

事務局:

愛知県がんセンター研究所内 / 名古屋市千種区鹿子殿 1-1 Tel 052(762)6111 Fax 052(763)5233

Contents

【学会・会議関連】

第 43 回日本がん疫学・分子疫学研究会
(がん予防学術大会 2020)のお知らせ 松田 知成-1

【最近のトピックス】

がんサバイバーシップガイドラインの提言 松岡 豊-2

米国 National Cancer Institute 訪問記
: CISNET meeting 伊藤 ゆり-3

【研究紹介】

禁煙外来受診者の酸化ストレスマーカー
の変化 大庭 志野-5

日本人原爆被爆者における上部消化管
がんの放射線関連リスク 坂田 律-7

GWAS により明らかになった PSCA 遺伝子
とピロリ菌関連萎縮性胃炎リスクの有意な
関連 菱田 朝陽-8

糖尿病とがんリスクとの関連: メンデルの
ランダム化解析 後藤 温-10

【研究室紹介】

国立がん研究センター社会と健康研究セ
ンター 検診研究部 中山 富雄-11

【事務局より】 -12

【編集後記】 -12

第 43 回日本がん疫学・分子疫学研究会 (がん予防学術大会 2020)のお知らせ

京都大学 工学研究科附属流域圏総合環境質研究センター

松田 知成



本年の研究会は、日本がん予防学会との共同開催で、「がん予防学術大会 2020 (米子)」として開催いたします。会員の皆様の積極的なご参加、お待ちしております。

記

がん予防学術大会 2020 (米子)

第 27 回日本がん予防学会

(会長: 岡田 太 鳥取大)

第 43 回日本がん疫学・分子疫学研究会

(会長: 松田 知成 京都大)

会期: 2020 年 5 月 15 日 (金) -16 日 (土)

会場: 米子コンベンションセンター BIG SHIP

ホームページ: <https://jacp2020.org/>

■ 合同シンポジウム

「がん予防・疫学研究への布石」

座長: 武藤倫弘 (国立がんセ)、
戸塚ゆ加里 (国立がんセ)

● 武藤倫弘 (国立がんセ)

『がん予防』の定義を改めて考え、布石とする」

● 鰐淵英機 (大阪市大)

「タイトル未定」

● 戸塚ゆ加里 (国立がんセ) 「集学的アプローチによるがんの要因解明と予防研究への展望」

● 足立 淳 (医薬基盤研) 「プロテオミクスを駆使したがん最適医療への挑戦」



■シンポジウム 1

「癌疫学・分子疫学研究の新展開」

座長：松田知成（京都大）

松尾恵太郎（愛知がんセ）

- 松田浩一（東京大）
「疾患バイオバンクと分子疫学研究」
- 新村和也（浜松医大）
「DNA グリコシラーゼ遺伝子 variant 型蛋白質の機能評価とがん」
- 堅田親利（北里大）
「食道癌の発癌メカニズムと予防に関するコホート研究- JEC 試験の最新知見 -」
- 恒松雄太（静岡県大）「コリバクチン産生菌制御に基づく大腸発がん予防法樹立への挑戦」

■シンポジウム 2

「がん転移の予防戦略」

座長：落谷孝広（東京医大）

尾崎充彦（鳥取大）

- 落谷孝広（東京医大）
「細胞外小胞によるがんの骨転移メカニズムの解明と創薬」
- 尾崎充彦（鳥取大）
「血管内皮に焦点を当てた転移予防戦略」
- 田中美和（がん研）
「がんの血管形成を制御するエピゲノム特性」

■シンポジウム 3

「がん予防への新概念」

座長：豊國伸哉（名古屋大）、

今井俊夫（国立がんセ）

- 久郷裕之（鳥取大）
「染色体工学技術を利用した革新的癌研究-基礎から応用への展開-」
- 筆宝義隆（千葉県がんセ）
「オルガノイドを用いた ex vivo 発がんモデルの確立とがん予防への応用」
- 林 利憲（広島大）
「p53 遺伝子に着目したイモリのがん抵抗性の研究」
- 豊國伸哉（名古屋大）「がん予防におけるフェロトーシスの意義」

■ポスターセッション

■懇親会

以上

【最近のトピックス】

日本人のためのがんサバイバーシップ・ガイドライン の提言

国立がん研究センター社会と健康研究センター 健康支援研究部
松岡 豊



2018年に策定されたがん対策推進基本計画（第3期）では、3つの柱として「がん予防」「がん医療の充実」及び「がんとの共生」が掲げられました。がんとの共生においては、公衆衛生・政策形成等に関する公的な

研究が不十分との指摘がなされ、「国は患者の声を取り入れながら、がん罹患後の社会生活に関する研究や、中長期的な後遺症に対する診療ガイドラインを作成するための研究を推進する」ことが取り組むべき施策として示されています。北米では National Comprehensive Cancer Network (NCCN)、American Society of Clinical Oncology、American Cancer Society、Canadian Partnership Against Cancer and Canadian Psychosocial Oncology Association が、身体的・心理社会的な晩期障害、再発予防や二次がん、健康行動、そして経済的な課題への対応等、サバイバーシップに係るガイドラインを公表していますが、わが国ではがんサバイバーシップに関するエビデンスレビューや包括的なガイドライン作成は未だ十分に行われていませんでした¹⁾。

2018年4月、国立がん研究センター研究開発費の支援を受け、わが国初のがんサバイバーシップ・ガイドライン提言を目的にした研究班が立ち上がりました。日本の実情にあわせたガイドラインを提言するため、がん専門医、内科医、外科医、婦人科医、疫学・公衆衛生・運動・栄養の研究者、理学療法士、看護師、そしてがんサバイバーが参加するガイドライン統括委員会が組織されました。ガイドライン統括委員会では、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル

2017年版を参照し、がんサバイバーシップの一般的定義、ガイドラインのタイトル、目的、ガイドラインがカバーする範囲、トピック、本ガイドラインが想定する利用者・臨床現場、既存ガイドラインとの関係、重要臨床課題などスコープに含める内容を修正デルファイ法によって決定し、それを公表しました²⁾。

合計4ラウンドのオンライン投票と対面会議を経て合意形成したスコープの要点は以下の通りです。がんサバイバーシップの一般的な定義は、「がんの状態によらず、がんと診断された後のすべての経験を意味する」としました。タイトルは「がんサバイバーシップ・ガイドライン国立がん研究センター編」とし、目的は「がんサバイバーが経験する可能性のある、がんとその治療が及ぼす長期間あるいは晩期に生じる影響に対して、一般的なサバイバーシップケアとマネジメントの枠組みを提供することである」としました。カバーする範囲は、「18歳以降にがんと診断された患者本人で、がんが治療しているか、安定している人」、カバーしない範囲は、「がん薬物療法施行中の人(ただし、血液がんの維持目的の化学療法や乳癌、前立腺癌などにおける再発予防のホルモン療法は除く)、がん再発、転移治療中ならびに終末期の人。家族、友人、ケアにあたる人々」としました。扱う重要臨床課題は、1) 二次がん・がん再発・転移の定期的な観察(フォローアップ)、2) かかりつけ医と専門医の間におけるケアの協調・調整、3) 身体活動、4) 食と栄養、5) 禁煙、6) ワクチン接種、7) 心血管系への影響、8) 気持ちのつらさ、9) 睡眠障害、10) 痛み・しびれ、11) 就労、が選ばれました。

今回得られた合意に基づき、早速6つの各論ガイドライン作成委員会が組織されました。身体活動編が先頭を走り、食と栄養編、痛み・しびれ編がそれに続き、2021年の公開を目標に活動しています。他の3つ(フォローアップ編、睡眠障害編、ワクチン接種編)も活動開始の準備を進めているところです。今回合意に至らな

かった臨床課題(節酒、認知機能障害、倦怠感、性機能障害、更年期障害)については、ガイドライン更新時に再び議論する予定にしています。ガイドラインが公表されることにより、日本のがんサバイバーの健康寿命延伸と幸福につながることを、そしてエビデンスの不足したががんサバイバーシップ研究が活性化することを期待しています。

本プロジェクトは、様々な観点から活発な意見を出していただいた21名のガイドライン統括委員会委員と、スコープの草案作成から繰返しの編集作業を粘り強く行っていただいた4名の事務局員の協力なしには進みませんでした。この場をお借りして心より感謝申し上げます。

文献

- 1) Okubo R, Wada S, Shimizu Y, Tsuji K, Hanai A, Imai K, et al. Expectations of and recommendations for a cancer survivorship guideline in Japan: a literature review of guidelines for cancer survivorship. Japanese journal of clinical oncology. 2019;49(9):812-22.
- 2) Matsuoka YJ, Okubo R, Shimizu Y, Tsuji K, Narisawa T, Sasaki J, et al. Developing the structure of Japan's cancer survivorship guidelines using an expert panel and modified Delphi method. J Cancer Surviv. 2019.

【最近のトピックス】

米国 National Cancer Institute 訪問記:CISNET meeting

大阪医科大学 研究支援センター 医療統計室
伊藤 ゆり



2019年11月に米国 National Cancer Institute で開催された CISNET group meeting に参加してきました。CISNET は Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network の略で、マイクロ

シミュレーションモデルを用いて、がんの予防・検診・治療に関する介入効果を推定し、がん対策に活用する研究ネットワークです。NCIからのグラントにより、世界各国の研究チームが参加しています。現在、取り組まれているがん種は、乳がん、大腸がん、肺がん、子宮頸がん、前立腺がん、食道がんのグループがあります。このCISNETというグループはモデルによるインプット・アウトプットなどの使用データ（米国のがん登録データ（SEER）など）を共通で用いる以外は各グループの創意工夫で様々なアプローチでシミュレーションのモデリングが行われています。世界各国の各研究グループが年に二回研究の進捗を共有する場として、CISNET Group Meetingが開催されています。がん種ごとのグループは約1日～1日半かけてDiscussionを行い、全体では5日間の日程です。Plenary Sessionや若手の学びの場のセッションも用意されています。

クローズドな会のため、各がん種グループのPIにinviteされて登録した人しか参加できませんが、日本からは国立がん研究センターの片野田耕太先生のつながりで、食道がん（胃がん）、乳がん、肺がん（たばこ）に参加させてもらう機会をいただきました。私は2019年度から始まった文部科研・基盤A「健康政策を効果最大化と格差縮小の両軸で評価するためのツール開発：肺がんを事例に」（研究代表者：阪大・祖父江友孝先生）にかかわる者として、肺がん（たばこ）のグループに2回参加させてもらいました。シアトルで2019年5月に開催されたMid-Year Meetingが初参加でオブザーバーとして参加しましたが、11月にNCIで開催されたAnnual Meetingでは、最近Springer社から出版した「Nakaya T. and Ito Y. Eds. The Atlas of Health Inequalities in Japan」から肺がん死亡の地域格差と社会経済指標による格差のトレンドについて紹介するとともに、がんの中で最大の格差を示す肺がんの格差についてマイクロシミュレーションを用いて取り組むという祖父江班の研究計画について紹介してきました。ポスドク時代から憧れていたCISNETの会議、しかもNCIでの発表とのことで、かなり緊張しましたが、CISNETにおいても「格差」のトピックは重要課題の一つであり、関心を持っていただきました。

この会を初期から運営している主たるPIであるEric “Rocky” Feuer先生がPlenary Sessionで2000年11月に始まったこの会議が今回で19回目の開催、つまり次回で10周年ということでした。そのプレゼンの際に、全員に立ってもらい、タイムマシンに乗って現在から第一回までさかのぼっていき、参加していた人に立ってもらうということをされましたが、初回から参加していたのはほんの数人でした。会場にいる人たちは博士の学生やポスドクなど若い人も多く、PIも世代交代しつつあることもわかりました。Plenary Sessionでは、各がん種のPIがこれまでの取り組みを共有し、後半ではアカデミア系の病院でコンソーシアムを作り、様々な医療情報をリンケージしたデータベースを作っている企業のプレゼンもありました。個別化予防や個別化医療もCISNETで扱う対象となりますので、この手の最新情報については各グループが共通して知っておくこととして組まれていたようです。このように、同じ分野の研究に取り組む仲間が定期的に進捗を共有し交流する場がもたれていることで、互いを刺激しあう仕組みに感銘を受けました。この会議のいいところは初回から、必ず会議の後の夜にGroup Dinner（懇親会）が行われていたということです。いろいろな地域から来た人たちが会議以外の場でざっくばらんに交流できる場が用意されているというのも見習いたい点だなあと感じました。

日本でもマイクロシミュレーションや数理モデルによるがん対策に関する研究が2014年から開始し、徐々に仲間を増やしつつあります。日本でもマイクロシミュレーションモデルによる研究の活性化を目指し、頑張っていきたいと思います。この分野に関心のある研究者の皆さん、ぜひ一緒に盛り上げていきましょう。



【研究紹介】

禁煙外来受診者の酸化ストレスマーカーの変化

群馬大学大学院保健学研究科
大庭 志野



本研究¹⁾は、禁煙治療を開始した23人を対象に、初回及び2週間後の診察時に酸化ストレスマーカーを測定して、禁煙による抗酸化能の変化を観察することを目的に行いました。加えて、禁煙者の持つ身体的な特徴や普段

の栄養摂取の状況が、抗酸化能の変化とどのように関連するかを分析しました。初回診察時に身体計測を行い、また妥当性及び信頼性の確認された食物摂取頻度調査を用いて、普段の栄養摂取の状況を調べました。禁煙治療の初回及び2週間後の診察時に随時尿を採取して、酸化ストレスマーカーの8-OHdG及び8-isoprostaneをhigh performance liquid chromatography electrochemical detectorを用いて測定しました。値は全てクレアチニン値で補正しました。幾何平均をもとめて、初回時及び2週間後の診察時の値を比べました。また、身体的な特徴や各栄養素の摂取量の中央値で対象者を2群に分け、初回から2週間後の診察時の酸化ストレスマーカーの幾何平均値の変化を比較しました。更に、2-way repeated ANOVAを用いて、それぞれの要因と2週間の時間の経過との交互作用項について統計的な有意性の検定を行いました。研究の対象となった人には、研究の内容を説明した上で、書面での同意を得ました。本研究の実施には、国立保健医療科学院の研究倫理審査委員会の承認を得ました。

8-OHdG値及び8-isoprostane値とも、禁煙治療開始時から2週間後の診察時までの間に、有意な低下はみられませんでした。脂質摂取量と2週間の治療期間との交互作用項は、8-OHdG値の変化について有意であり、脂質摂取量の低い人に8-OHdG値の上昇が、脂肪摂取量の高い人には低下がみられました(図1)。また、炭水化物、鉄、 α -tocopherol、 α -tocopherolとビタミンAを統合した分類のそれぞれの摂取量と治療期間との交互作用項は、8-isoprostane値の

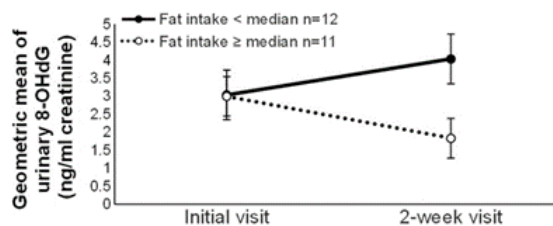


図1 禁煙後の尿中8-OHdG濃度の変化と脂質摂取量

(幾何平均と標準誤差, 以下同. 図1-5は紹介論文からの引用) 脂質摂取量が少ない禁煙者は、多い禁煙者よりも酸化ストレス値の上昇がみられる。

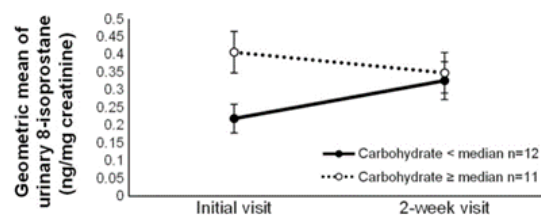


図2 禁煙後の尿中8-isoprostane濃度の変化と炭水化物摂取量

炭水化物摂取量が少ない禁煙者は、多い禁煙者よりも酸化ストレス値の上昇がみられる。

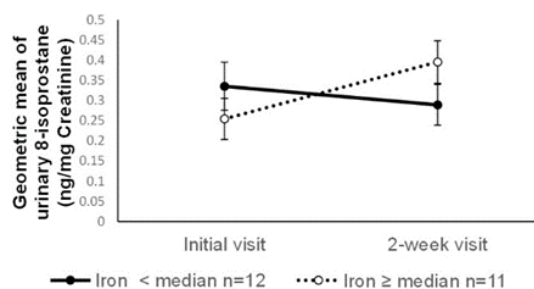


図3 禁煙後の尿中8-isoprostane濃度の変化と鉄摂取量

鉄の摂取量が多い禁煙者は、少ない禁煙者よりも酸化ストレス値の上昇がみられる。

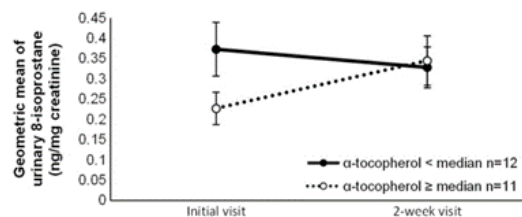


図4 禁煙後の尿中8-isoprostane濃度の変化と α -tocopherolの摂取量

α -tocopherolの摂取量が多い禁煙者は、少ない禁煙者よりも酸化ストレス値の上昇がみられる。

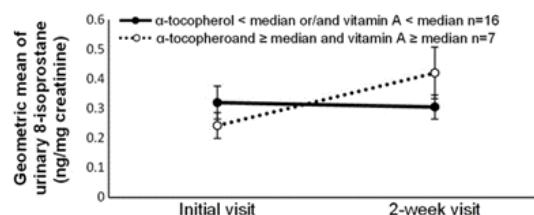


図5 禁煙後の尿中8-isoprostane濃度の変化と α -tocopherolとvitamin A摂取量

α -tocopherolとvitamin Aの両方の摂取量が多い禁煙者は、少ない禁煙者よりも酸化ストレス値の上昇がみられる。

変化について有意でした。炭水化物摂取量の少ない人、鉄摂取量の多い人、 α -tocopherol 摂取量の多い人、更に α -tocopherol とビタミン A の両方の摂取量が多い人に 8-isoprostane 値の上昇がみられ、それぞれの要因に対応するもう一方の群に 8-isoprostane 値の低下がみられました (図 2-5)。年齢や BMI、その他の栄養素等の摂取量と治療期間との交互作用項には、酸化ストレス値に有意な影響はみられませんでした。

本研究では、2 週間の禁煙治療期間で抗酸化能の顕著な変化がみられませんでした。実験研究とは異なり、禁煙外来には様々な特質を持つ多用な人が受診することから、対象者の持つ特定の特質の影響について焦点を絞った、詳細な研究が必要ではないかと考えています。また、特に抗酸化ビタミンであるビタミン E や、ビタミン E と A の両方の摂取量の多い人には、禁煙後に酸化ストレスマーカーの上昇が示唆されるという予期せぬ結果が出ました。禁煙治療の対象となるようなニコチン依存度の高い多量喫煙者においては、このような栄養摂取状態の影響が真にみられるのか、あるいは本研究のデザインの欠陥により、このような結果がみられたのかどうかは、明らかではありません。

各種ビタミンの摂取が健康に良い影響を及ぼすというエビデンスは非常に多く、広く一般にも受け入れられています。しかし、1994 年のフィンランドの研究グループによる報告は、男性喫煙者を対象とした介入研究で、ビタミン A 剤摂取群に肺がんの罹患率が高まるという予期せぬものでした²⁾。私は大学院の授業でこの著名な研究について知り、とても興味を持ちました。時を経て多目的コホート研究(JPHC Study)にデータ解析研究者として参画する機会を頂き、禁煙と糖尿病の罹患との関連について分析しました³⁾。これをきっかけに、禁煙者の健康リスクについて、もっと調べてみたいと考えるようになり、本研究が実現しました。

喫煙が健康に様々な害を及ぼすことには膨大なエビデンスがあり、治療を受けて禁煙に成功すれば、その後の健康に良い影響があると考えられます。喫煙をやめたその後の疾病予防と健康増進のために、喫煙者とも非喫煙者とも異なる禁煙者に独特な健康に及ぼす要因の有無

や、その詳細を明らかにするために、今後更なる研究が行われることを願います。

本研究の一部は全日本コーヒー協会の助成を受けて行いました。このような等身大の研究に紹介の機会を頂き、日本がん疫学・分子疫学研究会会報誌の事務局及び関係の諸先生方およびご担当者様方に感謝申し上げます。特に、新たに小規模な研究を立ち上げたいと考えていらっしゃる若手の先生方の、何かのご参考になれば幸いです。共著者の先生方をはじめ、本研究にご助力頂いた諸先生方に感謝申し上げます。

文献

- 1) Oba S, Inaba Y, Shibuya T, Oshima J, Seyama K, Kobayashi T, Kunugita N, Ino T. Changes in oxidative stress levels during two weeks of smoking cessation treatment and their association with nutritional characteristics in Japanese smokers. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):2757-2764.
- 2) Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994;330(15):1029-35.
- 3) Oba S, Noda M, Waki K, Nanri A, Kato M, Takahashi Y, Poudel-Tandukar K, Matsushita Y, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One*. 2012;7(2):e17061.



【研究紹介】

日本人原爆被爆者における上部消化管がんの放射線関連リスク

放射線影響研究所 疫学部
坂田 律



放射線影響研究所は原爆放射線の健康影響を調査している研究所です。被爆地である広島と長崎に研究所があり、原爆被爆者、胎内被爆者、被爆二世の方々のコホート調査を行っています。原爆被

爆者のコホート調査は寿命調査(LSS)と呼ばれ、1950年の国勢調査に附帯して行われた原爆被爆者調査を基に設立された約12万人の集団を追跡しています。1957年に広島、1958年に長崎で地域がん登録が始まり、それ以降についてはがん罹患についての研究も行っています。2017年に、1958年から2009年までの全固形がん罹患について解析した結果が発表されました¹⁾。全固形がんを包括的に扱ったLSSの論文としては3報目となる論文で、前回の報告から追跡期間を11年延長しており、また、以前は行っていなかった喫煙情報での調整を行っています。1958年に生存かつがんに罹患しておらず、被曝線量が推定されている105,444人を解析対象とし、その中で診断された第一原発がん22,538例について放射線被曝との関連を調査しています。全固形がんの論文に続き部位ごとのがん(肺²⁾、乳³⁾、子宮⁴⁾、肝⁵⁾、上部消化管⁶⁾、下部消化管⁷⁾)についてより詳細な報告が出されています。その中の一つである上部消化管がんの論文についてご報告します。

全固形がんの解析と同じ105,444人の52年の追跡期間中に394例の口腔/咽頭がん、486例の食道がん、5,661例の胃がんが確認されました。口腔/咽頭がんの92%は組織型がわかっており、そのうち83%は扁平上皮がん、12%が腺がんでした。扁平上皮がんのほとんどが口腔または咽頭のがんであり、腺がんの66%が唾液腺がんでした。解析は唾液腺がん(50例)とそれ以外のがん(344例)に分けて行っています。喫煙、飲酒を考慮しない罹患率は唾液腺がん、唾液腺がん以外、どちらも男性の方が女性の3倍ほど

高く、唾液腺がんは喫煙、飲酒との関連はみられませんでした。唾液腺がん以外のがんでは喫煙と飲酒を考慮(非喫煙・非飲酒者の罹患率で比較)すると男女間の罹患率の差はなくなりました。唾液腺がんは放射線被曝との強い関連がみられ、被曝時の年齢が上がるとリスクが急激に下がる傾向があり、30歳の時に被曝した人のリスクは過剰相対リスク(ERR)* $\text{Gy}=0.72$ [95%信頼区間(CI): 0.04, 3.20]と推定されました。唾液腺がん以外の口腔/咽頭がんでは、放射線被曝との間に関連はみられていません。食道がんも男性で罹患率が高く、喫煙、飲酒との強い関連がみられました。食道がんと放射線被曝との関連は有意で、線形、線形二次より下に凸の二次曲線の方がデータによく適合し、推定された1Gy被曝でのERRは0.30 (95%CI: 0.05, 0.65) でした。胃がんはLSSで最も多いがんで、LSSで観察された固形がんの25%以上を占めます。80%は組織型が登録されており、ほとんど(99%)が腺がんでした。胃がんの罹患率も男性の方が高く、喫煙との関連がみられました。胃がんと放射線被曝との関連は線形モデルで良くあらわされ、年齢が上がると放射線リスクが小さくなり、女性の放射線リスクが男性に比べ高い傾向がありました。70歳の時の男女平均ERR/Gyは0.33 (95%CI: 0.20, 0.47)と推定されました。

この後もいくつかの部位のがん(卵巣、前立腺、脳及び中枢神経系、膀胱)について解析結果が発表される予定です。LSSは男女の広い年齢層で被曝した対象者を含み、大規模な集団について非常に長期の追跡が行われているという特徴から、罹患率のあまり高くないがんの研究や、被曝時の年齢、性別、到達年齢による放射線リスクのバリエーションについての検討を行うことができます。また、個人線量が推定されていることも詳細な解析を可能にしています。今回のがん罹患についての一連の論文が、放射線リスク評価という面だけでなく、部位ごとの放射線リスク、線量反応関係の形、影響修飾因子の違いの検討や、発がん機構研究の情報となればと考えています。

* 過剰相対リスク(ERR): 放射線疫学で使われるリスク指標。相対リスク(RR)の増加分のみを示したもの。ERR = RR-1。

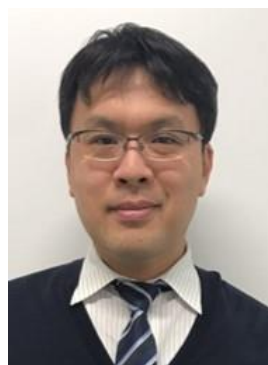
文献

- 1) Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Cahoon EK, Milder CM, Soda M, Cullings HM, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. *Radiat Res.* 2017;187(5):513-37. doi: 10.1667/RR14492.1.
- 2) Cahoon EK, Preston DL, Pierce DA, Grant EJ, Brenner AV, Mabuchi K, Utada M, Ozasa K, Lung, laryngeal and other respiratory cancer incidence among Japanese atomic bomb survivors: An updated analysis from 1958 through 2009. *Radiat Res.* 2017;187(5):538-48. doi:10.1667/RR14583.1
- 3) Brenner AV, Preston DL, Sakata R, Sugiyama H, Berrington de Gonzalez A, French B, Utada M, Cahoon EK, Sadakane A, Ozasa K, Grant EJ, Mabuchi K. Incidence of breast cancer in the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat. Res.* 2018; 190(4):434-44. doi:10.1667/RR15015.1
- 4) Utada M, Brenner AV, Preston DL, Cologne JB, Sakata R, Sugiyama H, Sadakane A, Grant EJ, Cahoon EK, Ozasa K, Mabuchi K. Radiation risks of uterine cancer in atomic bomb survivors: 1958-2009. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):pky081. doi:10.1093/jncics/pky081.
- 5) Sadakane A, French B, Brenner AV, Preston DL, Sugiyama H, Grant EJ, Sakata R, Utada M, Cahoon EK, Mabuchi K, Ozasa K. Radiation and risk of liver, biliary tract, and pancreatic cancers among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki: 1958-2009. *Radiat Res.* 2019;192(3):299-310. doi:10.1667/RR15341.1
- 6) Sakata R, Preston DL, Brenner AV, Sugiyama H, Grant EJ, Rajaraman P, Sadakane A, Utada M, French B, Cahoon EK, Mabuchi K, Ozasa K. Radiation-related risk of cancers of the upper digestive tract among Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 2019;192(3):331-44. doi:10.1667/RR15386.1
- 7) Sugiyama H, Misumi M, Brenner AV, Grant EJ, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Preston

DL, Mabuchi K, Ozasa K. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958-2009. *Int J Cancer.* 2020;146(3):635-45. doi:10.1002/ijc.32275

【研究紹介】

GWASにより明らかになった *PSCA* 遺伝子とピロリ菌関連萎縮性胃炎リスクの有意な関連
名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学分野
菱田 朝陽



胃がんは全世界の男女におけるがん関連死因の第3位であり、近年先進国での罹患率・死亡率は低下傾向ですが、発展途上国では未だ主要死因であり、病原性の高い東アジアタイプのピロリ菌毒素・CagAの影響もあり、日本も含めた東アジア諸国ではまだまだ胃がんによる死亡は取り組むべき公衆衛生的課題の1つであり続けています。近年の分子疫学の進展により、胃がんの発がんにも様々な遺伝要因・環境要因が関与していることが明らかにされてきましたが、中でもピロリ菌感染は、とりわけ非噴門部胃がんのリスク因子として重要であることが示されてきました。ピロリ菌関連胃がんの発症はおおまかに3つの段階から成り、それらは、ピロリ菌の持続感染、胃がん前がん病変（萎縮性胃炎、腸上皮化生、上皮異形成）の形成、胃がん発癌、です。一方、最近盛んに行われているゲノムワイド関連研究

(genome-wide association study、GWAS)の進展により、様々な疾患の遺伝的リスク要因が明らかにされてきており、ピロリ菌関連胃がんについても、*PSCA*(prostate stem cell antigen)遺伝子がゲノムワイドな遺伝的リスク因子であることが日本人のグループにより明らかにされていますが、ピロリ菌関連胃がんの前がん病変である、萎縮性胃炎についての十分な対象者数によるGWASはまだ存在しませんでした。そこで私たちは、日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study)のGWASデータを用い、ピロリ菌関連萎縮性胃炎についてのGWASを行いました。対象者は、Discovery(発見)フェーズとして、J-MICC Study参加4地区(大幸(名

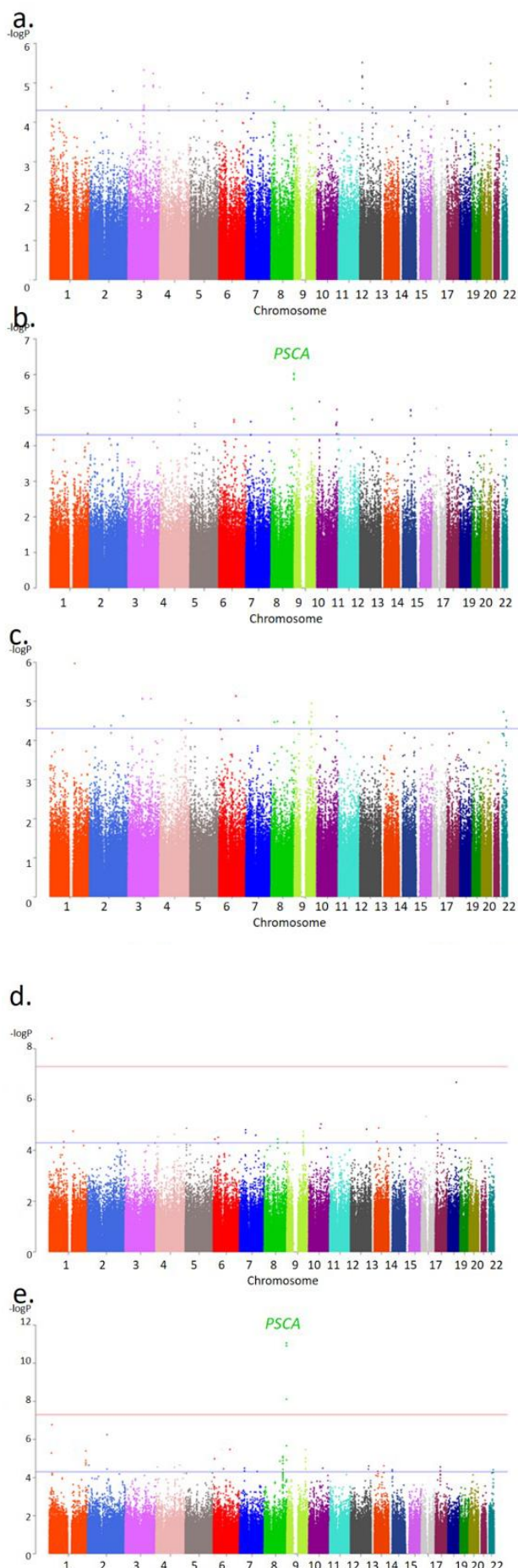


図. Discovery フェーズにおけるマンハッタン・プロット。
(a. ピロリ菌感染、b. 萎縮性胃炎 (GA)、c. 重症萎縮性胃炎 (sGA)、d. ペプシノゲン1 (PG1)、e. ペプシノゲン1/2 比 (PG1/2))

古屋)、愛知県がんセンター、岡崎、京都) の GWAS 解析対象者 3,385 名、Replication (再現性検証) フェーズとして、愛知県がんセンター症例対照研究 (HERPACC2) 参加者、計 2,885 名のデータを用いました。遺伝子型決定は、前者は理研において、後者は京大において、イルミナ社の GWAS アレイを用いて行い、ピロリ菌感染の有無は、血清ピロリ菌抗体、萎縮性胃炎の有無は、血清ペプシノゲン (PG) 値を用いて診断しました。解析の結果、ピロリ菌抗体陽性者における萎縮性胃炎リスク、重症萎縮性胃炎リスク、萎縮性胃炎の診断指標である PG1/2 比をアウトカムとした解析で、8 番染色体の PSCA 遺伝子座がゲノムワイド有意 ($P < 5 \times 10^{-8}$) となりました。

これまでに東大グループの既報により、PSCA rs2294008 C/T 多型の C アレルは短い PSCA 蛋白を作るため、機能が不完全で、細胞増殖能が T アレルに比べて低く、また、プロテアソームによる分解を受けやすいため、免疫細胞を活性化しやすく、これらの機序を通じて、胃がんの低リスクと相関し、逆にピロリ菌による十二指腸潰瘍の高リスクとも関連することが分かっており、今回の研究により、ピロリ菌関連胃がんの前がん病変である萎縮性胃炎発生リスクにおいても、GWAS レベルで PSCA 遺伝子多型が関与していることが新たに明らかになりました。

今回の我々の研究により、ピロリ菌関連萎縮性胃炎の遺伝的リスク要因としての PSCA 遺伝子多型の存在が明らかにされましたが、本研究をはじめとする GWAS 研究は、疾患のリスク予測には有用ですが、実践的な疾患予防に繋げるための十分なツールであるとは言えず、今後、更なる研究の進展が期待されます。現実的には、PSCA 等の遺伝的リスク要因に応じた、検診受診に関するエビデンスに関する研究の充実が望まれますが、一方で近年、micro RNA によるリキッド・バイオプシーに代表されるような、分子レベルでの早期診断技術に関する研究の進歩も我が国をはじめとする先進諸国で目覚ましく、従来の GWAS をはじめとする分子疫学的手法と、これらのがん分子早期診断手法の両輪をバランス良く回すことにより、より効果的な分子疫学による、一次予防・二次予防を含めた、がん予防の実践に繋がっていくのではないかと、この信念を抱いており、その様な幅広い分野で

の、我が国の今後の実践的がん分子疫学研究の健全な発展を願っております。

文献

1) Asahi Hishida, Tomotaka Ugai, Ryosuke Fujii, et al.

GWAS analysis reveals a significant contribution of *PSCA* to the risk of *Helicobacter pylori*-induced gastric atrophy. Carcinogenesis 2019; 40: 661-668.

【研究紹介】

糖尿病とがんリスクとの関連:メンデルのランダム化解析 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 疫学研究部代謝疫学研究室 後藤 温



これまでの国内外から発表された前向きコホート研究結果から、糖尿病（特に2型糖尿病）を有すると、糖尿病がない人に比べて、膵臓がん、肝臓がん、大腸がんなどのがん発生リスクが高いことが報告されています。

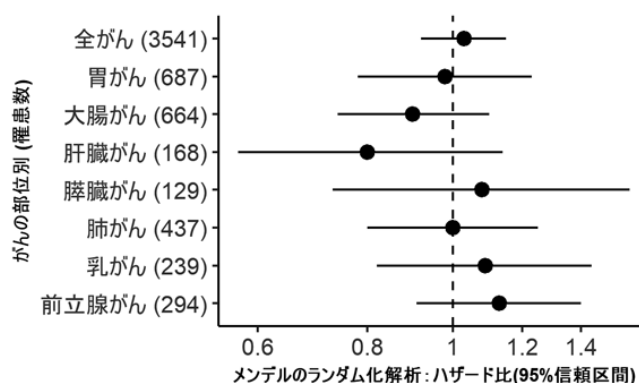
しかし、糖尿病がない人と比べ、糖尿病を有する人では、年齢や生活習慣などの背景が異なり、それらの多くはがんの危険因子であることも知られています。通常、コホート研究では多変量解析によりそれらの因子を統計学的に補正しますが、未知の因子や未測定因子については補正できず、この現象は残余交絡と呼ばれます。近年、残余交絡が存在しても、前提条件(※)を満たせば、因果効果を推測できるメンデルのランダム化法 (Mendelian randomization) が注目されています。曝露に関連する一塩基多型などの遺伝子多型は、メンデルの法則により生まれる時にランダムに選択されるため、リスクアレルを持つ群と持たない群の間の背景因子の分布は等しくなると想定されます。このことを利用して、メンデルのランダム化法では、曝露因子と疾病との間の因果関係について推測する研究手法です。

※メンデルのランダム化法では、①遺伝子多型が曝露と関連していること、②遺伝子多型が曝

露を介してのみがんの発生に影響すること、③遺伝子多型とがんの発生との間に交絡因子(受胎前の因子)が存在しないこと、の3つが前提条件を満たす必要があります。

今回、私達の研究グループが、糖尿病とがんの関係をメンデルのランダム化解析を行い、専門誌で論文発表しましたので紹介いたします¹⁾。

本研究では、すでに知られている29個の2型糖尿病感受性遺伝子多型を用いて、メンデルのランダム化解析により、糖尿病とがん全体および部位ごとのがんリスクとの関連を分析しました。その結果、ある集団の糖尿病の有病率が2倍になることによるがん罹患リスクは、がん全体で1.03倍(95%信頼区間:0.92~1.15)、大腸がん0.90倍(0.74~1.10)、肝臓がん0.80倍(0.57~1.14)、膵臓がん1.08倍(0.73~1.59)と推計されました(下図)。



今回の遺伝的なアプローチによる検討では、日本人集団において2型糖尿病が、がんに関連するという強いエビデンスは得られませんでした。この研究は、メンデルのランダム化解析を用いて2型糖尿病と全がんおよび部位別のがんリスクとの関連を検討した初めての研究でした。本研究では、がんの部位別にみると罹患数は少なく、本来みられるはずの関連がみられなかった可能性も否定できません。しかし、確認のための追加解析として、日本人における6,692人の大腸がん症例と27,178人の対照による大規模ゲノムワイド関連解析の公開データを用いて解析しましたが、大腸がんのリスクは1.00倍(0.93~1.07)であり、糖尿病と大腸がんとの間の強い遺伝的エビデンスは得られませんでした。

多目的コホート研究では、本研究に先立ち、糖尿病の既往があると、ない場合に比べて、膵臓がん、肝臓がん、大腸がんなどの罹患リスクが高いという報告をしています²⁾。糖尿病の既往者で、がんリスクが上昇する理由としてはインスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症、高血糖、慢性炎症が想定されています。最近、国際がん研究機関が7,110人の膵臓がん症例と7,264人の対照を対象としたメンデルのランダム化解析を実施し、糖尿病は膵臓がんに関連していませんでしたが、高インスリン血症は膵臓がんに関連していることを報告しました³⁾。これらの知見から、先行研究において糖尿病の既往者のがんリスクが高かった理由は、糖尿病そのものではなく、高インスリン血症やインスリン抵抗性を介してがんのリスクを上げたものと予想しています。今後、日本人やアジア人を対象とした血糖値や高インスリン血症とがんリスクに関する大規模なメンデルのランダム化研究が実施されることで、更なるエビデンスが得られることが俟たれます。

文献

- 1) Goto A, Yamaji T, Sawada N, Momozawa Y, Kamatani Y, Kubo M, Shimazu T, Inoue M, Noda M, Tsugane S, Iwasaki M. Diabetes and cancer risk: A Mendelian randomization study. *Int. J. Cancer*. 2020;146(3): 712-719.
- 2) Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes Mellitus and the Risk of Cancer: Results From a Large-Scale Population-Based Cohort Study in Japan. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1871-1877.
- 3) Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(9).

【研究室紹介】

国立がん研究センター社会と健康研究センター
検診研究部

国立がん研究センター社会と健康研究センター検診研究部
中山 富雄



一昨年の4月に大阪国際がんセンター（前大阪府立成人病センター）から、国立がん研究センターに異動いたしました。それを契機に日本がん疫学・分子疫学研究会に”遅まきながら”入会させてい

ただきましたので、当部の研究紹介をさせていただきます。

検診研究部は、国内で唯一のがん検診の研究に特化した部門であり、2004年に創設されました。検診研究部での研究の柱は1)がん検診アセスメントと、2)がん検診マネジメントの二つです。がん検診アセスメントは、がん検診の利益としての有効性評価研究、不利益としての精度評価（偽陰性、偽陽性割合）や過剰診断割合の評価、そしてそれらを統合したガイドラインの作成などからなります。かつて1990年～2000年前半まではわが国での検診の有効性評価として症例対照研究などの観察的研究が行われてきましたが、乳がんのJ-start研究以降は無作為化比較試験が各臓器でも行われています。治療法の評価とは異なり、イベント（がん死亡）が少ないことから数万人の対象者の予後を10年以上追跡するという大規模なものです。当部では有効性評価研究のハブ（HUB）という立ち位置でAMED工藤班＜大腸内視鏡＞、AMED青木班＜子宮頸がん細胞診・HPV検査併用法＞、AMED佐川班＜非喫煙者肺がん低線量CT＞の事務局として研究の運営管理を行っています。また検診のエビデンスの解釈は難しく、さまざまなバイアスを評価し、信頼性に足りうるものとして統合化する必要があります。「科学的根拠に基づくがん検診ガイドライン」シリーズとして、これまで胃・大腸・肺などの5つの臓器と前立腺を対象としたガイドラインを公開してきました。このガイドラインは、厚生労働省のがん検診のあり方検討会で、新しい検

診手法の導入を議論する際の重要な証拠として用いられています。

一方、がん検診マネジメントは、エビデンスに基づき推奨された5つのがん検診が正しく実施されているかを確認し、評価する研究を行っています。検診実施機関・市町村・都道府県がそれぞれ適切に検診が行えているのかの体制を点検するチェックリストの開発と評価、要精検率・精検受診率といったプロセス指標の評価、感度・特異度の測定がこれにあたります。また最近では、精密検査結果把握率の低い県に対して自治体・医療機関に教育・研修を行い、システムを整備することで、パフォーマンスが改善するかどうかの実証研究にも取り組んでいます。これまでマネジメントの対象は、自治体での検診で職域検診は手つかずでした。職域のがん検診は関連法規がなく福利厚生の一環として、無秩序に行われており、精密検査の受診の有無や、がんが発見されているかの調査も行われていません。なかなか一筋縄ではいかないのですが、数十社の健康保険組合と交流を重ねながらバリアは何か実施可能な仕組みは何かを検討しています。

さて、これから柱として育てていきたいことは、次の3つです。

一つは検診の経済評価です。今後CTや大腸内視鏡、乳房超音波検査などが遡上に上がってきますが、これらの検査は高額な費用を要するため導入するかどうかの議論には経済評価が不可欠です。がん対策情報センターのがん統計・総合解析研究部や、札幌医大、大阪医科大学等と共同で研究をはじめていますが、数理統計モデルや医療経済評価の研究者が圧倒的に不足しているため人材育成も必要です。また受診者の行動変容はこれまで受診率を高める方向に行われてきました。しかし高齢化が進むにつれて80歳以上の受診者の増加は著しく受診抑制を促す情報提供のあり方も重要な課題です。高齢者の行動変容は容易ではありませんが検討を続けていきたいと考えています。

最後は検診研究の支援機能です。国内でがん検診の研究者は極めて少なく、検診に関連した研究は各医療機関で散発的に行われた発見率などの報告が主体です。胃の内視鏡検診では、臨床医がお一人で症例対照研究を行われたものも複数見られましたがやはり研究の質に大き

な問題がありました。少ない研究リソースを効率的に活用するために検診の研究支援組織が必要と考えています。現在がん支持療法・緩和ケアの領域ではJ-Supportという支援グループが立ち上がり、質の高い研究が行われる体制ができています。検診についても同様の体制ができないか模索しているところです。

最後になりましたが、検診研究部では興味のある若手・中堅研究者を随時募集しています。もし関心がありましたらご遠慮なくお問い合わせください。

それでは今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

事務局からのお願い

ご所属、連絡先(住所・TEL・FAX・E-mail)などに変更がありましたら、速やかに事務局へのご連絡をお願いいたします。

編集後記

今年の総会は米子、がん予防学会との合同です(会長はそれぞれ京都大学・松田知成先生、鳥取大学・岡田太先生)。米子での学会は個人的には2016年の日本疫学会以来で、このときは大雪で帰りを陸路で早めた記憶があります。今回は初夏なので雪の心配もなく、心おきなく米子が楽しめそうです。新型肺炎、早く落ち着くことを願っております。(片野田)

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への不安が日増しに大きくなる中で、News letter 121号の発行を迎えることになりました。この事態が少しでも早く終息し、会議にもオリンピックにも影響が出ないことを祈ります。さて、松田先生には、来る第43回日本がん疫学・分子疫学研究会総会についてお知らせいただきました。今回も充実した内容の会議になりそうです。松岡先生にはがんサバイバーシップに係るガイドラインの動向を、伊藤先生にはCISNETの会議への参加をご報告いただきました。さらに大庭先生、坂田先生、菱田先生、後藤先生に研究紹介を、中山先生には研究室紹介をしていただきました。とても興味深かったです。皆様お忙しい中、ご執筆をご快諾下さりありがとうございます。今後も会員の皆様に有意義な情報提供となるよう努めてまいります。皆様のご意見・ご要望をお待ちしています。(和田)