

NEWS CAST

November 2009
No. 99

日本がん疫学研究会

藤本伊三郎先生を偲んで

大阪府立成人病センター
がん予防情報センター 津熊秀明

藤本伊三郎先生におかれましては、平成21年8月29日、肺炎にて急逝されました（享年84歳）。謹んでお知らせ申し上げますとともに、在りし日の藤本先生を偲んで、一筆認めさせていただきます。

藤本先生は、大阪府立成人病センターの初代調査部長を務められた関悌四郎先生（大阪大学名誉教授公衆衛生学）のもと、成人病センターの礎を築かれ、昭和46年5月から平成4年3月までの21年の長きに渡り、同・調査部長を務められますとともに、我が国の地域がん登録の設立、発展に大きな貢献をされました。そして地域がん登録を基盤としたがん疫学研究の分野を切り開かれました。藤本先生は、若手の公衆衛生を志す医師、研究者にとって、正に父親のような存在でした。時には親に子が反抗するように、意見が対立することもありましたが、藤本先生は、常に冷静・温和で、慈父の様であり、また、藤本先生と親交のあった優れた人格の方々、これには海外の著名な研究者も含まれますが、若手研究者に積極的に交流する機会を与えて下さいました。こうした親身の指導により、多くの若手研究者を育てて下さったと思います。こうした経験が、自身のあるべき将来像を思い描く糧になった若手研究者も多かったと思います。

藤本先生は、平成4年3月に退職されると、自ら全国の地域がん登録事業の発展を願い、同年12月に地域がん登録全国協議会を設立し、初代理事長に就任されました。当時の末舛恵一国立がんセンター総長や豊島久真男大阪府立成人病センター総長、矢内純吉大阪府衛生部長らのご支援も得て、当時成人病センター調査課長であった故日山與彦先生を事務局長に迎え、無事船出に成功されました。平成7年1月17日に襲った阪神・淡路大震災での日山先生の御不幸は、とりわけ私どもには大きな痛手でしたが、同・調査課大阪府がん登録室長の花井彩先生のバックアップもあり、今日の我が国の地域がん登録の基

礎を強固にして頂いたと思います。藤本先生には、こうした功績に対し、平成5年に日本対ガン協会賞、平成7年に高松宮妃癌研究基金学術賞、平成10年に保健文化賞が、それぞれ贈られています。また、我が国だけでなく世界のがん登録事業の発展にも大いに尽くされ、IACR 国際がん登録協議会から名誉会員の称号も受けておられます。



左より大島明先生、藤本伊三郎先生、花井彩先生

藤本先生は、平成7年9月に解離性腹部大動脈瘤を突如患われ、一時ICUでの絶対安静を強いられることになりました。そうした中、同年10月26日、平山雄先生の訃報に接しられます。藤本先生は、平山先生の東京でのご葬儀に自らも出席したいと仰るなど、仁義を大変重んじる方でした。このときの御病気が引き金となり慢性腎不全による血液透析を余儀なくされるなど、先生のその後の活動をかなり制限されることとなり、地域がん登録全国協議会の理事長も大島明先生に託されることとなりました。しかし藤本先生の我が国の地域がん登録への熱い思いはその後も弱まることは全くなく、常に細やかなアドバイスを与えて下さっていました。明年10月に、第32回IACR総会（会長：廣橋説夫国立がんセンター総長）を、地域がん登録全国協議会（現理事長、岡本直幸先生、神奈川県立がんセンター）との共催のもと、横浜で開催することが決まり、国立がんセンター祖父江友孝先生が運営委員長となり準備を進めていますが、藤本先生は、25年前に開催した福岡での第6回IACR総会の経験を「前車の轍」として、ご不自由なお身体をおして綴って頂いておりました

(地域がん登録全国協議会 NEWSLETTER No. 22、2008年2月)。本年5月には、兵庫県宝塚市にある介護付老人ホームに移り住んでおられた藤本先生が、花井先生、大島先生、今井さん(地域がん登録全国協議会主事として長く協議会事務を担当)と私の4人を招いて下さり、お元気そうな藤本先生にお目にかかれ、楽しいひと時を過ごすことができました。その際にも、藤本先生が後進の私共に向けて下さっている思いやりの深さに感謝せずにはおられませんでした(写真は、お暇する折、玄関先までお見送り下さったときのもの)。

藤本先生のこうした慈愛に満ちたお人柄は、これからも永遠に私どもの心から離れることはないと思います。藤本先生が残された精神は永遠に生き続けると確信します。我が国のがん登録、がん疫学に大きな足跡を残された藤本先生、本当に有難うございました。

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

近況報告と雑感

和歌山県立医科大学医学部公衆衛生学教室



竹下達也

阪大におりました時に、職域集団を対象として、アルコール感受性関連遺伝子型と飲酒行動および健康影響の解析を行って参りました。和歌山では3年ほど前から和歌山市内の、ある大企業の健康管理を担当している和歌山健康センター(茂原 治理事長)のご協力を得て、「メタボリックシンドロームに関連する遺伝要因、生活環境要因に関する調査」を開始しました。和歌山健康センターには循環器、消化器等の専門医師が7~8人おられてきめの細かい健康管理が行われています。消化器疾患については、和歌山県立医科大学第二内科(一瀬雅夫教授)との共同研究で、*H. Pylori*抗体およびペプシノゲン値により分類した4群ごとの胃がんリスクについて一連の貴重な論文報告を続けておられます。

循環器疾患の健康管理におきましては、40歳以上の多くの方がCTによる内臓脂肪面積の測定を受けています。そこでこれらの職域男性を対象として、

アルコール感受性および肥満関連の遺伝子型検査、アディポサイトカインの測定を含むメタボリックシンドロームの遺伝・環境要因に関する断面・追跡研究を企画しました。健診の折に対象者に対して参加協力を依頼し、これまでに約半数にあたる730名余りの参加を得ております。アルコール感受性等の遺伝子型の解析結果はご自分の今後の生活習慣に参考になりますので結果を各個人にお返ししています。

現在は、健診データおよび測定できたアディポサイトカイン等の健康指標について断面解析を進めている所です。私達は以前、職域集団男性において、アルコール感受性の高いALDH2*1/*2では飲酒量の増加に伴って、脂肪肝の指標の1つであるALT値が予想とは反対に有意に低下することを報告しました(Hum Genet 106: 589-593, 2000)。この結果については今の所理由がよくわかりませんが、今回の職域集団男性においてもよく似た結果が得られつつあり、その機序を含めて検討を進めたいと考えています。職域集団ではありますが、比較的定住している人が多いので、今後はさらに対象者を増加させて追跡研究に結びつけていきたいと考えています。

次は話変わりに「雑感」です。

送電線付近への居住による超低周波電磁界曝露と小児白血病発症リスクに関する疫学研究は、最初の報告からすでに30年が経過し、この間多くの先進国で症例対照研究が行われてきました。私自身は電磁界曝露の健康影響に関する研究に参加したわけではありませんが、この数年間大阪科学技術センターの「電磁界に関する調査研究委員会」委員を務めている関係で、これら一連の結果を市民にどのように説明していくかという「リスクコミュニケーション」に関わっています。

精度の高い症例対照研究データを集めたプール解析が行われ、0.4 μ T以上の高曝露群は集団全体の0.8%程度しかいないのですが、オッズ比は2.0と有意に高いことが報告されています(Ahlbom ら, 2000)。我が国でも、故・兜眞徳先生を中心として多くの疫学研究者が参加されて全国規模の症例対照研究が行われ、有意差には至らないけれども、オッズ比2.6ということでプール解析の値に近い結果が報告されています(Kabuto ら, 2006)。IARCは2001年に発がん性の評価を行い、「限定的な疫学的証拠があるけれども実験的な証拠は乏しい」ということで2B(発がん性がある可能性がある)に分類しています。最近、WHOは「環境保健クライテリア(EHC)」

(2007)という評価報告書をまとめました。EHC の結論も基本的には IARC と同様であり、疫学的に限定的な証拠があるけれども因果関係と言えるほど強いものではなく、依然として不確実なものであると述べています。しかしその一方で、Precautionary principle (‘念のための’原則)として、費用がそれほどかからない範囲での曝露低減策を推奨しています。我が国におけるこれまでの送電線規制や今後の軽減策についての議論は、今年1月に大阪科学技術センター・電磁界に関する調査研究委員会が発行した「超低周波電磁界の健康影響」(EHCの解説書)をご参照ください。

この問題は、マスコミや市民の関心も大変高いのですが、小児白血病がまれな病気であることから「限定的な証拠」以上の知見を示すのは困難な状況にあります。さらに超低周波電磁界曝露による発がん性を十分に納得させる生物学的な説明や実験的な証拠が欠けていることも大きな課題となっています。

この問題に関わってみて、このような不確実な知見を一般の方に伝えることのむずかしさを感じています。疫学や統計学の考え方を丁寧に専門用語を多用せずに説明する必要を感じます。疫学・統計学に詳しいサイエンスライターに是非活躍してほしいものです。なお、電磁界問題のリスクコミュニケーションを目的として、東京に電磁界情報センター(大久保千代次所長)が立ち上がっていますのでホームページ等をご参照ください。

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

疫学との出会い

愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部

川瀬 孝和

はじめにこのような機会を与えていただきましたことに深く感謝申し上げます。私は名古屋大学医学部を卒業後、研修医、血液内科医として臨床を経験した後、名古屋大学医学系大学院生として高橋利忠主任教授、赤塚美樹室長のもと愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫学部で移植免疫学を学びました。疫学ではなく免疫学です。大学院生時代は移植免疫に関する分子生物学的な実験を行なう一方で、愛知県がんセンター中央病院血液細胞療法部のレジデント時代の上司である森島泰雄部長のもと、財団法人日

本骨髓移植推進財団を通して行なわれた骨髓移植のデータ管理・解析に関わっておりました。このデータ解析の際に愛知県がんセンター疫学・予防部の松尾恵太郎先生に統計学的なアドバイスをいただいていたのがご縁で大学院卒業後同部にお誘いいただきました。これまでやってきた事とは畑違いの分野でもあったためかなり迷いましたが、分子生物学的な分野に統計学で切り込んで行く事に魅力を感じていた事、そして未知の分野である疫学にも興味を感じたため思い切って飛び込んでみる事にしました。

先にもお話ししましたように私がこの世界に入るきっかけとなったのは、大学院生時代に行っていた骨髓移植のデータ解析でした。当時骨髓移植推進財団は、全国の移植医、患者が移植適応を判断し、その治療法を決定する際の参考にするために年に一回『日本骨髓バンクを介した非血縁蛇管骨髓移植の成績報告書』を発行しており、このデータ解析部分を私が担当していました。今でも初めて解析を行ったときに様々な解析の結果が非常にクリアに出ることに驚き、感動したことを覚えております。日本骨髓財団のデータは全国の移植医と患者、関係する様々な人たちの努力の結晶であり、このようなデータを解析させていただける機会を得たことは幸運であり、また、ありがたいことでありました。その後厚生労働省の班研究にも関わらせていただくようになりました。造血幹細胞移植では、ドナーと患者間での HLA の一致度が移植予後に強く関わっています。非常に単純化して申し上げますと、HLA の一致度が高いほど GVHD (移植片対宿主病) を中心とする移植免疫反応はおこりにくくなるのですが、その反面、移植免疫担当細胞が腫瘍細胞を駆逐する GVL (移植片対白血病) 効果も減弱するため移植後の再発率は高くなります。このように相反する移植免疫反応の総和が移植予後に影響してくるため、HLA の一致度と移植予後の解析は非常に興味深いものであり、また、その結果は実際の移植の現場でドナーを選択する際の重要なデータとなっています。これまで HLA の一致度は HLA の各座 (A、B、C、DR、DQ、DP 座) の一致度で議論されていましたが、さらに各座の HLA 遺伝子型の不適合の組合せが重症 GVHD の発症に強く関与していることが日本骨髓移植推進財団の解析を通して明らかとなり、世界に先駆けて報告されました(1)(2)。このような重要な仕事に関わらせていただけたことに森島泰雄先生をはじめ関係する多くの方に感謝いたします。

もう一つ現在の仕事の柱となっておりますのは、田中部長、松尾室長にご指導いただいております愛知県がんセンターの病院疫学研究システム [Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC)] を用いた乳がんの症例対照研究です。様々なテーマに取り組んで参りましたが、ここでは *FGFR2* 遺伝子多型と乳がん発症リスクに関して触れさせていただきます。これまでに *FGFR2* 遺伝子はある種のがんのがん化に関与しているという報告が散見されていましたが、その評価は定まっておりました。近年欧米での全ゲノム関連解析の手法を用いた乳がんのリスク因子を探索する2つの独立した大規模症例対照研究において、*FGFR2* 遺伝子多型により乳がん発症リスクが上昇する事が報告され注目を集めました。私は大学院時代に全ゲノム関連解析を用いたアロ抗原の同定を行っておりましたので、乳がんの全ゲノム関連解析にも興味を持ちました。そこで、この *FGFR2* 遺伝子多型が日本人の乳がん発症リスクに与える影響を検討し、加えて既知の乳がんの危険因子との交互作用を検討する事にしました。その結果、この多型は日本人においても有意に乳がん発症リスクに関与する事があきらかとなり、さらにこの多型と BMI (Body Mass Index)、初経年齢、出産数といった生殖ホルモンが関与していると考えられている乳がんの危険因子が交互作用を持つ事が明らかとなりました(3)。この結果は *FGFR2* 遺伝子がエストロゲンなど生殖ホルモンの生成・代謝に何らかの形で関与し、乳がんの発症リスクに影響を及ぼしている事を示唆します。私はこの研究で疫学的なアプローチによってがん発症に関与するメカニズムを解明する手がかりをも得る事ができるという事を身を持って知り、ますますこの分野に魅力を感じるようになりました。一般に全ゲノム関連解析で明らかとなる疾患関連多型はアリル頻度が高いために population attributable fraction は高いものの、個々の多型が発症リスクに与える影響は低いとされています。そこで我々は現在 *FGFR2* を含む全ゲノム関連解析で明らかとった複数の多型を検討し、リスクアリルを複数持つ場合どのようにリスクが上昇するのかを検討しております。

このように充実した環境のなかで研究を行える事に、田島和雄研究所長、田中英夫部長をはじめ関係する諸先生方に改めて感謝いたします。今後ご指導をよろしくおねがいたします。



バリ島にて

文献

1. Kawase T., Morishima Y. et. al. (2007) "High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism." *Blood* 110 (7) : 2235-41.
2. Kawase T., Morishima Y. et. al. (2009) "HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for the molecular mechanism." *Blood* 113 (12) : 2851-8.
3. Kawase T., Matsuo K. et. al. (2009) "FGFR2 intronic polymorphisms interact with reproductive risk factors of breast cancer: results of a case control study in Japan." *Int J Cancer* 125 (8) : 1946-52.

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

「エビデンスに基づいたがん予防知識・行動の普及および普及方法の評価」研究班の取り組みの紹介

国立がんセンターがん対策情報センター
溝田友里、山本精一郎

がん予防に関して、禁煙や食事、運動などの予防効果のエビデンスは得られていても、それが一般の人に十分実践されておらず、活用されていないのが現状です。そこで、エビデンス・プラクティスギャップを埋め、がん予防を推進するために、厚労省科研費「エビデンスに基づいたがん予防知識・行動の普及および普及方法の評価」を始めました。

この研究の特徴は、第1に、がん予防の普及ステップを、準備段階(予防要因の特定、予防方法の特定、普

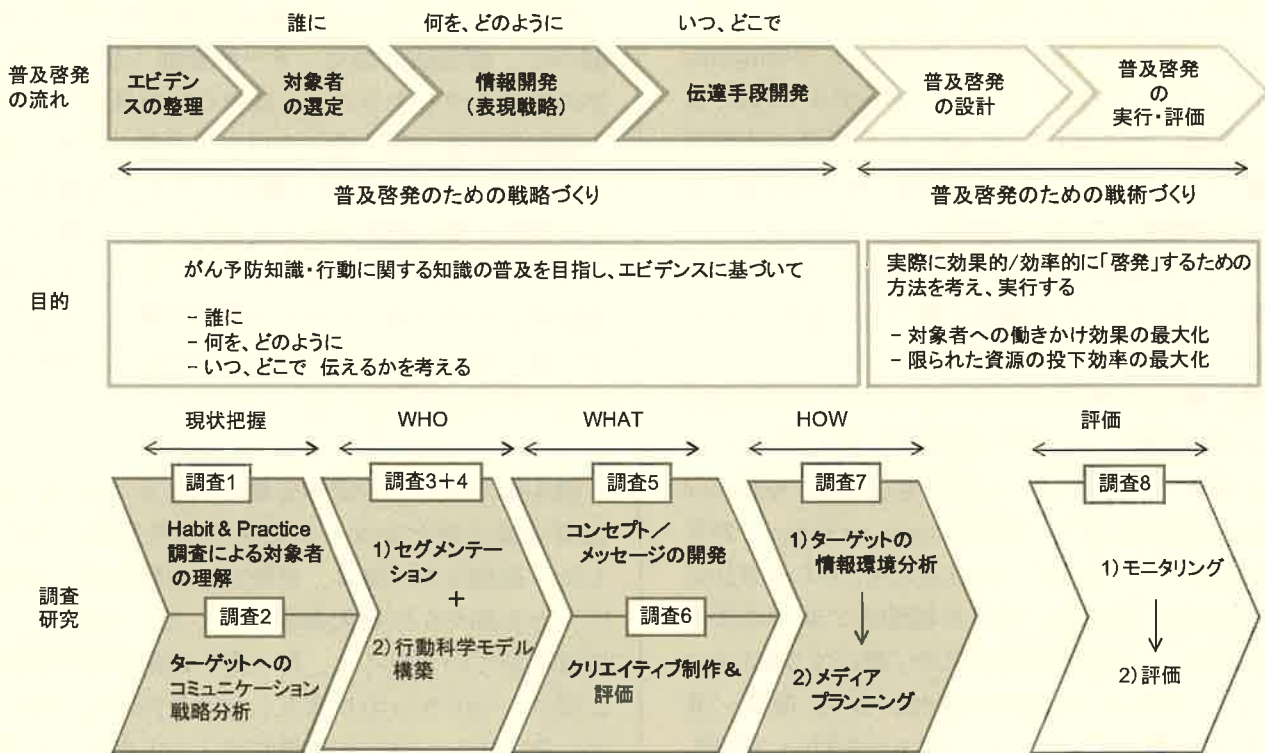
及方法の特定)、普及、普及度及び普及方法の評価に細分化し、各段階をエビデンスに基づく方法で実践していこうとすることが挙げられます。予防方法および普及方法のレビューの結果、禁煙・防煙、野菜・果物の摂取量増加、食塩の摂取量減少、身体活動の増加を普及させることとしました。

第2の特徴は、米国で発展し、公衆衛生の促進において活用されている、ヘルスコミュニケーションの方法論を用いていることです。ヘルスコミュニケーションとは、NCIによると、「個人およびコミュニティが健康増進に役立つ意思決定を下すために必要な情報を提供し、意思決定を支援する、コミュニケーション戦略の研究と活用」

と定義されていますが、本研究班では、その中でも特に、ソーシャルマーケティングの手法などを取り入れることにしました。そのために、疫学者はもちろん、社会学者、ヘルスコミュニケーションの専門家、広告代理店やパブリックリレーション(PR)会社の社員など多様なバックグラウンドをもつメンバーに加わってもらっています。

ソーシャルマーケティングの手法を用いた普及をどのように進めているかを、禁煙に関して実際に行った手順を例に紹介します(図1)。これらは本来ヘルスコミュニケーションやマーケティングの専門家が行うものですが、専門家の指導を受けながら、わたしたち研究者が実施しています。

図1: がん予防の普及啓発のための戦略及び戦術づくり



まず、予防方法、普及方法についてエビデンスの整理を行い、上記のレビューの結果から、本研究でも複合キャンペーンを実施することにしました。次に、対象者の選定については、喫煙割合の年齢分布や、介入対象となる集団の大きさ、介入結果検証のしやすさ、期待されるリスク低減効果の大きさなどを考慮して、18~22歳前後の大学生を対象とすることに決めました。

そこで、対象者の理解のための Habit & Practice 調査(調査1)として、首都圏大学生男女24人を対象に面接を行い、喫煙行動に関連する要因や大学生活で何を重要とするかなどについて分析を行いました。分析の

結果から、大学生の生活では、サークル、アルバイト、勉強が重要な要素であること、クラス単位の活動がないため、中学、高校と比べて仲間が作りにくいと認めていること、就職に関して、非常に強い関心や不安を抱いていることがわかりました。喫煙行動に関しては、友人、サークルなどの所属する集団の影響が大きく、喫煙がコミュニケーションツールになっているケースが少なからず見られました。

次に、ターゲットへのコミュニケーション戦略分析(調査2)として、対象者層に最も多く読まれているファッション誌、漫画雑誌などで喫煙シーンやたばこ広告がどの

ようなイメージで描かれているかを分析しました。ここからは、登場人物のほとんどが喫煙している漫画がある一方で、喫煙が必ずしもカッコいいものとして描かれてはいないこと、女性の喫煙シーンは少ないことなどがわかりました。

続いて、対象となる大学生を価値観などの特性からいくつかのパターンに分けるセグメンテーション調査(調査 3)と、喫煙行動、禁煙行動に関連する要因を明らかにし、行動科学モデルを構築するための調査(調査 4)を同時に行いました。これは、首都圏および関西大都市の大学生 2000 人(男性/女性、喫煙者/非喫煙者)を対象とするインターネット調査で実施しました。因子分析の結果により、大学生のセグメンテーションの軸として「流行り」「俺様/私様」「自己成長」「情熱」「超越」「計画的」の 6 つがあると想定し、それをもとに大学生のクラスタリングを行いました。また、Health Belief Model、Theory of Planned Behavior、Prototype Willingness Model などをもとに作成した行動科学モデルからは、大学生の喫煙には受容(流されやすさ)や喫煙の不利益の自覚、リスクイメージ、主観的規範、命令的規範、統制感などが関連していることが明らかになりました。

続いて、この結果に基づき、コンセプト/メッセージの開発を行いました。これは実際に商品の広告や CM の作成などで用いられている手法で、ターゲットのインサイト(深層心理)から何が求められているのか、それに響く便益は何かを考え、コンセプトを開発します。コンセプトは、対象者のインサイトにに基づき、ACB(Accepted Consumer Belief)、便益、RTB(Reason to Believe)が含まれるように作成されます。わたしたちもこれらの方法に習ってコンセプトを男性/女性の喫煙者/非喫煙者用にそれぞれ 6、7 個程度作成しました。続いて作成したコンセプトを、対象となる大学生(男性/女性、喫煙/非喫煙者)を対象にグループインタビューを行い、禁煙したくなるかを評価してもらいました。結果として、男子大学生には「上から目線」「格差社会」などは嫌がられ、「就職のためにタバコを吸わない」が非常に強い影響を持つことが明らかになりました。一方、女子大学生については、喫煙者では「自分の意志でタバコを吸っている」と minority であることに自分らしさを感じているようで、

非喫煙者ではタバコにまったく興味がなく、また一般的な就職にも関心が高くないため、コンセプトの評価は全体に低くなっていました。

以上の結果は 2009 年の公衆衛生学会のシンポジウムで紹介し、多くの方に興味を持ってもらえました。初めてのことばかりで戸惑うことも多いですが、仮説・検証のプロセスの繰り返しなので、うまくいきそうな実感もあり、結構楽しいです。今後は、具体的な伝達の手段を開発して、実際にキャンペーンなどの介入を行い、評価を行う予定です。

★編集後記★

藤本伊三郎先生は私が臨床研修を終えた昭和 63 年に、府立成人病センター調査部(当時)で疫学の勉強をするようにと、当時私が所属していた大阪府衛生部に強く働きかけて下さり、以後、がん疫学研究に進む環境を整えて下さった恩師です。平成 4 年に退官された後もしばらくは論文作成などきめ細かくご指導いただきました。がん登録資料の活用を通してがん対策に貢献し、少しでもご恩に報いたいと思います。心からご冥福をお祈りします。(田中)

藤本伊三郎先生の定年退職と入れ替わりで、大阪府立成人病センター調査部でお世話になりました。退職後も、毎日、登録室に出勤され、本当に、きめ細やかに研究指導してくださいました。原稿を見ていただくと、真っ赤に添削されて手元に戻り、ついうっかり修正しわすれた箇所があると、その次も一言一句、同じコメントが戻ってきたことが忘れられません。ご冥福をお祈り申し上げます。(味木)



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 内
TEL : 052-762-6111 (内線 7316)
FAX : 052-763-5233

編集責任者

田中 英夫

味木 和喜子