

癌の「分子標的予防法」の確立を 目指して

京都府立医科大学 公衆衛生学教室
酒井 敏行、曾和 義広

「分子標的予防法」とは

最近の分子生物学の進歩により、各種疾病のメカニズムが分子レベルで明らかにされてきた。特に癌においては、発癌機構の主要な部分はほぼ解明されてきた。このため、治療に関しては発癌に関与する分子を標的とした癌の「分子標的療法」という呼び方が存在し、国際的にも熾烈な薬剤開発競争になっている。実際に昨年グリーンベックやハーセプチンといった分子標的薬が登場し、慢性骨髄性白血病などの難病を治癒させうるに至り、今やトピックスとなっている。

それに対して、不思議なことに癌に限らず疾病の「分子標的予防法」というよび方は、私達の知る限りでは聞いたことがない。しかしながら、遺伝性の種々の疾患は、遺伝子診断により疾病感受性が容易に診断されるようになりつつあり、癌とて例外ではない。したがって、私達はその原因となる分子を標的とした予防法をもし開発できれば、発癌感受性を減少させることが可能になるという仮説をたてて研究を行うことにした。また、このように特定の発癌に関与する分子を標的とした発癌予防法を癌の「分子標的予防法」とよぶことにした。

社会的緊急性の高い研究

遺伝子診断の技術の進歩により発癌感受性を診断できるようになってきたために、癌の早期発見、早期治療が可能になってきた。その恩恵をこうむった悪性腫瘍の一例として網膜芽細胞腫がある。Harvard 医科大学眼科学教室の Thaddeus P. Dryja らにより、初めての癌抑制遺伝子として網膜芽細胞腫遺伝子(RB)がクローニングされ、その突然変異を検索することにより、実際に網膜芽細胞腫の保因者であるかが診断できるようになった。網膜芽細胞腫の場合は保因者であっても頻回に検査を行うことにより早期に発見できれば、眼球摘出せずに治療可能であるために、遺伝子診断の価値は高いと考えられる。しかしながら癌抑制遺伝子の p53 遺伝子が家族性に失活するリ・フラウメニ症候群のように、難治性の悪性腫瘍が若年期に多発するような疾患であれば、保因者であると診断された場合、早期発見、早期治療は困難であるばかりか、そのために被る精神的ストレスが大きく、むしろ不利益な面の方が多い。

したがって、現在世界的に SNPs を始めとした、疾病感受性診断の研究が圧倒的に主流になってきているが、そのような診断に関する研究だけでは、上記のような点を鑑みると社会的に問題がある。そのため、疾病のリスクが高いと診断された場合に対して、そのリスクを下げようような方法論の開発も重点的に研究すべきであるというのが、私達の主張である。

また、遺伝的に特に発癌感受性が高くないと診断された人々においても、他の生活習慣病と比しても一生涯の中で癌に罹患する可能性は高い。後述のように、最近ほぼ全ての発癌に共通した経路も見いだされてきている。したがって、多くの人々が罹患する散発性の悪性腫瘍に対する発癌抑制経路を標的とした予防法の開発も急務であろう。

私達はそのような視点から以下のような研究を行ってきた。

発癌は変異を有する分子の質的な異常よりも、むしろ最終的にはその下流に存在する分子の量的な異常により起こる

発癌感受性は、通常癌抑制遺伝子の突然変異を見いだすことにより行われる。したがって、このような質的異常を是正するとすれば、活性の失われた遺伝子を新たに遺伝子導入することで是正する「遺伝子療法」に頼るしかないと思われていた。ところが、この遺伝子療法は遺伝子導入の効率の問題、ベクターの安全性の問題、費用の問題などがあり、治療法としても実用性に問題がある。ましてや、予防法に応用することは全く不可能である。したがって、私達は以下のような方法を用いることにした。

1991年に私達は特殊な例として、癌抑制遺伝子の網膜芽細胞腫遺伝子(RB)がタンパクコード領域の突然変異により質的異常を起こすのではなく、プロモーター領域の突然変異や過剰メチル化によりプロモーター活性が失活することにより、正常な RB タンパクが量的に減少するだけで、発癌に至る症例を見いだした。特にこの癌抑制遺伝子の過剰メチル化による発癌は、最近になりヒト癌全体の約3分の1以上において、その発癌要因となっていると推測されるに至っている。驚いたことに、その後の多くの研究により、発癌の本質は癌抑制遺伝子の質的異常よりも、最終的には、その量的異常により発生することが明らかになってきた。例えば、ヒト癌の約半数で失活している p53 タンパクは転写因子であり、その標的遺伝子を活性化させることにより発癌を抑制することはよく知られている。また、タンパクレベルにおいては約90%以上の悪性腫

瘍において失活していると推測される RB タンパクにしても、発癌促進に働く転写因子である E2F の働きを抑制することで発癌を予防する。したがって、p53 や RB が失活して発癌に至る場合、それらの下流標的遺伝子発現の量に異常が生ずることにより、発癌に至ることになる。

「分子標的予防法」のモデルとしての「遺伝子調節化学予防」

私達は以上の事実をふまえて、発癌過程において量的に異常をきたす癌抑制関連遺伝子を食品成分や薬剤により正常化することにより、発癌感受性を減少させたり、一般的な癌予防を行ううる可能性について研究してきた。

最初にそのモデルとして、p53 遺伝子の失活により発癌するヒト大腸癌に対する、食物繊維代謝産物の酪酸による発癌予防機序を検討した。p53 遺伝子が失活しているヒト大腸癌細胞株を用いて、量的に減少している p53 の標的遺伝子である p21/WAF1 遺伝子のプロモーターを酪酸が著明に再活性化することにより、RB タンパクを活性化型にして、細胞増殖を G1 期で停止させることを見いだした。さらにこの作用は酪酸のヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害効果によるものであることを明らかにした。興味深いことに、HDAC 阻害剤には、動物実験における発癌予防効果や、臨床における副作用が少なく強力な抗腫瘍効果が報告されつつある。

これ以外にも、フラボノイド、ビタミン D3、レチノイン酸など、癌の予防と治療の両方に有用な食品成分が、この RB タンパクを活性化させる遺伝子群のプロモーターを活性化させることを私達並びに他のグループも報告している。

今後の展望

以上のことから、私達の仮説として始まった、「分子標的予防法」の実際的な方法論である「遺伝子調節化学予防」は、ようやく現実味をおびた方法論に成長してきた感がある。私達は現在この p53-RB 経路に関与した 16 種類の遺伝子群のプロモーターのアッセイ系の準備を終え、食品成分を中心に活性化物質の検索を行いつつあり、興味深いヒット成分を見いだしつつある。

私達は、このような方法により、最も理想的な発癌予防物質の混合物を、できうれば食品として日常摂取することにより、発癌感受性を減少させたり、多くの一般的な散発性の発癌を予防できる日を夢見ている。

祝第 31 回高松宮妃癌研究基金学術賞

愛知県がんセンター研究所疫学・予防部の田島和雄部長、鳥取大学の日野茂男教授、鹿児島大学の園田俊郎教授らは「成人 T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の断乳による母子感染防止」の業績により、平成 14 年 2 月 22 日に第 31 回高松宮妃癌研究基金学術賞を受賞された。社会医学領域では 1995 年の藤本伊三郎先生、花井彩先生らに次ぐ快挙であり、ますます重視されてきた疫学領域の研究者には励みになる。以下に今回の受賞対象となった研究業績の概要を紹介する。

先ず、全国実態調査により成人 T 細胞白血病(ATL)は九州の西南部に多発しており、毎年約 700 例以上の ATL 患者が発生していることを疫学的に示した。次に、ATL の多発地域を中心に、ATL の主原因であるヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の疫学的研究を行い、HTLV-1 の家族内感染経路(親子間、夫婦間)を提示し、主要な母子感染経路は出生後の授乳であることを明らかにした。最後に、ATL 予防に寄与する HTLV-1 の母子感染防止のため、完全断乳(人工栄養)による大規模な HTLV-1 の感染予防試験を開始し、さらに母親の移行抗体の効果をねらった短期授乳による予防試験を並行実施した。その結果、完全断乳で約 8 割の、短期授乳(5ヶ月以内)で約 6-8 割の HTLV-1 の母子感染が防止可能であることを示した。このような ATL 好発地域における系統的な予防施策により、感染妊婦から生まれた児の感染率は著しく低下し、将来的に ATL 患者の発生が減少することを明示した。

北海道十勝地区「生活習慣病登録システム」事業の実現に向けて

札幌医科大学医学部公衆衛生学教室
森 満

今国会で審議される予定の健康増進法案の第 16 条関係には、「国及び地方公共団体は、国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基礎資料として、国民の生活習慣とがん、循環器病その他の政令で定める生活習慣病(以下単に「生活習慣病」という。)との相関関係を明らかにするために、生活習慣病の発生の把握に努めなければならない。」と記述されている。都道府県や市町村ががんを含めた生活習慣病発生の把握に努めるように、ということがこの法案に唱われているのは注目される。

ところで、がん発生と関連するリスク要因を検索するためのコホート研究を行う場合、観察終点

(endpoint) はがん死亡ではなく、がん罹患である方が望ましいことは当然だろう。登録率の高い地域がん登録がある地域では、それを活用することでがん罹患

ひいて香港、マニラ、グアム経由で1991年8月に単身現地を訪れた。驚いたことに、現地には既に日本の某大学から既に放射線科の医師が入っており「彼が検診を指揮する」とのことで、冗談にも歓迎されたと言いはし難かった。もちろん、マーシャルの不便さや環境の厳しさ(大ざっぱに言ってゴミだらけの蒸し風呂状態)は大きな問題だったが、これは我慢するしかなかった。というより、我々がなげなしの体力と忍耐を發揮すればなんとかなるだろうと思っていた。しかし、問題だったのは、この指揮をするはずの医師が甲状腺検診や甲状腺がんについて無知であつたらしく現地で医療活動を行っていたアメリカ人医師達から疑いの目で見られていたこと(彼は、英語そのものはできたが内容が正確でない発言を繰り返していたらしい)、さらにはこれも不幸なことであつたが甲状腺がんを見つけた場合はどうするかを決めていなかったことであつた。甲状腺がんは、基本的には手術を行って切除してしまえば予後の良いがんのだが、反回神経という声を出すための神経が近くを通っており技術的には難しい。特に、アメリカでは有名なメイヨークリニックをはじめとした甲状腺の手術に関する名門があり、そのためか甲状腺がん手術の技術的な困難に対する認知度が高いらしかった。「患者をアメリカ本土に連れて行くのか?費用は?(現地で手術するなどとは誰も考えていなかったようだ。)」などと連日引き回された会議ではそういう議論が繰り返されていたらしい。もっとも、私はそんな早口の英語にはついていけずに、ニヤニヤして座っていただけだった(これもまた、不信感の増大に影響したらしい)。

当初の計画では、超音波を使って検診する予定であつた。当時は、チェルノブイリでも超音波での甲状腺検診が始まったかどうかの時で、実際に超音波を使った集団検診のノウハウなど誰も知らなかった。それでも、我々は中国で超音波検診を始めていたので、ある程度の知識はあつた。呆れかえつたのは、現地で使う予定の機材を見たときであつた。持ち運びが便利だと言うことで産婦人科用の機材を導入していたのだ。これでは、甲状腺が見えるのがせいぜいで、検診にならない。最終的には、これは駄目だと思い帰国してマーシャルのことは忘れていた。

1992年の秋、仙台にロンドンから突然例の教授がやってきました。「現地での検診は、全く進んでいない。はじめに雇った医師は、逃げた。是非、検診をこちらの主導で行って欲しい。」との話しであつた。調子のいい話ではあるが、予想された展開であつた。このような次第でその後、いろいろ打ち合わせを続けて1993年から検診を始めた。

私と同僚の友友医師が検診を始めたのは、世界最悪のスラムと言われたクワジェリン環礁のイーバイ島であつた。近くの米軍基地に勤めるためにたくさんの人(誰も何人かは知らないが、恐らく1万人)が、わずかに陸上競技場2個分の島にすんでいたのである。

その後、約10年が経過したが、その間のデータや出来事を昨年本としてまとめた。以下は、その緒言からの抜粋である。

「1991年から2000年の10年に及ぶ、マーシャル諸島住民を対象とした甲状腺疾病研究の目的や方法についての検討は、ごく初期から行われてきたが、それが実際に臨床的な検診として始まるには、なお数年を要した。それ以来、研究成果を様々な観点から明らかにした論文を発表してきた。(中略)本書は、我々の過去10年以上に及ぶ努力を、一般市民や専門家に知ってもらうために書かれた。また、本書は、マーシャル諸島甲状腺疾病研究を援助していただいた下記の各機関に対する報告書でもある。(中略)

最後に、我々は、本研究の継続とマーシャル諸島住民に対する医療活動の維持の重要性を強調したい。マーシャル諸島住民は、核兵器開発競争によって、関連する知識や実験に対する合意なしに多くの健康被害を受けたと思われる。従って、彼らには、真に核実験の影響が及んでいる範囲を知り、可能な限りの適切な医療を享受する権利がある。この理由のために、本書を、今後完遂することが必要であると信じる作業の概略を述べることで結んだ。これらの仕事は、部分的には過去10年で成し遂げられたが、未だに多くの部分が残っている。」

偉そうなことを書いているが、行間には先に触れたように、行き違い、手違いなどいろいろな経緯が詰まっている。この本は、東北大学出版会から刊行されているが、若干は私の手元にもあるので興味のある方はご連絡頂ければ幸いである。(THYROID DISEASE IN THE MARSHALL ISLANDS - Findings from 10 Years of Study: 問い合わせ先: 東北大学出版会 022-214-2777)不幸なことに、この本は英語で書かれているので本当に興味がないと容易には読む気にはなれない。そこで、何をやったのかを以下に概説したい。

1. はじめに

マーシャル諸島共和国は、太平洋南洋群島の東端、北緯4-14度、東経160-176度、約180Km²に点在する、29の環礁と5つの島からなる人口約5万人の島国である(図1)。日本からは、グアム、あるいは、ハワイ経由で2日ばかりでの到着となる。首都は、マジエロ環礁で北西部の彼方に実験場だったビキニ環礁がある。北部のクワジェリン環礁には、アメリカのミサイル基地があり迎撃ミサイルの実験が現在も行われている。この国は、戦前日本の委任統治下にあつたが、第2次世界大戦後アメリカ合衆国の信託統治領となった。公式記録によると、合衆国は1946年から1958年にかけてBikini環礁とEnewetak環礁において、66回の核兵器実験を行った(67回の説もある)。中でも、1954年3月1日に行われた水爆実験、CASTLE BRAVO testは史上最大規模であり、そこで発生した多量の放射性降下物(“死の灰”、Fallout)はマーシャル諸島の島々を

汚染し、住民に深刻な被曝障害を与えた。

2. 急性放射線被曝障害

1954年3月1日にマーシャル諸島西端に位置する Bikini 環礁で行われた CASTLE BRAVO test は地上約 15m の塔で行われた。そのため、爆発で粉碎されたサンゴ（環礁は珊瑚でできている）と核分裂で生じた放射性物質が混ざって飛翔に具合のいい大きさの微小粒子として多量に大気中に放出された。その放射性物質は折からの西風にのり、マーシャル諸島、特に北東部の島々に多量に降り注ぎ、住民、水、動植物、土壤に深刻な放射能汚染をもたらした。Bikini 環礁の東方、それぞれ 150 km、210 km、570 km 離れた Rongelap (67 人)、Ailinginae (19 人)、Utrik (167 人) の 3 環礁には特に多量の放射性降下物が降り、住民は多大な被害を受けた。これらの人々は被曝グループとして島より避難させられ厳重なフォローがなされてきた。この被曝障害の調査は、アメリカ合衆国エネルギー省 (US Department of Energy, DOE) が Brookhaven National Laboratory を通じて行い、同研究所から今までに多くの報告がなされている。

それらの報告を基に、急性障害についてまとめると以下ようになる。

- 1) 急性障害の前駆症状として、被曝 24-48 時間後に Rongelap 環礁の住民約 2/3 に食欲不振、悪心などの消化器症状がみられた。しかし、嘔吐や下痢を呈したものはごくわずかで、数日間で改善した。
- 2) 放射性降下物が皮膚に付着することによって生じる放射線皮膚障害 (beta burn) が 2 週間後より頭部、頸部、四肢などの露出部を中心にみられた。多くは浅いびらんであり跡を残さずに治癒したが、一部は潰瘍となり後に色素沈着や瘢痕形成をもたらした。
- 3) 5、6 週間後には非被曝者と比較して、被曝住民の白血球数が 1/2-1/3、血小板数が 1/3-1/8 に低下する骨髄障害がみられた。白血球数、血小板数はともに徐々に増加したが、正常化するには 1 年近くかかった。ただし、骨髄障害が原因で死亡する住民はいなかった。
- 4) 放射能で汚染された水や食物の摂取から生じる内部被曝に関しては、被曝後 2 週間の尿中放射線レベルが測定された。これによると、⁹⁰Sr と放射性ヨードがわずかに許容濃度より高いのみであり、当初は内部被曝の影響はほとんどないものとされていた。
日本の漁船第五福竜丸は Rongelap 環礁付近で被曝した。

3. 晩発障害

DOE による被曝障害の調査は現在まで引き続いて行われている。この中で被曝後長期間を経ても、最も問題になり続けているのが甲状腺の障害である。

Rongelap 環礁で 1954 年当時 3 歳で被曝した 2 名の少女に、1963 年になって最初の甲状腺腫瘍が発見されて以来、罹患率 (推定) は 30 年後にプラトーに達するまで増加し続けた。結局 Rongelap 環礁および Ailinginae 環礁での高度被曝群 (推定甲状腺被曝線量は、大人で平均 10 Gy、最大 40 Gy、1 歳で同 50 Gy、及び 200 Gy) 86 人からは 23 人の良性甲状腺腫瘍と 5 人の甲状腺癌が発生した。これら甲状腺腫瘍のうち 59% は、被曝時に 10 歳以下の小児だった住民から発生した。一方、被曝量が比較的少ない Utrik 環礁の住民 167 名では (推定甲状腺被曝線量は、大人平均 1.5 Gy、最大 6.0 Gy、1 歳で同 6.7 Gy、及び 27 Gy)、15 年後に最初の腫瘍が発見されて以来、1990 年までに 15 人の良性腫瘍と 5 人の甲状腺癌が見つかり、30 年経ってもまだ増加傾向にあった。これらの例は、すべて触診で発見されて、その後手術が行われて確認された症例である。また、Rongelap 環礁にて被曝した住民のうち 14 人に甲状腺機能低下症がみられた。これは、主として放射性ヨードの内部被曝によるものと考えられ、甲状腺機能亢進症の治療として放射性ヨードを用いるのと同じ機序で発生したと考えられた。

放射能汚染と白血病の関係はよく知られているが、DOE によるマーシャル諸島における調査では、被曝時 1 歳であった 19 歳の青年 (全身被曝線量 1.9 Gy) に急性骨髄性白血病がみられたのみであった。

このように、マーシャル諸島においては、甲状腺障害が被曝後長期間を経ても発生したため問題になった。高度に被曝した 3 つの環礁では DOE による厳重なフォローアップがなされていたが、これらの他の島々についてはきちんとした検診もなしに放射線被曝の影響はないとして関心が払われてこなかった。しかし、Hamilton らは 1983 年から 1985 年にかけてマーシャル諸島全域で甲状腺検診を行い、12 の環礁、及び島の住民 2273 人を解析した。その結果、当該環礁、及び島の住民の 0.9-10.6% に甲状腺結節が認められ、その環礁ごとの有病率は Bikini 環礁からの距離が遠ざかるのにもなって直線的に減少するという関係が得られたと報告した。これは、Rongelap、Ailinginae、Utrik の 3 つの環礁以外にも被曝の影響があることを示唆していた。なぜならば、もし 3 環礁のみが被曝したのであれば距離によって直線的に有病率が減少するのではなく、階段状に有病率が変化するはずであるからである。しかし、この Hamilton の報告には以下ような問題点があった。

- ① 検診が触診のみによっており客観性や精度に乏しいこと。
 - ② 癌の発生について言及されていないこと。すなわち、病理組織診断 (細胞診) がなされていないこと。
 - ③ 理由がはっきりしない 12 の環礁の住民のみについて解析したこと。
- そこで、我々はこの Hamilton の仮説の正否を検証し、

甲状腺腫瘍性病変の発生頻度が過去の核実験と関係があることを証明するため、Simon（放射線研究所所長）らがすでに行っていたマーシャル諸島全域にわたる放射能汚染の調査、Nationwide Radiological Studyをさらに拡大して、Nationwide Thyroid Studyとし、ロンドン大学放射線生物学科のTrott（ロンドン大教授）、Shoemakerらとともに甲状腺検診を行った。東北大学からは、藤盛啓成、大友浩志、中島範昭らが参加した。

4. The Marshall Islands Nationwide Thyroid Study

現在、マーシャル諸島住民の多くが生まれた環礁や島を離れ、首都のあるMajuro環礁（マジエロ、人口約2万人）もしくは、米軍基地のあるKwajalein環礁のEbeye島（クワジェリン、イーバイ人口約9千人）に移り住んでいる。そこで我々は、1993年、1996年にEbeye島、1994年にはMajuro、Utrik環礁で検診を行い、1997年にはよりBikini環礁に近いLikiep環礁、Ailuk環礁、Mejit島にて検診を行った。

検診はマーシャル人の通訳を雇って、はじめに核実験開始後の居住歴などの詳細な問診を行い、次いで頸部の触診と超音波検査を行った。検診前に、現地語でインフォームド・コンセントを行った。触診と超音波検査は、それぞれ別の内分泌外科医がお互いの所見を教えることなく行い、検査終了後それらを統合し判定を行った。超音波検査は、日本より輸送した超音波画像診断装置（ALOKA echo camera SSD-121TM）を用い7.5MHzプローブを使用した（産婦人科用の機材では検診ができないので、担いでいった）。超音波検査で直径4mm以上の病変を異常と判断して、それが触知可能であった場合、患者の再度の同意を得て、穿刺吸引細胞診（FN-ABC）を行った。21Gもしくは22G針を用い穿刺吸引後、直ちにスメア標本を作成、エタノールにて固定後、Papanicolaou、Giemsa染色を現地で自ら行った。結局、総計7221名の検診を行い、699例の穿刺吸引細胞診を施行した。また、この検診で新たに癌が疑われた43例に対しては我々が現地で手術を行い、17例は他の施設で手術が行われ、結果的に38例が癌と診断された。

このデータを解析するに当たり対象を生年月日をもとに3つのグループに分けた（表1）。CASTLE BRAVO test以前に生まれたグループ（BRAVO—男1787名、女1922名、合計3709名）、BRAVO test以降すべての核実験が終了するまでに生まれたグループ（End of Tests—男444名、女609名、合計1053名）、および、核実験終了後に生まれたグループ（After Tests—男443名、女616名、合計1059名）である。BRAVOとEnd of Testsの両グループを足した4762名は被曝の影響を受けた可能性があり、この年代のマーシャル諸島全人口の約60%に相当した。

良性腫瘍の累積有病率を表1に示した。甲状腺良性腫瘍の有病率は女性で高く、また、年齢が高くなるほど高くなる傾向があった。しかし、良性腫瘍と被曝の

関係は、統計学的に有意ではなかった。

今回の検診で細胞診もしくは手術標本より病理組織学的に明らかに甲状腺癌と診断された症例（38例）、および甲状腺癌の既往があった症例（30例）の合計は68例であった。組織型別では乳頭癌が52名、濾胞癌が7名、どちらか不明9名とほとんどが乳頭癌であった。次に、グループごとの甲状腺癌の累積有病率を表2に示した。BRAVO test以前に生まれたグループで累積有病率は1.5%であり、他のグループでは0.5%程度であることより、このグループで際だって高いことがわかる。また、この割合は、同じような方法で見られた長崎の原爆被爆者（0.8%）や釜石（0.6%）などの甲状腺癌の有病率と比べても高くなっている。

1954年3月1日当時の居住地からビキニ環礁までの距離と甲状腺癌累積有病率との関係を図2に示した。ビキニ環礁からの距離が離れるほど累積有病率が減っていく傾向があることが見て取れる。

さらに、より被曝量と直接関連していると考えられる土壌中¹³⁷Cs残留濃度と甲状腺癌累積有病率の関係を図3に示した。汚染濃度が増すと累積有病率が上昇する傾向が得られた。

これは、被曝量が増加すると有病率が増加する量—反応の関係があることを示唆している。

我々が行ったNationwide Thyroid Studyのこれまでの結果をまとめると以下ようになる。(1) 良性腫瘍、甲状腺癌ともに累積有病率はマーシャル諸島において高い値を示していた。

(2) ビキニ環礁からの距離や土壌中セシウム残留濃度と甲状腺癌累積有病率との関係から、マーシャル諸島住民における甲状腺癌は核実験による被曝が原因である可能性が高い。(3) 極めて低線量の被曝でも長期間（40年以上）の経過で甲状腺癌発生の可能性があることが示唆された。

これらの結果はアメリカ合衆国がフォローをしているRongelap、Ailinginae、Utrikの3環礁以外の爆心地から400Km以上離れた島々においても、核実験が甲状腺疾患、特に甲状腺癌の発生に影響を及ぼしていることを示唆している。

5. 今後に向けて

チェルノブイリ原子力発電所事故による甲状腺癌の遺伝子解析からは、いくつかの点突然変異が発見されており、マーシャル諸島においても、この方面からの検索が甲状腺癌と被曝の関係を明らかにし、放射線が甲状腺に与える影響を評価するのに有用であろう。

また、コホート設定以来10年が経過しており、甲状腺がんなどの罹患率を検討できる時期に達した。今後さらにマーシャル諸島における甲状腺癌と被曝の関係を明らかにするためには、個人被曝線量を推定し、被曝線量と甲状腺癌罹患率の関係を明らかにすることが必要である。一方、現実には被曝後40年以上経過していること、被曝に対する補償などの政治的な問題が複

雑に絡んでいること、何をもとに線量を推定するかという技術的な問題、研究資金の問題などから困難な状態である。

しかし、日本がマーシャル諸島を戦前統治していたという歴史的な経緯があり、また、本研究はヒバクシャ医療援助という側面もあることから今後も是非継続発展させたい。多くの先生達からのご教示を頂きたい。

参考文献

- Simon, S. L.: A Brief History of People and Events Related to Atomic Weapons Testing in The Marshall Islands. *Health Physics*, 73: 5-20; 1997
- Cronkite, E. et al.: Response of Human-beings Accidentally Exposed to Fall-out Radiation. *JAMA*, 159: 430-434; 1955
- Conard, R. A. et al.: Medical Findings in Marshallese People Exposed to Fallout Radiation. *JAMA*, 192: 457-459; 1965
- Conard, R. A. et al.: Thyroid Nodules as a late sequel of radioactive fallout on a Marshall Islands Population Exposed in 1954. *New England Journal of Medicine* 274: 1391-1399; 1966
- Cronkite, E. et al.: Historical Events Associated with Fallout from BRAVO Shot—Operation CASTLE and 25Y of Medical Findings. *Health Physics*, 73(1): 176-186; 1997
- Howard, J. E. et al.: Thyroid disease among the Rongelap and Utrik Population—An Update. *Health Physics*, 73(1): 190-198; 1997
- Hamilton, T. E. et al.: Thyroid neoplasia in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout. *JAMA*, 258: 629-636; 1987
- Simon, S. L. et al.: Findings of the first comprehensive radiological monitoring program of the Republic of the Marshall Islands. *Health Physics*, 73(1): 66-85; 1997
- Takahashi, T. et al.: An investigation into the prevalence of thyroid disease on Kwajalein Atoll, Marshall Islands. *Health Physics*, 73(1): 199-213; 1997
- Takahashi et al.: A Progress Report of the Marshall Islands Nationwide Thyroid Study - An International Cooperative Scientific Study. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 187(4), 363-375, 1999

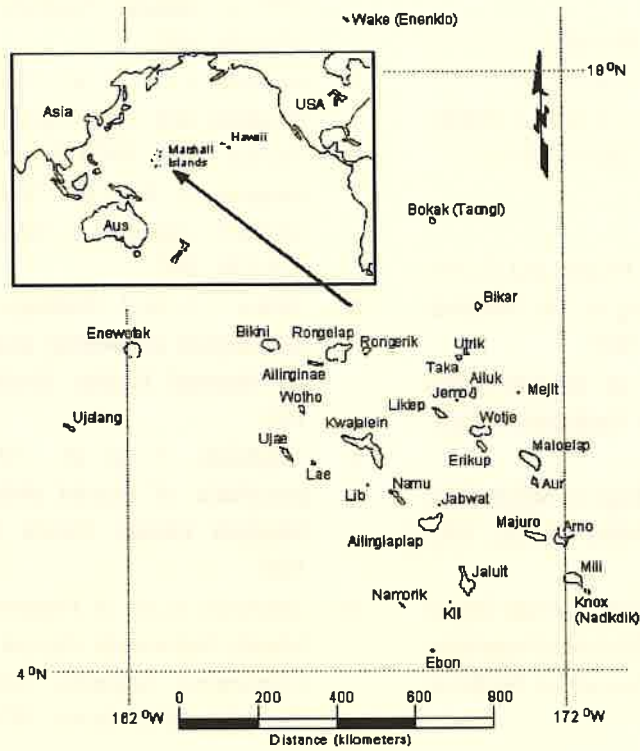
表1 誕生コホート別の甲状腺良性腫瘍有病率

Cohort	Male	Nodule	%	Female	Nodules	%
s						
BRAVO cohort	1787	370	20.7	1922	733	38.1
End of testing cohort	444	42	9.5	609	147	24.1
After testing cohort	443	32	7.2	616	76	12.3

表2 誕生コホート別の甲状腺がん有病率

Cohort	Male	Nodule	%	Female	Nodules	%
s						
BRAVO cohort	1787	17	1.0	1922	40	2.1
End of testing cohort	444	4	0.9	609	2	0.3
After testing cohort	443	1	0.2	616	4	0.7

図1 マーシャル諸島共和国の地図



Map of the Republic of the Marshall Islands

図2 ビキニ環礁からの距離と甲状腺がん有病率

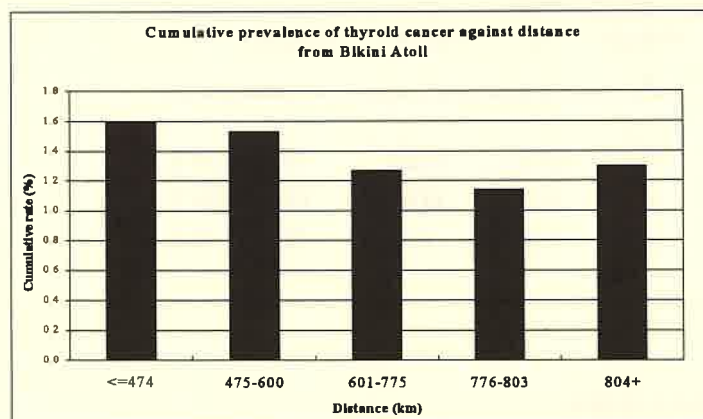
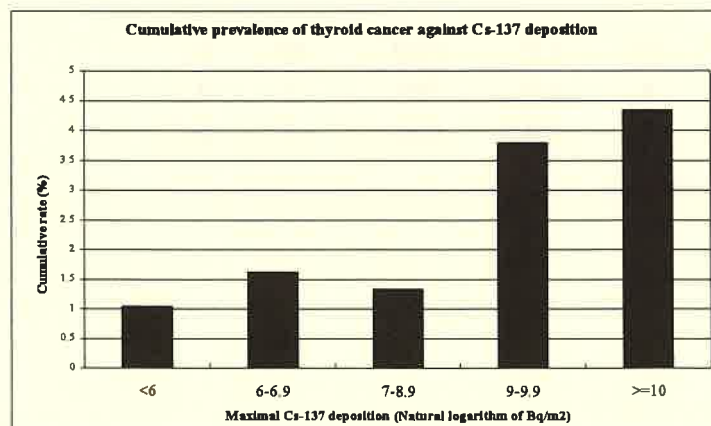


図3 残留セシウム量と甲状腺がん有病率



☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

第25回 日本がん疫学研究会 開催案内

産業医科大学 臨床疫学教室
吉村 健清

2002年の第25回日本がん疫学研究会は、第9回日本がん予防研究会(会長:前田 浩 熊大教授)と合同で下記の通り開催することとなりました。

記

期 日 : 2002年7月15日(月)、16日(火)
の2日間
会 場 : 熊本市 国際交流会館 (住所:熊本市
花畑町4-8、Tel:096-359-2020)
テーマ : 感染と癌
会 長 : 吉村 健清
(産業医科大学 臨床疫学教室)

プログラム概要

7月15日(月)

9:30~12:00

日本がん疫学研究会シンポジウム:

座長 秋葉澄伯(鹿児島大)、徳井教孝(産業医大)

『感染と癌』

本庄 哲(栃木県立がんセンター)

『寄生虫感染症とがん』

菊地 正悟(愛知医科大)

『*Helicobacter pylori* 感染と胃がん』

田中恵太郎(佐賀医科大)

『肝炎ウイルスによる肝細胞癌罹患とその修飾要因』

永田 千里(岐阜大)

『HPV感染と子宮頸癌』

13:10~14:00

特別講演I:座長 吉村健清(産業医大)

『細菌性感染症と発がん—疫学的考察—』

青木 國雄 先生(名古屋大名誉教授、国際対癌協会理事
長)

日本がん予防研究会のプログラムとしては、杉村隆先生(国立がんセンター名誉総長)の特別講演『がん予防に大切な発がん機構の知識』、シンポジウムI『フリーラジカルによるDNA損傷』、シンポジウムII『感染症発がん二次因子』、ワークショップ『食品成分によるがん予防』と興味あるプログラムが組まれております。杜の都、熊本でお会いできるのを楽しみにしております。

なお、日本がん疫学研究会の幹事会は7月15日(月)12:00-13:00、総会は同日16:10-16:40に会場で開催します。

参加費用:3000円(日本がん疫学研究会と日本がん予防研究会の共通参加費)

懇親会:7月15日(月)ホテル日航熊本
19:30~

懇親会費用:5000円

参加申し込み方法:申し込み用紙(同封)にて6月30日までにFaxもしくはメールにてご連絡下さい。
問い合わせ先:

第25回日本がん疫学研究会

〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

産業医科大学 産業生態科学研究所臨床疫学

吉村 健清(担当:徳井教孝)

Tel:093-691-7403 Fax:093-603-0158

E-mail:ganecki@www.uepi.med.uoeh-u.ac.jp

第9回日本がん予防研究会

〒860-0811 熊本県熊本市本荘2-2-1

熊本大学医学部微生物学教室 担当:森山富美

Tel:096-373-5320 Fax:096-362-8362

E-mail:cielo@gpo.kumamoto-u.ac.jp

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

第11回地域がん登録全国協議会総会 研究会のご案内(第2報)

鳥取大学医学部 社会医学講座

環境予防医学分野(衛生学)

岸本 拓治

ご承知のように、わが国で地域がん登録を実施している30余りの道府県市の登録室の参加を得て、1992年「地域がん登録全国協議会」が発足しました。地域がん登録の技術・情報の交換、がん医療やがん研究の支援、衛生行政・保健活動のための資料提供、生活環境のモニタリングなどの分野への利用に資することを目標として、年1回の総会・研究会を開催し、研鑽を重ねて参りました。

このたび第11回総会・研究会を米子市において開催することとなりました。ご興味・ご関心ある方の多数のご参加をお願い致したく、ご案内申し上げます。

日時:2002年9月13日(金) 9:00-18:00

場所:米子コンベンションセンター 小ホール

(米子市末広町74番地、Tel:0859-39-0777)

テーマ:保健予防活動と地域がん登録

主要なプログラム内容(敬称略) :

1. 教育講演 1 「最近の大腸がん増加とその背景」
富永祐民 (愛知県がんセンター研究所)
2. 教育講演 2 「がん告知・死と医療の人類学」
波平恵美子 (お茶の水女子大学)
3. 特別講演 「現場で役立つ禁煙指導」
中村正和 (大阪府健康科学センター)
4. シンポジウム 「保健予防活動と地域がん登録」
 - ・ 基調報告
岸本拓治 (鳥取大学医学部)
 - ・ がん登録データが示すがん1次予防の課題
大島 明 (大阪府立成人病センター)
 - ・ HCV 検診と IFN 治療
周防武昭 (鳥取大学医学部)
 - ・ 肺がん検診の最近の動向
清水英治 (鳥取大学医学部)
 - ・ がん検診の評価
祖父江友孝 (国立がんセンター研究所)
 - ・ がん登録と生存率
味木和喜子 (大阪府立成人病センター)
 - ・ 地域がん登録はがん予防につながるか
岡本直幸 (神奈川県立がんセンター)

事務局 : 〒683-8503 鳥取県米子市西町86番地
鳥取大学医学部社会医学講座
環境予防医学分野 (衛生学)
TEL 0859-34-8024 FAX 0859-34-8138

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

第一回アジア太平洋がん予防会議
「炎症とがん」
国際対がん連合シンポジウム
「アジアのがん予防：現状と展望」

会長：青木国雄 (愛知県がんセンター名誉総長)
日時：平成14年10月6～8日 (日～火曜日)
場所：愛知県がんセンター、国際交流センター

近日中に特別講演、シンポジウムなどのプログラム、参加登録、抄録受付などをお送りいたしますので、宜しくご参集下さい。

連絡先：愛知県がんセンター研究所疫学・予防部
電話：052-762-6111 (内線：7316)
ファックス：052-763-5233

東西編集後記東西編集後記東西編集後記東西編集後記東西編集後記東西編集後記東西編集後記東西編集後記東西編集後記東西編集後記

第69号をお届けします。まずもって、田島先生、日野先生、園田先生の高松宮妃癌研究基金学術賞のご受賞に対して心からお祝いを申し上げます。社会医学領域からの受賞という意味でもうれしいことですが、完全断乳および短期授乳による HTLV-1 感染予防効果を実証し、予防施策に大きな貢献をしたということは、何より大きな意義を有すると思います。酒井先生には、癌の「分子標的予防法」について、最新の発がんメカニズム研究を踏まえながら、大きな展望をお示しいただきました。巷では健康食品ブームに湧いていますが、それだけに酒井先生が開発なさったような評価システムの確立がますます重要になると考えられます。森先生には、十勝地区で計画されている生活習慣病登録システムについて、ご紹介していただきました。医療圏としての特殊性から、このシステム化が進めやすいという利点があるとのことで今後の進展に大いに期待したいと思います。高橋先生には、10年余りに及ぶ、

マーシャル諸島での疫学調査についての長文のご報告をいただきました。日本では第五福竜丸の被曝ばかりがとりあげられる傾向にありますが、地元住民にこれだけ重大な健康障害をもたらしていることをもっと世に知らしめる必要があります。高橋先生達の研究グループの大規模な疫学調査は、病理組織診断も含めて総合的に行われ、また10年にわたって追跡されてきた大変貴重なものです。さらに結果を英文で著書にまとめられたことに深く敬意を表します。

さて今号にて私の編集担当は終了いたします。森先生、古野先生、浜島先生、田島先生などの諸先生に支えられながら何とか終えることができました。ご寄稿いただいた先生方には、この場を借りて、深く感謝申し上げます。今後もこの NEWS CAST が、日本におけるがん疫学研究者の良き意見交換の場として発展することを祈念いたしております。(竹下達也)

発行
日本がん疫学研究会

事務局 〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1
愛知県がんセンター研究所疫学・予防部 気付
TEL: 052-762-6111 (内線7316) FAX: 052-763-5233
振込口座 00810-2-37001

編集責任者
竹下達也
古野純典