

## 胃がん研究のパラダイム・シフト

東京女子医科大学  
衛生学公衆衛生学第Ⅱ講座  
山口直人

The Lancet Oncology という雑誌をご存じでしょうか？2000年に発刊された新しい雑誌で、レビュー論文が中心です。もう2年前になりますが、この雑誌に胃がんに関する総説を書いた経験がありますので、簡単にご紹介します (Yamaguchi N, Kakizoe T. Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. Lancet Oncology 2:88-94, 2001)。

この総説は Editor の Sue Silver から国立がんセンターの垣添総長に依頼があったもので、このように依頼原稿の形で論文が寄稿されるようです。私が依頼を受けたときまず思い出したのは、故平山雄先生のことです。先生はピロリ感染と胃がんの疫学論文が相次いで発表されたとき、「このような重要な論文が胃がん多発国である日本ではなく、欧米から出されたことを我々日本人疫学者は真剣に考えなくてはならない」と仰っていました。もうひとつ思い出したことは、杉村隆先生が世界で初めて N-ニトロソ化合物によって動物に胃がんを発生させた業績です。杉村先生の先駆的な研究がその後どのように発展し、今日のピロリ菌の業績につながってきたのか、歴史的な考察を是非行いたいと考えました。

胃がんは言うまでもなく、地域差が極めて大きいことで有名です。胃がん発症に大きく寄与する因子は、この地域差を説明できることが必要条件となります。N-ニトロソ化合物は胃内で2級アミン・アミドと亜硝酸が反応して生成される経路が主ですから、このような原料の摂取量の地域差、胃内での生成反応を左右する因子の地域差などが問題となりますが、胃内の亜硝酸濃度が高い地域が胃がん発症リスクも高いことを示す状況証拠が1970-1980年代に積み重ねられた事実は注目に値します。しかも、この仮説ではビタミンCは亜硝酸を除去することで胃がんリスクを下げる役割を果たすのではないかと考えると、種々の現象をうまく説明できるとしています。

このように、様々な研究の興味深く読み進む内に、突然に大きな変化が出現します。それは言うまでもなく、ピロリ菌と胃がん発症リスクに関する論文が報告された1991年を境にしています。その後の胃がんに関する疫学研究はピロリ一色になってしまった観があり、N-ニトロソ化合物はまるで忘れ去られてしまったかのようです。N-ニトロソ化合物はピロリの研究によって批判的に総括されて、科学として否定されたのならば医学発展の良い例として記憶にとどめるべきでしょうが、ある日突然に恐竜の絶滅のように消えてしまったような印象を受けます。

トーマス・クインは「科学革命の構造」の中で、科学の発展は理路整然と進むものでなく、新しいパラダイムの出現によって大きな変化、すなわちパラダイムシフトが起こると説明していますが、ピロリ菌はまさしく新しいパラダイムとして世界を変化させたということでしょうか。そのようなパラダイムシフトに日本が主導権を発揮できなかったということ平山先生はあの当時、早くも気づいておられたということでしょう。一方で、N-ニトロソ化合物という、当時としては新しいパラダイムを作り上げた杉村先生の業績も日本人としては忘れてはならないでしょう。そして、我々、後に続いている研究者としては、新しいパラダイムを作り上げるような、独創的な研究が日本発で出るように努力するしかないということだと、自戒の気持ちで締めくくりたいと思います。

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

## 人のことはヒトでという時代の中で ゲノムコホート研究の役割 (II) イギリスのUK Biobankの試み

国立医薬品食品衛生研究所  
変異遺伝部、細胞バンク(JCRB)  
増井 徹

今回はイギリスで1999年から始まっておりますゲノムコホート研究UK Biobank計画の最近の動向について紹介させていただきます。ご質問等ありましたら、masui@nihs.go.jpへお問い合わせください。

UK Biobank計画 (UK Biobank Home Page.

<http://www.ukbiobank.ac.uk/>, October 2002) は1型糖尿病の分子疫学者John Todd教授を実行委員長とした1999年5月の疫学・分子疫学研究計画の見直しから始まる。6月に研究計画案作成のための予算がMRC、ウエルカム財団の間で決定された。10月と11月にゲノム薬学を支えるゲノム疫学研究、それらを支える人体物質の収集に関するワークショップが開催されている。この時期、MRCがゲノム研究用の人組織収集に関するガイドライン案を公表している。この文書は2001年4月に正式版ができ公表されている。おもしろいのは、1999年版では、製薬企業の人試料を利用した研究振興に関して驚くほど積極的であるのだが、最終版ではトーンが抑えられている。英国社会との距離を測っての対応と思われる。そして、この間2001年4月と2002年2月にプロトコール委員会の報告書が2回公表されている。また、市民、医療専門家の意見聴取報告書が計3回公表されている。これらを踏まえて昨年(2002年)4月に厚生省、MRC、ウエルカム財団の3者はUK Biobankについて正式共同声明を公表した。

今年に入り、UK Biobankには5つの大きな動きがあった。まず、2月14日に暫定諮問委員会(The UK Biobank Interim Advisory Group, IAG)が設定された。この委員会は当該研究計画の最終準備段階での倫理及び管理枠組み案の作成をUK Biobank連帯委員会(The UK Biobank Joint Project Board, JPB)を通じて、MRC、ウエルカム財団、厚生省へと答申する。2002年4月25日のワークショップの報告書が9月に公表されているが、それと市民、医療者、製薬工業界などからの意見聴取報告書の中で喚起された問題点及びJPBから諮問された問題に対することが主な責務であるという。この委員会の活動は一部非公開となる部分が多いようである。この委員会の委員長にはロランス(William Lowrance)が就任した。ロランス博士は個人情報に関する研究利用に関して米国の健康保健省、OECD、昨年の英国ヌフィールド財団と王立医学会主催の病歴の二次利用に関するシンポジウムのための報告書の作成を行った実績がある。彼が委員長に選ばれたのは、ゲノム情報、病歴情報、生活習慣情報の研究利用を個人情報の研究利用の問題とし

て捉えて、体制を整えようとしているとしていることを示している。委員としては、法学者2名、及び医療倫理学者、政策・倫理・生命科学研究所長、分子遺伝学者、消費者団体代表の経験がある引退成人教育講師、国際正義とカント哲学に造詣の深い政治哲学・倫理学者、看護師の経験のあるボランティア活動経験者、各一名と秘書一名という構成になっている。ウエルカム財団に委員会の本拠を置くとのことである。

もう一つは、議会下院(the House of Commons)の科学技術審議会(the Science and Technology Committee, STC)がMRCの事業評価文書(the Work of the MRC)でUK Biobankについて批判したことである。STCは当該計画の重要性と遂行に対するMRCの活動を高く評価しながらも、資金計画、科学的評価文書の公表などについて疑問を呈している(最後に訳出を添付)。先日のDNA50で来日した科学担当副大臣セインズベリー卿と話した。彼がMRCの活動の総責任者であり、議会への説明責任を負うとのことであったが、下院の報告書は公平な評価ではないということももらしていた。この3年間追っている私にしても、これほど厳しいコメントがUK Biobankに対して付くとすると、実際どこまでやればいいのか、という大きな疑問が湧く。確かにこのような大きな問題を扱うときにどこまでのリスクを社会が許容するかを見極めることは大変に難しいことである。

昨年の後半から選任を行っていたCEOに公衆衛生の専門家でかつ疫学者であるJohn Newtonが決まり、4月7日に英国議会と科学委員会で演説が行われた。丁度、下院の報告書が3月25日公表された直後だったので、現在入手できる情報によるとかなり慎重なものであったようである。そして、今後少なくとも18ヶ月の準備期間を要し、当該計画について計画が最善であると確信が持てない限り実施へは踏み切らないという。

ニュートン氏はBBCのインタビューに応じて「これ(UK Biobank)は、発病の過程で重要な要因のすべてである環境、生活習慣及び遺伝的因子の相対的役割について意義深い洞察に充ちた知識を与えてくれるであろう。こ

の知識は、次世紀の公衆保健政策立案の助けになるであろう。」という。この発言は、コホート研究の意味を踏まえた疫学者の言葉である。さすがに疫学発祥の地、英国のゲノムコホート研究の見識である。それに対して、日本で実施されようとしている30万人の遺伝子情報データベース化は、疫学者とは視点の異なるゲノム研究者によって計画された、主に治療に焦点を当てた研究計画といえよう。

5月7日に記者発表された資料によると、UK Biobankの研究協力中央調整機関

(Co-ordinating Centre) がマンチェスター大学へ置かれることが決定されたという。自転車の車輪のハブ（中心回転軸）とスポークのように、この中央機関を中心として、23の大学も参加するコンソシアムが6箇所を設定され、協力してUK Biobankを運営する。それらは、スコットランド、フォスウェイ、北西ウエセックス、ウエールズ、中部イングランド、ロンドンの6箇所で運営されるという。

また、科学委員会が設置され、John Bell氏が委員長に就任した。この委員会は、UK Biobankの戦略的側面と科学的内容の開発についての方向性について提案することを責務とするという。

このようにUK Biobankの計画は、壮大であり、長期的視点に立った計画として進行している。今後、下院の報告書に対して、具体的にどのように応えていくか、興味深い。これだけの準備をしても、国会の委員会から訳出したような追及を受けることを考えると、計画母体の示した緊張の意味が理解できる。

以下に英国議会下院科学技術審議会の勧告と結論の部分訳を示す。

- 我々は、この時期にバイオバンクの長期運営資金について予測することの難しさを正しく認識している。しかし、この問題について、現時点においても正しく評価しようとされていることを確認したい。
- バイオバンクは、刺激的なプロジェクトであり、我々は英国がヒューマンゲノムの成果を収穫することにおいて指導権をとることを確実にするものであるという点において、それを推進するMRCの努力を賞賛する。しかしながら、その価値と推進方法に関わる科学的疑問に対す

る十分な答えが出る前に、この計画に予算が配分されたことを我々は憂慮している。

- バイオバンクについて、他の研究助成金申請と同等の基準により、科学者による評価がされ、資金提供が決定されたのかが明瞭ではない。バイオバンクの科学的問題は、この計画を推進しようとする資金提供主体の政治的理由により編集されたという印象をもった。
- この計画が科学者集団によって十分に評価され、支持されているという信頼を築くために、バイオバンクについての科学者の評価をMRCが匿名化して発表することを我々は勧告する。
- 十分なインフォームド・コンセントがバイオバンクの参加に対する不可欠な要求であると我々は信ずる。MRCは、バイオバンクに対するコンセントについてのヒューマン・ジェネティクス・コミッション(HGC)が提示したバイオバンクへの承諾に関する指針を採用しないことに対して、それ相応の理由を持っているかもしれない。しかし、それならば、MRCは、自分自身の態度はどうか、また、もし彼らの主張に承服しないならばその理由を述べるべきである。
- もし、バイオバンクの資金提供者が、より開かれた推進策、すなわち、計画の参加者や利害関係を持つ当事者ばかりでなく、より広範な市民・社会に対する責任を果たすことに失敗するならば、本計画の長期にわたる実効性が脅かされることを我々は恐れている。
- バイオバンクに対するMRCのコンサルテーションは、プロジェクトの目的と方法について、真の社会的合意を目指したというよりも、本計画の広範な支持を確保するための活動であったという印象を我々は受けている。このような注意を要するそして重要な社会的合意の形成は本計画の核心であるべきであり、瑣末な問題ではない。
- MRCは、バイオバンクに対する企業活動の参画に対して、賢明な姿勢をとっているように思われる。以下の点について明確にされるべきである。すなわち、すべての成果は、パブリックドメインにあること、しかし、もし新しい治療法がバイオバンクから生じることであるなら、企業の参加は避けられないものであり、必須であること。



- バイオバンクの参加者は、個々の地域拠点における独立した監視機関あるいは参加者で構成された委員会によってその利益が代表されるべきであるということについて、我々はHGCと同じ意見をもつ。参加者が計画の管理で積極的役割を演ずることは、極めて重要である。
- HGCは、政府がデータセキュリティーを確保するために暗号化技術の研究に資金を提供することを勧告している。我々も同じ意見をもつ。
- バイオバンクの参加者たちが、同意を与える前に、そして自分たちの試料を（警察が押さえる前に）取り戻す前に、警察が自分たちの個人情報とサンプルにアクセスすることができるというリスクを知っていることは重要である。資金提供者たちは、この問題が、どの程度参加する意欲を妨げるかについて監視すべきである。

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

## 胃がん検診に関するコーホート研究

九州大学大学院医学研究院予防医学分野  
溝上 哲也

厚生省「がん検診の有効性評価に関する研究班」報告書(1998年)によると、胃がん検診は「受診を勧奨する証拠がかなりある」とされています。その根拠の大部分は症例対照研究の結果に基づくもので、バイアスによる有効性の過大評価の可能性が指摘されてきました。しかしながらバイアスの影響の度合いについては知見が不足していました。私は文部科学省大規模コーホート研究班の部位別解析グループの一員として胃がん検診を担当し、選択バイアスに注目した分析を行うことにしました。この度、その結果をまとめた論文が国際がん雑誌に採用されたので、概要をご紹介します(Prospective study of screening for stomach cancer in Japan, *Int J Cancer*, Published Online: 29 Apr 2003)。

分析にあたって考慮した選択バイアスは次の3つです。まず、胃がん検診群では過去の検診も含めコーホート開始時に前臨床期の潜在胃がんを持っている人の割合が非検診群より少ないことが考えられます。この点は追跡開始3年間の死亡を除くことでその影響の度合いを評価しました。2つ目は、胃がん検診を受診する人は、緑黄色野菜の頻回摂取やタバ

コを吸わないなど胃がんにかかりにくい健康習慣を持つ傾向がある場合に起こりうるバイアスです。これらの要因は交絡因子として補正しました。最後に、生活習慣の違いだけでは説明できない全般的な健康選択バイアスです。これについては胃がん以外の原因による死亡リスクが胃がん検診受診群で低下しているかどうかを検討することにしました。なお、これらの点を考慮した胃がん検診のコーホート研究は、岐阜大学の稲葉先生たちの研究グループが発表された方法です。私が分析前に描いていたシナリオは、胃がん検診を過去1年間に受けた人は受けなかった人に比べその後の胃がん死亡リスクは十分低下しており、選択バイアスによる影響はあっても小さいということです。

得られたのは解釈に苦しむ結果でした。男では胃がん死亡リスクが検診受診によって45%低下、その他の原因による死亡は20%低下しており、予想の範囲内です。一方、女では受診群での死亡リスク低下は胃がんとその他の死因とでほぼ同じでした(非受診群と比べいずれも30%の低下)。検診受診と死亡リスクとの関連に男女差を認めたことについて、考察はなかなか進みません。ただ、男では検診受診者の胃がん死亡リスクは約半分と低いこと、女でもリスクが高い胃がん家族歴のある人に絞ると、検診受診により胃がん死亡は60%も低下していることを確認したため、最初の論文原稿では「胃がん検診は男では予防効果を認めた。女でも高危険群での効果が示唆された」と結論しました。

査読者から厳しい意見が戻ってきました。「考慮したバイアス以外にもいろいろなバイアスが入り込む余地がある」、「このデザインではそもそも検診の効果は評価できない」等々。コーホート研究による検診評価は一般的でなく、またいくつかの仮定の上に成り立つため、しかたがないかなとも思いました。しばらくの後、「検診の効果は罹患率によって決まるのではなく、効果に男女差があるとする議論は根拠がない」、「部分集団(女の高危険群)の解析結果から結論することは避けよ」、「胃がん以外の死亡についても多要因を調整した値を示せ」など、具体的な修正意見をもらうことができました。補正要因を加えて解析したところ、男でも胃がん死亡とその他の原因による死亡リスクの差は6%まで接近しました。考察を練り直し、最終的には「男では検診受診が胃がん死亡リスクの低下と関連しているが、その多くは全般的健康選択によるバイアスで説明可能」

としました。結果の表中の数値は最初に投稿したものとほぼ同じですから、当初の解釈が強引だったこととなります。

それにしても胃がん検診受診者の全死亡のリスクが20-30%も低いことをどのように考えたらいいのでしょうか。検診受診者は疾病予防への関心が高いので、健康的な生活習慣を持っている他に、軽い症状でもすぐ病院にかかり、病気が見つければ積極的に療養するなどの疾病管理行動によるものとも考えられます。また検診受診は社会参加と密接に関連しており、そのことを通じて生命予後により影響がもたらされているのかもしれませんが。いくつかの推論が可能ですが、いずれにせよ今回の分析結果は、胃がん検診群は生命予後に関して選択された集団であることを示しています。既知のリスク要因の影響を含めると、検診受診に伴う20-40%の全死亡リスクの低下を、検診の評価では考慮する必要がありそうです。

このようにバイアスの影響を受けやすい観察研究ですが、最近の研究動向をみると観察型の研究にも多様なアプローチがあることに気づきます。ランセット誌4月号には、乳房造影検査による乳がん検診の効果について、検診導入前後で死亡率を比較した2つの研究論文が掲載されています(2003年361号)。ひとつは乳がんと診断された女性の死亡率を検診導入前後で比較したスウェーデンの研究、他方は乳がん死亡者の生前住所を用い、その地域での検診導入時期と乳がん死亡率の変化とを関連づけたオランダの研究。いずれも観察型研究により検診の効果を実証できることを示した好例です。がん検診の受診実態や保健医療情報のしくみが異なる日本ですぐに適用できるとは思いませんが、治療成績の向上や自己選択バイアスの影響を調整したこれらの研究は、実施済みの検診の評価方法として参考になる点も多いのではないのでしょうか。

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

## 学会報告

### 第57回日本栄養・食糧学会大会

#### シンポジウム

#### 「がん予防と食物・栄養要因：疫学研究成果」

九州大学大学院医学研究院予防医学分野

古野 純典

平成15年5月17~19日に福岡で開催されました第57回日本栄養・食糧学会大会(会頭 九州大学大学院農学研究院・今泉勝己教授)において、6つのシンポジウムの1つをお世話させていただきました。福岡では4月の医学会総会の後にも関連して多くの学会が開催されており、大変にぎわっております。今年の栄養・食糧学会大会も盛況で、私どものシンポジウムにも500名余りの方が参加されていました。

シンポジウムでは、6つの講演をおこないました。最初に私が「日本のがんり患の動向と食物・栄養」の題目で、主要ながんの死亡・り患の動向を国民栄養調査のデータに関連づけて概説しました。今枝奈保美先生は「食物・栄養摂取の疫学的調査方法」を栄養士コーホート研究での経験をもとに解説されました。膨大な食物摂取記録のデータを系統的に解析されており、大変感銘を受けました。豆腐摂取の質問調査では吸い物での豆腐と豆腐料理を区別して尋ねること、葉酸摂取は緑茶からの摂取が最も多いなど、きわめて有用なお話でした。3番目には津金昌一郎先生が「野菜・果物とがん予防」について講演されました。津金先生は次に出版されるIARC Handbooks of Cancer Preventionシリーズの「野菜・果物」に関する検討評価委員会での作業経験をもとに科学的証拠の評価方法を解説され、野菜・果物のがん予防効果についての総合評価はprobableのレベルであることを紹介されました。WCRF/AICRの1997年報告書では「確定的」と判定されていましたが、その後のコーホート研究の知見が考慮されて1ランク下の判定になったとのことでした。石川秀樹先生は「食物繊維と大腸がん予防」について講演され、無作為割付介入研究では食物繊維による大腸線腫の再発予防効果は見られず、大きな線腫の再発は食物繊維摂取群でむしろ高まっていることを紹介されました。一方、乳酸菌製剤は予防的であったと報告されました。永田知里先生は「大豆イソフラボンのがん予防効果」について講演し、最近の疫学研究では大豆製品あるいはイソフラボンが乳がんに予防的であることが一致して観察されていることを指摘されました。大豆イソフラボンにはエストロゲン抑制作用以外にもいくつかの発がん抑制の機序が指摘されていますが、大豆摂取が乳がん以外のがんについても予防的である高山コーホートの知見を紹介されました。最後の講演は緑茶研究の大家であります小國伊太郎先生が「緑茶んばがん予防効果」につい



て講演されました。1～3煎目の緑茶カテキン量には大差がなく、1杯あたりおおむね100mgであることを紹介されました。また、緑茶の濃さ(カテキン量)が地域によって大きく違っていることも示されました。わが国のコホート研究では緑茶の胃がん予防効果について否定的な結果しか得られていませんが、尿中カテキン代謝物を測定している中国のコホート研究では緑茶が胃がん・食道がんに予防的であることが観察されています。答えを出せる適切な測定が重要であることを再認識させられました。

栄養・食糧学会の発表の多くは特定の食品や食品成分の生理学的あるいは生化学的実験研究です。今回のシンポジウムが契機になり、栄養・食糧学の多くの先生がたが人を対象とした疾病予防、健康増進の研究に深くかかわってくだされば、がん疫学も一層発展するであろうと思いました。ご参考までにご紹介しますが、他の5つのシンポジウムのタイトルは「Cooperation and development in East Asia in studies on nutrition and foods」、「食品成分の生体調節機構」、「長鎖多価不飽和脂肪酸研究の新展開」、「生活習慣病の新しい展開」ならびに「栄養と分子生物学」でした。

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

山口直人先生は胃がん研究のパラダイム・シフトを振り返り、日本発の独創的な研究の推進を強調されています。研究の独創性は皆がいつも考えていることと思いますが、自己点検・評価制度の導入や大学の法人化などわが国の改革の動きは研究の独創性を本当に高める方向であろうかと懸念しております。書類量を増やすだけの擬似改革のような気がします。増井徹先生にはシリーズ第2報として英国バイオ・バンクの最近の動向をご紹介いただきました。英国人の洞察力と展望の広さを感じさせる内容でした。溝上哲也氏は私の研究室で2年目を迎えています。投稿論文への厳しい査読結果に難儀していたようですが、査読者の批評こそが自己研鑽の糧であると思えます。独創的な研究プロジェクトを構築されることを期待します。がん疫学

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

## 第26回日本がん疫学研究会 第10回日本がん予防研究会 最終案内

第26回日本がん疫学研究会  
会長 岸 玲子  
第10回日本がん予防研究会  
会長 細川真澄男

会 期：平成15年6月23日(月)～25日(水)  
会 場：北海道大学学術交流会館  
(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)  
参加費：5,000円(両研究会参加費+懇親会費)

日本がん疫学研究会総会(於：大講堂)  
6月24日(火) 12:30～13:00

### 【問い合わせ先】

〒060-0815 札幌市北区北15条西7丁目  
北海道大学大学院医学研究科予防医学講座  
公衆衛生学分野(担当：佐藤久恵)  
TEL: 011-706-5068 FAX: 011-706-7805  
E-mail: gann2003@med.hokudai.ac.jp

研究にかかわっている人がほとんど参加しない学会でのシンポジウムの報告をさせていただきましたが、栄養・食糧学会への参加は独創的な栄養疫学研究のアイデアが湧いてきそうな気もしております。今回の編集後記は祖父江先生の番でしたが、News Castの編集は私にとって今回が最終回になりますので、特別に担当させていただきました。2年間、ご協力、ご支援をいただき有難うございました。このところ学会や集会をお世話することが多くなっています。来年の第63回日本癌学会総会(会長桑野信彦九州大学名誉教授)の事務局を総務副幹事としてお世話することになりました。

また、福岡でお会いできることを楽しみにしております。  
(古野純典)

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

古野純典  
祖父江友孝