

日本がん分子疫学研究会 ニュースレター

2004年12月
Vol.5, No.2

事務局：〒113-8519
東京都文京区湯島1-5-45
東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科
分子腫瘍医学内
TEL：03-5803-5184

日本がん分子疫学研究会新会長挨拶

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍医学 湯浅保仁

さる5月21日の第5回学術集会時に開催されました幹事会におきまして、日本がん分子疫学研究会（以下本会）の3代目の会長に選出されました。まずは初代の北川知行先生、2代目の中地 敬先生のご努力に対しまして心からお礼を申し上げたいと存じます。

さて、がん分子疫学は比較的新しい学問分野であり、これからの発展がおおいに期待されます。しかしながら、何もしないでいれば世界の潮流からとり残されてしまいますの

で、本会の責務はたいへん大きいと考えます。私といたしましても全力をあげて取り組み、3年の任期中に本会の発展に少しでも貢献したいと念じております。以下に私が考えます本会の課題をいくつか列挙致します。

1. 情報交換の活発化 - メーリングリストの活用

現在年に2～3回ニュースレターを発行しておりますが、これだけでは迅速な情報交換は不可能です。幸い、愛知医大の菊地正悟先生のご努力により本会のメーリングリストが平成16年6月29日に開設されました。今後、本会へのご要望・ご意見を始めとして、倫理問題、新しい研究情報、国内外の関連学会情報、他学会参加後の印象記など何でも結構ですので、情報をどしどしお寄せ頂きたいと存じます。研究上の問題点の解決法などを教えてほしいというような個人的事項も宜しいと存じます。本会には多方面にわたる専門家が多数おられますので、必ずや有益なお答えを頂けると期待できます。

なお、現在のメーリングリスト参加者は約80名ですが、まだ参加されておられない会員の参加をお願いいたします。

2. 学術集会の共同開催

例えば、日本がん疫学研究会は

本会と共通点が多くあります。このような他の研究会・学会と数年に1回同時に学術集会を開催することは、お互いの視野を広め、発展に役立つことが期待されます。

3. 外国との協力

現在、本会はAACR (American Association for Cancer Research)のMEG (Molecular Epidemiology Group)と一部連携していますが、これをさらに発展させる必要があります。また、アジア地域との交流もさらに広めることが大事でしょう。

4. 若手研究者の登用

本会の発展には若手研究者の参加・活躍が不可欠です。今後、幹事の若返りや、座長・シンポジストへの若手の積極的起用が望まれます。

以上の点についてのご意見、または他のどんな事でも結構ですので、積極的に私宛（メールアドレス：yuasa.monc@tmd.ac.jp）に、またはメーリングリストにのせて頂ければ幸いです。

「人がみごとに生きることは、むずかしいものだな。」これは、私の好きな小説「楽毅」(宮城谷昌光著、新潮文庫)の書き出しです。本会の運営もいろいろ難しい点があるかと存じます。本会の発展のため、会員の皆様のご協力・ご支援をどうぞ宜しくお願い申し上げます。

CONTENTS

日本がん分子疫学研究会新会長挨拶
湯浅保仁・・・1

お礼、お詫び、思うこと
中地 敬・・・2

第5回日本がん分子疫学研究会学術
集会を終えて
今井浩三・・・3

第6回日本がん分子疫学研究会学術
集会のお知らせ
浜島信之・・・3

癌分子疫学におけるエピジェネティ
クスの最近の動向
鈴木 拓, 森 満・・・4

久山町におけるゲノム疫学研究
清原 裕・・・7

事務局からのお知らせ
事務局・・・10

編集後記
中別府雄作・・・10

会長退任にあたり、これまでご支援とご協力をいただきましたことを会員の皆様に心からお礼を申し上げます。平成14年に北川知行先生のあとを受けて会長に就任しましたが、会長としてさしたる貢献もなく2年間を過ごしてしまいました。しかし、学術総会のほうは、第4回の楢村春彦先生、第5回の今井浩三先生のお世話をいただきまして、ますます中身の濃いものになりました。うれしかぎりです。両先生にあらためて感謝申し上げます。

博多の日本癌学会のあと、AACRのMargaret Foti博士が放射線影響研究所(放影研)を訪問してくださいました。AACRの将来方針に関する講演もすばらしかったのですが(特に、Translational Research Modelとして描かれたLaboratory Res., Clinical Res.,そしてPopulation Res.の3つの相互作用の三角形)ご多忙にもかかわらず個人面談を楽しむ機会を得ることができました。Foti博士とは以前からAACR・MEGと日本のかかわりについても話し合ってきたのですが、たまたま放影研が日米の共同研究機関ということがきっかけとなり、がん分子疫学研究の日米共同の可能性について熱のこもった議論をすることができました。特定機関ではなくAACRのような団体と日本側の対応する団体を中心となって、とりあえず企画委員会を設置するのはどうだろうというところで意見が一致しました。さらに、「コーホート研究でしかできない貢献」と「このコーホート研究でしかできない貢献」の二つを常に意識し、アピールする必要があるということについても意見が一致しました。今後は、分子疫学コーホートも含め疫学研究は、国際協同とともに独創性がさらに問われる時代になるのではないかと

と思いました。

我が国でも大規模な分子疫学コーホート研究が浜島先生、田島先生を中心にして開始されようとしていますが、津金先生の多目的コーホート研究はすでに追跡データの豊富な蓄積を得ていると思われます。また、それ以外にもいくつかのコーホート研究がこれから開始されるようです。一方、諸外国では生体試料を収集する大規模コーホート研究が数多く先行しており、単に血液を保管するコーホート研究ではよほどの規模、あるいは対象者がユニークな集団でない限り、高い評価を得られない時代を迎えつつあります。

放影研の原爆被爆者コーホートは重層構造になっており、12万人の全体コーホートのうち、サブコーホートの2万人については2年に1度の健診を40年以上継続しており、生体試料だけでなく同一対象者についてさまざまな臨床データの経年的な蓄積があります。また、埼玉コーホートは、採血対象者3,600人という小規模を逆手に取り、全対象者についてNK活性、PHA反応など保存試料では測定が難しい項目を基礎調査時に測定しました。上記のコーホート研究が維持されてきたのは、これらの独創性に支えられた部分が大いと思われる。コーホート研究は膨大な時間と人力、費用を必要とするだけに、今後のコーホート研究の一つ一つが、諸外国の研究を含め他のコーホートとどこが違う、どのような独自の貢献ができるのかを明確にすることが迫られるのではないのでしょうか。

私は平成15年に広島県のある町で、分子疫学コーホート研究を全国規模の前の先行研究として開始しようとしたしました。しかし、調査票の配布回収を行う調査協力員(同意

があれば記入漏れチェック、その場合でも健康状態などは見ない)が守秘義務違反に対する罰則が規定されていない(医師、薬剤師などでない)地元の人であったこと、同意取得は調査票配布時と採血時と2段階になっており調査票記入時に配布した研究概要説明文書(内容:後で採血を予定、そのとき血液試料を用いた研究の詳しい説明と意思確認、DNAを用いた研究)だけで遺伝子解析研究の全貌が示されていない、という2点のご批判をいただき中断ということになりました。研究への参加を希望してくださった多くの方々、研究を支援してくださった関係者、そして疫学研究者の皆様には大きな迷惑をおかけしました。この場を借りて、お詫び申し上げます。

私がこの広島でのコーホート研究で目指そうとした目的の一つは、先行研究として問題点の発見と対処を行うことでした。例えば、短時間の説明で同意書にご署名をいただいたにしても、本当にどのくらいの理解と納得によるものなのか、いままでの研究でも私には確信がもてず、今回私どもとは独立に、他の研究グループにこうした点を調査していただく予定でした。問題が表面に出ないようにすることより、問題点を素直に見つめて改善する柔軟な研究体制を目指したのですが、私の不明によりその入り口に辿り着くことすら許されませんでした。

もう一つの目的は独創性ということでした。日本のコーホート研究が持ちうる特徴として、数年ごとの繰り返し調査(調査票、血清・血漿収集)と健康診査データの研究への活用を考えました。私が放影研のコーホート研究から強く感じたのは、「基礎調査データが示すのはいわばヒトの質量であり、経年的調査データは加

齢の速度を示します。そして衝突（病気との遭遇）を記述するのは運動量（質量×速度）であり、速度の情報なくしてはがんなど加齢病との関係は十分に解析できない」ということです。この速度の情報を得るために、繰り返し調査プラス我が国で

発達している健診制度の利用を行いたい。実施が大変なことは分かっているが、将来こうしたデータが生み出すものを夢見て、歯を食いしばりがんばりましょうというのが私ども研究チームの意気込みでした。

私どもはこうした夢を捨ててし

まったわけではありませんが、とりあえずは皆様のご理解をたまわるとともに、「コーホート研究の独創性」という問題を一緒に考えていきたいと思えます。

第5回日本がん分子疫学研究会学術集会を終えて

札幌医科大学 今井浩三

過日、5月21日（金）に、皆様のご協力を得て、第5回日本がん分子疫学研究会が盛会のうちに終了できましたこと、心より感謝申し上げます。

今回は、特別講演として愛知県がんセンターの田島和雄先生に「HTLV-1の国際分子疫学：日本人と古代アンデス先住民の接点にせまる」というタイトルでご講演いただきました。また、教育講演では、「コーホート研究がゲノム研究に貢献できること：免疫的発がん防御の研究を例として」中地 敬先生、「Helicobacter pylori 感染と遺伝子多型」浜島信之先生、「大腸がんの疫

学：福岡大腸がん研究」古野純典先生に、それぞれ最新の情報をお話していただきました。

また、北川知行先生の座長で、プロテオミクスについての最新情報をバンダービルト大学の Massion 先生に話していただきました。

特別講演、教育講演ともに、それぞれの分野のトップレベルの先生方から、大変興味深いお話をお聴きすることができました。

今回は、シンポジウム「発癌リスクの個体差に関する分子疫学的研究」や一般口演、ポスター討論を設けさせていただきましたが、いずれも活発な意見交換の場であったと多

くの参加者から評価をいただきました。

本研究会は5周年ということで、これまでの到達点と今後の展開を横糸に、「個別化医療」と「個別化予防」（北川先生命名）を縦糸にして実施されました。研究会の内容がかなりのレベルに達している感想を持ちました。今後の発展が本当に楽しみです。

今回の学術集会開催にあたり、当大学公衆衛生学教室（森 満教授）はじめ、大変お世話になりました皆様に感謝申し上げますとともに、今後の研究会の発展をお祈りし、ご挨拶とさせていただきます。

第6回日本がん分子疫学研究会学術集会のお知らせ

第6回日本がん分子疫学研究会学術集会 会長

名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学 浜島信之

2005年5月21日（土曜日）に名古屋大学医学部にて、第6回日本がん分子疫学研究会学術集会を開催させていただくことになりました。このような機会を頂きましたこと大変光栄に存じます。

本会の学術集会は「分子疫学研究的予防への応用」というタイトルです。このタイトルは2004年の日本癌学会学術総会でとりあげられましたシンポジウム「分子疫学のがん予防研究への展開」と同様な内容ですが、その重要性を考え、本会でも会

員の皆様と議論致したく存じませ

ず。特別講演として、会長の湯浅保仁先生に「胃がんの進展要因の同定とそのメチル化および生活習慣との関連」という題名でご講演を頂く予定です。また、教育講演として、名古屋大学大学院医学系研究科の大野欽司先生に「ポリモルフィズムのmRNA代謝とタンパク機能に与える影響の解析」、放射線影響研究所のJohn B Cologne先生に「コーホート内症例対照研究：統計的なデザイン

と解析方法 The statistical design and analysis of cohort based case-control studies」をご講演頂きます。また、シンポジウムにはこの学術集会のタイトルである「分子疫学研究的予防への応用」をテーマに数人の研究者の発表をお願いしています。

一般演題は口演のみでポスターは予定していません。発表者は会員であることを必要とします。締め切りは2005年3月15日です。大学の講義室を利用して学術集会を行うことから、会員は参加費無料とします。

非会員の方の会費は1,000円(抄録集代金を含む)と致しますので、非会員の方にも参加のお誘いをして頂ければ幸いです。懇親会は同日の夕方に大学の北側に位置します浩養園(会費は会員非会員とも4000円程度、当日申込)を予定しています。多数ご参加頂きますようお願い申し上げます。

なお、演題申込は、A4の用紙1枚

に、演題名、発表者を筆頭とした研究者名、その所属の順に上部に表記し、本文をその下に自由にお書き下さい。ただし、上下左右に3cmの余白をお願い致します。そのままの大きさで印刷致しますので、文字の大きさ等につきましてもご配慮頂きたく存じます。抄録はMS WORDで作成し、添付ファイルにし添付ファイルにして jscme6th@med.nagoya-u.

ac.jp にお送り下さい。フロッピーディスクでの郵送の場合は、〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学気付第6回日本がん分子疫学研究会学術集会事務局(電話 052-744-2132, FAX 052-744-2971)宛てをお願い致します。会員の皆様にお会いできますこと楽しみにしております。

癌分子疫学におけるエピジェネティクスの最近の動向

札幌医科大学公衆衛生学講座 鈴木 拓, 森 満

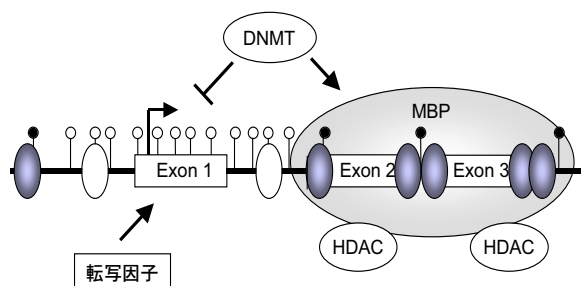
はじめに

ゲノムにはDNAのメチル化修飾やヒストンのアセチル化、リン酸化、メチル化修飾のように、塩基配列以外の情報が記憶されており、染色体の安定性や遺伝子発現調節など

に重要な役割を担っていると考えられている。これらゲノムの修飾変化を扱う分野をエピジェネティクスと総称するが、癌において最も良く研究されているのがDNAメチル化異常である。その歴史は意外に古く、

約20年前にゲノム全体のDNAメチル化の低下が発見されたことから始まるが、90年代に入ってから癌関連遺伝子の高メチル化による発現抑制が次々と報告され、多くの研究者に注目されるようになった¹。

A. 通常の遺伝子



B. メチル化により不活化された遺伝子

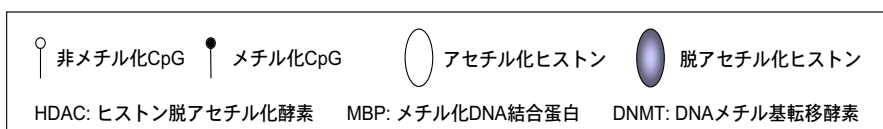
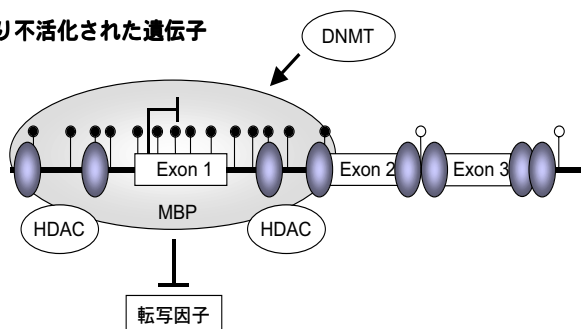


図1 DNAメチル化による遺伝子不活化の模式図

DNAメチル化およびヒストン脱アセチル化による遺伝子不活化のメカニズム。A. 通常の遺伝子では、プロモーターから転写開始領域にかけてのCpGアイランドはメチル化しておらず、ヒストンはアセチル化している。B. CpGアイランドがメチル化するとメチル化DNA結合蛋白(MBP)およびヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)によってヒストンは脱アセチル化し、クロマチン構造が凝集して転写因子の結合が妨げられる。これにより転写が妨げられ、遺伝子は不活化される。

哺乳類細胞において、DNAメチル化は原則としてCpGジヌクレオチドのシトシン残基にのみ起こる。ゲノム全体で見ると大部分のシトシンはメチル化を受けているが、約半数の遺伝子のプロモーターから転写開始領域にかけて存在するCpG配列高密度領域（CpGアイランド）は何らかのメカニズムによってメチル化を免れている。CpGアイランドのシトシンがメチル化を受けるとヒストンは脱アセチル化し、クロマチン構造が変化してその遺伝子のmRNAへの転写は抑制される（図1）。この現象は正常細胞では不活化されたX染色体や一部のインプリンティング遺伝子などで見ることができ、DNAメチル化はもともと細胞が遺伝子転写制御のために持っている機構であることがわかる。

癌におけるメチル化異常にはゲノムワイドな低メチル化と、個々の遺伝子CpGアイランドの局所的な高メチル化という二つの側面がある。低メチル化による影響として、癌化に有利な遺伝子発現の活性化や、染色体不安定性の誘導などが考えられて

いる。次に、癌抑制遺伝子の高メチル化による転写抑制は、近年特に研究が盛んな分野である。高メチル化される遺伝子の中には、癌家系のリンケージ解析から体細胞変異が発見された、いわゆる古典的な癌抑制遺伝子だけではなく、細胞周期制御、アポトーシス、シグナル伝達、DNA修復、細胞接着、ホルモンレセプターなど多彩な働きを示すものが含まれており、癌化のプロセスには想像以上に多くの遺伝子が関与していることを証明している^{2,3}。

Issaと豊田らは、大腸癌においてゲノムワイドにCpGアイランドの高メチル化が亢進する一群が存在することから、これをCpGアイランドメチル化表現系（CpG island methylator phenotype; CIMP）と呼ぶことを提唱した⁴。現在、CIMPの存在は胃癌、肝癌などの固形腫瘍から血液腫瘍に至るまでほぼあらゆる癌において報告されている。ただし、CIMP陽性を決める基準が曖昧なことや、陽性とも陰性とも区別できない中間層がかなり存在すること、その発生メカニズムが一切不明なことなど理論として

の弱点も多々指摘されており、CIMPの是非を巡っては現在も議論が分かれている。

DNAメチル化に影響を与える因子

a. 加齢

CpGアイランドの高メチル化に影響を与える原因として多くの研究者によって指摘されているのが加齢である。当初、癌抑制遺伝子のメチル化は癌細胞に特異的な現象だと考えられていたが、近年では遺伝子不活化に本当に重要なのは転写開始領域のメチル化であり、そこから離れたいわゆる“CpGアイランドの辺縁”のメチル化は、正常細胞においても加齢とともに亢進しうることが明らかになりつつある（図2）⁵。また、Peruchoらの研究チームは、大腸癌における網羅的な解析から、CIMPはMSIのように陽性と陰性の2極に分類できる形質ではなく、その中間のグレイゾーンが存在すること、そしてメチル化形質と最も強く相関する因子は加齢であることを報告している⁶。

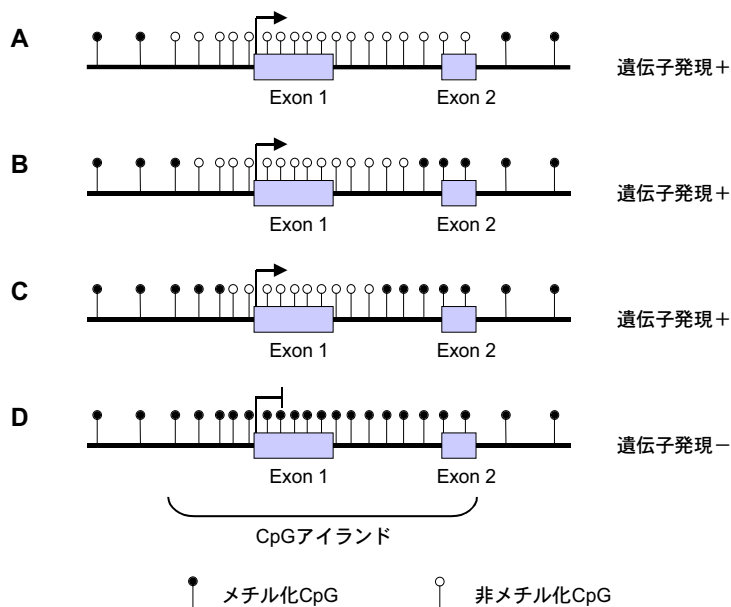


図2 DAP-kinaseにおけるメチル化分布と遺伝子発現

DAP-kinase 遺伝子のメチル化解析結果の模式図。転写開始領域よりも上流および下流に離れた CpG は遺伝子発現状態に関係なくメチル化していることが多い。図中 A から C までのパターンを示す細胞はいずれも DAP-kinase の発現が保たれていた。

b. 炎症

前癌状態と見なされている慢性炎症疾患において遺伝子メチル化が見られることはよく知られており、例えば潰瘍性大腸炎では p16、ER、MYOD などが⁷、Barrett 食道では APC、p16、ER などのメチル化が報告されている^{8,9}。筆者らもこれまでに HBV および HCV による慢性肝炎および肝硬変において p16 のメチル化が認められることを報告している¹⁰。

c. 生活習慣

まず、葉酸摂取不足は DNA メチル化酵素に必要な S アデノシルメチオニン低下を招き、DNA メチル化異常につながる可能性が指摘されている。Pufulete らは、28 例の大腸癌、35 例の大腸腺腫、76 例の正常コントロール群における葉酸レベル、DNA メチル化、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (methylene-tetrahydrofolate reductase: MTHFR) とメチオニン合成酵素 (methionine synthase: MS) の遺伝子多型を解析した結果、低葉酸状態と DNA の低メチル化が大腸癌のリスクファクターであるとする報告をしている¹¹。この研究で彼らが解析した DNA メチル化はゲノム全体のシトシンメチル化量であり、葉酸不足がゲノムワイドな低メチル化を招くことで発癌リスクを上昇させる可能性が示唆された。

また、van Engeland らは、個々の癌抑制遺伝子の高メチル化と、アルコール及び葉酸摂取との関連を解析した¹²。葉酸摂取量が高くアルコール摂取の低い大腸癌患者 61 例と、逆に低葉酸、高アルコール摂取の大腸癌患者 61 例との間で、APC、p14、p16、hMLH1、O⁶-MGMT、RASSF1A の大腸癌組織におけるメチル化を比較したところ、有意な差ではなかったものの、低葉酸高アルコール群において遺伝子メチル化頻度が高い傾向があったとしている。

次に、喫煙と肺癌における遺伝子メチル化との関連も知られている。

Palmisano らは、喫煙者及びラドン鉱での就業経験者などの肺癌ハイリスク群を対象に診断確定以前から喀痰を採取し調査を行った¹³。その結果、100%の肺癌患者の喀痰から p16 や MGMT 遺伝子の高メチル化が検出された。さらに診断確定前の喀痰も多くが高メチル化を示しており、驚くべきことに最長で診断から 35 ヶ月前の喀痰からさえも高メチル化が検出されたとしている。

以上のように、加齢、炎症、生活習慣など癌のリスク要因への曝露により DNA メチル化異常が発生し、癌化へとつながることが数多くの研究から示唆されている。

癌予測因子としての DNA メチル化異常

メチル化異常になんらかの遺伝的要因が関係しているとするれば、発癌の予防や早期診断に応用出来る可能性がある。Issa らの研究チームは、CIMP と癌家族歴との関係を解析した結果を報告している¹⁴。彼らは 47 例の大腸癌において p16 や hMLH1 を含む 5 遺伝子のメチル化と家族歴を比較した。この解析において彼らは第一親等の中で少なくとも一人に癌が発見された場合を家族歴ありと定義したが、4 遺伝子ともにメチル化を示した症例はそれ以外と比較して家族歴陽性である可能性が 14 倍高いとした。Issa らは、この結果から CIMP に遺伝的な背景が存在する可能性が示唆されるとしている。ところが Ward らは、562 例の大腸癌の解析結果から CIMP およびマイクロサテライト不安定性のいずれも家族歴とは相関が見られなかったと報告し、真っ向からこれを否定している¹⁵。

また、遺伝子を対象とした癌疫学分野において現在最も研究が盛んなのは SNPs に代表される遺伝子多型であるが、前述したように DNA メチル化異常は発癌リスク要因への曝露

によって後天的に生じるものと考えられており、この点、解析の対象となりにくい。しかし前述の Ward らの研究チームは、家族性大腸癌の診断基準を満たし、かつ hMLH1 遺伝子のメチル化が腫瘍細胞以外の体細胞および生殖細胞に認められた症例を報告している¹⁶。この現象は遺伝子メチル化が遺伝する可能性を示唆しており、彼らはこれを epimutation と名付けている。

おわりに

以上、ごく大雑把ながら癌エビジェネティクスの流れと疫学的側面について概説してきた。現在のところ、加齢や葉酸摂取、喫煙など既知の癌リスク要因とエビジェネティックな異常の相関といった、結果が予想しやすい研究では比較的明確な結果が得られているようである。しかしどのようなメカニズムでエビジェネティックな異常が発生するのか、CIMP に遺伝的要因はあるのかといった、より根本的な疑問は解決されていないのが現状である。また、これまで癌エビジェネティクスは実に様々な遺伝子異常を明らかにしてきたし、それらの遺伝子の機能を実験的に確認することで癌がどのように発生し、どのような個性を持つのか、そしてそれに対しどのように予防し、発見し、治療するのかのヒントを模索してきた。しかし、それらは全て実験結果によって示された「仮説」であり、その真価は今後の疫学的研究によって証明されなければならないであろう。

新事務局：

郵便番号 113-8519

東京都文京区湯島 1-5-4 5

東京医科歯科大学大学院医歯学

総合研究科分子腫瘍医学内

日本がん分子疫学研究会事務局

担当：小澤良子（秘書）、湯浅保仁

TEL: 03-5803-5184; FAX: 03-5803-0125

E-mail : jscme.monc@tmd.ac.jp

文献

- ¹ Feinberg AP, Tycko B : The history of cancer epigenetics. Nat. Rev. Cancer 4 : 143-153, 2004.
- ² Suzuki H, Gabrielson E, Chen W et al: A genomic screen for genes upregulated by demethylation and histone deacetylase inhibition in human colorectal cancer. Nat. Genet. 31: 141-149, 2002.
- ³ Suzuki H, Watkins DN, Jair KW et al : Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. Nat. Genet. 36 : 417-422, 2004.
- ⁴ Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M et al: CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 8681-8686, 1999.
- ⁵ Satoh A, Toyota M, Itoh F, et al: DNA methylation and histone deacetylation associated with silencing DAP kinase gene expression in colorectal and gastric cancers. Br. J. Cancer 86: 1817-23, 2002.
- ⁶ Yamashita K, Dai T, Dai Y, et al: Genetics supersedes epigenetics in colon cancer phenotype. Cancer Cell 4: 121-131, 2003.
- ⁷ Issa JP, Ahuja N, Toyota M, et al: Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. Cancer Res. 61: 3573-3577, 2001.
- ⁸ Eads CA, Lord RV, Kurumboor SK, et al: Fields of aberrant CpG island hypermethylation in Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma. Cancer Res. 60: 5021-5026, 2000.
- ⁹ Eads CA, Lord RV, Wickramasinghe K, et al: Epigenetic patterns in the progression of esophageal adenocarcinoma. Cancer Res. 61: 3410-3418, 2001.
- ¹⁰ Kaneto H, Sasaki S, Yamamoto H et al: Detection of hypermethylation of the p16(INK4A) gene promoter in chronic hepatitis and cirrhosis associated with hepatitis B or C virus. Gut 48: 372-377, 2001.
- ¹¹ Pufulete M, Al-Ghnam R, Leather JM et al: Folate status, genomic DNA hypomethylation, and risk of colorectal adenoma and cancer: a case control study. Gastroenterology 124: 1240-1248, 2003.
- ¹² van Engeland M, Weijenberg MP, Roemen GMJM et al: Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: The Netherland cohort study on diet and cancer. Cancer Res. 63: 3133-3137, 2003.
- ¹³ Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G et al: Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. Cancer Res. 60: 5954-5958, 2000.
- ¹⁴ Frazier ML, Xi L, Zong J et al: Association of the CpG island methylator phenotype with family history of cancer in patients with colorectal cancer. Cancer Res. 63: 4805-4808, 2003.
- ¹⁵ Ward RL, Williams R, Law M et al: The CpG island methylator phenotype is not associated with a personal or family history of cancer. Cancer Res. 64: 7618-7621, 2004.
- ¹⁶ Suter CM, Martin DIK, Ward RL: Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. Nat. Genet. 36: 497-501, 2004.

久山町におけるゲノム疫学研究

九州大学大学院医学研究院・病態機能内科学 清原 裕

はじめに

現在、ゲノム医科学の最大のテーマは、心血管病・悪性腫瘍・高血圧・糖尿病など生活習慣病に関連する遺伝子を同定し、その機能を探ることにある。生活習慣病は複数の遺伝子が関与する多因子疾患であり患者数も多いことから、その遺伝子を解明することは、その診断・治療技術の発達や予防に大きく貢献するとともに、医療経済に与える影響も大きいと考えられている。一方、疫学研究は、国レベルや地域・職域集団内における生活習慣病の有病率、発症率、危険因子などの実態を明らかにし、そ

の予防対策を講じる上で重要な役割を演じてきた。ゲノム医科学の発達には、この疫学研究のあり方にも大きな影響を与えている。福岡県久山町では、1961年より脳卒中をはじめとする生活習慣病の疫学調査（久山町研究）が進行中である。本稿では、まず最初に久山町研究の概略を述べ、次いで同町で2002年より始まったゲノム疫学研究について紹介する。

1. 久山町研究とは

久山町は福岡市の東に隣接する町で、研究当初は人口約6,500人の都市近郊型の農村地域であった（農業人口54%）。その後、大都市の福岡市の

影響を受けて緩やかな都市化が進み、1995年には第1次産業（農林業）の従事者が7%に減り、代わって第2次産業（工業）および第3次産業（サービス業）の従事者がそれぞれ28%、65%まで増えたが、全国平均（それぞれ6%、32%、62%）とほとんど変わらない。人口も1,000人ほど増加したが、現在でも日本の平均に近い。

当研究では、1961年に住民健診を受診した40歳以上の住民から、脳卒中と心筋梗塞の既発症者を除いた1,618名を第1集団とした（**図1**）。その後、2-5年ごとに同様の健診を繰

り返しており、いずれの健診受診者からも追跡集団を設定することが可能であるが、現在では第1集団に加え1974年の第2集団(2,038名)と1988年の第3集団(2,637名)を中心に、心血管病の発症および死亡について解析している。全ての集団の受診率は80%を超えており、追跡からの脱落例もほとんどいない(脱落例2名以下)。また、各集団の死亡者の80%以上を剖検して、死因および臓器病変を徹底して調べている。

2. 研究課題

当研究では脳卒中、心筋梗塞(虚血性心疾患)の発症・死亡が主なエンドポイントであるが、その危険因子である高血圧、糖尿病もエンドポイントとしてとらえてその発症要因を分析している。その後、悪性腫瘍(特に胃癌)、老年期痴呆の発症・死亡、腎疾患、肝疾患も調査項目に加えられた。また、久山町の連続剖検例において脳、心、腎、大動脈の動脈硬化の程度、臓器病変も検索している。さらに、時代の異なる集団の成績を比較し、上記エンドポイントの時代的变化も検討している。

3. 久山町のゲノム疫学

2002年に、文部科学省の科学技術

振興調整費および21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクトの研究費を得て、久山町における生活習慣病のゲノム疫学研究が本格的に始動した。この大型プロジェクトは、九州大学および東京大学医科学研究所など7つの大学・研究機関と2つの民間企業が参加する産官学の共同研究である。このプロジェクトでは、久山町研究の臨床・剖検記録と遺伝子(SNPs)情報を一元化したデータベースを構築し、さらにそれを基に遺伝子情報と生活習慣病の関係を解析して、テーラーメイド医療(予防)の実現を図ることを目的としている。この目的を達成するために、「詳細な疫学調査と遺伝子解析」「莫大な臨床記録と遺伝子データの処理手法と解析技術の研究をめざすバイオインフォマティクス」「データベースの安全性を保ちながら情報を積極的に活用できるセキュリティシステムの構築」の3つの大きな柱が設定されている(図2)。

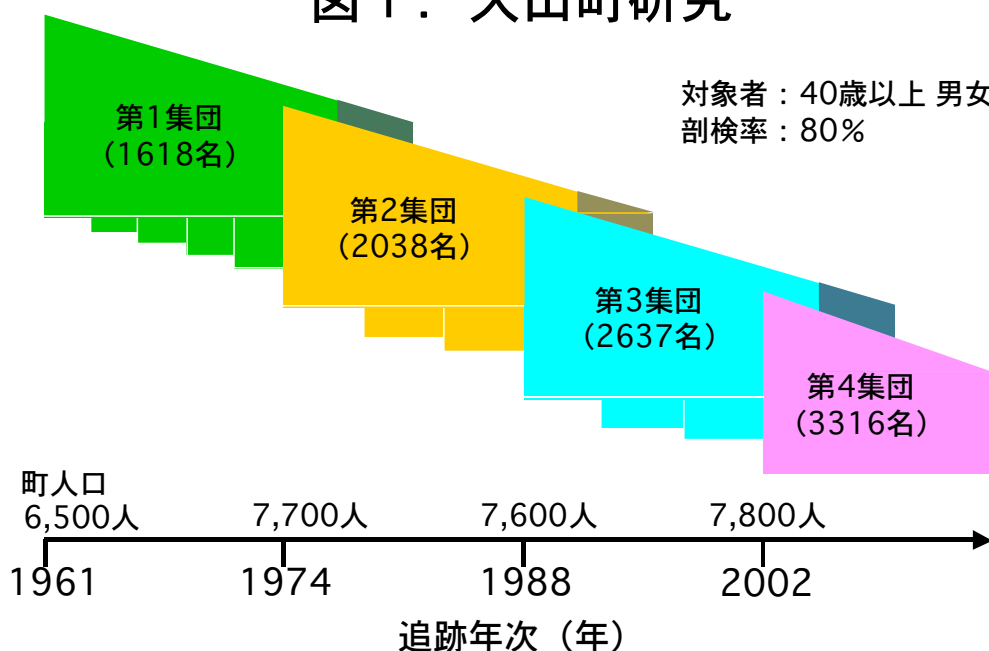
2002年に、「詳細な疫学研究と遺伝子解析」のために、40歳以上の住民の78%にあたる3,316名を対象に包括的な検査項目を有する健診を行い、第4集団を設定した(図1)。この健

診では40歳未満の者が456名受診した。従来の健診項目に加えて、75g経口糖負荷試験とともに詳細な栄養調査と身体活動調査をほぼ全員に行い、これまでの健診以上に幅広い生活習慣に関連する情報が得られている。また、受診者の96%にあたる3600名以上からインフォームド・コンセントを取得したうえで、ゲノム解析のための血液を採取した。

4. 脳梗塞のゲノム疫学研究

この久山町ゲノム疫学において現在進行中の、脳梗塞感受性遺伝子の探索プロジェクトの概略を紹介したい。この研究は、九州大学久山町研究と東京大学医科学研究所の共同研究として行われている。まず1次スクリーニングでは、久山町の脳梗塞患者188名と性・年齢を対応させた久山町の健常住民188名について5.2万箇所のSNPsを比較し、有意差のあるSNPsを抽出する(図3)。さらに2次スクリーニングでは当教室の脳循環グループが有する脳梗塞患者のデータベースより1,128例の脳梗塞患者を選び、これも性・年齢を対応させた同数の健常久山町住民との間で、1次スクリーニングで有意差があったSNPsについてp値<10⁻⁵のレ

図1. 久山町研究



ベルで比較・検証する。こうやって
 選り出された SNPs を用いて脳梗塞
 の候補遺伝子領域の探索を行い、関
 連遺伝子を同定する。同定できた遺
 伝子について機能解析を行うととも
 に、生活環境因子と併せて検討する
 ことにより、遺伝子と脳梗塞の関連
 の強さやそれに影響を与える環境要

因を明らかにしたいと考えている。
 この解析がうまくいけば、次いで悪
 性腫瘍や高血圧など他の疾患につい
 て解析を始める予定である。

おわりに

久山町研究は、ゲノム疫学という
 新たな大きな学問分野への入り口に
 立ったのが現状であろう。このプロ

ジェクトを成功裡に導き、その成果
 をテーラーメイド医療・予防の確立
 に結実させるには、一般住民との信
 頼関係に基づいた疫学フィールドを
 長期にわたり存続させることが重要
 と考えられる。

**図2. 久山町における生活習慣病のゲノム疫学
 膨大な環境データとゲノムデータの融合**

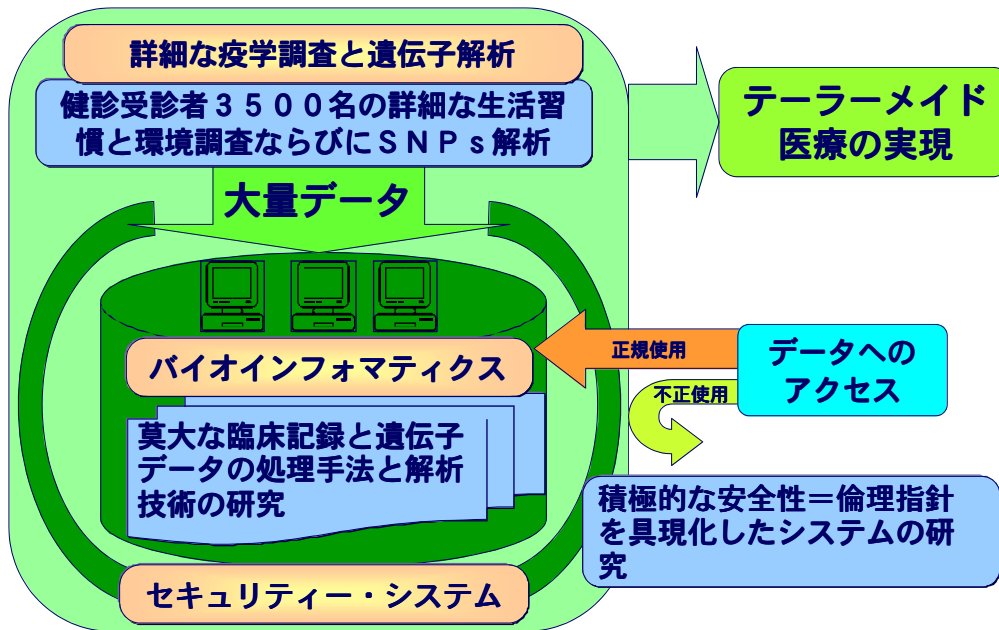
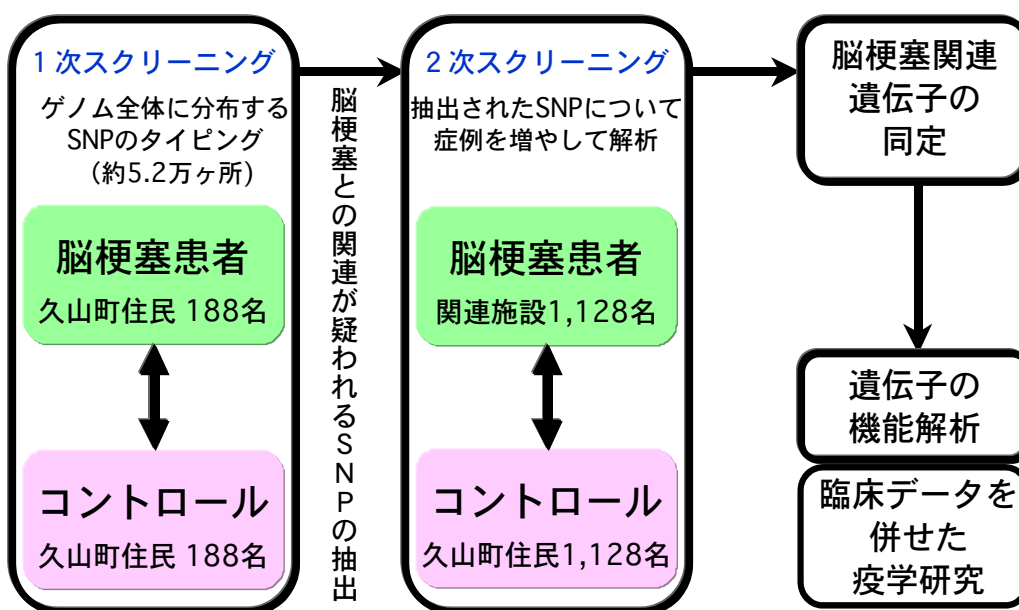


図3. 久山町における脳梗塞の関連遺伝子研究



事務局からのお知らせ

1. 事務局の交代

日本がん分子疫学研究会の事務局は、長らく放射線影響研究所の中地敬先生と今井一枝先生にお世話して頂きましたが、前回の学術集会時に会長が中地先生から湯浅に交代したことに伴い、事務局を湯浅研の方に移すことになりました。引継などで先生方にはご迷惑をおかけするかと存じますが、どうぞ宜しくお願い申し上げます。なお、一部は今までどおり中地・今井先生にお世話して頂きますが、会費納入状況など会計関

係も含めて、事務局へのお問い合わせ、ご意見などは、すべて新事務局（東医歯大大学院・湯浅研）までお願いいたします。

新事務局担当

- (1) 会員名簿の管理
入退会および所属変更などの受け付け
会員名簿作成
メーリングリストの管理
- (2) ニュースレター発行
- (3) 幹事会・総会の準備

会計担当：放影研、放射線生物学 / 分子疫学部 担当：今井一枝
通帳と印鑑管理
会費管理（入金管理、振込み手続き）
収支報告作成

2. 会費納入のお願い

平成16年度の会費の納入をお願いいたします。振込用紙は会員住所録と一緒に郵送いたします。また、振込用紙に会費未納年が記載されている場合には、合わせて納金していただきますようお願いいたします。

「日本がん分子疫学研究会」 役員名簿 平成16年12月

会長：湯浅 保仁（東京医歯大・院医歯）	樋野 興夫（順大・医）
幹事：今井 浩三（札幌医大）	廣畑 富雄
菊地 正悟（愛知医大）	藤木 博太（徳島文理大・薬）
北川 知行（癌研）	三木 義男（癌研）
笹月 健彦（国立国際医療セ）	吉川 裕之（筑波大・医）
渋谷 正史（東大・医科研）	編集担当：中別府雄作（九大・生医研）
清水 憲二（岡山大・院医歯）	森 満（札幌医大）
園田 俊郎（鹿児島大共同研セ）	監 査：酒井 敏行（京都府立医大）
高橋 隆（名大・院医）	梶村 春彦（浜松医大）
田島 和雄（愛知県がんセ・研）	顧 問：青木 國雄（名古屋公衆医研）
津金昌一郎（国立がんセ・研）	菅野 晴夫（癌研）
徳留 信寛（名古屋市立大・医）	杉村 隆（国立がんセ）
中地 敬（放影研）	寺田 雅昭（内閣府 食品安全委員会）
中村 祐輔（東大・医科研）	富永 祐民（愛知県健康づくり振興事業団）
浜島 信之（名大・院医）	

編集後記

湯浅新会長の下での初めてのニュースレター発行です。前会長の中地先生と新会長の湯浅先生からのご挨拶の原稿、第5回及び6回の学術集会会長の今井先生と浜島先生からの学術集会についてのお知らせと、今回の編集は原稿を集めることに苦労することもなく無事に発刊にこぎ着ける事ができました。東京医歯大事務局の皆さまのご努力と放影研の今井一枝先生のご指導に感謝申し上げます。また、編集幹事の森先生からは、鈴木先生との共著で「癌分子疫学とエピジェネティクス」についての投稿をいただきました。私の方では、九州大学で40年以上の歴史がある「久山町研究」における最近のゲノム疫学の動向について清原先生に投稿をお願いしました。癌分子疫学への取り組みはこれからという段階ですが、現在取り組んでいる解析システムが完成するといろいろな観点からの癌分子疫学への貢献が期待されます。

会員の皆様からの海外の学会参加報告や研究のトピックスなどの記事を募集致します。投稿を希望される方は、随時中別府あるいは森幹事までご連絡いただければ幸いです。

連絡先

森 満（e-mail: mitsurum@sapmed.ac.jp）

中別府雄作（e-mail: yusaku@bioreg.kyushu-u.ac.jp）

編集担当幹事 中別府雄作