

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42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 井上真奈美-1

2018Asia Cohort Consortium in Nagoya を開催して 松尾恵太郎-2

### 【最近のトピックス】

加熱式タバコおよび電子タバコの害についてどう考えるか? 田淵貴大-4

がん疫学研究とバイオインフォマティクス  
～ゲノムワイド関連解析とがんリスク予測モデルを例に～ 中柝昌弘-7

A year in London School of Hygiene & Tropical Medicine 王超辰-9

### 【研究紹介】

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学・予防医学分野の紹介 郡山千早-12

身体活動や運動の推進による疾病予防をめざして 原めぐみ-14

【事務局より】 -16

【編集後記】 -16

### 【学会・会議関連】

## 第42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 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 予防研究部 井上 真奈美



本研究会の第42回学術総会を、2019年7月11日(木) -12日(金)に国立がん研究センターにて開催させていただくことになりました。久しぶりの本研究会単独開催です。そのため、今回は、がん疫学者が議論を深められるように、「がん疫学研究

の今後の展開に向けて一世界の新たな潮流をとらえる」という少し踏み込んだ主テーマを設定しました。

近年、がん疫学分野では、いろいろな形態で研究者間の連携が加速しています。がん予防を実現するためにはインパクトの大きいエビデンスづくりが不可欠で、そのための大規模な研究連携基盤が台頭してきています。さらに、がん疫学研究の先進諸国では、がん予防対策に関する保健医療技術評価 (HTA) やがん予防法をターゲット集団において効率的、効果的に普及・実装するための研究 (D&I) を実施する体制が構築されており、がん対策を支える重要な領域として認知されつつあります。

日本は、この数十年間に、疫学研究と疫学研究者の質が格段に向上し、研究費の額や研究者数の絶対的不足などの現実的限界はあるにせよ、エビデンスづくりについてはある意味で成熟期に突入しているといえます。しかし、がん対策という軸から見渡すと、これまであまり力の注がれてこなかった研究領域が存在しており、「エビデンスに基づくがん対策」を実現するためには、それらの領域強化が不可欠です。



これを踏まえて、本会では、がん疫学研究の今後の展開に向け、世界の新たな潮流を共有し、わが国の疫学研究者が「エビデンスに基づくがん対策」を真に実現するために何をすべきかについて、皆で論じる機会としたいと考えております。

#### 会場

国立がん研究センター新研究棟 1F 大会議室  
(ホール)・セミナールーム  
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

#### 世話人

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 井上真奈美

#### 予定

幹事会： 7月11日 午前  
本会： 7月11日 午後、7月12日 午前、午後  
懇親会： 7月11日 夜  
指定演題はシンポジウムにて口演、一般演題はすべてポスター発表の予定

プログラム詳細はHPにて近日中にご案内予定です。<http://www.jceme42.jp/>

**第42回  
日本がん疫学・  
分子疫学研究会総会**

会期: 2019年7月11日[木]~12日[金]  
会場: 国立がん研究センター 新研究棟1階  
大会議室・セミナールーム

テーマ:  
がん疫学研究の  
今後の展開に向けて  
—世界の新たな潮流をとらえる

#### 【学会・会議関連】

### 2018 Asia Cohort Consortium in Nagoya を開催して 愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野 松尾 恵太郎



昨年9月4~5日に愛知県がんセンターの国際交流センター大ホールにおいて、2018 Asia Cohort Consortium (ACC) in Nagoya を開催しました。タイミング悪く、関西を中心に甚大な被害をもたらした

台風21号が日本列島を直撃する真っ最中での開催でした。関西ほどでは無いまでも名古屋市も相当の風雨で、自らの天気運の無さを嘆くばかりでした。

不幸中の幸いというべきか、初日の9月4日は風雨が最も強くなる前の時間帯に開始時間が設定されていたため、9月3日までに名古屋入りされていた海外からの参加者はずぶ濡れになること無く当センターまでお越しだけしました。残念ながら日本国内の移動の方が困難であったため、日本人の参加者は少なくなっていました。

高橋 隆愛知県がんセンター総長(当時副総長)による開会の辞と、引き続いての私の”ACC in Aichi Cancer Center (ACC)”というこじつけ話の後、滞り無く会議を始めることが出来ました。ACC参加各コホートからのアップデートの後、ACCコーディネーティングセンターを務めている国立がん研究センターより、ACCを通じたプロジェクトの進行状況、国立がん研究センターに設置されているリモートアクセスを通じたデータ解析の状況等についての報告がなされました。その後米国NCIのDr. Somdat Mahabirの”Early-Life and Young Adult Exposures and Cancer & Opportunities for Research Funding”と題する講演にて、人生の比較的早期の環境・曝露ががんリスクに及ぼす可能性に関する研究に関して紹介いただきました。その後、いくつかの進行中の研究の経過報告がなされて初日を終わりました。



またしても幸いな事に、初日のプログラムの終了時刻には、狙ったかの如く風雨が一旦収まり、無事懇親会を開催することができました。懇親会会場である名古屋城横のレストランまでの移動も危ぶまれておりましたが、貸し切りバスによる一斉移動に切り替えたため、滞り無く移動も出来ました。運営スタッフの天候の読みの鋭さにひたすら感謝した次第です。当日名古屋中のレストランが休みになっていたため、懇親会が開催できないと特に海外からの参加者は夕食難民になってしまうところだったので、懇親会開催中の間だけでも風雨が収まってくれたのは、ただひたすら運が良かったと思います。また、懇親会では名古屋観光コンベンションビューローのご協力で、日本酒の飲み比べを併せてさせていただき、好評を得ました。

2日目は初日とは台風一過で名古屋は快晴でした。前日出席出来なかった国内からの参加者も合流され、引き続き進行中の研究の経過報告がなされました。国内からは当センターの尾瀬功主任研究員が胆道系がんとBMIに関して、鵜

飼知嵩主任研究員が多発性骨髄腫と喫煙・飲酒、BMIとの関連に関する報告を行いました。全体で100万人を超えるコホートからの結果は、非常にパワフルなものであり、興味深い結果に対して有意義な討議が数多くなされました。会議終盤には、新規の提案もなされ、また中休みには、海外からの参加者への閉会後の名古屋の立ち寄り先として、伊藤秀美先生からかき氷店、碓井喜明先生からラーメン店が紹介されるなど、終始和気あいあいとした雰囲気の中で会議を終えることが出来ました。長く続いている本コンソーシアムの一つの会議には過ぎませんが、多少なりとも今後の発展に貢献できていれば幸いです。

本会議には計8ヶ国から、45名（うち海外19名）の参加を頂きました。参加いただきました皆様に改めて感謝申し上げます。

最後になりますが本会議が無事に開催できたのは、国立がん研究センターの井上真奈美先生、齋藤英子先生、広瀬洋子様をはじめ関連の皆様方、そして当センター伊藤秀美先生、尾瀬功先生、鵜飼知嵩先生、小柳友理子先生、岩瀬まどか先生、碓井喜明先生、春日井由美子さん、花岡生久子さん、森川郁美さん、平野京子さん、その他スタッフの協力おかげでした。この場を借りて改めて御礼申し上げます。



## 【最近のトピックス】

### 加熱式タバコおよび電子タバコの害について どう考えるか？

大阪国際がんセンター がん対策センター 疫学統計部  
田淵 貴大



アイコス (IQOS) やグロー (glo) プルームテック (Ploom TECH) といった加熱式タバコが日本で急速に普及してきている<sup>1)</sup>。加熱式タバコと電子タバコは、日本ではタバコの葉を用いるかどうかによって

法律上の分類が異なっているだけであり、タバコの葉を使っているのが加熱式タバコ、タバコの葉を使っていないのが電子タバコである。世界的には電子タバコは electronic cigarette、e-cigarette や vapor (使うことを vaping) と呼ばれ、タバコとは違う物として扱われている<sup>2)</sup>。

加熱式タバコは、従来の紙巻きタバコのようにタバコ葉に直接火をつけるのではなく、タバコ葉に熱を加えてニコチン等を含んだエアロゾルを発生させる方式の新型タバコである (図1)。アイコス及びグローはタバコの葉を含むスティックを 240~350°C に加熱し、ニコチン等を含むエアロゾルを発生させ、吸引させる。一方、プルームテックでは粉末状のタバコ葉を含むカプセルに、グリセロールやプロピレングリコールなどを含む溶液を加熱して発生させたエアロゾルを通し、ニコチン等を吸引させる仕組みとなっている。プルームテックは電子タバコとよく似た構造をしている。電子タバコでは、吸引器に溶液を入れ、コイルを巻いた加熱器で熱し、発生したエアロゾルを吸い込む。溶液には、ニコチンや果物などの匂いの人工香料、グリセリン、プロピレングリコールなどが含まれる。

アイコスは、2014年に日本とイタリアで販売が開始され、2018年には世界の30ヶ国以上で販売されている。日本は世界で初めてアイコスが全国的に販売される国となった。そして、2016年10月時点で、アイコスの販売世界シェアの96%を日本が占めた。すなわち、世界の中心

で日本がアイコスの実験場となっているのである。

日本在住の15歳~70歳の男女8240人を対象としたインターネット調査を実施した。加熱式タバコを30日以内に使用していた人の割合は、アイコスで0.3% (2015年) から3.6% (2017年) に、2年間で10倍以上に増えていた<sup>1)</sup>。

男性 (5%) の方が女性 (2%) よりも、20歳代 (6%) や30歳代 (5%) の方が40-50歳代 (4%) や60歳代 (0%) よりも多くの方が使用していた。止めたいと考えていた喫煙者 (19%) では、止める気のなかった喫煙者 (10%) やもともと吸わなかった人 (1.3%) よりも多くの方がアイコスを使っていた。新型タバコを使用していた者のうち72%は紙巻きタバコと併用していた<sup>1)</sup>。

新型タバコから発生するエアロゾルは、単なる水蒸気ではない。加熱式タバコからのニコチン摂取量は、従来の紙巻タバコと比べほぼ同等かやや少ない程度であり、発がん性物質であるニトロソアミンは紙巻タバコと比較すれば十分の一程度と少ない<sup>3,4)</sup>。電子タバコの場合、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドやアクロレイン等の有害化合物の発生が検出されている<sup>5)</sup>。発がん性物質量は比較的少ないが、製品によるばらつきが問題となる。

新型タバコにおける有害物質の情報を統合した研究<sup>6)</sup>があり、発がんリスクが大きい順に、“紙巻タバコ>>加熱式タバコ>>電子タバコ”と評価された。しかし、この研究では複合曝露や長期使用の影響は十分に考慮されていない。

たいていの喫煙者は1日当たり20本のタバコを吸うが、1日1本であっても喫煙していると、非喫煙者と比べて、循環器疾患やがんなどの病気になるリスクが高い (図2)<sup>7)</sup>。喫煙本数を1/10にしても、病気になるリスクは半分程度にしか減らないと分かっている。また、肺がん罹患リスクに関する先行研究から、喫煙本数が多いことよりも喫煙期間が長いことによるリスクがより大きいと示されている<sup>8,9)</sup>。喫煙本数を減らしたとしても喫煙期間が長ければ、病気になるリスクは大きい<sup>10)</sup>。

タバコ会社は紙巻きタバコと比較して有害成分が90%低減されていると強調して広告を展開し (図3)、病気になるリスクが90%減ると誤

製品種別および外観の例	ブランド名の例	該当する日本の法律と規制の状況
<p>加熱式タバコ</p> 	<p>左から順に、アイコス (IQOS)、グロー (glo)、プルームテック (Ploom TECH)</p>	<p>たばこ事業法によりパイプタバコとして管理されている。</p>
<p>使い捨てのタバコ型電子タバコ</p> 	<p>使い切り NEO タバコ (写真), NJOY, Flavorvapes</p>	<p>薬機法 (旧薬事法) によりニコチン入りの電子タバコは規制されており、ニコチン入りの電子タバコは公には販売されていない。一方、ニコチンが含まれない電子タバコについては法的規制が十分ではなく、未成年者に対しても禁止されていない (自主規制があるのみ)。</p>
<p>充電式のタバコ型電子タバコ</p> 	<p>Premium Smoker (写真上段), Joyetech 510 (写真下段), Blu, GreenSmoke</p>	<p>薬機法 (旧薬事法) によりニコチン入りの電子タバコは公には販売されていない。一方、ニコチンが含まれない電子タバコについては法的規制が十分ではなく、未成年者に対しても禁止されていない (自主規制があるのみ)。</p>
<p>充電式のペン型電子タバコ</p> 	<p>Aspire (写真上段), Ego-T (写真下段), Vapor King Storm</p>	<p>薬機法 (旧薬事法) によりニコチン入りの電子タバコは公には販売されていない。一方、ニコチンが含まれない電子タバコについては法的規制が十分ではなく、未成年者に対しても禁止されていない (自主規制があるのみ)。</p>
<p>充電式のタンク型電子タバコ</p> 	<p>iTaste VTR (写真), Volcano Lavatube</p>	<p>薬機法 (旧薬事法) によりニコチン入りの電子タバコは公には販売されていない。一方、ニコチンが含まれない電子タバコについては法的規制が十分ではなく、未成年者に対しても禁止されていない (自主規制があるのみ)。</p>

図 1. 加熱式タバコおよび電子タバコの外観およびブランド名の例、規制の状況

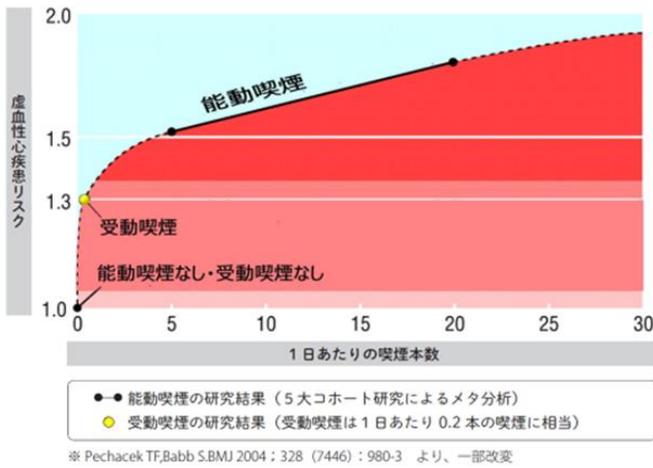


図2. 紙巻タバコのリスク: 一日当たりの喫煙本数と虚血性心疾患リスク

解させている。加熱式タバコのエアロゾルからは、図3の9つの有害物質だけでなく、紙巻きタバコの煙と同様に非常に多くの種類の有害物質が検出されている<sup>4)</sup>。加熱式タバコ使用者では、紙巻きタバコの場合よりも使用頻度が増えることも報告されており<sup>4)</sup>、リスクを過小評価しすぎない方がよいと考える。

新型タバコで検出される有害物質の量は紙巻タバコと比べて低いかもしれないが、それは有害物質の塊である紙巻タバコと比較するからである。化粧品などタバコ以外の商品と比較すれば、明らかに有害である。病気になるリスクは有害物質と線形で比例するわけではなく、新型タバコで病気になるリスクは紙巻タバコと比べて低いとは言えない。

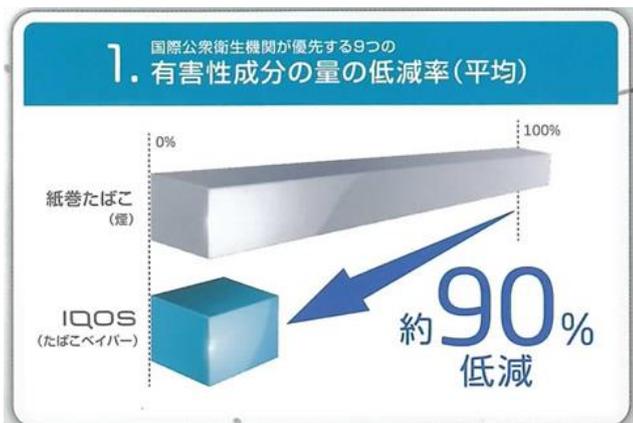


図3. フィリップモリス社によるアイコスのパムフレットにおける宣伝文句

文献

1) Tabuchi T, Gallus S, Shinozaki T, Nakaya T, Kunugita N, Colwell B. Heat-not-burn tobacco product use in Japan: its prevalence,

predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. *Tob Control* 2018; 27(e1): e25-e33.

2) Glasser AM, Collins L, Pearson JL, et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Am J Prev Med* 2017; 52(2): e33-e66.

3) Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH* 2017; 39(3): 201-7.

4) Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control* 2018.

5) Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes. *International journal of environmental research and public health* 2014; 11(11): 11192-200.

6) Stephens WE. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control* 2018; 27: 10-7.

7) Pechacek TF, Babb S. How acute and reversible are the cardiovascular risks of secondhand smoke? *BMJ* 2004; 328(7446): 980-3.

8) Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol* 2002; 156(9): 813-23.

9) Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, Henley SJ, Thun MJ. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. *Cancer Res* 2003; 63(19): 6556-62.

10. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018; 360: j5855.

## 【最近のトピックス】

### がん疫学研究とバイオインフォマティクス ～ゲノムワイド関連解析とがんリスク予測 モデルを例に～

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター  
中柄 昌弘



本ニュースレターへ寄稿する機会を頂き誠にありがとうございます。私はバイオインフォマティクス解析、特にゲノム疫学データを活用した研究を専門としています。そのご縁から、これまでに

多くの疫学研究者の方々と共同研究を行ってきました。本稿では共同研究の成果を交えながら近年のゲノム疫学研究について概説させていただきます。

最近の測定技術の進歩、ヒトゲノム研究の進展により、ヒトDNAから全ゲノム中の一塩基多型(Single nucleotide polymorphism, SNP)を容易かつ安価に測定できるようになり、疾患や体質に関連するSNPの探索が行えるようになりました。このような研究はゲノムワイド関連研究(Genome-wide association study, GWAS)と呼ばれ、最初期のGWASから10年以上経過した現在も行われ続けています。私は疫学研究者の方々と共同してGWAS研究及びその派生研究を行ってきました。以下でもう少し詳細に紹介させていただきます。

#### ①ゲノムワイド関連研究(GWAS)とゲノムワイドメタアナリシス

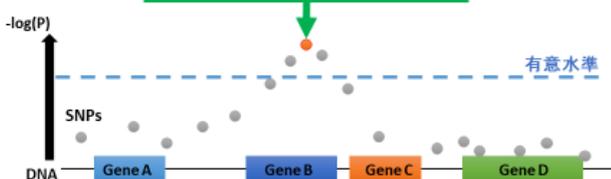
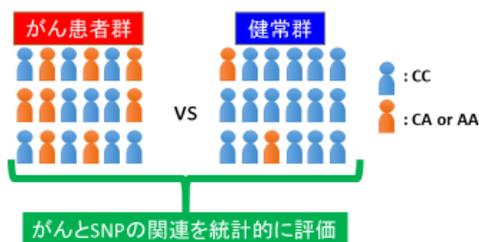


図1. ゲノムワイド関連研究(GWAS)によるがん関連SNPの探索イメージ

GWASの実施内容はシンプルです。がんのGWAS例を、図1に示しました。GWASでは、個々のSNPについてがん患者群と対照群で統計的に関連を評価し、P値を計算します。この計算を全ゲノム領域のSNPに対して行い、ゲノムワイドにがんと有意に関連するSNPを探索するのがGWASです。図1の場合、有意水準を超えた中でSNPが集中している遺伝子Bの領域をがん関連SNPとして特定できます。最近では更にGWASメタアナリシスが行われるようになってきました。これは図2に示す通り、複数の研究がGWASを行いその解析結果をメタアナリシスするというものです。単独のGWASよりも検出力が増すため、がん関連SNPの探索をより効率的に行うことができます。以上の様な方式で、これまでにがんのGWASやそのメタアナリシスが多数行われ、多くのがん関連SNPが同定されました。より多くのがん関連SNPを見つけるため、GWASの規模は年々大きくなってきています。例えば、2017年にMichailidouらが、乳がんのGWASメタアナリシスを報告しています(*Nature* **551**, 92-94 (2017))。その対象者数は、ヨーロッパ人乳がん患者12万3千例と対照群10万6千例、東アジア人乳がん患者1万4千例と対照群1万3千例であり、対象SNP数は約1180万カ所という規模でした。この様に対象となるデータが極めて大規模なため、通常のコンピュータやプログラムでは計算が困難です。そのため、GWASやそのメタアナリシスでは、バイオインフォマティクスの専門家が高速なGWAS解析プログラムの開発及び、計算を実施しています。私もこれまでに色々な研究に参加させて頂きました。例えば、がんではありませんが、血圧値のゲノムワイドメタアナリシスに参加し、19か所の新規血圧関連SNPの同定に成功しています(*Nature communications* **9**, 5052 (2018))。

#### ②予測モデルの構築

これまでにがんに関連するSNPはどの程度発見されているのでしょうか？GWASでSNPが同定されると、GWAS catalogというデータベース(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)に登録されます。Sudらが2017年にこのGWAS catalogデータベースを調査した所、がん関連SNPは262カ所登録されていたと報告しています(*Nat Rev*

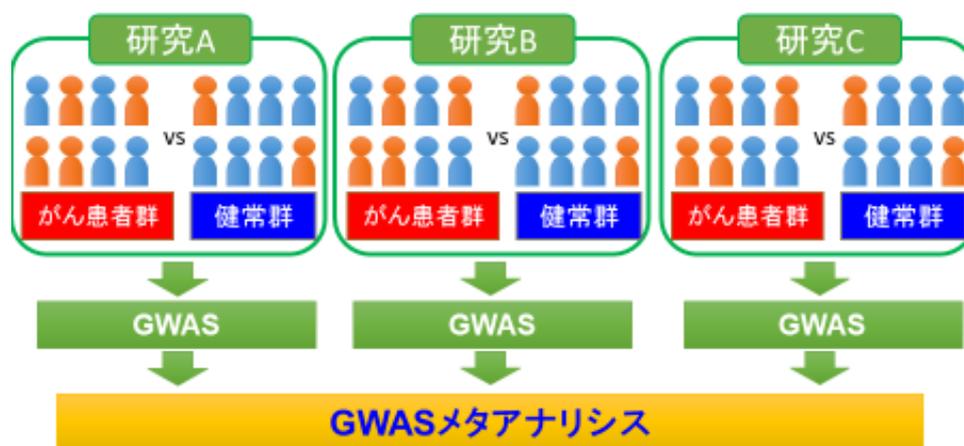


図2. GWASメタアナリシスの流れ

*Cancer* 17, 692-704 (2017)). その後もがんのGWASは行われ続けていることから、2019年現在、300か所以上のSNPががん関連SNPとして発見されていると思われます。

この様にGWASで同定できたがん関連SNPは多数あり、その活用例が検討されています。バイオインフォマティクス・疫学どちらの分野からも興味があるのがんの発症リスク予測でしょう。すなわち、SNP情報を基に、がんを発症し易い体質の方を特定し、体質に応じた予防介入へと繋げることを目指しています。GWASで同定されたSNP一つ一つはオッズ比1.1程度と弱い効果しかありませんが、何種類ものがん関連SNPを統計的に累積すれば、一定のリスク予測精度を得られることが分かってきました。この様に複数のSNPを統合した発症リスクスコアをポリジェニックリスクスコアと呼び、様々ながん種で開発が進められています。

例として、私は、愛知医科大学、愛知県がんセンターとの共同研究で、膵臓がんのポリジェニックスコアを開発しました (*PLoS One* 13, e0203386 (2018))。本研究では、これまでに膵臓がんのGWASで報告された42カ所のSNPに注目し、日本人膵臓がん患者664例と年齢・性別をマッチングした対照群664例のSNPデータを用いてリスク予測モデルを構築しました。その結果、5種類のSNPを用いたポリジェニックスコアが完成しました。構築したスコアを個々の対象者に対して計算し、対照群のスコアの高さに基づいて5つのグループへ分けて評価した所、高リスクスコアグループ(Q5)は、中央のグ

ループ(Q3)に対して、オッズ比=1.98を示し、低リスクスコアグループ(Q1)とQ3との比較では、オッズ=0.62を示しました。このように日本人用の膵臓がんポリジェニックリスクスコアを用いることでリスク層別が可能であることを示しました。

今回はゲノム疫学のデータを例に、バイオインフォマティクスと疫学研究者の共同研究事例を紹介させて頂きました。ゲノム疫学分野に限らず研究者の国際競争は年々激化しています。激しい国際競争に打ち勝つには、異分野同士で協力し、研究を加速させていくことが重要だと考えています。そして何よりも、異分野同士の共同研究は、自分が知らなかった知識、考えもしなかった発想を得ることができ、ワクワクしながら研究を進められます。是非皆様とも共同研究を進めることができれば幸いです。

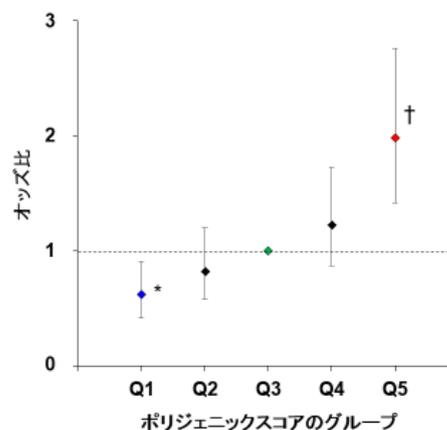


図2. 日本人膵臓がんのポリジェニックリスクスコア(Nakatochi et al. *PLoS ONE* 2018のFigure 2bを改変)  
Q1~Q5: 対照群(n=664)のリスクスコアの四分位点に基づき分割した5種類のグループ(Q1<Q2<Q3<Q4<Q5)。\*: P < 0.05, †: P < 0.01 vs Q3

【最近のトピックス】

**A year in London School of Hygiene & Tropical Medicine**  
Department of Public Health, Aichi Medical University  
**Chaochen Wang**



Between 18th September 2017 and 15th September 2018, I was a master student in the course of MSc Medical Statistics <sup>1)</sup> at London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM).

It is noteworthy that the course of MSc Medical Statistics at LSHTM was accredited by the Royal Statistical Society officially since October 2016. There are many benefits such as discounts on fees for Society conferences, events and courses. However, I am mostly proud that I am luckily to be one of the first students that will be given the qualification of Graduate Statistician<sup>2)</sup>.

Just like what is introduced on their home

page, “the programme trains students from a variety of academic backgrounds to work as statisticians in various sectors including higher education, research institutions, the pharmaceutical industry, central government and national health services. It provides training in the theory and practice of statistics with special reference to clinical trials, epidemiology and clinical or laboratory research.” I can assure you what they provide is literally as described above. If you were there like me, you can meet students with a variety of backgrounds from all over the world.

The one-year MSc study in LSHTM can be largely divided into taught, and research sessions which contained four terms. The first three terms lasted for about 9 months (from September 2017 till the end of June 2018). They were filled with quite a lot of lectures, practical lessons, and many valuable talks given by esteemed professors/lecturers at the School. Lectures in the programme included the basics of statistics (such as probability,



1. The class of MSc Medical Statistics, LSHTM, London (2017-2018)

inference, Bayesian statistics, robust statistics, (generalized) linear regression, analytical techniques), the design of clinical trials, applications of statistical methods in epidemiological studies, and advanced statistical modelings (multilevel/mixed effects models in linear/non-linear conditions, causal inference, etc.). All lectures were followed with comprehensive training of statistical programming in languages of R, Stata, SAS, and OpenBUGS (specifically for Bayesian statistics). Most impressively, their teaching also put huge effort in letting us know the importance of how to understand, and translate the findings from the statistical analyses into plain and understandable words.

The fourth term started after the summer exam during which all MSc students undertook their own projects and had to submit their project reports as dissertations for the degree. I chose one of the currently hot topics - chrononutrition as the main theme of my thesis. Recently, there is evidence suggesting that there are three types of eaters according to the timing of energy intake: grazers, late eaters, and early eaters<sup>3)</sup>. I applied multi-level latent class analyses models<sup>4)</sup> on the data, which is publicly available, from the National Diet

and Nutrition Survey Rolling Programme (NDNS RP) in the UK. My study focused on classifications in both the amount of consumption and the timing of the intake of carbohydrate in the general UK population. For those who may be interested in this study, I presented the main findings in the 29th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association in Tokyo at the end of January 2019. Hopefully, the manuscript will be accepted soon by the journal I submitted to.

Apart from the extremely busy study days that I barely able to survive, I also “luckily” experienced (probably) the worst university strike<sup>5)</sup> ever. As a result, two lectures ( $\approx$  3 hours) were canceled in our programme. However, students in the other courses or other universities were not as lucky as we were. I heard that some students in the King’s College London, or the School of Oriental and African Studies (SOAS) lost half/or more of their “scheduled” lectures during their second term of the year. Although many of them received partially refund of their tuition, many students felt frustrated and disappointed about their situations.

In addition, I would also like to share with you about the tours I went, the events I enjoyed during the holidays of the year. London is one of the most fantastic cities that attracts people with different talents and specialties to gather here. It also has plenty of amazing events going on all over the year. I went to the countdown firework on the Thames River on the New Year’s Eve of 2017. I also enjoyed the famous musicals such as the Lion King, the Phantom of the Opera, and the Book of Mormon that I have always wanted to listen to. I also joined the travel club of the University of London which took me to visit the prime meridian (where the longitude is defined to be  $0^\circ$ ) in Greenwich, the huge stones in Stonehenge, museums of the Roman Baths, campuses of the



2. UK university strike action at LSHTM.

University of Cambridge, the University of Oxford and so on so forth. Except for (or perhaps including) the strike, I must say that the everyday life in London was full of joy, and entertainment. For philologists, *hapax legomenon* denotes a word that ever only appears once. I would love to take the chance here and say that this year and work are events I will see happen but once <sup>6)</sup>.

Finally, I would like to express my gratitude to my supervisor, my tutor, professor Luigi Palla, and to the teachers, lecturers, staffs as well as the fellow course mates in the Department of Medical Statistics for providing their wonderful teaching, and for sharing their excellent ideas that made this year such fruitful and unforgettable. And thanks to my family for their love, unconditional support, and encouragement throughout this year. Last but not the least, I want to thank Aichi Medical University for allowing me to chase my dream and still giving me all the helps that I need. My travels lead nowhere, and name me nobody, without you.

## References

- 1) London School of Hygiene & Tropical Medicine. MSc of Medical Statistics [Internet]. 2019. Available from: <https://www.lshtm.ac.uk/study/new-students/starting-your-course-london/medical-statistics>
- 2) Royal Statistical Society. Graduate Statistician [Internet]. 2019. Available from: <https://goo.gl/qTK2Pa>
- 3) Leech RM, Worsley A, Timperio A, McNaughton SA. Temporal eating patterns: A latent class analysis approach. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity BioMed Central*; 2017;14(1):3.
- 4) Finch WH, Bolin JE. *Multilevel modeling using Mplus*. Chapman; Hall/CRC; 2017.
- 5) Wikipedia, the free encyclopedia. 2018 UK higher education strike [Internet]. 2019. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/2018\\_UK\\_higher\\_education\\_strike](https://en.wikipedia.org/wiki/2018_UK_higher_education_strike)
- 6) Wang C. A year in LSHTM [Internet]. 2019. Available from: [https://wangcc.me/life\\_in\\_LSHTM2017\\_18/#1](https://wangcc.me/life_in_LSHTM2017_18/#1)



3. LSHTM in white snow.

【研究紹介】

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
疫学・予防医学分野の紹介  
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



私どもの教室では、前任の秋葉澄伯先生がいらした時から、Epstein-Barr ウイルスおよびヒトパピローマウイルス関連がんの分子疫学研究をはじめ、地域特有の喫煙習慣などの生活習慣と主要ながんリスクとの関連についての疫学研究を行ってきて

おります。喫煙というと、日本では紙巻きタバコが主流ですが、アジアの他の地域では、地域特有のタバコを喫煙する習慣もあります。インドでは、bidi と呼ばれる手作りの葉巻タバコを吸う習慣があります。bidi は、乾燥させたタバコの葉を temburni と呼ばれる植物の葉で巻いたタバコで、紙巻タバコよりも廉価で手に入ることから、地方や低所得層の男性に好んで使用されています。当教室の Nandakumar 助教は、秋葉先生が携わってこられたインド南部のケララ州のコホート研究データを用いて、bidi の喫煙習慣が、男性の上部消化管および呼吸器系の発がんリスクを高めることを明らかにしてきました<sup>1, 2)</sup>。またベトナムでは、特に北部

において、竹の筒を利用した水タバコの喫煙習慣があります。ここでは、ベトナムにおける水タバコと胃がんリスクとの関連を解析した結果（ハノイ医科大学 Ngoan 博士、元国立健康・栄養研究所理事長 徳留信寛先生との共同研究<sup>3)</sup>）、を少しご紹介したいと思います。

ベトナムで使用されている水タバコは、中東諸国などで見かける hookah または shisha と呼ばれる水タバコとは異なり、竹の筒を利用したシンプルな構造になっています（図 1）。また、hookah/shisha では着火燃料として charcoal を用いるため、1回の喫煙時間も約1時間と長いのにに対し、ベトナムの水タバコは、直接、乾燥させたタバコの葉に火を点けるため、1回の喫煙時間も数分といった違いがあります。ベトナム・ハノイ市で実施された胃がんの症例・対照研究データを用いて、喫煙習慣と胃がんリスクとの関連を検討しました。対照群の男性における喫煙率は、紙巻きタバコは約4割、水タバコは3割弱という分布でした。交絡要因調整後の胃がんリスクは、紙巻きタバコの喫煙ではオッズ比 1.1 (95%信頼区間:0.8-1.4) でしたが、水タバコでは、オッズ比 1.8 (95%信頼区間:1.3-2.4) と有意に高くなっておりました（図 2）。さらに水タバコにおいては、喫煙回数および生涯累積回数と胃がんリスクとの量反応関係も認めております。紙巻きタバコ喫煙と胃がんリスクとの関連を認めなかった理由の一つとして、1日あたりの平均喫煙本数が10本と比較的少なかったことが考えられます。

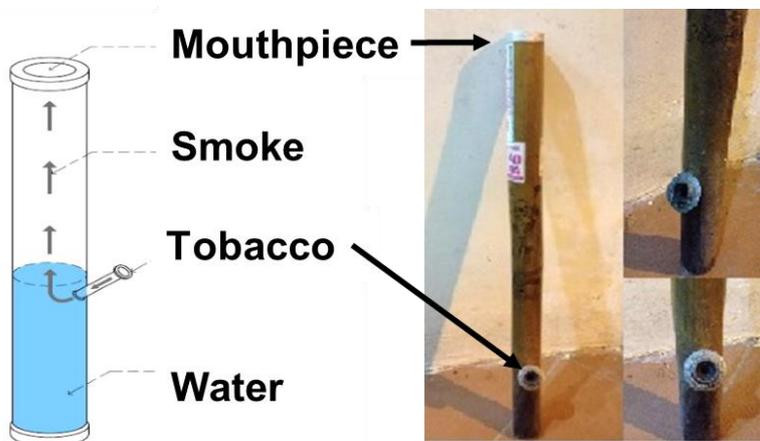


図 1. ベトナムの水タバコ

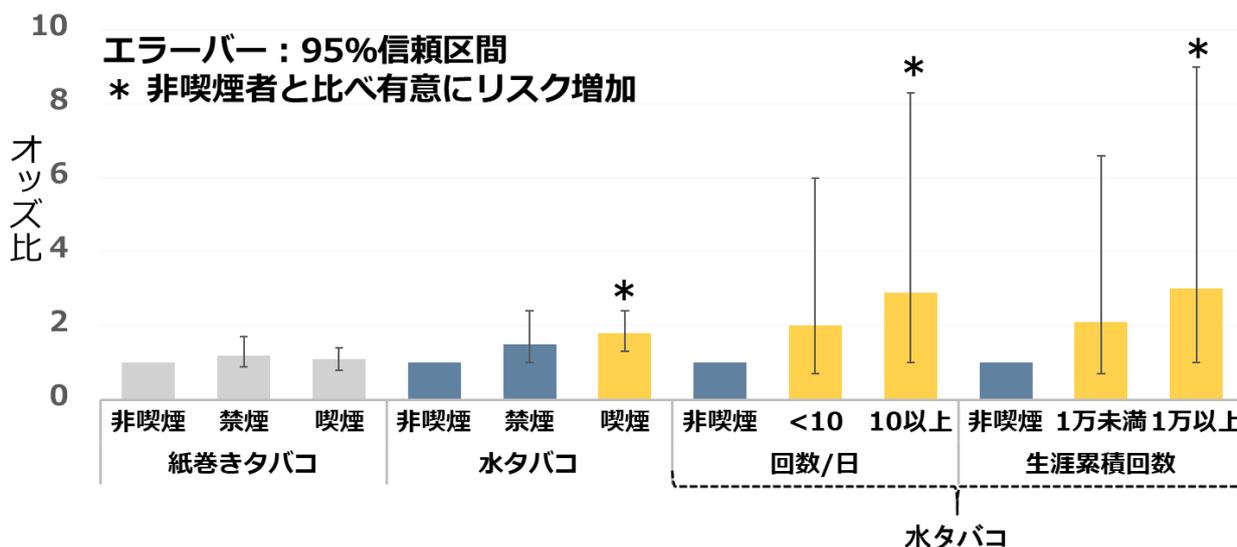
紙巻タバコと水タバコの煙中の発がん性物質含有量を比較した論文はあまり多くありません。Mazak (4) は、ニコチン、一酸化炭素、多環芳香族炭化水素、ベンツピレン、重金属などの物質の煙中の含有量は、紙巻きタバコよりも hookah/shisha の方が数倍～10 倍以上多いと報告していますが、ベトナムで使用されているタイプの水タバコについては、詳しいことはわかっておりません。インド、ベトナムともに、地域特有のタバコは廉価で手に入るため、地方や低所得層の人々に好まれておりますが、一般の人々は、これらのタバコの喫煙による健康影響についてほとんど知らないという現状があります。現地の共同研究者によりますと、水タバコの方が紙巻きタバコよりも健康影響は少ないと思っている（信じている）傾向があるようですので、地域独特の課題として、今後の対策が望まれます。

当教室では、がん疫学研究以外にも、環境中の金属曝露による健康影響や、出生率に関わる地域の社会的要因に関する研究などを行っております。少ないマンパワーに対して手を広げすぎている気も若干いたしますが、幅広い視点で健康維持・疾病予防を目指した研究を進めていきたいと考えておりますので、今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

文献

- 1) Jayalekshmi PA, Nandakumar A, Akiba S, Gangadharan P, Koriyama C: Associations of tobacco use and alcohol drinking with laryngeal and hypopharyngeal cancer risks among men in Karunagappally, Kerala, India - Karunagappally cohort study. PLoS One, 8: e73716, 2013.
- 2) Jayalekshmi PA, Hassani S, Nandakumar A, Koriyama C, Sebastin P, Akiba S: Gastric cancer risk in relation to tobacco use and alcohol drinking in Kerala, India - Karunagappally Cohort Study. World Journal of Gastroenterology, 21: 12676-12685, 2015.
- 3) Lai HT, Koriyama C, Tokudome S, Tran HH, Tran LT, Nandakumar A, Akiba S, Le NT. Waterpipe tobacco smoking and gastric cancer risk among Vietnamese men. PLoS One. 2016 Nov 1;11(11):e0165587.
- 4) Maziak W. The waterpipe: An emerging global risk for cancer. Cancer Epidemiology. 2013 37 (1): 1-4.

## 胃がんリスク(オッズ比)



Lai, Koriyama, Tokudome et al. (PLOS ONE 2016)

図2. 水タバコ喫煙習慣と胃がんリスク

【研究紹介】

身体活動や運動の推進による疾病予防を  
めざして

佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野

原 めぐみ



身体活動や運動が、総死亡や循環器疾患、糖尿病、乳がんや大腸がんのリスクを下げることは、多くの疫学研究から分かっており、身体不活動は、全世界の死亡に対する大きなリスク因子となっています。身体活動や運動

の推進のために、WHOによる国際勧告の他、ほとんどの国で国内勧告がありますが、多くの一般の人々は身体不活動のままであり、余暇時間に運動する習慣を持つものも少ないままです。私は、身体活動や運動の推進による疾病予防をめざした研究を実施していますが、本日はその中から2つをご紹介します。

1つめは、身体活動とDNA損傷マーカーについての研究です<sup>1)</sup>。DNA損傷マーカーである尿中の8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)の濃度は加齢とともに上昇し、がん罹患や死亡の予測マーカーである可能性が示唆されています。これまでの研究から、身体活動量が多いほど尿中の8-OHdG濃度が低いことが報告されており、そのメカニズムの一つとして身体活動によって内因性の抗酸化能が充進することが考えられています。しかし、どのような強度の身体活動が尿中の8-OHdG濃度と相関するのか

について、人での検討は十分ではありませんでした。

ここで、私が所属しております教室を紹介させていただきますが、当教室は日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study)に2005年より参加しています。佐賀地区ではベースライン調査と5年後調査において、参加者のほぼ全員に加速度センサー付きの電子歩数計を10日間装着し身体活動量を測定した点が最大の特徴であり、客観的な身体活動量を強度別に評価できる点が強みとなっています。

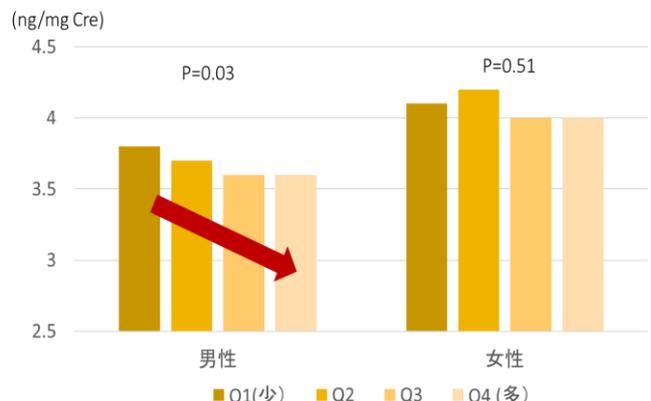
そこで、本研究では、J-MICC Study 佐賀地区の5年後調査に参加の男性2,370人、女性4,502人について、男女別に強度別の身体活動量と尿中の8-OHdG濃度の関連について検討しました。その結果、女性では総身体活動量と尿中の8-OHdG濃度の間に有意な負の相関を認めました(図1)。また、中高強度の身体活動量と負の相関も見られましたが、総身体活動量の影響を調整すると相関は見られなくなりました(図2)。このことから、女性では強度によらず、身体活動の量を増やすことが遺伝子損傷の抑制につながる可能性が示唆されました。一方、男性では総身体活動量と尿中の8-OHdG濃度の間に有意な相関は認めませんでした(図1)。しかし、中高強度の身体活動(ウォーキング以上の運動強度の身体活動)と有意な負の相関が認められ、この相関は総身体活動量の影響を調整しても認められました(図2)。このことから、男性では中高強度の身体活動の量を増やすことが遺伝子損傷の抑制につながる可能性が示唆されました。以上より、身体活動によるDNA損傷抑

図1. 総身体活動量と尿中8OHdG濃度\*の関連



\*年齢、BMI、喫煙、飲酒、エネルギー摂取、閉経(女性のみ)で調整

図2. 中高強度の身体活動量と尿中8OHdG濃度\*の関連



\*年齢、BMI、喫煙、飲酒、エネルギー摂取、総身体活動量、閉経(女性のみ)で調整

制には男女差があることが明らかになりました。運動は大腸がんや乳がんの予防因子であるとされていますが、がん予防に効果的な身体活動の強度が男女で異なる可能性が示唆されました。

2つめの研究は、余暇時間の運動習慣に関連するゲノムワイド関連解析です<sup>2)</sup>。余暇時間の運動習慣は環境要因の他に遺伝的要因に影響を受けることが分かってきましたが、日本人において、余暇時間の運動習慣と関連する遺伝子多型はまだ調べられていませんでした。そこで、J-MICC Study 10 地区のベースライン調査に2004-2012年に参加の13,980人について、調査票に基づき1週間に4メッツ・時以上の運動をしている人を余暇時間の運動習慣ありと定義し、余暇時間の運動習慣の有無についてのゲノムワイド関連解析を行いました。その結果、7番染色体上の *NPSR1* と *DPY19L1* という遺伝子多型が余暇時間の運動習慣と関連していることが分かりました (図3)。この関連は、他の日本人の集団 (愛知がんセンター. HERPACC-2 Study 参加者2,074人) でも確認することができました。Genotype-Tissue Expression (GTEx) データベースでは、rs10252228 が発現に関与する遺伝子座は検出できませんでしたが、連鎖している6多型が骨格筋や心臓などでの *DPY19L1* と *DPY19L2P1* の発現に関連していることが分かりました。今回判明した遺伝子多型がどのように運動習慣に結びつくのか、詳しいメカニズムの解明が望まれます。

さて私は、J-MICC Study 佐賀地区を開始して以来、がんの特化した研究ができておらず、本研究会へも参加できていませんでした。しかし、今年、念願の佐賀地区の10年追跡データベースが完成する予定です。これからは、身体活動や運動とがん罹患との関連について更なる研究をすすめていきたいと考えています。

#### 文献

- 1) Hara M, Nishida Y, Shimanoe C, Otsuka Y, Nanri H, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Horita M, Kawai K, Li YS, Kasai J, Kasai H, Higaki Y, Tanaka K. Intensity-specific effect of physical activity on urinary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in middle-aged Japanese. *Cancer Sci.* 107, 1653-1659, 2016.
- 2) Hara M, Hachiya T, Sutoh Y, Matsuo K, Nishida Y, Shimanoe C, Tanaka K, Shimizu A, Ohnaka K, Kawaguchi T, Oze I, Matsuda F, Ito H, Kawai S, Hishida A, Okada R, Sasakabe T, Hirata A, Ibusuki R, Nindita Y, Furusyo N, Ikezaki H, Kuriyama N, Ozaki E, Mikami H, Nakamura Y, Suzuki S, Hosono A, Katsuura-Kamano S, Arisawa K, Kuriki K, Endoh K, Takashima N, Kadota A, Nakatochi M, Momozawa Y, Kubo M, Naito M, Wakai K. Genome-wide association study of leisure-time exercise behavior in Japanese adults. *Med Sci Sports Exerc* 2018; 50 (12):2433-2411.

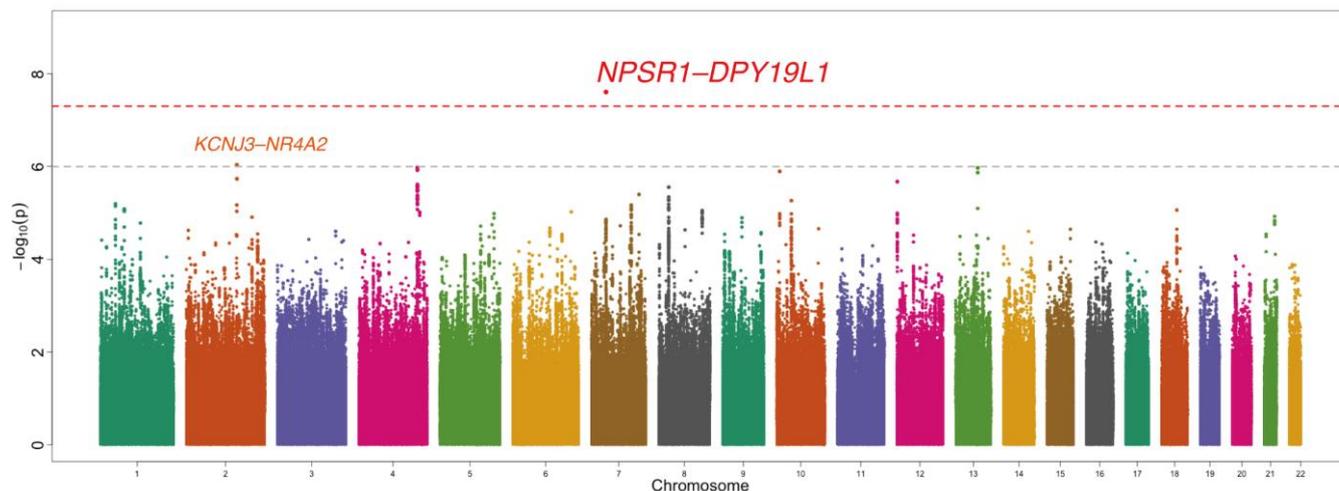


図3. 余暇時間の運動習慣のゲノムワイド関連解析 (マンハッタンプロット)

## 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

今年7月の日本がん疫学・分子疫学研究会総会は東京(国立がん研究センター)で開かれます。

1月末~2月初の日本疫学会に続いて今年2回目のイベントでスタッフは悲鳴まじりですが、私もプログラム委員として微力ながら貢献させていただきます。ぜひご参加ください。

(片野田)

寒気の中にも早春の息吹が感じられるころとなりましたが、皆さまはいかがお過ごしでしょうか。私はどうやら花粉も敏感に感じ取ったようで、迎える春に少し不安を感じています。

さて、執筆者や事務局のおかげで、本号も無事発刊することができました。井上先生からは、久しぶりに本研究会単独開催となる第42回日本がん疫学・分子疫学研究会総会をご案内いただきました。様々の分野との研究連携が進む中で、これからの疫学者がどのような展望を持つべきか議論ができる場になりそうです。松尾先生からは、あいにくの天候に振り回されつつも、繰り返しの幸運に恵まれて、大変有意義な会に

なりました Asia Cohort Consortium をご報告いただきました。田淵先生には、新型タバコについての社会的な動向を解説いただきつつ、研究と実践の両方に関心をお示しいただきました。中柄先生からは、バイオインフォマティクス分野とがん疫学の連携の実践紹介とさらなる共同研究の重要性を示唆いただきました。Wang 先生のイギリス訪問記は、出会いあり、研究あり、トラブルありの充実した生活がうかがわれました。郡山先生の研究室紹介では、日本では馴染みがない水タバコ習慣に関する興味深い研究もお話いただきました。原先生には、身体活動や運動に関する研究を、要因と影響の観点から二つご紹介いただきました。

原稿の執筆依頼にご快諾を頂いた先生方に厚く御礼申し上げます。会員の皆様には、多岐にわたった内容の本号で楽しいひと時をお過ごしただけでしたら幸いです。ニュースレターについてご意見・ご要望もお待ちしています。

(和田)

