

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 35 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会」開催にあたって	小笹晃太郎 -1
第 35 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会プログラム概要	-2
幹事会作業グループ活動について	
①日本がん疫学・分子疫学研究会の今後の活動計画	浜島信之 -2
②日本がん疫学・分子疫学研究会のオリジナリティ	山口直人 -3
③がん対策への提言機能について	祖父江友孝 -3
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の見直しについて①	岩崎 基 -4
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の見直しについて②	梶村春彦 -5
エピジェネティクスとがんの分子疫学研究	秋山好光 -7
ヒトパピローマウイルス関連がんの疫学	郡山千早 -8
論文紹介「日本人におけるがんの要因の寄与」について	
-Attributable causes of cancer in Japan in 2005—systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. (Inoue M., et al. <i>Ann Oncol</i> in press)	井上真奈美 -9
日本がん疫学・分子疫学研究会事務局からのお願い	-10
編集後記	-10

「第 35 回日本がん疫学・がん分子疫学研究会総会」開催にあたって

公益財団法人放射線影響研究所広島疫学部
小笹晃太郎



第 35 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会を、来る 7 月 5-6 両日に「放射線とがん」をメインテーマとして広島で開催させていただきます。今回は、日本がん疫学・分子疫学研究会の単独開催です。

日本での放射線疫学研究は、原爆傷害調査委員会 (ABCC) が 1950 年を起点として行い、放射線影響研究所が引き継いできた被爆者調査が主なものですが、戦後早期に米国主導で開始されたことや、曝露要因としての原爆からの放射線量推定や被爆時の遮蔽等による個人被曝線量推定の特殊性などから、従事する研究者は限られていたのが実情です。そのほかの放射線疫学の領域として、良性および悪性疾患の放射線治療を受けた人々の追跡調査や、放射線作業員や診療放射線従事者の追跡調査があり、日本では前者はあまり行われませんでした。後者については組織的に行われてきたものもあります。しかし、全般的にみて放射線疫学に関係している大学や研究施設、研究者は多くないと思われます。一方、放射線発がんに関しては、膨大な量の放射線生物学の基礎研究があるものの、放射線による分子生物学的影響を現実の発がんリスクの評価に結びつけることは容易なことではなく、人での放射線がん分子疫学研究はやはり極めて限られていると思われます。

本総会をお引き受けした一昨年には、東電原発事故のことなど思うべくもなく、放射線がん疫学および分子疫学の成果について、一般のがん疫学分子疫学研究者の方々にいかに理解していただくかを念頭においておりました。しかし、昨年来、放射線による健康影響は国民の最も緊喫の関心事となり、特にエビデンスのはっきりしない低線量域でのリスクや、評価することのむずかしい内部被曝のリスクに関して、さまざまな情報が流布され、リスクコミュニケーションにおける課題も露呈されました。

そこで、今回の研究会総会では、日本における放射線とがんに関するさまざまな視点からの疫学研究を紹介し、放射線によるリスクの考え方の原則や科学的知見について明らかにし、現在の福島の状況に関する疫学の視点からの対応についても考えたいと思っております。この研究会がきっかけとなって、放射線疫学に興味を持ち、従事される研究者がひとりでも多くなることを願っております。ぜひともお越しくくださいますように、お願い申し上げます。

「第 35 回日本がん疫学・がん分子疫学研究会総会」プログラム概要

日時：平成24年7月5日（木） 13:00～17:30
6日（金） 9:30～16:30

会場：アステールプラザ 中ホール
（広島市中区加古町、平和記念公園南）
懇親会：広島市文化交流会館 3階銀河
（会場北隣）

＜プログラムの概要＞

1. 特別講演：低線量放射線とがんのリスクに関する主な疫学研究
2. シンポジウム：放射線がん疫学の現状・特に低線量域でのリスク（被爆者追跡調査、放射線作業員や放射線技師等の追跡調査、地域での疫学調査、生活習慣や環境因子と発がんとの交互作用など）
3. ワークショップ：東電福島第一原発事故後の健康管理（福島県民および事故対策作業員の健康管理など）
4. シンポジウム：放射線とがん分子疫学（放射線関連がんの分子疫学研究、ゲノム修復機構と放射線誘発がん、被爆者の子供での放射線の遺伝的影響、がんと遺伝子・環境相互作用の調査に応用する疫学解析手法など）

なお、今回の総会では、口演発表は上記の企画演題のみとして、一般演題はすべてポスター発表とさせていただきます（一般演題は3/31に締め切りました）。詳しいプログラム・日程表と抄録は4月下旬をめどに研究会ホームページに掲載します。参加費は、日本がん疫学・分子疫学研究会会員の方の事前登録が5,000円（学生会員3,000円）で、事前に会員宛に送付する振込用紙で5月31日までにお支払いください。それ以後および非会員の方はすべて当日参加費6,000円です。懇親会費は6,000円です。



夏の宮島（広島）撮影 松尾恵太郎

幹事会作業グループ活動について①

日本がん疫学・分子疫学研究会活動方針案 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学 浜島信之



日本がん疫学・分子疫学研究会は2010年に誕生しました。その過程の中で、両研究会の対象分野がバランスよく発展するよう会則の付則の2に「本会はがんを対象とした予防、医療、実態把握に疫学・分子疫学を応用する幅広い分野を対象とする。

例えば、記述疫学、分析疫学、介入研究、がん登録、検診、分子疫学、発生機序、診断分類、発生要因、予防要因、予後要因、がん予防、患者QOL、がん対策、社会システム、およびこれらの分野と関連する研究分野」という項目が入りました。平成23年6月19日の幹事会では、今後の活動計画/中期目標を立案し、総会に報告する作業グループが作られ、秋葉澄伯先生、小笹晃太郎先生、田中英夫先生、林奉権先生と浜島が委員に選ばれました。そこで、作業グループで以下のような案を作成致しましたので、次回の理事会で検討頂く予定です。

提案の内容としては、1) 学術集会で幹事会が提案するテーマのセッションを入れること、2) 若手研究者の育成のためのセミナーを開催することの2点とし、そのための担当幹事を決めるというものです。会員の皆様にもお考えいただき、よいアイデアがあれば理事の先生のどなたかにご意見をお伝え頂ければと思います。また、このほかにも本研究会を活性化するアイデアがありましたら是非お知らせ下さい。

日本がん疫学・分子疫学研究会 活動方針（案）

1. 本研究会は、2010年7月15日に日本がん疫学研究会と日本がん分子疫学研究会が合併して誕生した研究会である。各研究会が作り上げてきた人材、専門知識、ネットワークという財産をあわせることにより、わが国のがん疫学研究の更なる発展に貢献することを使命としている。
2. 会則の付則の2に記載されているように、本研究会は、がんの予防および医療に関する様々な課題を対象としており、これらの課題に取り組む研究者が集まり意見交換を行う機会を提供し、広い視野のもとにがん疫学研究が行いよう会員を支援する。
3. 会則第20条に「幹事会は数年ごとに研究会の中期目標・計画を議論して、研究会の活動計画、学術集

会が取り上げるべきテーマなどを総会に諮るものとする」とある。学術集会のプログラムの中には、幹事会から提案され、総会で承認されたテーマに関するセッションを入れることとする。

4. 若手研究者の育成のためのセミナーを、学術集会に合わせて、もしくは別の時期に開催することを検討する。

補足：幹事会は、幹事会が提案する学術集会でのテーマ作成を担当する幹事を2名と若手研究者育成セミナーを担当する幹事2名を指名する。

幹事会作業グループ活動について② 日本がん疫学・分子疫学研究会の オリジナリティ

東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座
山口直人



研究会に求めるものは、会員のライフステージごとに異なると思われ、私のような老疫学者が考えることが果たして研究会の方針決定の参考になるのか疑問ですが、ご依頼ですので考えるままに書き進めます。

私がいつも自分に言い聞かせている言葉は「物語を語ることができる疫学者になれ」です。物語を語るとは、起承転結で話ができるということです。謎に立ち向かい研究が展開して何か新しいことがわかる。でも、奥の深い物語はそれだけでは終わりません。新たな謎が生まれ、さらに興味が深まって次のストーリーに突入してゆく。そのような物語として自分の研究を語れるようになることが疫学者としての自分の夢です。何か新しい技術なり研究方法なりを身につけたからと言って、A という癌に応用し、ついでにB 癌、C 癌にも応用して論文数を稼ごうなどという研究態度では物語を語ることは永遠にできません。自分の研究テーマにしっかりと向き合い、スッポンのように食らいついたら離さず、モグラのように深く掘り進み、そして時には、大空の鳥のように広く見渡す。年を振るごとに短編の物語がいつしか長編になり、ライフワークになる。本研究会は、そのような疫学研究を行う研究者が集まり、物語を語り合える場であって欲

しいと、老疫学者はいつも考えています。

しかし思い返してみると、若手の頃は違った目的で研究会に参加していました。全国のがん疫学者と知り合いになること、特に同世代の疫学者と知り合いになれることは大きな喜びでした。そして、国内外の最新の研究動向を学べることも大きかったと思います。1980 年台にはロジスティック回帰分析などが手軽にできるようになって、がん疫学者が集まって熱気あふれる勉強会を開きました。分子疫学の黎明期には、バイオマーカーを駆使した疫学にチャレンジする疫学者が結集しました。そして、ゲノム疫学の勃興。ゲノム科学者が「ケース・コントロール」などの用語を平気で使っているのに驚き、少なからずショックも受けたことを今でも忘れません。

さて、本研究会のオリジナリティとは何か。やはり会員が疫学のプロであること。そしてもちろん、がんと戦う同志の集いであること。多くの先輩からは、がんに立ち向かう気構えを学び、同世代の仲間とは最新の研究動向について情報交換し、未来のがん疫学を語り合う。そのような研究会は正に日本がん疫学・分子疫学研究会しかないのではないのでしょうか。

幹事会作業グループ活動について③ がん政策への提言機能について

大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座
祖父江友孝



がん対策への提言は、様々な利害関係者から行われるが、多くの場合は所属する関係団体を代表する意見を集約したものである。これに対して、諸外国には、「科学的根拠に基づいた政策提言報告書」を作成する機能を有する組織が存在する。公的機関として代表的なのはアメリカの IOM (Institute of Medicine) だが、民間機関としても、アメリカの ACS (American Cancer Society)、オーストラリアの CC-NSW (Cancer Council, New South Wales)、イギリスの CR-UK (Cancer Research UK) などが同様の機能を有している。こうした報告書は、単なる意見調整の産物ではなく、「事実」あるいは「科学的根拠」に基づく点が重要であり、以下の要件を満たす

必要がある。第1に、報告書の目的として、検討課題、カバーする範囲、提言先を事前に明確化すること、第2に、構成内容として、①系統的文献レビュー（あるいは必要に応じて追加的な調査）、②現状の政策分析、問題点の抽出、③解決策・提言を含むこと、さらに、政策立案・決定者が利用しやすいように、④必要とする資源（予算額）、⑤期待される効果、を含むと共に、研究費配分者への情報として、⑥今後推進すべき研究課題を含むこと、第3に、作成する組織・手順として、独立性・透明性・一貫性を保つこと、である（図1）。

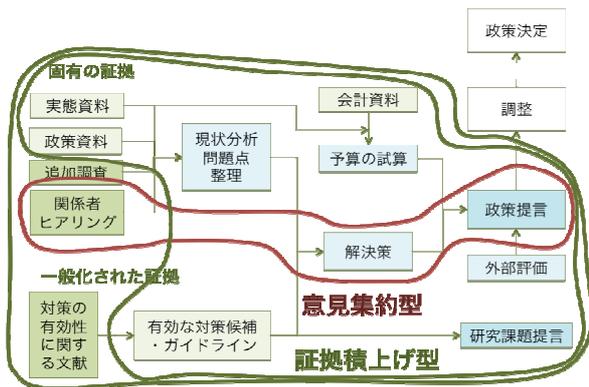


図1. 政策提言報告書の作成過程

こうした証拠積上げ型の政策提言報告書を作成する仕組みとしては、系統的レビューなどの証拠をまとめる作業を独自で行うか、既存資料を利用するかで、規模が異なるが、いずれの仕組みにおいても、政策企画立案の専門知識を有する複数の政策専門官が必須の存在となる。

我が国においては、日本学術会議がこうした機能を有していると想定されるが、独自で証拠をまとめる機能が弱い。学会・研究会がこうした機能にどの程度関与するのは議論が必要であるが、日本全体としてこうした機能の底上げを図ることは必須であると考えます。

（本原稿の内容は、「がん研究助成金（19指-3）がん医療政策提言に向けた研究」の成果の一部です。）



ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の見直しについて①

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部

岩崎 基



「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（ゲノム指針）は、文部科学省・厚生労働省・経済産業省から平成13年3月に公布された。その後、平成15年5月の「個人情報の保護に関する法律」の公布に伴い、平成16年12月に全部改正が行われた。この改正では研究の進展に対応した見直しは十分でなかったことから、平成23年4月より専門委員会による見直し作業が行われた。平成24年2月には見直し案に対する意見募集があり、その内容が明らかになった

（<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMSTDETAIL&id=185000561&Mode=0>）。今回は、見直し事項の中から主なものを取り上げ、疫学研究（特にコホート研究）の実施への影響について考察したい。

（<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMSTDETAIL&id=185000561&Mode=0>）。今回は、見直し事項の中から主なものを取り上げ、疫学研究（特にコホート研究）の実施への影響について考察したい。

現行では、ヒトゲノム・遺伝子解析を行う疫学研究および臨床研究については、ゲノム指針の適用となるが、一方、ヒトゲノム・遺伝子解析を行わない研究計画はそれぞれ「疫学研究に関する倫理指針」（疫学指針）、「臨床研究に関する倫理指針」（臨床指針）の適用となる。個人的には、ヒトゲノム・遺伝子解析という一つの解析手法に特化した指針と、疫学研究という研究デザインを切り口にした指針と、臨床研究という一つの研究フィールドを対象にした指針が存在し、本来はデザイン、フィールド、解析手法の組み合わせで成り立つ研究計画に対して、いずれか一つの指針を適用させるということに無理を感じている。いずれはこれらの指針が一本化されることを望むが、その段階的な対応として3指針間でいかに整合性を図るかということは重要なポイントである。そのような観点で、まず前文において、疫学指針および臨床指針に準じた「ヒトゲノム・遺伝子解析研究が多様な形態があることに配慮して、この指針においては基本的な原則を示すこととし、研究者等が研究計画を立案し、その適否について倫理審査委員会が判断するに当たっては、この原則を踏まえつつ、個々の研究計画の内容等に応じて適切に判断することが求められる。」という文言が加えられた点は重要である。これによって、ヒトゲノム・遺伝子解析研究等の進歩や変化に柔軟な対応が可能になっ

たとえられるが、一方で、個々の倫理審査委員会による判断等の違いが大きく出ること想定される。

そのほか、ゲノム指針「第4の13 研究実施前提供試料等の利用」では、疫学指針「第4の2の(2)」および臨床指針「第5の1の(2)」に準じて、連結可能匿名化されており対応表を有しない試料等は、個人情報に該当しないことから、利用目的を提供者等に公開し、倫理審査委員会の承認を得ることにより利用可能とする改正案が出された。また既存試料等の提供についても、疫学指針「第4の3の(2)」および臨床指針「第5の2の(2)」に準じて、対応表を提供しない場合は既存試料等を連結可能匿名化の状態外部の研究機関へ提供することが可能な案が追加された。これに伴い、ゲノム指針「第6の16の(19)」における「研究実施前提供試料等」の定義も、疫学指針「第5の(18)」および臨床指針「第3の(5)」に合わせたものになっている。この改正案は、研究機関において保存されている試料等をより利用しやすくするもので、さらに連結可能匿名化の状態試料等の提供が可能となれば必要な情報を逐次追加することが可能となり、既存試料を用いた共同研究の促進につながるものである。

コホート研究に関与する組織・機関は多岐にわたり、その数も研究規模に比例して増加する。例えば、試料等の提供が行われる機関の中には、実際に対象者からインフォームド・コンセントを受け、生活習慣情報や生体試料を収集する機関や一部の対象者の予後情報等の既存情報のみを提供する機関が含まれる。現在、疫学指針が適用となるコホート研究においては、後者の既存情報のみを提供する組織・機関は「研究機関」の定義から除外されており（疫学指針「第5の(12)」）、コホート研究へ情報を提供することについて、倫理審査は求められていない。また、既存情報のみを提供する者は研究者には含まれない（疫学指針「第5の(10)」）。これは、コホート研究のような長期追跡が必要な疫学研究では、追跡期間中に研究対象者が受診する医療機関が大病院から診療所まで多様であり、かつ複数であり、さらには、研究対象数が十万人を超えとなれば、膨大な数の医療機関が対象となり、これらのすべてに倫理審査および研究のための匿名化作業等の研究機関としての責務の全てを課すことは現実的ではないからである。しかし、この点はゲノム指針改正案においては現行通りであり、研究を行う機関に試料等の提供が行われる機関が含まれたままである。近年、日本でもゲノム指針が適用となる大規模分子疫学コホート研究の構築が進められているが、その際、このような医療機関に研究機関としての責務を求めた場合、責務を果たせないことを理由に既存試料の提供ができない医療機関が増え、その結果、研究対象が狭小化されて、研究の質の低下が懸念される。そこで、このような予後

情報等の既存情報のみを提供する機関については、「研究を行う機関」・「試料・情報の提供が行われる機関」から除くか、「研究を行う機関」・「試料・情報の提供が行われる機関」に含めるものの、倫理審査や個人情報管理者による匿名化等の研究機関の責務の一部を緩和することが研究の遂行上必要と考える。

このように3指針間での整合性を考慮した改正案がいくつか出ているが、一方、ゲノム指針はいまだに研究を行う機関単位で完結した研究を想定して規定と思われるものが残っており、大規模コホート研究や臨床試験などの多施設共同研究を想定した改正が今後の課題と考える。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の見直しについて②

浜松医科大学病理学第一講座
梶村春彦



かなり以前から、遺伝子解析研究倫理審査委員会というのに入って、最近では委員長をしている。完全に私見であるが、三省倫理指針など（改訂中）やそれに対する種々の人々の対応についての感想を述べようかと思う。

病理学の大学院にいる時から剖検例や手術で採られた組織を対象にした研究を30年も続けているのと、また留学先やがんセンターのレジデント時代から germline DNA の遺伝子多型を使った相関研究を始めていたので、かなり切迫した問題として意識していた。

はじめに当大学での倫理審査委員会がスタートしたときの大学の教官の反応というのは、書類が増えるだけではないかという感想と、ヒトを対象にした研究はがんばって自己規制しなければというまじめさという点では、両極端の反応であった。これは本邦の特徴ではないかと思うのであるが、まじめに同意その他の問題を規制しようという議論がかなり行われる割には、外科サイドなどの患者に injury を与えるかどうかの問題意識は著しく低いので驚いた。ある意味では、本邦の臨床医は極めて research などへの意欲が強く、比較の問題だが、病理医や、欧米の臨床医はむしろ日頃の業務の対象を研究対象と考えることは少ない。

たとえば、脳外の研究者が脳腫瘍の解析をするときに手術顕微鏡下の組織をもうちょっと欲しいと思ったりし

ないだろうかというような性悪説を前提して、種々の倫理規定を決めることが利にかなっているように思われ、また欧米はその様になっているのだと思う。受け持ち患者に受け持ち医が説明する同意取得などというのはそもそも、対等の関係にないので、重要視されないとと思われる。とはいっても、上記のように本邦の臨床家の強い探究心をくじいてはまずいので、病理サイドから、どんどん検体を利用しやすい様にしてもらった。肝生検もう一本くらいいいではないかという内科の教授がいたのに度肝をぬかれた。だからといって、長めにとった肝生検の病理診断の残りをを使うのですよというの、詭弁だといわれても仕方がない。

一方、患者に **injury** を与える可能性が少ない、病理検体の利用について、当初から、同意をとるべきかどうかの議論が行われた。多くの内外の病理学者が反対し、2004年ころの NIH のグレイブックをみても、**anonymous** (連結不可能匿名化) 検体については、**human subject** の範疇には入らないなどと書いてあり、本邦の先導的病理研究室で、LOH などの研究を盛んにやっていたこともあり、とくに **somatic** についての規制を緩めてきた。

連結不可能というのは、別に臨床付帯情報がないわけではなく、臨床付帯情報(後ろ向きの場合は、予後まで)をつけた後、個人同定(氏名、住所など)との連結を切るのである。当然のことながら、本当に連結不可能かという疑問が生じ、犯罪捜査なみにしらみつぶしに追いかけていけば、特定の状況の症例つまり個人を同定することはたいてい可能である。また希少例などはそんなことをしなくても、連結不可能という意味が軽くなる。一方、全ゲノムの時代に入る前にも、**germline** の場合は子孫に伝わることもありかなり慎重な対応されてきた。網羅的なものになり、そのゲノム情報が **internet** 上で研究者に公開されるようになると子孫の同意(半分はわかってしまう)が必要になり、そもそも同意原則の意味がなくなる。

ということで、**IRB** というのは、研究を **facilitate** することが、特に正しく **facilitate** するのが仕事であるとされているので、もっぱら、できるだけ患者に **injury** を与える可能性の少ないもの(これも定義などあるわけない。肝生検や骨髄生検は、採血にくらべてかなり侵襲があると思っているが、外科手術のときに肋骨からとれば痛みは感じないではないかという発想も起こるのであろう。常識はそれぞれの立場によって非常に異なる)につ

いては連結不可能化を条件にして積極的に進めるように **revise** を勧めた。また、薬剤の投与や、新しい手術法(**device**)などは、医の倫理委員会という別の **IRB** に送った。

Somatic と **germline** についても、連結不可能化、個人情報管理の徹底、**website** に公開を限定的にするという条件で研究を行うべきだと個人的には思っている。

Informed consent というが、今の状況では自前の **information** が蓄積していかない。病理検体には非腫瘍部のゲノム情報などの **resource** が年間各施設で何千例も蓄積している。思いがけず若年多発がんになって、狂乱状態の方に同意説明などはできない。また劇症肝炎など急性肝不全状態の方の **germline** の検査も同意をとれる状況ではないと思う。これらの遺伝的素因をいつまでも **black box** にしておかないで、とにかく科学的情報を蓄積解析して、次世代に **informed consent** として情報を提供できることが大切だと考えている。

安全と安心というが、前者のほうが後者よりはるかに徹底すべき事柄である。不安と風評とがあやふやなのは、安全についての徹底度が足りないのである。これは想定をどのくらい広汎に行えるかにかかる。米国で全ゲノムの検査をした当初の数人は、遺伝学の修士レベル以上の人で、**web** に公開された配列を合成されて **rape** の犯罪現場に残されるといった、犯罪やえん罪の被害が起こるといった想定についても理解して同意できるかといった質問項目が素案にはあったそうである。恋人の使った歯ブラシを **23andMe** (遺伝子解析サービスのひとつ) などに出して、結婚してもいいかどうかを本人に断らずに調べるなどという事実か想定かわからない事が起きているという。本邦でも、血液凝固系の遺伝素因による習慣性流産についてなど、医療関係者として、本人の配偶者の両親に聞かれたらどうするかなどということ事もうっかりすると、大きな問題になりかねない。遺伝的素因と化学物質の代謝能についてはもう20年以上の前から、徴兵の分担を決めるときに解毒機能の強い個体を化学兵器を扱う担当にするなどということが行われる危惧が想定されている。また産業医学の分野で染料工場の工員の膀胱癌の発生などについても、発生者とそうでない人の遺伝子型などととも企業に提案できても無理という状況だった思い出がある。これらは個人情報とのリンクが **decode** された場合である。

一方、メリットについてももっと実例をあげるとよいかと思う。多くの消化管がんの発生素因などは

actionable である。先の薬剤性の劇症肝炎なども副作用予防という立場で pharmacogenetics の分野でメリットが喧伝されているものの範疇である。逆に、mental retardation や小児科領域の深刻な疾患などは、Nature's experiment として生物学的に貢献してきたが、個体にとって actionable ではないだろう。では集団にとって actionable かというと優性思想に近くなり、医学だけで立ち入るような問題ではない。

繰り返すが、このような感想は、外科医、内科医、小児科医、産婦人科医、精神科医、病理医、疫学者、基礎研究者の anecdotal な経験の影響で非常に異なると思われる。個人情報が出たとか、同意を取らずに研究をしたということが、時折新聞紙上をにぎわすが、安全上の担保ができたかどうかの視点での議論がない。勝手にやられて不愉快だというだけでは、昔から、同意も取らずに興味に従って、胃粘膜の全割などをしてきた病理医は困惑するはずである。

連結不可能といったって、犯罪捜査のようにしらみつぶしにチェックしていけば個人を同定できると思う。個人情報の保護といっても 007 が破れないようなものはないということを前提にすべきである。原発のトラブルが想定外などと能天気なことを言っていたのを他山の石として、いろいろな場合を想定しようではないか。もちろんメリットも。

エピジェネティクスとがんの分子疫学研究

東京医科歯科大学分子腫瘍医学分野

秋山好光



エピジェネティクスは、DNA塩基配列そのものには変化がないが、転写抑制などが次世代の細胞に伝わっていく変化であり、DNAメチル化、ヒストン修飾およびクロマチン再構築が知られています。DNAメチル化異常は過剰メチル化と低メチル化の2

つに分けられ、がん抑制遺伝子の不活性化やがん遺伝子の活性化に密接に関わっています。

DNAの変化と生活習慣などを疫学的に解析する分子疫学研究が盛んに行われ、遺伝子多型(SNP)と疾患リスクとの関連性がわかってきました。一方、メチル化と生活習慣などを疫学的に解析し、メチル化の程度をリスク

として評価しようという研究は始まったばかりです。私たちの教室では湯浅保仁教授が中心となり、この分野の研究を「エピジェネティック疫学」として進めています。

私たちは放射線影響研究所との共同研究で胃がん患者106例について、CDX2(転写因子)、BMP-2(骨形成性タンパク質)、p16(細胞周期制御)、CACNA2D3(カルシウムチャンネル構成成分)、GATA-5(転写因子)、ER(estrogen receptor)各遺伝子の過剰メチル化の頻度と生活習慣との関連を解析しました(文献1)。胃がん組織から抽出したDNAをバイサルファイト処理し、メチル化特異的PCR法を用いてメチル化の有無を判定しました。その結果、CDX2とBMP-2のメチル化頻度は緑茶摂取量と負の相関を示しました。緑茶にはカテキンと呼ばれる一群のポリフェノールが含まれています。その一つであるEGCG(エピガロカテキンガレート)の効果はがん細胞においてDNAメチルトランスフェラーゼの活性を抑えて、p16遺伝子などのがん抑制遺伝子の発現を回復することが報告されています。既にジョギングや水泳などの適度な運動はがんの軽減にもつながるという疫学調査報告がありますが、私たちの結果で、CACNA2D3のメチル化頻度は運動量の多かった患者で低いこともわかりました。以上より、緑茶や運動などの生活習慣が遺伝子メチル化の変化に関与していることが示唆されました。

メチル化は多くのがんで検出されるため、もし血球DNAのメチル化の程度が各臓器のメチル化の程度を反映するとしたら、血球DNAのメチル化をがんリスクの生体指標として利用できる可能性が高いという仮説を立てました。私たちは愛知県がんセンター研究所疫学・予防部との共同研究で、メチル化マーカーとなりうる遺伝子の選出と解析法を開発し、実際にがん患者と健常者の血球DNAのメチル化程度の比較検討を行いました(文献2)。まず、胃がんでメチル化異常が報告されている複数の遺伝子について、定量的メチル化特異的PCRを行い、TUSC3とIGF2遺伝子を選びました。TUSC3はがん抑制的な機能を持ち、過剰メチル化により発現消失する遺伝子ですが、IGF2はがん遺伝子的で低メチル化によって発現が亢進する遺伝子です。胃がん患者と対照健常人の血球DNA各299例を対象とし、それら遺伝子のメチル化の程度を比較しました。その結果、胃がん患者の血球DNAでのIGF2のメチル化は対照群に比べて有意に低いだけでなく、患者の予後との相関も認められました。一方、TUSC3のメチル化は胃がん患者の血球DNAで高い傾向が示されました。生活習慣要因との関連性を検討したところ、2つの遺伝子共に年齢・喫煙などとの関連性が示唆されました。この研究により、IGF2のメチル化は胃がん患者の血球DNAを用いた生体指標の一つになりうる

と推測されました。今後、IGF2のメチル化を指標としたコホート解析が必要と考えられます。

現在、私たちは胃がんにおけるエピジェネティクス異常について、中国、韓国との共同研究を進めています。この研究は日本学術振興会A3フォーサイト事業に採択されたものであり、3カ国間でエピジェネティクス異常の共通点と異なる点について検討しています

(<http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/A3/index.html>)。その中で、3カ国による血球DNAにおけるIGF2のメチル化解析とその生活習慣要因との関連性を解析しています。

通常、遺伝子の変異は不可逆的なのでもとに戻すことはできません。しかし、メチル化は可逆的なので脱メチル化剤などによって正常な転写に戻すことが可能と考えられます。現在、エピジェネティック治療薬としていくつもの薬剤の開発が進んでいますが、生活習慣の改善はメチル化の程度を変化させ、がんの予防にもつながる可能性が考えられます。

文献1) Yuasa et al., Int J Cancer, 124:2677-2682, 2009.

文献2) Yuasa et al., Int J Cancer, 2012, in press.

ヒトパピローマウイルス関連がんの分子疫学研究

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学・予防医学
郡山千早



ヒトパピローマウイルス (HPV) は、子宮頸がんの原因ウイルスとして知られており、現在では、HPV ワクチン接種による子宮頸がん予防の取り組みも始まっております。一方、上部消化器、呼吸器および乳腺といった非生殖器系の臓器に発

生したがん組織の一部においても、HPV ゲノムが検出されることは以前より報告されており、これらの臓器の発がん過程における HPV の役割が議論されてきました。私どもの研究室では、このような非生殖器系のがんにおいて、発がん過程における HPV の役割を検討するとともに、臨床・病理学的要因やウイルス学的要因などとの相互作用について検討しておりますので、その一部についてご紹介させていただきます。

HPV は、HPV-16/18 に代表される発がん性の高いグループ (高リスク型 HPV) と HPV-6/11 などの低リスク型 HPV に分類されます。2001 年に台湾の研究グループが、女性で、非喫煙者である肺がん症例において、高リスク型の HPV ゲノムが検出される頻度が高いことを

示し、HPV と肺がんとの関連が注目されています

(Cheng et al. 2001)。その後、私どもも日本の肺がん症例において、女性で非喫煙者の肺腺がん組織からの HPV ゲノム検出頻度が高いことを報告しました (Baba et al. 2010)。さらに肺がん組織から検出される HPV ゲノムについて詳しく調べたところ、1) ほとんどの HPV 陽性例から検出される HPV サブタイプは高リスク型の HPV-16 であること、2) 一部の HPV-16 ゲノムが宿主 DNA に組み込まれていること、3) がん組織中のウイルス量は細胞あたり 1 コピー未満と非常に少ないこと、などが明らかとなりました。子宮頸がんと比べると、検出される HPV ゲノムのコピー数が少ない理由はまだ不明ですが、“hit and run”仮説で指摘されているように、HPV は発がん過程の初期の段階においてのみ重要な役割を果たしている可能性もあります。

ところで、肺がんにおいて、腺がん、女性および非喫煙者といった3つのキーワードを有する症例となると、多くの方がイレッサ (gefitinib) の奏功症例を思い浮かべることと思います。そこで私どもも、肺腺がんの再発例でイレッサによる治療を行った症例において、初発時に手術で摘出された肺癌組織を用いて HPV ゲノムの検索を行いました。すると興味深いことに、イレッサ治療への反応が良かった症例8名中6名 (75%) が HPV 陽性であり、イレッサ治療に対して反応が悪かった12例はすべて HPV 陰性という結果を得ました (Baba et al. 2010)。一方、イレッサの治療効果は、epidermal growth factor receptor (EGFR) のエクソン 19 またはエクソン 21 の変異が見られる症例において顕著であることがわかっています。そこで私どもは現在、肺がん組織における HPV 陽性率と EGFR 変異との関連について検討を進めているところです。

すでに欧米諸国では、たばこ規制等によるがん対策の効果が現れており、肺がん罹患率の減少傾向が見られておりますが、一方で、喫煙とは関連のない肺がんが存在することも事実です。今後は、そのような非喫煙関連肺がんの発がんメカニズム解明も目指したいと考えております。

<参考文献>

- Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking taiwanese women. Cancer Res. 2001;61:2799-803.
- Baba M, Castillo A, Koriyama C, et al. Human papillomavirus is frequently detected in gefitinib-responsive lung adenocarcinomas. Oncol Rep. 2010;23:1085-92.

論文紹介:「日本人におけるがんの要因の寄与」について

-「Attributable causes of cancer in Japan in 2005—systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. (Inoue M., et al. Ann Oncol, in press)」¹

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部
井上真奈美



がんのリスクの大きさをとらえる指標としては、要因の各がんに対する相対リスクが普及しています。一方、要因の与える集団へのインパクト、すなわち、負荷 (burden) の大きさを考える場合、同じ相対リスクであっても、その集団に、その要因を持った人が多ければ、集団全体への影響は大きくなる一方、その要因を持った人が少なければ、集団全体への影響も小さくなります。このように、集団全体の burden をとらえる場合は、その集団における要因の保有割合を加味した寄与度や寄与割合と呼ばれるものが、有効な指標となります。寄与割合を分かりやすく言い換えると、その要因を無くした場合、現在起こっている疾病や死亡の中の何パーセントを減らすことができるか、すなわち、その要因が存在することによる burden を割合により数値化したものです。

このようながんの要因の寄与の度合いを数値化して最初に報告したのは英国の疫学研究者 Doll と Peto で、1981年に、それまでの文献を系統的に総括評価して、米国のがん死亡における各要因の寄与割合を推定したのは有名で、その結果である喫煙 30%、食事 35%等々の数値は多く引用されています。一方、世界規模で見れば、国や地域によりがんのパターンが異なり、国レベルでがん政策を考えるとすれば、その国のがんのパターンや生活習慣、その他環境の曝露特性を反映していることが重要となります。実は、要因のがん全体や各部位のがんへの寄与度の量的推定には、まず、その国の代表的な曝露保有割合 (喫煙率、感染陽性者割合等) を各要因について収集するに加え、さらにエビデンスを整理し客観的に代表値を選定するなど、ベースの情報を整える作業量が膨大なことから、容易に実施することのできるものではありません。そのため、これまで、主に米国や一部の欧州国においてその推定がなされてきたにすぎませんでした。ごく最近になって、エビデンスに基づく評価により、英国やフランスなどの欧州をはじめ、これからご紹介する日本、そして中国、韓国など東アジア諸国において、がんの要因の人口寄与割合 (population attributable

fraction: PAF) の推計が試みられてきています。近年実施されているこれらの推計は、類似の方法で系統的になされており、比較性が高いものといえます。ここでは、わが国のがん対策を推進するにあたって、エビデンスに基づいた、質の高い政策決定に資するため最近実施した、日本人のがんにおける予防可能な要因の寄与度の量的推定結果を紹介し (Annals of Oncology, in press)。

この論文では、2005年のわが国におけるがん全体の人口寄与割合 (PAF (%), population attributable fraction) を推計しました。日本人の PAF を推定するためには、①日本人のがん罹患及び死亡統計、②各要因の各部位がんに対する相対リスク (RR) の代表値、③ターゲットとする各要因の保有割合の3つの要素が必須となります。これらの数値を得るため、①として、2005年のわが国におけるがん罹患及び死亡統計を入手し (この情報は公開されており誰でも利用可)、②各要因について、日本人を対象とした疫学的研究について系統的レビューを実施 (これも第三次対がん研究班で実施・公開されている結果を利用して更新) し、その中から日本人における RR の代表値を一定のルールにより決定しました。さらに、③要因の保有割合については、曝露からがんと診断されるまでのタイムラグを仮に 15-20年と想定し、1990年前後の要因の保有割合に関するデータを各種資料や文献等から収集しました。但し、ホルモン補充療法や OC など女性ホルモン剤使用については最近の曝露がリスクとなるため、最近の保有割合を優先しています。これらを用いて、日本人における各要因の各部位がんへの PAF を計算し、同時に各要因のオーバーラップの影響を計算式により理論上取り除いた上で、予防可能な要因全体の、各部位及びがん全体への PAF を推定しました。この結果、日本人において、既知の予防可能な要因によるがんの人口寄与割合は、男性で約 55%、女性で約

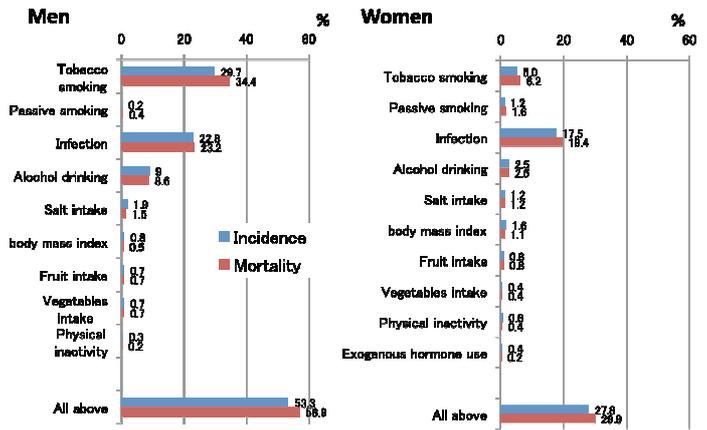


図2. Attributable cause of cancer in Japan, 2005.

Incidence and mortality.

30%となり、言い換えれば、日本人のがんのうち男性のおよそ 55%、女性のおよそ 30%は予防可能と示唆されました。男性では喫煙の PAF がもっとも高く (30-35%) ついで感染 (23%)、女性では、感染の PAF がもっとも高く (18-19%) 次いで喫煙 (6-8%) でした (図 2)。結論としては、日本では喫煙と感染が寄与の大きいがんの主要な要因であり、これらの要因に対する対策を一層進めることが日本におけるがん減少に大きく貢献すると考えられます。

以上のように、その国のリスク要因の影響とその寄与の度合いに即したがん予防戦略を効果的に行うことためには、国レベルのがんの Burden を知ること、すなわち人口寄与割合を知ることが重要であることを示しましたが、今回は、情報不足などの理由により、一部推計ができない限界がありました。特に、曝露保有割合に関しては、職業曝露などのように、他国の曝露を適用するのは

できない場合もあり、今後、研究が進み、より適切なエビデンスが入手可能になった段階での改訂が期待されます。さらに、人口寄与割合はあくまで過去の一時点における状態を示しており、将来の改善による変化、すなわち avoidable, preventable fraction についても合わせて推計することにより、対策の効果やその対策の寄与を予測していくことが必要であり、次の取り組むべきテーマとなります。

1. Inoue M, Sawada N, Matsuda T, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Shibuya K, Tsugane S. Attributable causes of cancer in Japan in 2005-systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. Ann Oncol. 2011 Nov 2. [Epub ahead of print] PubMed PMID:22048150

* 事務局からのお願いとお知らせ *

● 所属・連絡先等の変更届け

新年度にかけまして、所属、連絡先(住所・TEL・FAX・E-mail)など移動などにより変更のある会員は速やかに事務局への変更届をお願いします。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ひいたします。

● 年会費納入のお願い

5月に入りましたら、平成24年度の年会費振込みのお願いを送付させていただきます。前年度分などが未納の会員には平成24年度分と併せてのご請求となります。また、3年以上未納の会員の方には内規、慣例により退会の手続きをとらせていただきますので、その旨どうぞご理解とご協力のほどお願ひいたします。

● 事務局担当者の交代

今年度(平成24年4月1日)より研究会事務局担当が、山内幸子から同愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部の三好瑞希(epi_sec@aichi-cc.jp) (副担当: 松原有希(yamatubara@aichi-cc.jp))に交代することになりました。山内幸子につきましては、長い間大変お世話になり感謝申し上げます。また、新担当者も今まで同様よろしくお願ひ申し上げます。

* 編集後記 *

今年の春の訪れは、ややゆっくりのようです。それに合わせたわけではありませんが、本ニュースレターをお届けするのが一ヶ月ほど遅れてしまいましたことをお詫び申し上げます。

本号には、昨年度の幹事会で発足した3つの作業グループ長の先生方からの活動報告や会員へのメッセージを盛り込みました。今後の日本がん疫学・分子疫学研究会の方向性を示す興味深い内容となっていると思います。また、この2月に3省より発表された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の近年のヒトゲノム・遺伝子解析研究の進展等を踏まえた見直し案についてのご意見を、実際に分子疫学研究に関わる立場の相村先生と岩崎先生からそれぞれの視点でご投稿いただきました。秋山先生、郡山先生からは、それぞれ、エビジェネティクス、ウイルス関連がんの分子疫学研究について、ご自身の研究成果を含めてわかりやすくご紹介いただきました。井上先生からご紹介いただいた論文は、わが国のがんの要因分画を系統的レビューに基づき報告されたもので、これまで「米国」の結果を引用することの多かった我々にとって大変有益・貴重な報告だと思ひます。

このように充実したニュースレターに仕上げることができましたのも、原稿依頼を快く引き受けて下さいました先生方のおかげです。執筆して下さった先生方に深く感謝申し上げます。(林奉権、伊藤秀美)