

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

【学会・会議関連】

第 40 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会開催にあたって・プログラムの概要 祖父江友孝-1

AACR Special Conference on Improving Cancer Risk Prediction for Prevention and Early Detection に参加して 山地太樹-2

【特別寄稿】

日本のがん疫学の発展と菅野晴夫先生 北川知行-3

【最近のトピックス】

米国 National Cancer Institute 出張報告 島津太一-5

胃内細菌叢のメタゲノム解析 大崎敬子-6

【研究紹介】

鶴岡メタボロームコホート研究: 代謝プロファイリングの疫学研究への展開 武林亨-8

原爆放射線の疫学研究-日米共同機関で 70 年の歴史に囲まれて- 定金敦子-10

【論文紹介】

受動喫煙と肺がんメタ解析論文の紹介 堀芽久美-11

【事務局からのお願い】

所属・連絡先等の変更届け 14

【編集後記】 14

【学会・会議関連】

第 40 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会 開催にあたって・プログラムの概要

大阪大学大学院医学系研究科環境医学

祖父江友孝



このたび、「がん予防大会 2017 大阪」を日本がん予防学会総会（松浦成昭会長、大阪府立成人病センター総長）との合同大会として、2017 年 6 月 16、17 日の 2 日間、大阪国際がんセンターにて開催させていただく

ことになりました。

大会の主テーマは「避けられるがんを防ぐ」としました。これは、2015 年 12 月に策定された「がん対策加速化プラン」の中で、予防に関して提示されたキャッチフレーズです。「がん対策加速化プラン」の中では、がん予防に関して、がん検診、たばこ対策、肝炎対策、学校におけるがん教育の 4 点が、強化項目として掲げられていますが、これらに加えて、昨今、がん予防の分野においても、個別化医療 (Personalized medicine) に対応する個別化予防が研究の中心になりつつあります。これを踏まえて、両学会・研究会共通のメインシンポジウムのテーマを「個別化予防に対応するリスク低減」としました。がん予防の分野においては、「個別化」を行う場合、「絶対リスクの大きさ」を物差しとすることが一般的ですが、がん治療の分野においては、「個別化」は「治療への反応性」を物差しとしてしています。これを予防にそのまま当てはめれば「予防介入への反応性」を物差しとすべきですが、これは「絶対リスクの大きさ」とは若干異なるものです。このあたりを論点として、議論が進むことを期待しています。

また、がん疫学・分子疫学研究会固有のシンポジウムとして、「超高齢時代 (社会) のがん対策」を企画しました。昨今のがん対策においては、AYA 世代・小児がん、希少がん、難治がん対策の重要性が強調されて



いますが、我が国が直面する喫緊の課題は、急増する高齢者に対する対策であり、がん対策においても例外ではありません。予防・検診、治療、リハビリテーション、終末期医療のそれぞれについて、高齢者に適した対策を検討していく必要がありますが、これは、がん分野だけの検討では不十分で、高齢者対策の一部としてがん対策を扱うという視点が必要かもしれません。

今回は、2017年春にオープンする大阪国際がんセンターでの開催になります。現在の大阪府立成人病センターが大阪府庁に隣接する市内の一等地に移転して、新しい名称でスタートするのに便乗させていただいて、新築会場での開催が可能になりました。また、大阪城公園にも隣接していますので、2日目の早朝に Fun Run Event を企画する予定ですので、奮ってご参加ください。多くの皆様のご参加を心よりお待ちしております。

開催概要

■会期：平成 29 年（2017 年）6 月 16 日（金）～17 日（土）

■会場：大阪国際がんセンター1 階講堂（2017 年 3 月開院）大阪市中央区大手前 3-1-69

■学会テーマ：「避けられるがんを防ぐ」

■プログラム（予定）

6 月 16 日（金）

9:00-9:10 開会挨拶

9:10-10:50 シンポジウム 1 「超高齢時代（社会）のがん対策」

11:00-12:00 一般口演 1

13:55-15:25 一般口演 2・3

15:30-17:30 メインシンポジウム「個別化予防に対応するリスク低減」

18:00- 懇親会（会費制）

6 月 17 日（土）

9:00-10:50 シンポジウム 2 「がん予防基礎研究の検証と出口戦略」

12:40-14:30 一般口演 4・5

14:30-14:40 閉会の辞

関連行事：

6 月 16 日（金）

12:15-13:45 がん疫学・分子疫学幹事会

6 月 17 日（土）

早朝 Fun Run Event in 大阪城公園

11:00-11:30 日本がん疫学・分子疫学研究会総会

15:00-17:00 市民公開講座

■学術大会参加費：当日登録のみ 8,000 円

■演題募集要項：

1. 発表形式

一般演題は口演またはポスター発表

2. 演題募集期間

平成 29 年 2 月 13 日（月）～平成 29 年 3 月 31 日（金）

■ホームページ：

<http://ganyobou2017osaka.kenkyuukai.jp/>



【学会・会議関連】

AACR Special Conference on Improving Cancer Risk Prediction for Prevention and Early Detection に参加して
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
山地太樹



2016 年 11 月 16-19 日に、Florida 州 Orlando で開催された American Association for Cancer Research (AACR) の Special Conference “Improving Cancer Risk Prediction for Prevention and Early Detection” に参加する

機会を得ましたので、日本がん疫学・分子疫学研究会の先生方にご報告させて頂こうと思います。私の英語

力が極端に拙いこともあり、Conference の内容をお伝えするよりは、雑駁な所感に始終することになりそうなので、予めお詫びをしておきます。

今回の Special Conference は、そのテーマから、興味を持つ対象者がかなり絞られてしまいそうな印象を持っていましたが、参加していた研究者の人数は予想以上に多く、分科会でも日本のちょっとした学会程度の規模を誇る AACR のスケール感を改めて認識しました。Conference の開催期間は4日間にもおよび、8つの Plenary Session、2つの Keynote address、2つの Poster Session から構成される、大変充実した内容となっていました。Invited Speakers もキラ星の様な先生方ばかりで、Dr. Mitchell H. Gail や Dr. Graham A. Colditz など、論文で何度も目にしてきた先生方が次々と登壇されるので、何とも贅沢な Conference に感じられました。個人的には、Dr. Bernard A. Rosner の発表を聞きながら、”Fundamentals of Biostatistics” を繰り返し読んでいた留学中の日々を思い出し、「もう10年も前になるのか」と感慨に耽りました。Conference 全体を通して Risk Prediction に関する様々なテーマが議論されていましたが、私の記憶にも残っている幾つかの興味深かった話題をご紹介します。

近年、益々大規模化が進む Genome-wide Association Study (GWAS) から、数多くのがん関連遺伝子が同定され、今なお報告が続いています。そんな中、先行する形で商業ベースの遺伝子検査が世に広まっており、ゲノム情報を用いたがんのリスク予測法は、その開発に肯定的であれ否定的であれ、多くの研究者が興味を抱いているトピックだと思います。今回の Special Conference でも”Genetic Testing to Improve Risk Prediction”と題して Plenary Session が用意されていましたし、それ以外の Session でも関連する発表が数多く行われていました。全体を通した印象として、非家族性の sporadic な腫瘍を GWAS で同定された複数の遺伝子多型で予測しようとする取り組みは、それ程上手く行っていない様子でした。既に論文^{1) 2)}でも発表されているように、乳がんの Gail モデルに GWAS で同定された SNPs を加えても、モデルの識別能改善にそれほど寄与せず、遺伝子多型情報を加えることの意義は小さいように報告されていました。

どの Session だったか、社会疫学者だと思われる研究者が、「ほぼ周知の事実として、effect size が大きく prevalence も高い socio-economical な要因が数多くあるのだから、biological な因果論にこだわり過ぎ

ず、予測モデルの開発には積極的に利用した方が良い」と言うようなコメントをしていました。聞きながら、コレラ菌の存在が知られていない時代に、怪しいと思われるポンプを使用できないようにして、コレラの拡大を抑えた Dr. John Snow の逸話を思い出し、疫学の一面面を捉えているようにも感じられ印象に残りました。

多くの先生方がご存知のように Florida 州 Orlando は、全米でも屈指の観光・保養都市で、近郊には Walt Disney World Resort をはじめとする著名なテーマパークが複数あります。緯度的には、奄美群島の徳之島と同じあたりに位置し、一年を通して温暖な気候らしく、Special Conference が開催されていた11月も日中は汗ばむくらいの陽気でした。アメリカの研究者によると、11月はオフシーズンで観光客が比較的少ないらしく、Orlando を満喫するには良い時期だそうです。そんなせいもあってか、同じような時期に AACR の Special Conference が Florida 州で開催されることも稀ではないらしいので、若い先生方は積極的に参加されては如何でしょうか？

文献

- 1) Gail MH. Discriminatory accuracy from single-nucleotide polymorphisms in models to predict breast cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2008 ; 100 (14) : 1037-41.
- 2) Gail MH. Value of adding single-nucleotide polymorphism genotypes to a breast cancer risk model. J Natl Cancer Inst. 2009 ; 101 (13) : 959-63.



【特別寄稿】

日本のがん疫学の発展と菅野晴夫先生

がん研究会がん研究所 名誉所長
北川知行



菅野先生は、疫学こそヒトが
んの原因とそのリスクを究極的
に解明する研究手段として重要
であると確信しておられたが、
この確信を強めた歴史的背景が
少なくとも2つあったと考えら
れる。一つは、先生が本格的に
がん研究に入った1960年代は、

アメリカを中心にしがん疫学が大いに発展し、1940年代の“動物発がん時代”、1950年代の“がん生化学の時代”に続き“がん疫学の時代”と言われた時代であったことである。タバコのがん原性が異論のないまでに確立し、アスベストも灰色から黒になってきた時代である。友人の婦人科病理学者 Scully 博士が、1970年頃、若い女性の膣に本来は極めてまれな明細胞線がんが頻発することを観察しその異常を指摘したことから、1940年代に流産防止のために母親に処方したDES (diethylstilbesterol)が原因で女兒にがんが発生することが疫学者により突き止められたことは、病理学者の菅野先生に強い印象を与えたに違いない。

もう一つは、1975年から開始された日米癌研究協力事業の中で、菅野先生が、NCIの疫学の碩学 Robert Miller 博士と二人で、1981-1996年の長期に亘って Epidemiology and Pathology Area のコーディネーターをつとめたことである。二人はこの期間に31ものセミナーを組織したが、その多くに疫学が絡んでおり、菅野先生は作業を通じて、如何に米国の疫学が重厚であり、顧みて日本のそれは貧弱であることを痛感されたに違いない。二人は、日本ではまず疫学者を育てることから努力すべきであり、疫学者が育てくれば、未開拓の日本とアジアは疫学研究の宝庫になるであろうと話合ったことであろう。

1979年に文部省のがん特別研究の総括班長になった菅野先生は、成人T細胞白血病(ATL)の研究に注目し、臨床研究者、ウイルス学者、細菌学者、病理学者、分子生物学者、疫学者、公衆衛生学者など様々な種類の研究者が密接に連携して共同作業するようにリードし、全力で研究を支援して行った。ATLの研究は、今日も続いているが、1. ATLの発見、2. レトロウイルス(ATLV)が原因であることの証明(人のウイルス発がんの初めての証明)、3. ATLの遺伝子構造と発がん

機序の解明、4. 感染様式の解明 5. ATL (HTLV-1) 感染の病態解明 (HAM やぶどう膜炎も含む)、5. ATLの発生リスクの解明 6. ATLVの世界の地理分布、7. ATLの予防の実践 8. ATLの治療法の開発、などなど全てが日本オリジナルかつ世界的な業績として発展した。1985年頃から10年に亘って長崎県で行われた母乳遮断介入試験では、大学、病院、県保健衛生部なども研究者に熱心に協力し、母乳遮断でキャリア発生を90%阻止出来ることを証明した。この間の実践だけでも45人を将来の白血病から救ったことになり、研究の成果は直ちに国の衛生行政の中にとり込まれた。高月博士のATLの発見は別として、この研究の最初から最後までを、菅野先生が率いるがん特総括班が支援したのである。

1984年に対がん10ヶ年戦略が発足したが、その計画の一環として文部省科学研究費の中の国際学術研究にその別枠として“がん特別調査研究”というカテゴリーが出来た。これはがん特総括班長であった菅野晴夫がん研所長の研究計画提案が端緒になったものである。菅野提案は、まずアジアを中心に、疫学、臨床、基礎研究者が協力して、発癌要因や発がん機序、ひいては予防の道を探るとするもので、青木国雄愛知県がんセンター総長を責任者に推薦し、準備段階の予備調査委員に同センター部長疫学の富永祐民部長、黒木登志夫東大教授、藤木博太国立がんセンター部長の4人を委嘱した。この計画は、遅れている日本の疫学の振興を強く意図したもので、実際、疫学の青木国雄、富永祐民、田島和雄、大野良之博士らがその後20年に亘り責任者を努めて成果を挙げ、事業を通じて多くの若い疫学者が誕生した。1980年に、がん特総括班は“がん研究における疫学の役割”と言う検討班を持ったが、がん特の組織の中に初めて疫学の領域がA-11として登場したのは1988年である。

日本のがん疫学振興に関する菅野先生の最大の功績は、1988年に、文部省がん特の責任者として、青木国雄博士を中心として文部省のがんコホート研究

(Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer)を発足させたことであろう。がん特では1986年と1987年に二回、“コホート研究による発がん要因の評価に関する研究”の検討班を開催した。難産ではあったがようやく誕生したがん特コホートは、12万人をカバーする日本最初の多施設協力による大型コホートであった。全体が20億円弱の当時のがん特の研究費の中から、総括班の責任で3000-6000万円ほどの研究費を長期にわたりこのような事業に割り当てることには、人を動かす構想と決断力及び説得力が必要であっ

たが、菅野総括班長にしてはじめて可能になった。この直後に、コホートを含めたがん特の新企画が最終的に学術審議会で承認される前に、厚生省でもコホート研究を始めるという計画が急に浮上、がん特のコホートは止めて厚生省の企画に合流するようにとの強い要請（圧力？）があったが、菅野、青木博士らが“担当者がこちらは疫学者で厚生省は県職員、やる人間が異なれば研究も異なってくるし、コホートは複数あっても良い”とがんばり、当初の計画が実現されたと聞く。このコホート研究では、ふつうの疫学情報の他に、血清とDNAを採取し、将来の新しい生化学的解析と発展中の遺伝子解析への対応に備える斬新な計画も盛込んだ。基礎資料の採取には、班員に加えて多くの方々の献身的努力があったが、血清やDNAをきちんと分離し、長期にわたりマイナス80度で保管することも大事業であった。

“これで、日本の疫学者達は、はじめて戦う武器を持ったことになるな”とあるとき菅野先生が言われたことがある。

このコホート研究は2004年にがん特定重点研究から（研究費ソースの上では）はなれ、その後は文科省科研費の中の基盤研究の研究費で維持されている。1993年から研究成果が出るようになり、英文での発表論文数は2016年までに300を超えている。この間この研究に携わった人は100人以上で、その大部分は疫学者であるから、いかにこのコホート研究が日本の疫学の推進力となって来たかが判る。

菅野先生は、癌学会の総務理事として、日本の優れた研究を世界に発信することを目的としていたGANN Monographの企画に長年関与していたが、1981年（vol 26）には、M. Segi, S. Tominaga, K. Aoki & I. Fujimoto (eds) Cancer Mortality and Morbidity Statistics -Japan and Worldの発行をプロモートしている。

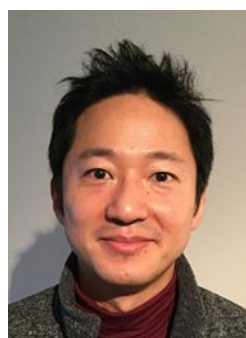
疫学者以外で、もしかしたら疫学者も含めても、菅野晴夫先生ほど、がん疫学研究の重要性を深く認識し、その振興に努めた人は居ないのではないかと、先生は常に、自分は前に出ないようにし、ひそかに働きかけ支援する方だったから、多くの人たちには見えにくいかも知れないが、実は菅野先生こそ日本のがん疫学振興の恩人であったと言えるのである。

(January 10, 2017)

【最近のピックアップ】

米国 National Cancer Institute 出張報告

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
島津太一



このたび、国立がん研究センターの海外機関派遣制度により、2016年8月から2017年1月末までの半年間の予定で、米国メリーランド州にあるNational Cancer Institute (NCI) に出張中ですので、その様子についてご報告したいと思います。

私の所属している社会と健康研究センターは、がん予防・検診研究センターが組織改編され、2016年1月に発足したものです。「従来のがんの予防・早期発見（検診）に加え、がん患者・サバイバーへの支援、支持療法やがん対策などを組入れ、社会的、経済的、倫理的な諸問題などに関する研究を実施することにより、国民生活の質の向上、格差の解消と健康の維持・増進に資すること」を使命としています。今回の派遣は、公衆衛生部門を視察し社会と健康研究センターの今後の方向性提案に資することを目的として行われました。

NCIは、米国連邦政府におけるがん研究、人材育成機関であり、約4,000人が働いています。National Institutes of Health (NIH) の中の一研究所として位置づけられています。ちなみにNIHは、Food and Drug AdministrationやCenters for Disease Control and Preventionと並び、U.S. Department of Health and Human Servicesを構成する11機関のうちの一つです。NCIは、がんの治療、基礎研究と同様に、公衆衛生学的研究についても戦略的にプロジェクトを進めています。Division of Cancer Prevention (DCP) は、予防薬、早期発見バイオマーカー、検診法の開発に関する研究費配分と関連研究、Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS) は、がん対策・疫学に関連する研究費配分と関連研究、Division of Cancer Epidemiology and Genetics (DCEG) は、疫学・ゲノム研究について競争的資金になじまないような研究を自ら実施しています。予算規模は、NCI全体で50億ドル、DCPが3.2億ドル、DCCPSが4.8億ドル、DCEGが9,000万ドルとなっています（2015年度）。NCIのメインの施設は、Bethesdaにあります。Rockville、Frederickにもキャンパスがあり、私は公衆衛生学的研究を行う部門が集約されているRockvilleキャンパ

スにいます（写真の奥の建物に上記3部門が入っています）。



実際に来てみて驚いた点を挙げます。まず、職員の多さです。たとえば、DCEG ではポスドク・事務職を含めると 400 人弱の人がいます。次に、セミナーやミーティングが頻繁に行われ、全米のみならず海外からの有名な研究者が集まる機会が大変多く、最新の情報が飛び交います。最後に、研究費の配分を行う DCCPS、DCP では PhD を持った研究者が、自分の担当の研究領域について良く把握した上で、今後優先して進めるべき研究課題の決定について深く関与していることです。これらの研究者は、基本的には自分の研究は行いませんが、裏方として米国の研究の大きな方向性を決める役割を担っているといえます。

生活面では、学会参加等で数日間滞在するのとは異なり米国人の生活を垣間見ることができました。メリーランド州は比較的治安が良いところらしく、日本にいたときと大して変わらない生活を送ることができました。アメリカの場合は治安の良い地区と悪い地区がはっきり分かれているので、治安の悪いところに迷い込まないよう気をつけていれば特に問題ないという話を聞きました。次に食べ物ですが、日本を含めアジア各国の食材は手に入りますので、自炊することが多かったです。比較的値段の安いお店はファストフードしかないのかと思っていましたが、ベトナム料理や中華料理の店はたくさんあり、疲れているときはお世話になりました。アメリカ料理店にその傾向が顕著ですが、食べきれないほどの量が出てきます。食べきれない分は持って帰れば良いのにと同僚から言われましたが、家で同じものを食べるのもきついで、飲み会以外で行くことはありませんでした。住居は、NIH に勤めている日本人が比較的多く住んでいる地域を選びました。家賃は東京の便利なところと同じぐらい高いですが、共用施設や管理はしっかりしていました。NCI の人た

ちの働きぶりについても少し書きたいと思います。朝は、8 時に来るとだいたい一番乗り、夕方は 6 時 30 分頃になると人もまばらです。実験をしないキャンパスにいるのも関係があるのかもしれませんが、困ったのが、11 月、12 月です。面会の予約やインタビューの仕方にようやく慣れてきたところに、Thanksgiving の休日、クリスマスの休日が入ってきて、人に会うような仕事はあまり進みませんでした。あと二週間ほどで日本に帰らないといけないのですが、まだインタビューの予定がたくさん入っています。

最後になりますが、今回の出張について希望したところ快く了解してくださった笹月静先生、津金昌一郎先生をはじめとする国立がん研究センターの皆様、NCI での受け入れ研究者となってくださいました Rashmi Sinha 先生をはじめとする Metabolic Epidemiology Branch, DCEG の皆様、忙しい中インタビューに応じてくださった NCI の方々には深く感謝申し上げます。今回の出張で得られたことを持ち帰り、日本のがん予防・がん対策に役立てたいと思います。

【最近のピックアップ】

胃内細菌叢のメタゲノム解析

杏林大学医学部感染症学講座
大崎敬子



ヒトの胃は胃酸で守られており、古くから細菌は常在していないものと考えられてきた。しかし、1983 年 Warren と Marshall 博士によって微好気条件下で培養可能な *Helicobacter pylori*（ピロリ菌）がヒトの胃から発見されたことは言うまでもない。

ピロリ菌は強いウレアーゼ活性を有し、胃に存在する尿素を分解することで自身の回りの酸を中和して長期生存を可能にしている。また、ピロリ菌は粘液層の深くに入り込み中性環境で増殖していることも明らかとされている。地球上の約半数の人間がピロリ菌に感染していることを考えると、本菌が人間の胃内環境や胃内細菌叢に非常に大きく影響していると考えられる。近年の細菌叢解析はメタゲノム解析という手法のうち主として 16S メタゲノム解析が用いられている。それは 16S リボソーム RNA (16SrRNA) 遺伝子を部分的にユニバーサルプライマーにより PCR 増幅する手法である。得られた産物は多種の細菌由来であるから、その DNA シーケンスを 1 本ずつ読んでデータベースと照合して

膨大な数の細菌の情報を決定し、細菌叢の構成菌・構成比率を決定することができる。次世代シーケンサー (NGS) の登場によるシーケンス解析の技術の進歩と、16S rRNA 遺伝子配列と菌種名をつなぐ、データベースの蓄積により可能となった方法である。

腸内細菌叢の解析において 16S メタゲノム解析の手法が普及し、続々と研究成果が報告されている。腸内細菌叢の解析はヒト糞便を使った培養法が中心であった時代から多くの研究者が注目してきており、細菌の生化学的性状を調べて菌種を同定する手法から、次第に細菌 DNA を使った手法へと移り、現在の NGS を利用した 16S メタゲノムの手法へと変遷している。さらに将来は PCR 増幅によらない全メタゲノム解析の手法へと切り替わっていくと考えられている。

さて、胃内細菌叢については初めに述べたように、培養可能な細菌が少なくと考えられていたことに加えて、解析のための検体が胃液や胃生検粘膜といった材料で、どちらも胃の内視鏡検査などが必要となるため、論文はまだあまり報告されていない。私達はピロリ菌の持続感染による胃内環境の変化で、粘膜萎縮の進行により酸分泌が弱くなると、別の細菌が棲息することについて明らかにして報告した¹⁾。ウレアーゼ活性を持つ他の細菌が存在する患者の場合は、尿素呼気試験というピロリ菌感染診断検査法の偽陽性の原因となることを示した。

分子生物学的手法による胃内細菌叢の解析結果は 2006 年に Bik²⁾ らが報告している。ピロリ菌感染者と非感染者との比較において、感染者の胃内菌叢は非感染者の胃内菌叢と比べて大きな差異はないと報告した。ピロリ菌感染者の胃内細菌を調べると、ピロリ菌の占める割合が非常に高いことから、比較する場合にはその数を差し引いて残りを比較するという手法がとられていた。ピロリ菌はプロテオバクテリア門に属する細菌であるが、非感染者においてもプロテオバクテリア門が最優勢となることが示されている。

2014 年、Eun³⁾ らは NGS を使った 16S メタゲノム解析により、ピロリ菌感染者の病態による胃内細菌叢の差を示した。胃癌、腸上皮化生、慢性胃炎のみの患者群の細菌叢の主成分分析による比較の結果、胃癌のグループが他の 2 グループの胃内細菌叢と有意な差があることを示した。同じ胃癌患者を対象に研究した Dicksved らは T-RFLP (terminal restriction fragment length polymorphis) とパイロシーケンスを組み合わ

せた手法で胃内細菌叢を解析し胃癌患者はピロリ菌が減少し *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Prevotella* が多く含まれると報告している。このような研究の成果から今後胃癌の発生に関わる細菌叢が明らかにされる可能性がある。ヒトではないが、ピロリ菌の感染で誘導される胃癌に対する胃内細菌叢の効果についての成果が報告されている。Lofgren らは、インスリンーガストリン遺伝子トランスジェニックマウスを用いた感染実験で、ピロリ菌による胃上皮内腫瘍の誘導には胃内細菌叢との相互作用が必須で、無菌動物の感染実験では胃癌の誘導が低下したことを報告した⁴⁾。

NGS を使った 16S メタゲノム解析が胃内細菌叢に応用され数年が経過し、今後その研究成果が報告されるであろう。胃癌などの疾患発現と関連のある細菌叢を見出すことは興味ある課題の一つであり、2016 年の欧州ヘリコバクター会議のポスター発表でヒトの胃内細菌叢に関する研究テーマ 3 演題が並んで発表されていたのが印象深い。

文献

- 1) Osaki T, Mabe K, Hanawa T and Kamiya S. Urease-positive bacteria in stomach induce false positive reaction on urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori*. J Med Microbiol. 2008;57:814-819.
- 2) Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, Perez-Perez G, Blaser MJ, Relman DA. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:732-7.
- 3) Eun CS, Kim BK, Han DS, Kim SY, Kim KM, Choi BY, Song KS, Kim YS, Kim JF. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 2014;19:407-16.
- 4) Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011;140:210-20.

【研究紹介】

鶴岡メタボロームコホート研究:

代謝プロファイリングの疫学研究への展開

慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科

・医学部衛生学公衆衛生学

武林亭



大規模コホートを用いたゲノムワイド関連研究による生活習慣病予防に関する成果の集積が進む一方、多因子遺伝病であり環境要因との交互作用によって発症する生活習慣病では、検出されるエフェクトサイズが小さい上、発症機

序が不明であることが課題であり、これを克服する方法として、疾病機序に密接に関連したメタボローム(糖、有機酸、ヌクレオチド、アミノ酸、脂質等、ペプチドより小さい分子量およそ 1000 以下の生体内低分子化合物)の網羅的解析を疫学研究へと適用するアプローチが注目されている。

INTERMAP metabolomic 研究の成果が 2008 年の報告されたことを皮切りに、2011 年には Framingham Offspring 研究の凍結保存血を用いたコホート内症例対照研究が 12 年後の糖尿病発症を高い精度で予測できるアミノ酸の組み合わせを明らかにし、それぞれ、Nature、Nature Medicine に掲載されている。一方で、サンプリングや保存による代謝物濃度の著しい変化など測定誤差発生の制御が容易ではないことも明らかとなり、欧米各国ではメタボローム解析を前向きコホート研究に適用する動きが広がっている。

本コホートは、山形県鶴岡市にある慶應義塾大学鶴岡キャンパスをベースに、疫学チームと先端生命科学研究所のメタボローム解析チームからなる融合研究組織を立ち上げ、地域の保健・医療関係者、鶴岡市の協力を得て、2012 年 4 月から開始された前向きコホート研究である。鶴岡市(人口およそ 13 万人)在住または在勤の 35~74 歳のうち鶴岡市国保の人間ドック型健診参加者と職場健診受診者から参加者を募り、2015 年 3 月までのベースライン調査に計 11,002 名が参加した(同意率 89%。うち、職場健診受診者 2,588 名)。多様な物化特性を有するメタボロームを網羅的に測定するためには、測定法の選択が必要である。NMR は幅広い代謝物を測定できる利点から広く用いられているが、測定感度が相対的に低いといった理由から、液体

クロマトグラフィー(LC)、ガスクロマトグラフィー(GC)、キャピラリー電気泳動(CE)といった方法で分離を行って、質量分析計(MS)を用いて定量する方法と併用あるいは移行しつつある。この方法では、一つの測定プラットフォームでは極性~非極性までの代謝物を網羅できないことから、複数のプラットフォームによる測定が行われる。本コホートでは、アミノ酸、核酸等のイオン性低分子化合物を高感度に測定できる CE/MS 法(血漿、尿)と、脂肪酸等の中性低分子化合物をターゲットとした LC/MS/MS 法(血漿)を採用し、大量検体に対する試料の迅速な処理、測定の安定性や前処理・保存条件の確立等、測定上の課題に対する精度管理手法を開発¹⁾、安定的に 1 万人規模の検体を迅速に処理しうる前処理-測定-化合物同定の手順を確立しながら測定を行っている。2017 年春頃にはベースライン参加者全員のメタボローム解析が完了する予定である。

これまでに、CE/MS 法(血漿)によるベースラインデータを用い、疾患リスクあるいは予防要因の代謝プロファイリング研究の時間断面解析の結果を報告してきた。男性参加者 896 名を対象とした飲酒および飲酒に起因する肝機能障害についての代謝プロファイリング研究では、質問票で評価した習慣的飲酒量に関連する代謝経路・代謝物の解析(飲酒量別 4 群における一次線形性を仮定した contrast 解析: Benjamini-Hochberg 法により、False Discovery Rate を $\alpha=0.05$ に調整)で、27 の代謝物質が習慣飲酒に有意に関連し、グルタミン代謝、アルギニン代謝、スレオニン代謝、リジン代謝が特に習慣飲酒により影響を受ける可能性が示唆された(図 1、図 2)。さらに、高飲酒者群と非飲酒者群を用いたアルコール性肝障害のバイオマーカー候補の探索では、スレオニン、グルタミン、グアニジノサクシネートが高飲酒者の肝障害に特異的な変化を示し、とくにグルタミン酸/グルタミン比が優れたバイオマー

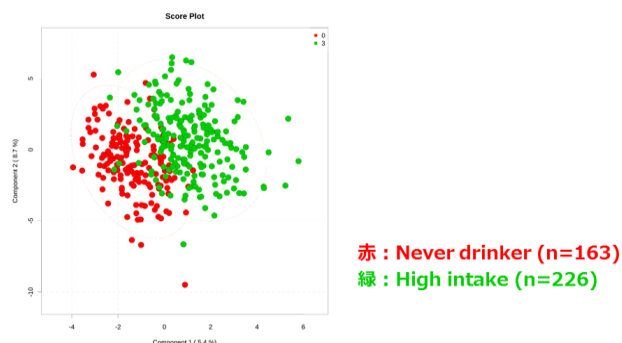


図 1 PLS 判別分析による高飲酒者と非飲酒者の代謝プロファイリングの比較

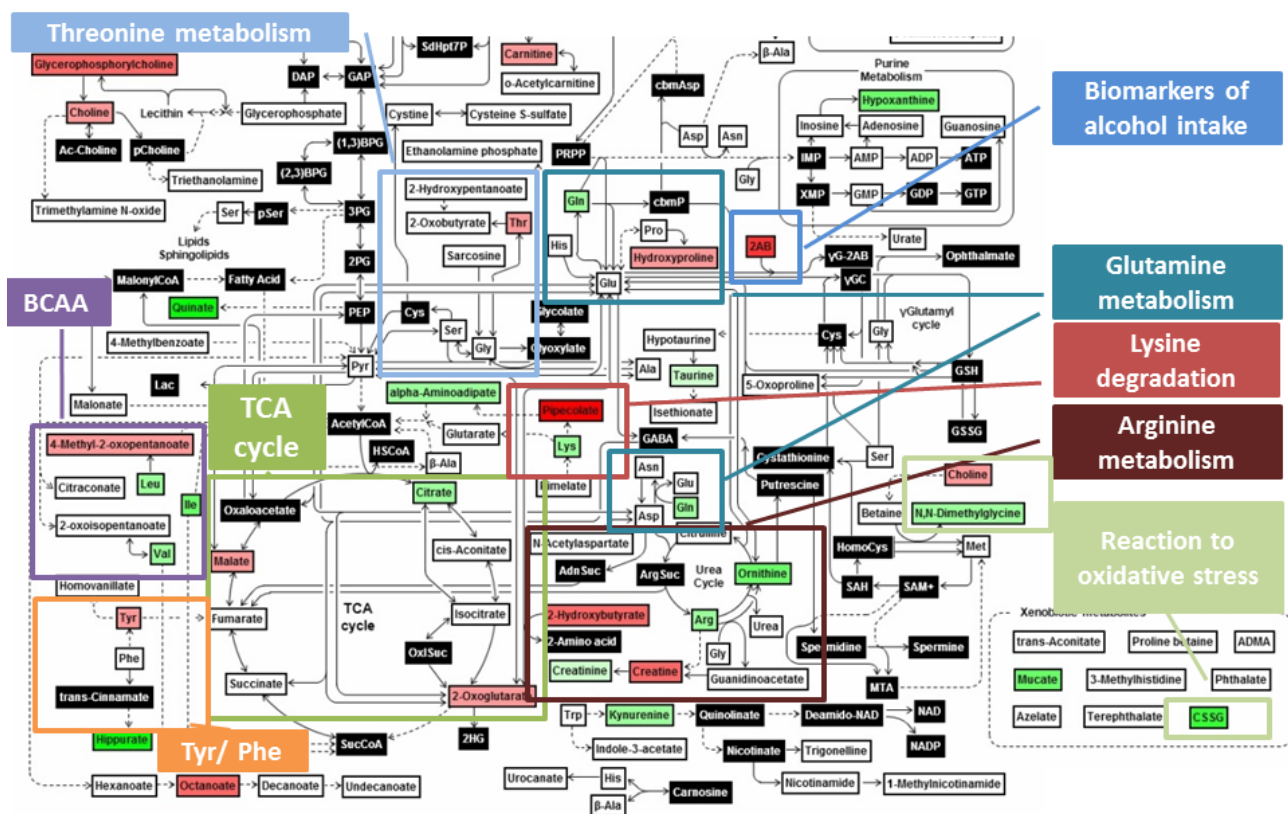


図2 習慣的飲酒量と個々の代謝物の関連
(赤 飲酒群で増加；緑 減少；白抜 差なし；黒抜 測定なし)

カー候補であった²⁾。また、身体活動・座位時間に関連する代謝プロファイルの解析では、1193名の男性のデータにより、総身体活動量とは13物質、座位行動とは7物質が関連し、特に分岐鎖アミノ酸（イソロイシン、ロイシン、バリン）、分岐鎖ケトアミノ酸（4-メチル-2-オキソペンタン酸、2-オキソイソ吉草酸）では、総身体活動量が多く座位時間が短い、活動的な行動をしている群でもっとも濃度が低いとの結果であった³⁾。閉経後に有病率が上昇し循環器疾患の危険因子となるメタボリックシンドローム(MetS)に関する研究では、自然閉経後女性877人を対象とした解析により、分岐鎖アミノ酸、アラニン、グルタミン酸、 α アミノアジピン酸（リジン分解産物）、プロリン、3-ヒドロキシ酪酸（ケトン体）等13の代謝物質が閉経後女性のMetSと有意に関連していた⁴⁾。これらの代謝物によるプロファイリングが将来の疾患を予測しうるかどうかは、今後の追跡および他の集団での検証を待たねばならないが、疾患機序に関する*in vitro*、*in vivo*の研究において病態生理学的な意味づけがなされているものも多い。血中代謝物質濃度と関連する遺伝子パネルや腸内細菌叢についての解析結果も報告されつつあり、今後、疫学分野において、メタボロームを含む多層オミクス研究によって個人の疾患のリスク予測精度を高め

る動きがさらに進むものと考えられる（図3）。本コホートでは、メタボローム解析用の試料収集の精度管理に十分配慮し、また測定データのバッチ間のばらつきに対する統計処理方法についても詳細な検討を行っている。precision health 実現へ向け、追跡精度を上げるとともに、他のコホート研究との連携やコンソーシアムへの参画を進めるなど、研究の展開を図っていきたい。

文献

- 1) Hirayama A, et al. Electrophoresis 2015;doi: 10.1002/elps.201400600.
- 2) Harada S et al. Environ Health Prev Med 2016;21:18-26.
- 3) Fukai K, et al. PLoS ONE 2016;11:e0164877.
- 4) Iida M, et al. Menopause 2016;23:749-758.

ライフスタイルを反映する バイオマーカー

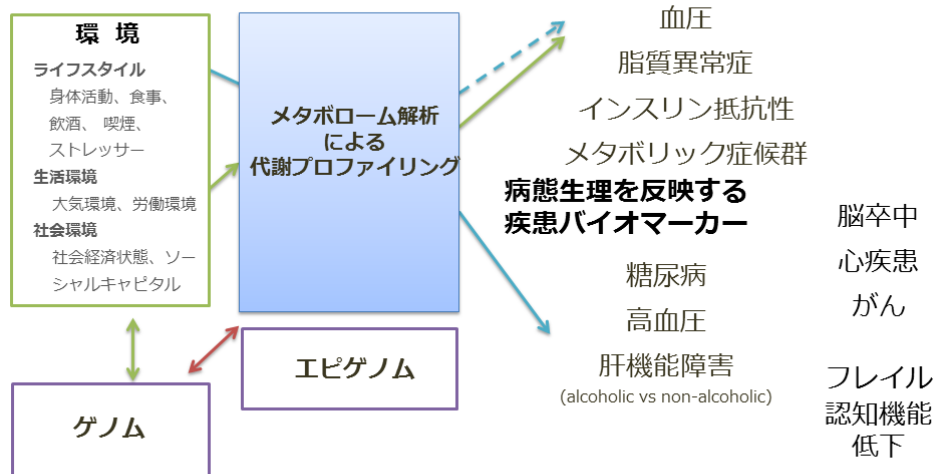


図3 代謝プロファイリングに基づくバイオマーカー探索

【研究紹介】

原爆放射線の疫学研究

—日米共同機関で 70 年の歴史に囲まれて—

公益財団法人 放射線影響研究所 疫学部
定金敦子



図1は、1945年に広島・長崎に投下された原子爆弾による放射線量と、全がんによる死亡の関連を示したものです。放射線被ばくによりがん死亡のリスクが有意に上昇し、その関連は線形であるとの重要な知見を示しますが、加えて、

被爆者がたどってきた足跡、これまで研究にかかわった人達の日々の仕事の積み重ねをものが示されているように見えます。この図のもととなる研究を実施しているのが、私の所属する放射線影響研究所（放影研）です。放影研は、1947年に設立された原爆傷害調査委員会（ABCC）を前身とし、「平和的目的の下に、放射線の人に及ぼす医学的影響及びこれによる疾病を調査研究し、原子爆弾の被爆者の健康保持及び福祉に貢献するとともに、人類の保健の向上に寄与すること」を目的として1975年に設立されました。明確な目的の下に設立され、研究所名にその研究内容が明示されているにもかかわらず、「何をしているところかよくわからない」と評されることもあるようです。本稿が放影研の存在そのものの、そして、放射線と発がんの研究分野に関心を

持っていただく契機となることを願い、在職約4年の私の目から見た放影研の姿を紹介します。

昭和25年国勢調査と昭和30年の統合研究計画

放影研での研究の中核をなすのが、原爆放射線による死亡やがん罹患のリスクを検証する疫学研究、寿命調査です。寿命調査の対象者は、昭和25年（1950年）国勢調査の際に確認された被爆者をもとに選定されました。国勢調査に附帯して、被爆者を把握するための調査が実施されたのです。各世帯に対し「原子爆弾投下時長崎市内又は広島市内にいた人がありますか」と尋ね、該当者がいれば、その氏名などを調査票に記載しました。被爆者の定義についてはいくつかの可能性

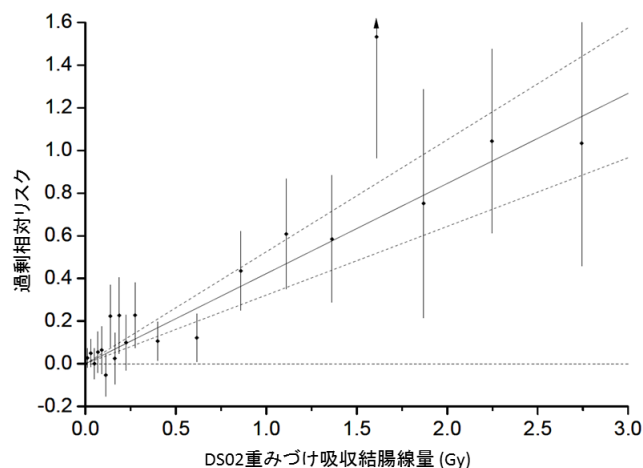


図1. 原爆放射線からの被曝線量と全がんによる死亡の関連: 1950-2003 (Ozasa K et al., Radiat Res 2012に基づく)

が考えられますが、国勢調査の附帯調査で確認された被爆者、という明確で説明可能な定義を用いたことが、寿命調査が60年以上にわたって継続している理由の一つであることは間違いありません。

寿命調査の研究計画も、その源流はかなりの過去にさかのぼります。放影研の前身のABCCが設立された当時は、個々の研究者が独自に研究を実施しており、一貫性や継続性には乏しい状況でした。そのような状況に対し、「固定集団」を設定し、長期的な追跡調査を実施する、つまり前向きコホート研究により原爆放射線の健康影響を明らかにすることを勧告したのが、1955年のフランス委員会です。それを受け、「統合研究計画」が策定され、現在も継続している寿命調査などの疫学研究の基礎となりました。

私が今、原爆放射線の疫学研究に従事できているのは、過去にしっかりと研究基盤を作ってくれた先人のおかげです。まさに「巨人の肩に立つ」であり、先人が遺した遺産を食い潰すのではなく、自分も将来に何かを遺せるようにと願っています。

過剰相対リスク

寿命調査では、放射線のリスクを「過剰相対リスク」という見慣れない指標により示します。そのためか、放射線の疫学研究は「分かりにくい」「特殊なことをしている」との印象を抱かれがちです。また、解析の手法は複雑で、汎用とは言い難いソフトを用います。統計家の助けを得ながら、また、統計の研究になってしまわないよう時には駆け引きをしながら、解析には悪戦苦闘しています。一方、解析手法の複雑さに比して、使用する変数は被爆地、性別、年齢、被曝線量、追跡期間、死因などと至ってシンプルです。膨大な情報を用いる場合も増えてきた現代の疫学研究において、限られた数の変数を使って放射線の健康影響を定量化することに挑戦し続けている我々は、特異な存在かもしれません。

日米共同研究機関

放影研は日米両政府の支援により設立、運営されている日米共同研究機関です。「日本の中のアメリカ」のような状況が想像されるかもしれませんが、日本に立地し、職員の多くは日本人ですから、所内の文化は日本流が優勢となります。諸手続きには印鑑が必要で、職員はクリスマス休暇ではなく年末年始の休暇を取ります。会議やセミナーなどは終業時間までに終了するように設定されるなど、個人の時間を尊重する風潮が強いのはアメリカ人職員のおかげかもしれません。英語に関しては、身近にアメリカ人がおり国際的な共同研究が多いなど、恵まれた環境にあります。しかし、

その環境をプラスに捉え、英語に主体的に取り組む姿勢が加わらないと上達しないと肝に銘じ、下手な英語でも恥ずかしがらずに使っています。

放影研では、日本とアメリカの歴史、文化、社会情勢などを意識しながら、疫学の中の疫学のような研究に取り組むことができます。過去からの積み重ねにもかかわらず、今でもなお未解明の領域もあり、小さくともそれを明らかにできたときのやりがいがあります。放影研疫学部では、研究と一緒に取り組む仲間を求めていますので、興味を持って下さった方は、私達にぜひ声をかけてください。

【論文紹介】

受動喫煙と肺がんメタ解析論文の紹介 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

堀芽久美



Hori M, Tanaka H, Wakai K, Sasazuki S, Katanoda K. Secondhand smoke exposure and risk of lung cancer in Japan: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. Jpn J Clin Oncol. 46(10): 942-51, 2016.

これまで多くの疫学研究や実験研究が喫煙と肺がんの因果関係を明らかにしてきました。日本人を対象としたメタアナリシスでは、喫煙者の肺がんリスクは非喫煙者と比較して男性で4.4倍、女性で2.8倍と報告されました¹⁾。また、肺がん死亡のうち男性で約70%、女性で約20%が喫煙に起因すると報告されています²⁾。これらの結果は肺がんと喫煙の因果関係を示し、人口全体に与える影響の大きさをあらわしています。受動喫煙に限った場合でも、海外の研究機関が受動喫煙は肺がんの「確実」なリスクであると位置づけています^{3), 4)}。2007年にTaylorらが報告したメタアナリシスによると、受動喫煙のある非喫煙者の肺がんリスクは、受動喫煙のない非喫煙者の1.17倍～1.37倍でした⁵⁾。しかし国内では、日本人を対象とした複数の研究によって受動喫煙による肺がんリスクの増加傾向が示されているにもかかわらず、いずれも統計学的に有意でないために受動喫煙と肺がんの因果関係について結論が示されていませんでした。私たちは日本人を対象

とした疫学研究についてメタアナリシスを行い、日本人における肺がんと受動喫煙の関連について検討しました。なお、本研究の詳細は Japanese Journal of Clinical Oncology に掲載されています。

私たちは受動喫煙と肺がんの関連を報告した研究 426 本から、メタアナリシスに適用する論文 9 本を選択しました (図 1)。選択された 9 本の論文は、4 本がコホート研究、5 本が症例対照研究でした。また、論文の発表時期はもっとも古いもので 1984 年、もっとも新しいもので 2013 年でした。すべての研究は非喫煙者を対象に受動喫煙による肺がんのリスクを推定したものです。統合リスク値は適用論文に示されたリスク推定値から fixed-effects model によって推定しました。メタアナリシスの結果、受動喫煙と肺がんに関連が示され、受動喫煙のある人はない人と比較して、肺がんのリスクが 1.3 倍であると推定されました (図 2)。この結果は海外で行われたメタアナリシスの結果と同様です⁵⁾。また、研究種別や論文の発表時期で層別したサブグループ解析でも受動喫煙と肺がんには有意な関連が示されました。受動喫煙の曝露強度カテゴリ別にリスク推定値が報告されている研究について、曝露強度が低い推定値を抽出して統合リスクを推定した場合でも、受動喫煙が肺がんリスクを有意に上昇させるという結果は変わりませんでした。本研究では統計学的に有意な出版バイアスも認めていません。他に、調整した交絡要因の違いも結果にバイアスを生む原因の一つに含まれます。今回、年齢と地域のみを調整した 6 本の論文と、年齢、地域に加えて社会経済要因、生活習慣、大気汚染曝露等を調整した 6 本の論文に分けて解析した場合でも、全体の結果と変わらず有意な関連を示しました。もう一点、結果にバイアスを生む原因として、受動喫煙曝露に関する誤分類があります。メタアナリシスに含まれた研究のほとんどが受動喫煙曝露について自記式アンケートあるいはインタビューという方法を用いていました。この場合では、喫煙者が非喫煙者として申告することによる誤分類が予想されます。喫煙者は非喫煙者と比較して肺がんのリスクが高く、喫煙者と同居している割合が大きいとされ、この誤分類ではリスクの過剰推計が指摘されます。しかし、Hackshaow らの研究において、誤分類を調整した場合でも、リスクの低下はわずかであり、さらにその報告で対象とした集団は、日本の女性の喫煙率と比較して高いことが分かっています⁶⁾。このことから、本研究における誤分類の影響は、有意な関連を否定するほど大きくはないと考えられます。ここで挙げたサ

ブグループ解析の結果からも受動喫煙の肺がんリスクは信頼性の高い結果だといえます。

前述したように、これまで国内では受動喫煙と肺がんの関連に結論を出せずにいました。個々の研究では、受動喫煙による肺がんリスク増加の傾向が示されるものの、統計学的に有意な結果として認められなかったためです。統計学的に意味を持つ差を検出するためには膨大な症例数が必要な場合があります。今回のメタアナリシスは、これまでの研究の蓄積が症例数という課題を乗り越えた価値ある結果であり、さまざまな原因から予想されるバイアスを調整しても揺るがない頑健な結果を示しました。このメタアナリシスの結果によって、受動喫煙における日本人を対象とした科学的根拠に基づく肺がんのリスク評価は「ほぼ確実」から「確実」へと引き上げられ、「日本人のためのがん予防法」は、「他人のたばこの煙をできるだけ避ける」から「他人のたばこの煙を避ける」へ見直されました⁷⁾。受動喫煙は十分な科学的根拠とともに示された健康リスクです。わが国においても効果的な受動喫煙防止対策の実施が望まれます。

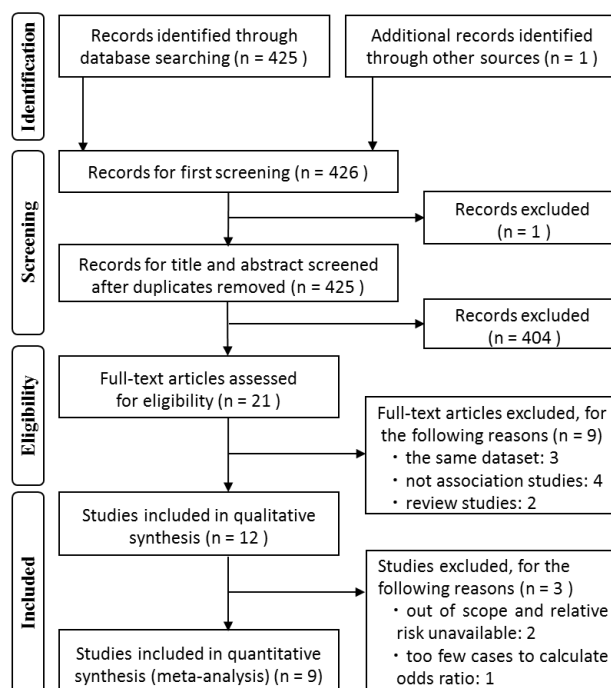


図 1 メタアナリシス適用論文の選択順序 (表題文献より引用)

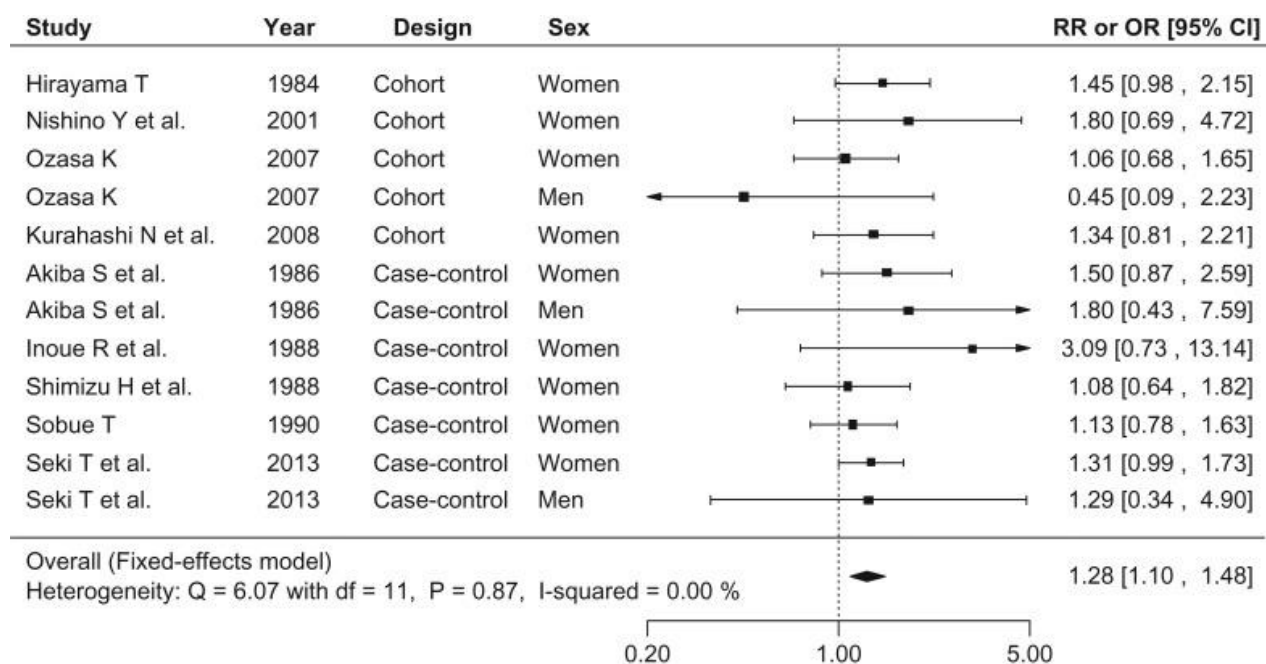


図2 個々の研究とメタアナリシスによる相対リスク(表題文献より引用)

文献

- 1) Wakai K, Inoue M, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Nagata C, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 36(5): 309-24, 2006.
- 2) Katanoda K, Marugame T, Saika K, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Tamakoshi A, Tsugane S, Sobue T. Population Attributable Fraction of Mortality Associated with Tobacco Smoking in Japan: A Pooled Analysis of Three Large-scale Cohort Studies. *J Epidemiol.* 18(6): 251-64, 2008.
- 3) The health consequences of involuntary smoking. In: Service USPH, ed. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1986.
- 4) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100E: Second-hand tobacco Smoke. Lyon: World Health Organization International Agency for Research on Cancer, 2010.
- 5) Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1048-59.
- 6) Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980-8.
- 7) Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan: Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Japan. http://epi.ncc.go.jp/en/can_prev/index.html (31, Jan., 2017).

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。特に年度末に異動のご予定がある先生は、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

寒い日々が続く中、会員の皆様はいかがお過ごしでしょうか。執筆者や事務局のお陰で、無事に New Letter No. 115 を発刊することができました。

本号の内容は多岐にわたり、興味深い文章が多かったと思います。特筆すべきは、北川知行先生から「日本のがん疫学の発展と菅野晴夫先生」と題して特別寄稿していただいたことです。文章を拝見して、菅野晴夫先生が日本のがん疫学の発展に多大な貢献をなされたことに深く感銘を受けました。私自身も 1995 年から菅野先生が発足された JACC Study に参加し、今日まで膵がんのデータ解析・論文文化をさせていただいております。コホート発足や運営の大変さを存じておりますので、改めて菅野先生の偉大さに敬服いたしました。その他の寄稿の中で、個人的にはがん発生要因を探索するためには、メタゲノム、メタボロム解析などを取り入れたがん疫学研究が重要であると思いますが、自分の知識の少なさを痛感しております。

最後になりましたが、私（林）は、本号をもって 3 年間の編集委員の担当任期が完了しました。改めて原稿依頼を快くお引き受けくださいました先生方に深謝いたします。

（林 櫻松、笹月 静）

