

# NEWS CAST

February 2004

No. 76

日本がん疫学研究会

雑感: がん疫学についてあれこれ思うこと

国立がんセンター研究所 副所長  
若林 敬二



ヒトの発がん要因を明らかにし、がん予防措置を実質的に講ずる上で、がん疫学研究が果たす役割は極めて大きい。このような認識に立ち、がんの疫学研究について日頃感じていることを“天に向かって唾を飛ばす”覚悟で以下に述べる。

我が家族は相変わらずの官舎暮らしである。2人の愚息は気楽な大学生でアルバイトをしては好きなコンピュータを買い求め、ゲームに興じている。最近では女房の犬好きが講じ、皆の反対を押し切り、子犬が一員に加わった。益々手狭になってきた。ある日曜日、息子の一人がいつものように畳に寝そべりながらパソコンで遊んでいた。そこへ女房が何か大切なものを口にくわえて逃げる子犬を追い回しやってきて、誤って息子の大事にしているパソコンを踏みつけ、壊してしまった。忽ち2人の口論が始まった。そのうちに息子はもっと広い家に住めばこのようなことはないと言いだした。女房は切り返し、お父さんの給料では無理と言っている。話は急に妙な方向へ展開し、私の稼ぎが悪いから息子のパソコンが壊れてしまったようになってしまった。私は聞こえぬふりをして、新聞を読み続けていた。話はここまで極端ではないにしろ、疫学の研究発表を聞いていると時々、導き出されてきた結果が研究目的としている原因に本当に結びついているのか判断できなくなるときがある。

私は基礎研究育ちである。我々の実験室には所狭しと実

験器材が置かれ、その中で研究者が各々身勝手に大きな声で話をし研究を進めている。アインシュタインのような超天才が科学の謎を解明したことは事実であるが、一方、世に出た新規の発見は偶然の賜物であったことが多い。このようなことから、我々の研究フィールドでは日常の会話を重視し、日々実験台で起こる事象を細かく観察し、むしろ思い通りに進まなかった実験結果をいろいろな角度から研究仲間間で探求することを重要視する。発見は日常の実験台の上で起こる可能性を先輩、上司からいつも叩き込まれてきた。それに引き換え、疫学の研究室は総じて静かである。研究者の数も少ない。少しオーバーな表現をすれば、笑い声もしなければ、大きな声で討論している光景も少ない。ただコンピュータを叩く音がカタカタと鳴っている。もう少し元気になれないものかと思うときがある。日頃仲間とよく討論し、研究成果を互いに批判しあうことが研究を進展させ、成果の理解に繋がることが多い。研究発表前に仲間同士がよく討論さえしていれば、前述のような研究目的と結果が噛み合わないことや、無理な結論を出すことは防ぐことができそうな気がする。もちろん、疫学の研究結果はいろいろな要因が絡み合った複雑なものであることはよく承知している。

我が国におけるがんの総死亡者数は年間 30 万人を超えた。まさに衝撃的な数である。しかしながら、がんという病気があまりにも身近なものになりすぎて、つついその恐ろしさに慣れてしまっている感もある。発がんの確率は環境要因と遺伝要因の組み合わせにより大きく変動する。これらの要因の中で喫煙による発がんや遺伝性腫瘍の原因遺伝子はかなりの部分が明らかにされている。しかしながら喫煙以外の環境要因及びがん体質といわれている発がん感受性遺伝要因については未解明な部分が多い。これらの研究課題を解決するためには、がんの疫学研究の果たす役割は極めて大きい。

疫学関係者と話をすると、多くの場合①「研究者が少ない」、②「研究費が少ない」、③「大掛かりな研究コホート体制が少ない」という言葉が出てくる。①「研究者が少ない」は他分野との交流をもっと積極的に行い、いろいろな研究分野からの人材を確保することができないかと思う。人材は意外なところにいるものである。「人材がない」のではなく、よく探さなかったということはないかと思う。②「研

研究費が少ない」、③「大掛かりな研究コホート体制が少ない」はこの研究分野もそれ程潤沢な研究費があるわけではない。また、自ずと制限もある。疫学研究の研究手法があまりにも固定化していて、いつも米国並みの研究費、研究体制がないと研究結果が出ないものと思ひ込みすぎているか。他の研究分野との共同研究により研究費を分割し、研究の焦点を絞る工夫をすると、もっとコンパクトな日本的な研究体制を組むことができるのではないかと思う。考え、討論するにはそれ程研究費はいらない。

上記の「人材」、「研究費」、「研究体制」を改善するのは「言うは易し、行うは難し」であることは私も認識している。しかしながら、がんの疫学研究の発展、重要性を考えるならば、これらの点を1つずつ解決することが必須であると思われる。



### 放射線影響研究所の紹介

放射線影響研究所 疫学部  
清水由紀子

広島と長崎にある放射線影響研究所(放影研、RERF)は、1947年に原爆傷害調査委員会(ABCC)という米国の政府機関として設立され、翌年より、日本の国立予防衛生研究所と共同で研究を続けてきましたが、1975年に日米政府共同出資の研究所に改組され現在に至っています。研究目的は原爆がもたらす健康影響を解明することです。コホート(原爆被爆者とその対照者からなる約12万人の寿命調査集団、3600人からなる胎内被爆者集団、約8万人の被爆者の子供(F1)の集団)を設定して長期追跡調査を行なっています。疫学部は、前記3ケの集団について、死亡調査および、広島市・長崎市の腫瘍登録とレコードリンケージしてがん罹患調査を行なっております。臨床研究部は死亡追跡調査集団の部分集団について定期検診を行なっています。遺伝学部は染色体、蛋白、DNA等を調査し、放射線生物学部/分子疫学部では体細胞突然変異、がん組織における発癌遺伝子、がん抑制遺伝子の突然変異、免疫能などを調べています。統計部は主に疫学部と共同で死亡、がん罹患率データの解析をし、さらに、他の部の統計的支援を行なっています。疫学部では、上記、死亡、がん罹患追跡調査の他に、放射線以外の要因(喫煙、食事等の生活習慣要因、

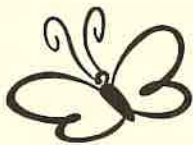
教育歴、職業などの社会・経済的要因)の情報も収集しています。寿命調査集団についてはこれまでに4回の郵便調査(1965, 1969, 1978, 1991年)を行なっており、F1集団については、現在郵便調査を行なっています。この放射線以外の要因の情報を使用して、交絡因子の補正および放射線との同時影響の他に、がん等の疾患と放射線以外のリスク要因との関連を調査する一般的な疫学研究も行なってきました。疫学部はまた、地元の医師会と共同で、広島市・県および長崎市・県の腫瘍・組織登録の運営と解析を行なっており、原爆被爆者だけでなく一般集団における癌の罹患率に関する情報も提供しています。

原爆被爆者の健康影響調査で、これまでに判っている最も重要な研究結果は、原爆被爆者にがんのリスク(白血病および肺がん胃がんなどの固形がん)が高いということです。疫学部は、このがんのリスクについて、1)部位別によるリスクの違い、2)放射線量に関する線量反応曲線の形、3)性、被爆時年齢、被爆後の期間によって放射線の影響がどのように変化するか、4)さらに放射線とその他のリスク要因との同時影響(肺がんにおける放射線と喫煙、肝がんにおける放射線とHCV感染率等)について詳細な解析を行なっています。この寿命調査集団から得られた原爆被爆者のがんリスクは、国連科学委員会(UNSCARE)、国際放射線防護委員会(ICRP)に引用され、放射線防護基準を設定するための重要な資料となってきました。

コホート追跡期間も50年を超え、現在、寿命調査集団の生存者は約50%です。しかし、放射線の影響の大きいと思われる若年被爆者はこれから、がん好発年齢に達するのでここ10-20年の調査が重要と思われるので、放影研ではエンドポイントとして死亡、罹病だけでなく、分子レベルの変異および遺伝的背景因子を考慮する新しい研究を模索しているところです。また、生物、臨床から、疫学、統計まで様々な分野の人が一つの目的のために同じ対象集団について調査研究している放影研の特徴を生かした研究も模索しています。たとえば、1968年から現在まで約3500人について末梢血リンパ球の染色体異常が調べられていますがこの集団については、定期検診も死亡追跡も行なわれているので、染色体異常とがん等の疾患発症の関係を調査する事が計画されています。さらに、放影研に蓄積されている資料を使用して、外部の研究者の新しいアイデアを取り入れて共同研究を進めていく事も推進されています。

最後に、これまで、ABCC/REF には多くの疫学者が来所研究員として滞在されていますが、私の知っている範囲で先生方のお名前を紹介しします。ABCC/REF は米国 NCI との関連が深く、多くの疫学の先生方(中村健一、吉村健清、塚宣道、永井正規、森尾真介: ABCC/REF に滞在された順)が、米国 NCI の fellow として米国での研修の後、ABCC/REF で研修されました。また、重松逸造先生は理事長として、加藤寛夫、石丸寅之助、若林俊郎、馬淵清彦、柴田義貞、藤田季由、秋葉澄伯、吉本泰彦先生は疫学部の部長、副部長、研究員として勤務されました。また、米国から著名な統計学者の来所研究員も多く、Prentice、Moolgavkar らがいます。また、がん疫学研究会と放影研の関連では、広島での研究会で1982年に加藤先生が栗原先生(広大、原医研)とともに世話人、1995年に馬淵先生が会長を務められています。

最後にお知らせを一つ: 放影研と関連のある米国 NCI の Radiation Epidemiology Branch は、5月4日~14日にわたって Radiation Epidemiology Course を開催します。疫学領域で放射線の健康影響、とりわけ発がんについて興味を持っている方を対象にしたものです。受講料は無料です。  
<http://dceg.cancer.gov/epicourse>  
 で詳しい情報が得られます。



### 国際島嶼医療学講座に移って

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
 国際島嶼医療学 嶽崎俊郎

国際島嶼医療学(国際離島医療学分野)は平成14年3月に鹿児島大学医学部(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)に新設された講座(初代教授は前ウイルス学の園田俊郎教授)です。鹿児島県には多くの島嶼(とうしょ)が存在し、有人離島数27は全国で4位、離島人口191,386人(平成14年)は全国1位です。この島嶼地域には特有の気候、風土、文化が存在し、人々の暮らし方を通じて病気の発生や健康に影響を与えています。また、医療面でみると施設や設備は年々良くなってきているものの、医師の確保や重症患者の搬送の難しさなど特別の対応も必要です。こういった島嶼の特徴をふまえた上で予防やプライマリーケアまで含め

た地域包括医療の支援、島嶼をフィールドとした研究、医学生や大学院生への教育や実習を行うことを目的として設立されたのが当講座です。更に、国際的にも東アジアや東南アジア諸国を中心に国際共同研究や人材育成を、鹿児島島の島嶼医療における特徴や経験を基に展開します。

私は縁あって昨年11月よりこの講座の教授に就任しました。大学卒業後、鹿児島大学小児科で11年間の臨床医、および中国における JICA ポリオ対策専門家としての経験を経て愛知県がんセンター研究所・疫学・予防部に移りました。ここで病院疫学研究(HERPACC)の他に、長崎県離島や中国、ボリビアなどにおけるフィールド研究、愛知県地域住民を対象にしたコーホート研究、中国や米国との国際共同研究、JICA の「地域がん予防対策」研修コースのプログラム調整等を行ってきました。国際島嶼医療学が開講されるにあたっては、その方向性について随分議論されたと聞いていますが、これまでの私の経験がちょうどこれに近いものであったと考えています。そういった意味で、私自身もこの講座に大変興味があり、やり甲斐を感じています。このような経験を積むことができたのも、愛知県がんセンターを始め、がん疫学に関わっていらっしゃる多くの先生方のご支援やご指導のお陰であります。この場を借りて、改めて感謝申し上げたいと思います。

まだ、開設されたばかりの若い講座ですが、すでに、医学生を対象に離島の病院や診療所における実習、南西諸島における長寿の要因に関する研究、中国やボリビアとのがん予防に関する国際共同研究、JICA の研修生(インドネシア、フィリピン)の受け入れなど実績を上げつつあります。私は愛知県がんセンター在職中に多くのことを学びましたが、その中でも、オリジナルのデータを得るために労力を惜しまず、注意深く、根気強く研究を計画し、継続することの重要性を強く感じました。まずは、中国とのがん分子疫学共同研究を継続しながら、鹿児島県島嶼地域におけるオリジナルデータを得るべく、がんのゲノムコーホート研究が行えるフィールドの設営とデータ収集に尽力したいと考えています。鹿児島の南西諸島から沖縄にかけては長寿者の割合が多い地域です。長寿者は言うまでもなく生活習慣病を予防した実践者でもあります。がんと長寿の研究を合わせて行うことより、新たな視点からの研究展開、さらに地域に貢献できる情報の提供ができるのではないかと期待しています。地方大学に求められているのは、研究ではなく実践的な医師の育成であると言われています。そのため、島



嶼フィールドを教育と研究の場として積極的に活用することが、今後研究を展開する上でも重要であると考えています。この講座は地域の特性を生かしたユニークな講座です。また、スタッフの数も少なくパワー不足は否めませんが、共同研究を積極的に活用し、大学院生に魅力ある講座にすることが今後の活性化に繋がっていくと考えています。今後ともこの講座の活動に興味を持って頂き、ご指導、ご鞭撻の程、宜しくお願いします。



### NCI 滞在記

国立がんセンターがん予防・検診研究センター  
情報研究部 山本精一郎

私は昨年7月より一年間の予定で米国NCIに出張しております。DCTD(Division of Cancer Treatment and Diagnosis)という治療開発を担当する部門に在籍していますが、治療に限らず幅広くNCIのactivityについて調べています。今回はそのいくつかについてご報告したいと思います。NCIには大きく分けてintramural divisionとextramural divisionがあります。ともに臨床、基礎、疫学部門がありますが、今回はextramural divisionについて報告します。NCI全体の研究費のうち、9割がNCI以外で行われるがん研究に投下され、それを仕切っているのがextramural divisionです。研究費は基本的にpeer reviewで採択が決められるので、研究費の採択を決定する機関ではありません。では何をやるのか。そのmissionのうち特筆すべきものは、各研究機関による研究の進捗管理と進捗の手助け、そしてがん研究の方向付けです。例としてextramural divisionの一つのdivision of Cancer Prevention(以下DCP)による化学予防研究への取り組みを紹介します。

まず背景として、日本と大きく異なるところは予防薬が健康保険で認められることです。これによって製薬会社に新規予防薬を開発するincentiveが生まれます(しかし現実には治療薬に比べて製薬会社のincentiveはかなり低い)。これを反映して、化学予防薬の開発もDCTDで行われている治療薬の開発と同じ仕組みが用いられています。DCPのうち、Chemopreventive Agent Development Research Group

がpreclinicalの開発を担当し、臨床早期開発をOrgan Systems Group、後期開発をCommunity Clinical Oncology Program(CCOP)が担当し、各大学や研究機関、大小の製薬会社、あるいはNCI自体で考案された予防薬の候補薬剤のその後の開発を援助します。まず、これらに対してPreclinicalで毒性やin vivoやvitroでの効果を調べることになるのですが、自分ですべてを調べる能力がないところに対してはNCIが調べてくれます。この中から人間でも効果がありそうなものについて臨床開発を行うわけです。これら望みのありそうな薬剤に対し、研究課題の公募(solicitation)が行われます。このシステムは最近始まったばかりだそうです。いままではDCP側から決め打ちで計画を立て、募集する方式をとってきましたが、今回よりより緩い形(研究者に計画自体を求める形)で募集を行うようになりました。ただし本当の意味での公募ではなく、予防研究に興味と実績のある米国の6施設からなるConsortiaに対して、候補薬剤と大まかな臓器を決めて募集を行います。各薬剤に対して数個程度のアイデア(LOI, letter of Intent)の応募があり、これらに対して、「科学的な情報と研究デザイン」「組織、施設、これまでの経験」「登録能力」「予算はあるか」などの面から評価(スコア付け)を行います。よいスコアだったLOIはプロトコールを書く権利が与えられます。しかし、プロトコールの段階で落ちることもあります。プロトコールが認められれば実際に研究を行うことができます。ここまでの臨床早期開発です。NCIにおけるすべての臨床開発はIND(Investigational New Drug, FDAに対する新薬利用申請)のもとで行われます。INDにより、FDAに対して様々な手続きと報告義務が生じ、研究の質が保たれる、というわけです。INDに必要な面倒な手続きは全てNCIがやってくれます。予防薬の臨床開発は、必ずしも抗がん剤の開発と同じようには進みません。抗がん剤の場合は、かなりの毒性が予測され、腫瘍縮小効果というある程度信頼できる効果のsurrogate endpoint(代替指標)がありますが、予防薬の場合には、毒性はかなり低い場合が多いものの、罹患のsurrogate endpointとなるよい指標がありません。Biomarkerはintermediate endpointかもしれませんが、surrogateであるかどうかはわかりません。したがって、phase Iで毒性、phase IIで腫瘍縮小効果、phase IIIで生存をendpointとしてRCTを行う、という抗がん剤の典型的なデザインを取ることができない場合が多いわけです。そこで、早期開発では毒性に加えてfeasibilityを調べたり、biomarkerを探索したり、

妥当性を確認したりすることが必要です。後期開発でも、罹患を endpoint とした大規模 RCT を組む前に、プラセボや concurrent control を対象とし、biomarker を endpoint とした小規模 RCT を組む場合もあります。DCP では、早期開発の結果を受けて効果がありそうだったものを後期開発につなげます。臨床開発の補助として、LOI の solicitation や protocol の審査を行うだけでなく、薬剤の作成(一部)、貯蔵、shipping、RCT では blinding などを行います。IND なので GMP 対応です。しかし、治療薬に比べより大規模でお金もかかり、対象者をリクルートするのも難しいため、実際に罹患やその surrogate を endpoint とした RCT が行われることはそれほど多くありません。これは、年間数百の IND 薬があり、数十の phase III が行われる治療の世界とは大きな違いです。後期開発は数が少ないことと一つ一つが大規模であることから治療分野ほどシステムティックになっていないようで社会(議会?)の要請とともに計画が進められることも多いようです。後期開発には CCOP という community hospital network が大きな役割を担います(紙面の都合で説明は割愛)。NCI の予防薬開発は、個々の研究者が自分たちですべてを担う日本とは大きな差がありますが、研究体制として先んじている治療薬の分野でさえも大きな開きがあります。予算の額も違し、同じことをする必要はありませんが、(こちらで開発された予防薬をどのように bridging するかも含めて)組織的な開発を行うことは必要に思いません。NCI の研究費は世界中にオープンですし、DCP や DCTD の開発の流れに日本の研究組織が乗ることも可能です。NCI を見ていると、どういふうにすればより効率よく日本国民に還元できる形でがん研究を行うことができるのかとつい考え込んでしまいます。



### 疫学の新しい波の予感

—第14回日本疫学会学術総会を終えて—

山形大学医学部公衆衛生学 深尾 彰

まずはじめに、第14回日本疫学会学術総会が皆様の御支援、御協力のおかげを持ちまして無事終了したことを御報告申し上げます。

本学会では、特別講演として久道茂東北大学名誉教授を

お招きし「疫学—その科学性と倫理性」と題した講演をいただいたほか、金沢大学の鈴木信孝先生に「補完代替医療—疫学研究者と臨床医による分野横断型研究」、WHOの藤田雅美先生に「アジア地域の HIV/AIDS の疫学状況と対策」と題した教育講演をしていただきました。いずれも大変興味深い、また有益な講演であったと思います。また、シンポジウムとして「分子疫学の現状」、「感染症対策」、「食物・嗜好品とがん」の3つのテーマを取り上げたほか、一般口演が25題、示説が148題、奨励賞受賞講演4題と、大変盛り沢山のプログラムで参加された先生方もお疲れになったこととお察しいたします。

1月末ということもあって、当初大雪で参加者が激減するのではという懸念がありましたが、大雪は懸念通りでしたが参加者は450名と、おそらくこれまでの最多を争うほどで、主催者にとっては嬉しい悲鳴をあげざるを得ませんでした。今回の総会で気付いたことは、若い研究者が目立ったこと、そして分子疫学の演題が多かったことであります。感染症のコントロールを眼目として体系化された疫学が、がんや循環器疾患など生活習慣病に応用され、そして分子疫学という新しい第三の波がこれら若い研究者達から起こってきていることを実感いたしました。疫学が一つの学問体系の分野から、臨床医も基礎医学者も普通に扱う道具に変わりつつあるといっても過言ではありません。この学会のメインテーマだった「疫学の実践応用」は間違いなく進行しています。



### 生活習慣と主要部位のがん(1998)

#### 「正誤表」のお知らせ

日本がん疫学研究会がん予防指針検討委員会編著(1998):生活習慣と主要部位のがん、九州大学出版会、の新しい「正誤表」ができましたので、必要な方はご請求くだされば送ります。なお、新規に購入すればその正誤表が付いていますが、改訂版を出す予定はありません。

正誤表請求先 830-0011 久留米市旭町67番地

久留米大学医学部公衆衛生学講座

Tel 0942-31-7553 Fax 0942-31-769

email kfukuda@med.kurume-u.ac.jp

同書販売元 812-0053 福岡市東区箱崎 7-1-146

九州大学出版会

Tel 092-641-0515 Fax 092-641-0172







第 27 回日本がん疫学研究会・

第 11 回日本がん予防研究会のご案内

■テーマ:「食品成分とがん ー疫学から予防への展開」

■会 期: 平成 16 年 7 月 15 日(木)、16 日(金)

■会 場: 学術総合センター

(東京都千代田区一ツ橋 2-1-2)

■関連会合(予定)

7 月 14 日(水) 18:00-20:00 がん疫学研究会幹事会  
(国立がんセンター内予定)

7 月 15 日(木) 12:00-12:30 がん疫学研究会総会

7 月 16 日(金) 12:30-13:30 がん予防研究会世話人会

7 月 16 日(金) 13:30-14:00 がん予防研究会総会

■演題募集

2月下旬 演題募集要項配布  
平成 16 年 4 月 27 日(火) 受付締切

■事務局

第 11 回日本がん予防研究会

第 27 回日本がん疫学研究会 事務局

〒113-0034 東京都文京区湯島 3-31-5

Yushima3315ビル 3階 アクセスブレイン内

電話: 03-3839-5032 FAX: 03-3839-5035

E-mail: ganyobo04@accessbrain.co.jp



★編集後記★

本号は本来 2 月発行の予定でしたが、3 月にずれ込んでしまい、関係の方々にはご迷惑をおかけしました。執筆頂いた先生方には年度末で超多忙中な中どうもありがとうございました。特に、若林先生には貴重なコメントを頂き感謝しております。ところで先日 3 月 2 日に、厚生労働省で WHO 指定研究協力センター長会議がありました。国内 42 施設が指定を受けているようで 8 年ぶりの会合だったようです。国立がんセンターも「胃がんの第一次予防・診断・治療」と「喫煙と健康」について指定を受けており、現在、笹子充先生と私がそれぞれセンター長を担当しています。「喫煙と健康」については平山雄先生、渡辺昌先生、山口直人先生が代々センター長を担当され、一昨年私が引き継いだのですが、ほとんど活動停止状態でした。今回、他の分野(とくにウイルス感染症領域)で指定を受けている施設の積極的な活動報告を拝聴して、かなり刺激を受けました。折しも、マニラの Western Pacific Regional Office で「2005-2009 年たばこ行動計画」策定のための会議が 3 月 3~5 日に開催されています。わが国におけるたばこ規制枠組み条約の批准に向けて、関係の先生方のより一層のご支援をお願いいたします。

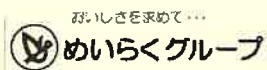
(国立がんセンター 祖父江友孝)



鮮度 = 健康  
技術革新で製法世界特許

煎りたて、挽きたてを  
1 杯分ずつ新鮮パック。

- スペシャルブレンド
- ロイヤルブレンド
- モカブレンド
- キリマンジャロブレンド



株式会社 きくの IFC

〒260-0801 東京都平塚市 310番地 0120-543688  
<http://www.kikunoifc-coffee.co.jp/>

