に子宮頸部細胞診と HPV 検査を行う。細胞診異常者には、コルポスコープ下の生検を実施する。HPV ワクチンを接種していない 20 歳・25 歳の子宮がん検診受診者にも同様の検査を行う。この 2 群を比較することで、ワクチンの中長期的効果を検証する。接種群の症例登録は、厚労省の積極的勧奨一時中止の影響を受けたため、目標症例数 10000 症例に到達せず 2814 症例で 2015 年 3 月末に終了した。2016 年度から、当研究に登録をしていない「過去の接種者」を 20 歳の子宮頸がん検診受診時に診療録等で接種歴の確認をした上でワクチン接種群に編入することとし、2017 年 3 月末までに 93 症例の編入を行った。

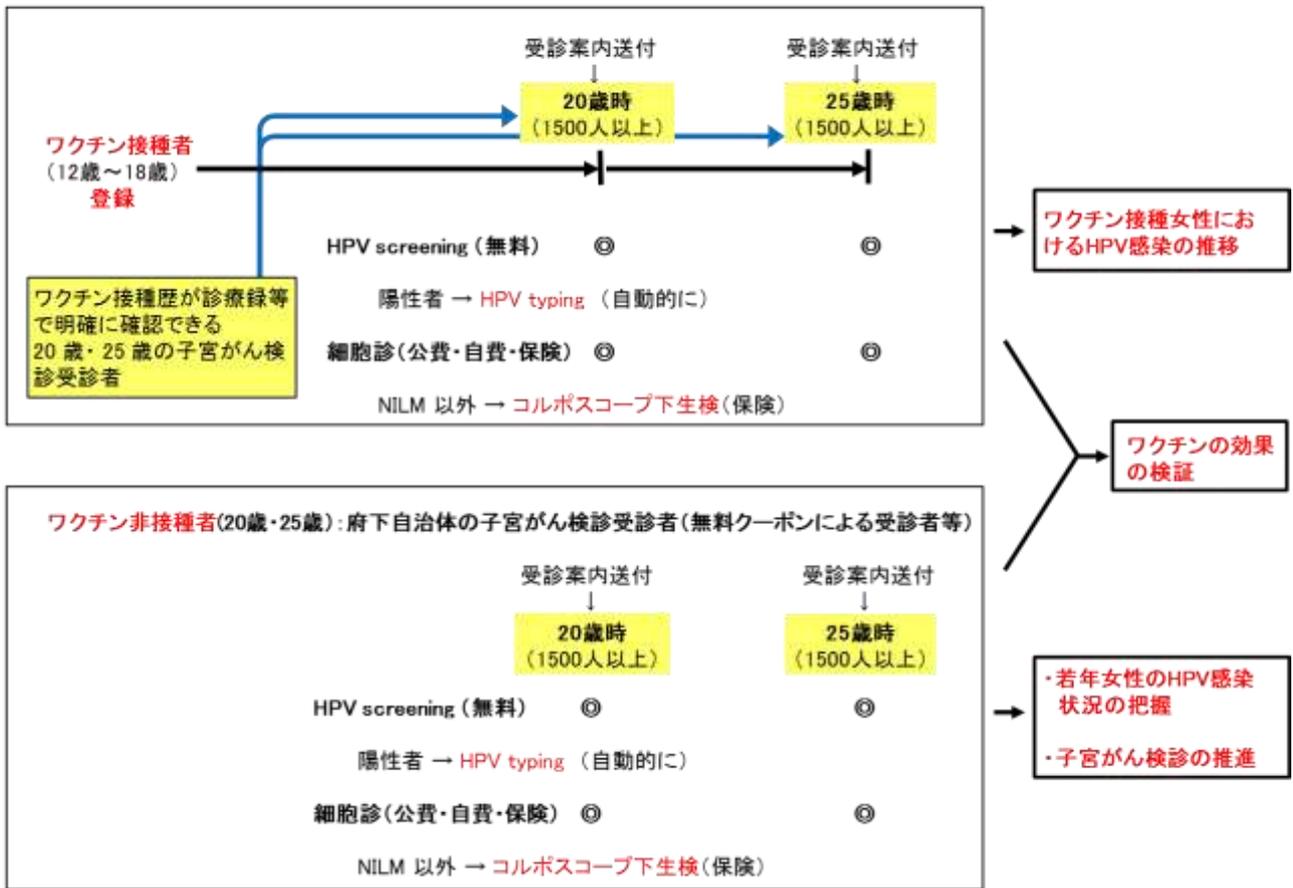
中間解析は 2017 年 3 月末に行うと研究計画で定めており、当該年度はまだ対象者が 25 歳に達していないため、20 歳のこれまでの接種者

表 1) ワクチンの効果の評価 (中間解析)

	HPV 感染		細胞診異常	組織診 CIN 2 以上
	悪性型	HPV-16・18 型感染		
非接種者	19.7% (173 / 877)	4.9% (43 / 877)	3.8% (33 / 877)	0.5% (4 / 877)
接種者	12.9% (22 / 170)	0% (0 / 170)	3.5% (6 / 170)	0.0% (0 / 170)
p 値	0.04	0.001	1	1

Fisher's exact test

図1) OCEAN STUDY研究概要



における HPV 感染、細胞診異常および CIN の頻度を、非接種の子宮頸がん検診受診者と比較し解析を行った。

ワクチンの効果の評価は表に示す通りである。HPV-16・18 型の感染率は非接種者に比し接種者では有意に低値であり (p=0.001, Fisher's exact test)、悪性型 HPV 感染率も同様であった (p=0.04)。ASC-US 以上の細胞診異常は、非接種者では 3.8%(33/877)、接種者では 3.5%(6/170) と有意差は認められなかったが (p=1)、これは細胞診異常の発生がまだ少数であることが原因と考えられ、今後症例数の蓄積を図った上での解析が必要と考える。組織診異常の発生頻度では、CIN2 以上が非接種者は 0.5%(4/877) であったのに対し接種者では 0.0%(0/170) であった。症例数が少ないため、有意差はついていないが、接種者において CIN2 以上が 1 例も認められなかった点は注目すべきであると思われる。こちらも症例数を蓄積した上での解析が必要と考える。

今後は、接種時登録者の 20 歳の検診受診および過去の接種者の 20 歳検診受診時登録を進めていく予定である。また、25 歳の検診も開始

となるため、ワクチン非接種者と接種者の HPV 感染・細胞診・組織診のデータ集積を行いワクチンの中長期的効果の評価を解析しつつ、ワクチン接種者の HPV 感染の経時的変化の解析も行っていく。

#### 文献

- 1) Onuki M, et al. Cancer Sci. 100:1312-1316, 2010.
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/> (厚生労働省)
- 3) Ozawa N et al. Tohoku J Exp Med. 240:147-151, 2016.
- 4) Tanaka H et al. J Obstet Gynaecol Res. 43:1597-1601, 2017.
- 5) Matsumoto K et al. Int J Cancer. 141:1704-1706, 2017.
- 6) 日本医療研究開発機構研究費 革新的がん医療実用化研究事業「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のための大規模疫学研究」平成 27~28 年度委託研究成果報告書 (研究開発代表者:榎本隆之、平成 29 年 5 月)

## 【最近のトピックス】

### 「がん哲学外来」の紹介～がんも単なる個性で ある社会構築を目指して～

順天堂大学医学部病理・腫瘍学

順天堂大学国際教養学部

樋野興夫



#### はじめに

「病理学」とは、病気の根幹を追求しようとする

「the study of the diseased tissues」を機軸とする。病理学は顕微鏡を覗きながら、大局観を持つことが求められる分野でもある。

『がん哲学外来』は、生きることの根源的な意味を考えようとする患者と、癌細胞の発生と成長に哲学的な意味を見出そうとする「陣営の外」に出る病理学者の出会いの場でもある。例えば筆者の人生は、小さな村での少年時代の原風景、浪人生活での人生の出会い、学生時代の読書遍歴（内村鑑三・新渡戸稲造・南原繁・矢内原忠雄）、癌研での「病理学（吉田富三・菅野晴夫）との出会い」、アメリカでの恩師『遺伝性がんの父：Knudson』（1922 -2016）の「学者の風貌」との出会いが、根幹にある。

#### 『がん哲学外来』への道のり

医師になり、すぐ、癌研究会癌研究所の病理部に入った。そこで、また大きな出会いに遭遇したのであった。病理学者であり、当時の癌研究所所長であった菅野晴夫先生は、南原繁が東大総長時代の東大医学部の学生であり、菅野晴夫先生から、南原繁の風貌、人となりを直接うかがうことが出来た。南原繁には、ますます深入りし、さらに、菅野晴夫先生の恩師である日本国の誇る病理学者：吉田富三との出会いに繋がった。吉田富三は日本国を代表する癌病理学者であり、菅野晴夫先生の下で、2003年、吉田富三生誕100周年記念事業を行う機会が与えられた。吉田富三への関心が高まり、深く学んでいくことになった。「癌学に哲学的な考え方を取り入れていく領域がある」との立場に立ち『がん哲学』を提唱した。『がん哲学＝生物学の法則＋人間学の法則』である。さらに、『陣営の外＝がん哲学外来』へと展開した。『がん哲学

外来』は、生きることの根源的な意味を考えようとする患者と、がん細胞の発生と成長に哲学的な意味を見出そうとする病理学者の出会いの場でもある。『がん哲学外来』で語るのは、これまで学んできた先達の言葉である。まさに「言葉の処方箋」である。

#### 「がん哲学外来」の心得

「がん哲学外来」では、『“がん”も単なる個性～患者さんに寄り添い、対話を～』を実践し、「相手を思いやる心」、「患者に対する慈愛の心」の姿勢を貫いて『純度の高い専門性と社会的包容力～病気であっても、病人ではない～』社会構築を目指すものである。人間は、自分では「希望のない状況」であると思っただとしても、「人生の方からは期待されている存在」であると実感する深い学びの時が与えられている。その時、「その人らしいものが発動」してくるであろう。

#### 「がん哲学外来」の効果

順天堂医院で5回の試作で始めた『がん哲学外来』（毎日新聞夕刊2008年1月25日付、読売新聞朝刊2008年3月23日付）は、すぐに予約で埋まってしまった。遠く県外からもある。大きな驚きであった。既存の「がん相談」や「セカンドオピニオン相談」とは異なる“ニッチ(すき間)”なのであったろうか。『がん哲学外来』は対話型外来が基本である。家族同伴も多い。一組の相談に30～60分を費やす。それだけでも、患者さんの表情は明るくなる。自分の考えを誰かに伝えたい思いがある。病状の進行を非常に知的に、かつ冷静に受け止め、残された時間をどう使うか、家族に何を残すかということまで決めて来る患者もいる。その思いを受け止めてくれる医師はいないものと見回した時、変わった看板を掲げている『がん哲学外来』は、心惹かれる存在として映るのではなかろうか。

#### 『がん哲学外来』のモットー

満足し、快活な笑顔を取り戻した患者も少なくない。その姿に接し、『がん哲学外来』の時代的要請を痛感する。『がん哲学外来』のモットーとして、「暇げな風貌」と「偉大なるお節介」がある。「暇げな風貌」とは、たとえ忙しくても、そのことを表に出さず、「暇げな風貌」をした人

が、ゆったりとした雰囲気と患者と対話できる資質のことである。「偉大なるお節介」は、「他人の必要に共感すること」であり、「医療従事者」としては「余計なるお節介」と「偉大なるお節介」の微妙な違いとその是非の考察が課題となろう。「がん学に従事する医療者」に求められるのは「暇げな風貌」と「偉大なるお節介」であると感ずる今日このごろである。

## おわりに

日本人の2人に1人はがんになり、3人に1人ががんで亡くなる時代である。治療法も開発され、約半数の人は治る。残りの半数の人は再発、転移を繰り返す。あと2、3年早く発見されていれば、その7割は治ると言われている。「がん哲学外来」は、「ユーモアに溢れ、心優しく、俯瞰的な大局観のある人物」の育成訓練の場でもある。『がん哲学外来』が、がん対策基本法や基本計画が掲げる「患者主体の医療」の「事前の舵取り」になれば幸いである。

## 『略歴』

樋野興夫 (ひの・おきお)

1954年生まれ。医学博士。癌研究所、米国アインシュタイン医科大学肝臓研究センター、米国フォックスチェイスがんセンターなどを経て現職(順天堂大学医学部病理・腫瘍学 教授)。順天堂大学国際教養学部 教授(併任)。2008年『がん哲学外来』を開設。著書に『がん哲学』(EDITEX 発行)、『いい覚悟で生きる』(小学館)、『がん哲学外来へようこそ』(新潮新書)、『明日この世を去るとしても、今日の花に水をあげなさい』(幻冬舎)、『見上げれば、必ずどこかに青空が』(ビジネス社)、『あなたはそこにいるだけで 価値ある存在』(KADAKAWA)、『がんに効く 心の処方箋』(廣済堂)、『いい人生は、最期の5年で決まる』(SB新書)、『人生から期待される生き方』(主婦の友社)、『がんばりすぎない、悲しみすぎない』(講談社)、新訂版『われ21世紀の 新渡戸 とならん』(イーグレープ)など多数。

## 【最近のトピックス】

### 米国 NCI(国立がん研究所)を訪問して

公益財団法人 放射線影響研究所 疫学部  
歌田真依



2017年の4月から10月の6か月間、アメリカの National Cancer Institute (NCI) で研修をしてきましたので、ご報告いたします。私が所属している放射線影響研究所(放影研)とNCIが、原爆被爆者のがん罹患リスク

について共同研究をしている関係で、研修の機会をいただきました。NCIについては、国立がん研究センター 島津先生のNCI出張報告 (News Letter No. 115) をご覧いただければと思います。私も島津先生と同じくRockvilleのキャンパスに通っていました。所属はDivision of Cancer Epidemiology and Genetics (DCEG)、Radiation Epidemiology Branch (REB) で、がんのリスクと放射線被曝の評価や、放射線による発がんメカニズムに関する研究が行われています。

REBには15人ほどのポスドクが在籍していて、同年代の研究者とお話をするのは、とても良い刺激になりました。私は放影研で行っていた研究の他に、アメリカのがん登録 (Surveillance, Epidemiology, and End Results: SEER) を用いた研究を始め、データの特徴や解析時の注意点、結果の解釈の仕方など、様々なことを彼らから教えてもらいました。研究の他にも、炎天下でいちご狩りをしながら皮膚がんのリスクの話をしたり、ハンバーガーを食べながら肥満の地域差の原因を議論したり、お酒を飲みながら日本の飲み放題文化に驚かれたりしたことは、楽しい思い出です。

REBのポスドクを対象にした論文の書き方に関するワークショップは、私にとって特に有意義でした。タイトルのつけ方、各章で述べるべきポイント、投稿先の選び方まで、具体的に学ぶことができました。また、「やる気がでないときどうするか」「どんな環境だと集中しやすいか」「論文の第一稿を指導者に送るタイミング」などの話題で盛り上がり、「とにかく論文をかかなければ」という結論に至りました。時々思い出し、気を引き締めています。



4月30日

生活面についてもお話ししたいと思います。数日間の学会参加くらいしか海外経験がなかった私にとって、6か月の滞在は、何から準備を始めればいいのか想像もつかず、戸惑うばかりでした。幸い、周りの先生方にご助言いただいたり、DC近郊在住の日本人をご紹介いただいたり、NCIの先生方が助けてくださったおかげで、スムーズに新生活を始めることができました。アパートは安全面と交通の便を第一に選びました。近くにはGooseの親子が住んでいて、子どもがぐんぐん成長していく姿には、とても励まされました(写真:4月30日、5月13日、6月15日のGooseの親子)。

アメリカで6か月過ごして、祝日の少なさに驚きました。日本がゴールデンウィーク、お盆、シルバーウィークで盛り上がっている中、粛々と出勤するのはそれなりに切ないものでした。数少ない祝日のうち、7月4日の独立記念日は特に印象深かったです。友達のお家でBBQをして、DCの議事堂の近くで打ち上げ花火を見ました。いたるところに国旗が掲げられており、民家からも小さな花火が上がって、夜遅くまでにぎやかでした。アメリカは一人ひとりが自立しているイメージを持っていましたが、みんなで一緒に国のお祝いをする雰囲気が、とても温かく感じられました。

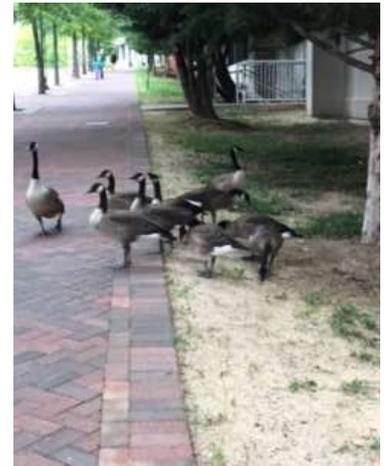
余談ですが、帰国して2か月程経った頃、身に覚えのないクレジットカードの使用連絡がありました。USドルで十数回、限度額ぎりぎりのお買い物です。カード会社に問い合わせたところ、「アメリカ行ってました?スキミングですね。すぐにカード番号変えましょう」とのことでした。メリーランド州は比較的治安が良く、出会



5月13日

う人たちは親切で、怖い思いをしたことはまったくありませんでしたが、油断は禁物のようです。

最後に、研修の機会を与えてくださった放射線影響研究所の小笹部長、NCIで受け入れてくださった馬淵先生、Berrington先生をはじめ、REB、DCEGの皆さまにお礼申し上げます。今回得た知識や経験を活かし、放射線疫学の研究に精進したいと思います。



6月15日

#### 【研究紹介】

#### がんの化学予防

#### 「アスピリンの大腸がん予防効果に影響を与える効果修飾因子—遺伝子型について—」

和歌山県立医科大学医学部公衆衛生学

牟礼佳苗



疫学研究において、発がんに対して抑制的に作用することが期待される食品およびその食品に含まれる物質、また他の疾患に使用されている薬剤が明らかにされ、それらについての化学予防研究が、国内外で盛んに進められています。その中でも、古くから解熱鎮痛薬、抗血小板薬として使用されてきたアスピリンに大腸がん予防効果があることは、ほぼ確実になりつつあると言えます。しかし、本News Letter No. 116で京都府立医科大学石川秀樹特任教授が述べられているように、Japan Colon Aspirin Polyp Prevention (J-CAPP) Studyでのサブ解析<sup>1)</sup>や、その報告を受けて解析しな

したアメリカのコホート研究の結果から<sup>2)</sup>、喫煙者ではむしろ大腸腺腫の発生を促進することが明らかにされています。一方、アスピリンによる大腸がん予防に影響を与える遺伝子型も見つかってきており、万人に有効ではないことが明らかにされつつあります。

私達は、アスピリンの大腸がん予防における「効果修飾因子」を明らかにし、アスピリンを投与すべき集団を絞り込むことを目的として、平成26年度厚生労働科学研究委託費（平成27年度より日本医療研究開発機構、AMED）革新的がん医療実用化研究事業「がん化学予防薬の実用化をめざした大規模臨床研究（研究代表者：石川秀樹）」の臨床試験として、「大腸腫瘍患者へのアスピリンによる発がん予防大規模臨床試験（J-CAPP StudyII）」を実施しています<sup>3)</sup>。ここでは、アスピリンの効果に影響を与える効果修飾因子のうち、遺伝子型に関する研究について、簡単にご紹介したいと思います<sup>4)</sup>。

ゲノム全体をカバーする遺伝子型と疾患や薬の効き方等との関連を網羅的に解析するゲノムワイド関連解析（GWAS）の報告では、アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の日常的服用による大腸がんリスクの低減に影響を及ぼす2つのSNPsが報告されています<sup>5)</sup>。染色体12q12.3のMGST1遺伝子の近隣に位置するrs2965667（T/A）多型については、TT型で有意な抑制効果がみられたが、Aアレル保有者ではむしろ高リスクを示していました。また、染色体15q25.2のIL-16遺伝子の近隣に位置するrs16973225（A/C）多型では、AA型でのみ有意な抑制効果がみられています。また、別のGWASでは、大腸がんの重要シグナル経路であるWnt/ $\beta$ -カテニン経路に関して、がん組織での $\beta$ -カテニ

ン発現陽性タイプに限定して、rs6983267（G/T）多型のGG型ではアスピリンの大腸がん抑制効果はみられないが、Tアレル保有者では有意な抑制効果がみられることが報告されています<sup>6)</sup>。また、アスピリンの代謝や作用機序から候補遺伝子を絞り込む研究も行われています。グルクロン酸抱合に関するUGT2B15遺伝子については、rs1902023（G/T）多型のGG型で、アスピリン摂取により有意に大腸がん高リスクを示すことが報告されています<sup>7)</sup>。アスピリンの抗炎症作用に重要な12-リポキシゲナーゼ（ALOX12）のrs2920421（G/A）多型においては、ヘテロ接合型でのみアスピリンを含むNSAIDsの有意な大腸がん抑制効果がみられています<sup>8)</sup>。Wnt/ $\beta$ -カテニン経路において活性化されたMYCはオルニチン脱炭酸酵素（ODC）のプロモーター領域に結合することで転写活性化しますが、この結合サイトにおいても、アスピリン摂取による腺腫再発のリスク低減に関与している2つのSNPsが明らかにされています。rs2430420（G/A）多型では、GG型でのみ有意に抑制効果があり、rs28362380（T/C）多型では、TT型でのみ有意に抑制効果がみられています<sup>9)</sup>。

一方、がん患者へのアスピリン服用による効果については、がん組織がPIK3CA変異を有する患者ではアスピリンにより生存が延長されるが、変異を有しない患者では効果がみられないことが報告されています<sup>10)</sup>。また、がん組織がBRAF変異を有しない患者ではアスピリンの効果がみられるが、BRAF変異を有する患者では効果がなことも報告されています<sup>11)</sup>。これらはがん組織における遺伝子の体細胞変異の影響であり、患者への化学療法開始の際にアスピリンを併用するかどうかを決める、いわゆるprecision

表 1. アスピリンの効果に影響を与える生殖細胞系列の SNPs

	遺伝子	デザイン	アウトカム	OR (95%CI)	
rs2965667	MGST1 近隣	GWAS	CRC	TT: 0.66 (0.61-0.70)	TA/AA: 1.89 (1.27-2.81)
rs6973225	IL16 近隣	GWAS	CRC	AA: 0.66 (0.62-0.71)	AC/CC: 0.97 (0.78-1.20)
rs1902023	UGT2B15	Case-control	CRC	GG: 1.71 (1.07-2.73)	TT: 0.97 (0.63-1.50) TG: 0.96 (0.68-1.34)
rs2920421	ALOX12	Case-control (sibling)	CRC	GA: 0.60 (0.45-0.80)	GG: 1.12 (0.86-1.46) AA: 0.83 (0.45-1.51)
rs6983267	Ch8q24	Case-control	CRC	TT: 0.52 (0.35-0.78) GT: 0.61 (0.47-0.79)	GG: 0.99 (0.70-1.40)
rs2430420	ODC	Case-control	adenoma	GG: 0.68 (0.50-0.94)	GA/AA: 0.95 (0.75-1.20)
rs28362380	ODC	Case-control	adenoma	TT: 0.75 (0.61-0.92)	TC/CC: 1.32 (0.85-2.06)

medicine)における活用が期待されます。  
このように、アスピリンによる大腸がん予防の  
効果修飾因子として、遺伝子型は非常に重要で  
あると考えられます。J-CAPP StudyIIでは、ま  
ずはJ-CAPP Studyで効果修飾が認められた喫煙  
および飲酒に関連する遺伝子型について解析し  
ていますが、今後、上述の遺伝子型についても  
解析することで、アスピリンの投与が極めて有  
用な集団を絞り込む知見を集積したいと考えて  
います。

## 文献

- 1) Gut. 2014, 63: 1755-9
- 2) Cancer Causes Control. 2016, 27: 93-103
- 3) 日本臨床. 2017, 75: 112-6
- 4) 実験医学. 2017, 35: 124-9
- 5) JAMA. 2015, 313: 1133-42
- 6) J Natl Cancer Inst. 2013, 105: 1852-61
- 7) Genes Chromosomes Cancer. 2014, 53: 568-78
- 8) Carcinogenesis. 2014, 35: 2121-6
- 9) Cancer Prev Res. 2011, 4: 2072-82
- 10) N Engl J Med. 2012, 367: 1596-606
- 11) JAMA. 2013, 309: 2563-71

## 【研究紹介】

### コホート研究から分かった 生活習慣と血液腫瘍の関連 愛知県がんセンター 遺伝子医療研究部 鶴飼知嵩



Ugai T, Matsuo K, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Smoking and subsequent risk of leukemia in Japan: The Japan Public Health Center-based Prospective

Study. J Epidemiol. 2017 Jul;27(7):305-310.

Ugai T, Matsuo K, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M, Kanda Y, Tsugane S. Smoking and alcohol and subsequent

risk of myelodysplastic syndromes in Japan: the Japan Public Health Centre-based Prospective Study. Br J Haematol. 2017 Sep;178(5):747-755.

Ugai T, Matsuo K, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Goto A, Inoue M, Kanda Y, Tsugane S. Coffee and green tea consumption and subsequent risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in Japan. Int J Cancer. 2018 Mar 15;142(6):1130-1138.

これを読んでおられる読者の皆様は白血病や悪性リンパ腫といった血液腫瘍に対して、どのようなイメージを持っているのでしょうか？おそらく、喫煙や飲酒といった環境要因とは関係なく、後天的な遺伝子変異によって発症するイメージがあるかもしれません。お恥ずかしい話、私も血液内科として勤務していた頃はそういったイメージを持っていました。しかし、実際には、血液腫瘍は環境要因と全く無関係ではありません。

私は、総合病院や大学病院での血液内科医としての勤務を経て、2015年に愛知県がんセンター研究所に参加しました。そこで、多目的コホート研究のデータを使用して、日本人の生活習慣と血液腫瘍のリスクの関連について解析する機会を頂きました。今回はその結果の一部を紹介したいと思います。

最初に取り組んだテーマは、喫煙と白血病の関連でした。白血病は、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性リンパ性白血病(CLL)の4つに大きく分類されますが、CLLは最近のWHO分類では、悪性リンパ腫の仲間として考えられているため、AML、ALL、CMLを対象にしました。多目的コホート研究では、40~69歳の男女約9万5千人を平均約18年の追跡している間に、AML 90人、ALL 19人、CML 28人が確認されました。年齢、居住地域、性別、職業と肥満指数の偏りが結果に影響しないように調整して、喫煙との関連を検討しました。結果として、男性では、パックイヤーが30以上の現喫煙者は、非喫煙者と比べてAMLのリスクは2.2倍(95%CI=1.01-4.83)であり、統計学的に有意にAMLのリスクが上昇してしま

た。一方、女性におけるAMLやCML、ALLについては、喫煙との関連は、はっきりしませんでした。

喫煙とAMLの関連は、海外からは多く報告されており、国際がん研究機関（IARC）は、喫煙はAMLの確実なリスクであると報告しています。しかし、今までに、喫煙とAMLの関連を報告した国内の報告はほとんどありませんでした。今回の研究結果から、これまでの国際的評価は日本人においても当てはまることが分かりました。

次に注目したのは、骨髄異形成症候群（MDS）という血液腫瘍疾患です。MDSは、骨髄中の造血幹細胞の異常により、正常な血液細胞が作られなくなる病気で、一部の症例では、MDSが進行し「芽球」と呼ばれる未熟な細胞が増加してAMLに移行することがあります。MDSは白血病や悪性リンパ腫と比べるとやや知名度が落ち、世界的に見てもMDSの疫学研究は少ないのが現状です。そのため、コホート研究で生活習慣とMDSのリスクの関連を検討することは重要であると考えました。そこで、代表的な生活習慣である喫煙、飲酒とMDSのリスクの関連を検討することにしました。先ほどと同様、多目的コホート研究において、平均約18年の追跡期間中に、MDS 70人が確認されたため、喫煙、飲酒とMDSのリスクの関連を検討しました。結果として、パックイヤーが30以上の男性の喫煙者は、非喫煙者と比べてMDSのリスクが2.3倍（0.98-5.41）であり、統計学的に有意ではないもののMDSのリスクが上昇していました。一方、飲酒に関しては、男性において、習慣的にお酒を飲む人のうち週あたりのお酒の摂取量がエタノール換算300g未満のグループ、300g以上のグループは、非飲酒者と比べてMDSのリスクがそれぞれ0.37倍（0.19-0.74）、0.45倍（0.20-0.99）であり、統計学的に有意にMDSのリスクが低下していました。女性については、MDSを発症した人の人数が少なく、喫煙、飲酒とMDSの関連ははっきりしませんでした。

AMLと同様に、喫煙はMDSのリスクを上げることが海外の疫学研究から報告されており、今回の結果は海外の研究結果と一致するものでした。一方、飲酒とMDSのリスクについては、これまでの研究結果は一貫しておらず、今後もさらなる研究が必要と考えられました。ただし、同じ血液腫瘍である悪性リンパ腫については、本邦ならびに国外の報告でも一貫して、飲酒が悪性リンパ腫のリスクを下げるという報告がなされて

おり、血液腫瘍に関して、飲酒が予防的に働く何らかのメカニズムがあるのではないかと考えられます。

最後に、最近出版した論文の中から、コーヒー摂取とMDSのリスクの関連について紹介したいと思います。この研究を始めたきっかけは、私が1日に5杯以上コーヒーを摂取するheavy coffee drinkerであることに起因します。この研究の結果から、男性において、コーヒーを「1日1杯以上飲む」グループは、コーヒーを「飲まない」グループに比べて、MDSのリスクは0.47倍（0.22-0.99）であり、統計学的に有意にMDSのリスクが低下していました。詳細な解析結果は省きますが、本研究は喫煙について補正を行っているものの、本研究結果は喫煙による残交絡の影響を受けている可能性が示唆され、今後コーヒー摂取とMDSのリスクの関連を検討する上で、喫煙の交絡の影響をいかに補正するかが重要であることも分かりました。コーヒー摂取とMDSのリスクの関連を検討した研究は、海外の研究を含めても非常に少なく、今後もさらなる研究結果の蓄積が必要です。

このように、血液腫瘍は生活習慣などの環境要因と全くの無関係ではないことが分かりました。血液腫瘍は、他の固形がんと比べると頻度はそこまで多くないですが、治療が難しく予後不良の疾患です。今後も、このような疫学研究が蓄積され、血液腫瘍を発症する患者さんが少しでも少なくなる助けになればと思っています。

## 事務局からのお願い

\* 所属・連絡先等の変更届け

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。

## 編集後記

長らく編集委員をしてくださっていた林櫻松先生が本号でお勤め終了となりました。大変お疲れ様でした。次号からは私と新メンバーの方でのスタートとなります。駆け出しで不安ではありますが、これまでの先生方をお手本としてがんばりたいと思います。今後ともよろしくお願い申し上げます。

（片野田、林）