

うる要因なのかという視点からの研究であり、がん予防戦略を考える上での重要な観点となる。

B. 研究方法

放影研、その前身である原爆傷害調査委員会は、1950年に原爆放射線健康影響調査を目的として約12万人からなる寿命調査集団を設定し、今日まで50年以上にわたって死因追跡調査が行われてきている。この放影研疫学調査における死因データは、死亡の99%以上が把握可能であるという点にその特徴がある。

加えて、この寿命調査対象者の身長・体重並びにその変動状況、喫煙や食習慣その他の生活習慣に関する情報、既往歴、家族歴、社会経済状況などに関する多くの情報が定期的な郵便調査によって入手されている。この郵便調査はこれまでに1965年、1969年、1979年、1991年の4回実施されている。

本分担研究は、1979年の郵便調査に回答した男性15,350人、女性24,999人の合計40,349人を対象とし、1999年までの20年間の死亡追跡調査データに基づいている。消化器がんとして食道がんと胃がん死亡をエンドポイント事象とした。Cox比例ハザードモデルを用い、郵便調査時の性、年齢、BMI、教育歴、放射線被曝線量などを調整して、食習慣特に果物や野菜摂取によるがん抑制効果あるいは喫煙の促進効果の時間的推移について検討した。時間的推移については、追跡期間を分割し、追跡開始後5年以内、5年以後、10年以後それぞれにおける要因と食道がんおよび胃がん死亡との関連を比較し検討した。

(倫理面への配慮)

本調査の実施については放影研の人権擁護委員会（倫理委員会）にて審査を受け承

認されている。解析にあたっては個人を特定できないよう配慮している。また、本調査の実施については放影研のホームページ上で公開している。

C. 研究結果

20年の追跡期間中に13,351人の死亡を観測し、その内、がん死亡は3,459人で、食道がんは88人、胃がんは720人に認められた。

図1は、追跡期間20年の全期間を通しての食道がんおよび胃がん粗死亡率を週当り果物摂取頻度別に図示している。

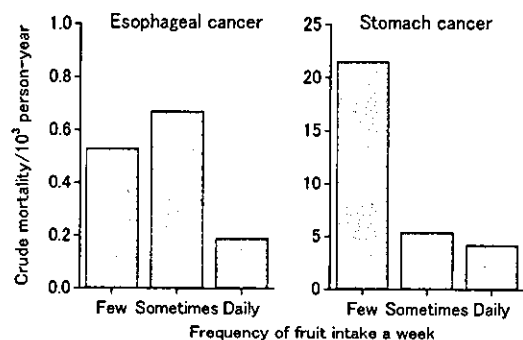


図1. 週当りの果物摂取頻度別の食道がんおよび胃がん粗死亡率

図2は、野菜摂取頻度別の粗死亡率である。いずれも摂取頻度が高くなるほど粗死亡率は低下している。

特に、食道がん死亡では果物摂取と、胃がん死亡では野菜摂取と、交絡要因を調整しても有意であった。

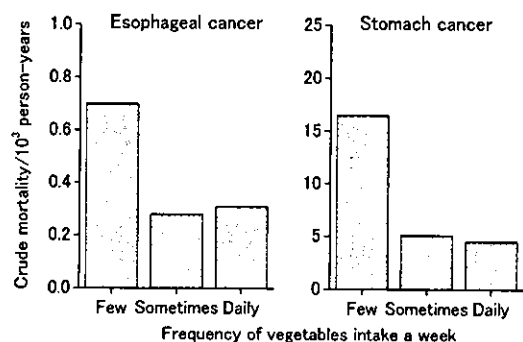


図2. 週当り野菜摂取頻度別の食道がんおよび胃がん粗死亡率

そこで、有意であった果物摂取と食道がん、野菜摂取と胃がんとの関連の経年推移を、追跡期間を分割して検討した。関連の強さは、「ほとんど摂取しない」群を基準とした相対危険度で測っている（図3）。

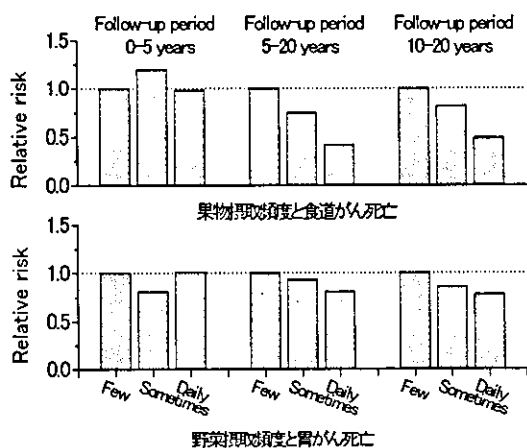


図3. 追跡期間区分毎にみた摂取頻度別相対危険の推移

追跡開始時に把握された果物摂取頻度とそれ以後の食道がん死亡との関係の経年推移をみると、「ほとんど摂取しない」群と比較して、毎日の果物摂取は、5年以内の食道がん死亡ではなく、5年以上、あるいは、10年以上の先の食道がん死亡を有意に抑制している。同じような現象は、野菜摂取と胃がん死亡との関係においても観察される。このことは、果物や野菜の摂取は、がんリスクに対して、即効性の抑制要因ではなく、長期的な時間経過を経る抑制要因となっていることを示唆している。

喫煙者の非喫煙者に対する食道がん死亡の全追跡期間を通しての相対危険は2.94 (95%CI: 1.29-7.18)で有意であり、禁煙者では2.10 (95%CI: 0.78-5.72)であった。胃がん死亡では喫煙者の相対危険は1.72 (95%CI: 1.37-2.14)、禁煙者の相対危険は1.58 (95%CI: 1.22-2.04)でともに有意であった。そこで、追跡期間を分割して、喫煙あるいは禁煙のがんリスクへの有意性の経年推移を検討した（図4）。

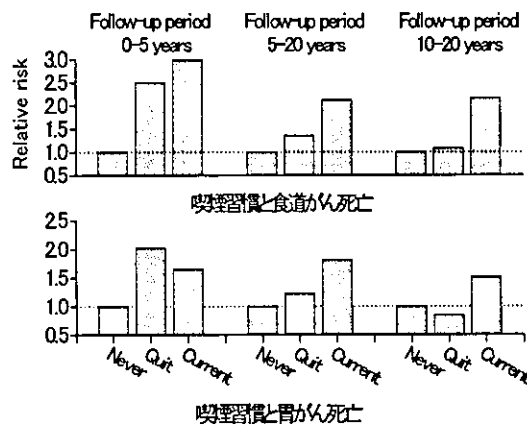


図4. 追跡期間区分毎にみた喫煙習慣別相対危険の推移

喫煙習慣による食道がん死亡相対危険をみると、喫煙者のリスクは、非喫煙者のリスクに比べて、いずれの追跡年数においても有意に高く、やはり、喫煙のがんリスクへの促進効果が観察される。一方、禁煙者のリスクは、初期の5年以内のリスクは高く、これには何らかの潜在的理由でやめざるを得なかった者がリスクを高めている可能性がある。しかしながら、5年以後、あるいは10年以後になると、禁煙者のリスクは、非喫煙者に近づいている。同じような現象が、喫煙と胃がんリスクの関係においても観察される。このように、喫煙は、食道がんや胃がんリスクをいずれの時点においても高める一方で、禁煙は、5年あるいは10年の年限を経て、非喫煙者と同等になることが示唆される。

D. 考察

食道がんや胃がんにおける喫煙の影響は既に多くの研究によって明らかとなっている。我々の解析でも、喫煙により食道がん死亡リスクは約3倍に、胃がん死亡リスクは約2倍に上昇することが認められた。更に、追跡期間を分割した解析から、この喫煙の影響が追跡開始後いずれの期間においても観測されることから、喫煙は恒常的ながん促進要因であると解釈される。

一方、禁煙者では、何らかの潜在的理由でやめざるを得なかった可能性のある追跡開始初期の5年以内のリスクは高いものの、5年あるいは10年の年限を経ることによって非喫煙者のリスクと同等になることから、禁煙は即効性のあるがんの抑制要因とは確認できないものの中長期的な抑制効果をもつ要因であると示唆される。

果物を毎日摂取する群では、「ほとんど摂取しない」群に比べて相対リスクは有意に低値を示し、果物の日常的摂取が食道がんに対し抑制的に作用している。しかしながら、追跡期間を分割した解析結果をみると、毎日の果物摂取は、追跡開始後5年以上、あるいは、10年以上の先の食道がん死亡を有意に抑制している。同じことは、野菜摂取と胃がん死亡との関係においても観察されることから、果物や野菜の日常的な摂取は、がんリスクに対して、長期の蓄積を経た上でのがん抑制要因となっていると解釈される。従って、果物や野菜の日常的な摂取を恒常的に維持することががん予防に繋がると考えられる。

E. 結論

放影研において長期間追跡調査されている集団において、郵便調査によって得られた生活習慣に関する情報を用いて、食道がん並びに胃がんの促進要因および抑制要因に関する解析を行った。喫煙は食道がん並びに胃がんの促進要因であり、禁煙は抑制要因であった。しかしながら、禁煙の抑制効果は、禁煙後中長期の年数経過後に現れると考えられる。果物の日常的摂取は食道がんの抑制要因であり、野菜の日常的摂取は胃がんの抑制要因であることが認められた。しかしながら、この抑制効果は追跡開始後5年先、あるいは10年先の中長期の年数を経た上での抑制効果であり、従って、果

物や野菜の日常的な摂取を恒常的に維持することががん予防に繋がると考えられる。

以上より、食道がん並びに胃がんの一次予防には、まずは喫煙を避け禁煙を心がけ、果物や野菜の日常的な摂取を恒常的に努めることがその戦略であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sauvaget C, Kasagi F, Waldren C. Dietary factors and cancer mortality among atomic bomb survivors. *Mutat Res* 551: 145-152, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略 研究事業）
分担研究報告書

長期追跡集団におけるがん三次予防に関する疫学研究

分担研究者 西 信雄（財）放射線影響研究所 疫学部腫瘍組織登録室長
児玉 和紀（財）放射線影響研究所 主席研究員/疫学部長

放射線影響研究所が長期の追跡調査を行っている原爆被爆者（寿命調査）集団において、1978年の郵便調査以後にがん罹患した者について、予後に影響する因子を明らかにすることを目的として研究を行った。胃、大腸、肺、乳房（女）の部位についてみると、男女とも診断時の年齢、臨床進行度が有意に予後に関連しており、診断時に高齢であるほど、またがんが進行しているほど予後が悪かった。がん罹患以前の郵便調査により情報が得られていた喫煙習慣別にみると、女の胃がん、大腸がん、肺がんで（1978年当時の）現在喫煙者は非喫煙者に比べて有意に予後が悪かった。今後は食事や飲酒などの生活習慣の影響を検討し、予後改善要因を明らかにする必要がある。

A. 研究目的

がん予防には一次予防、二次予防、三次予防を包括的に視野に入れて取り組む必要があり、がん罹患が避けられなかった患者の予後を改善し、死亡率を低下させることもがん予防対策の大きな要素である。

放射線影響研究所（以下、放影研）では、1950年から原爆被爆者の長期の追跡調査（寿命調査）を行っている。調査は当初12万人を対象に開始され、定期的な郵便調査により社会経済状況、既往歴、身体状況、生活習慣などに関する多くの情報が得られてきている。がんに関する情報としては、死亡はほぼ100%把握されており、罹患に関しても、我が国でもっとも精度の高い登録の一つである広島・長崎のがん登録とレコードリンケージすることにより1957年から現在までの罹患状況が把握されている。本寿命調査ではがん罹患以前の情報が得られていることが大きな特徴であり、通常行わ

れるがん罹患時の情報をもとに予後規定因子を解析するのとは本質的に方法が異なる。

本研究は放影研の寿命調査集団において、がん登録とのレコードリンケージにより、がん罹患者の予後に影響を及ぼす要因の特定を行い、がん罹患後の死亡率減少に寄与できる情報を求めることを目的として実施した。

B. 研究方法

広島の寿命調査集団のうち、1978年の郵便調査に回答した28,383人（原発がんの既往のあった1,025人を除く）の中から、男は1980年1月、女は1981年2月以降に原発がんを発症した者を対象とした。なお郵便調査回答者28,383人の内訳は、男10,705人（平均年齢53.8歳）、女17,678人（平均年齢58.2歳）であり、現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙者の割合は、男がそれぞれ63.1%、22.2%、14.7%、女がそれぞれ12.1%、4.9%、83.1%

であった（喫煙習慣不明の924人を除く）。

がんの罹患は広島市医師会腫瘍統計事業と広島県腫瘍登録事業の資料ならびに総務省の認容を得て入手している人口動態調査調査票（死亡小票）の転記書類から2001年12月分まで把握した。死亡小票ではじめて把握したDCO (death certificate only)の割合は11.8%であった。このDCOの症例は通常生存率の分析には含めないが、喫煙習慣や学歴において女でDCO以外の症例と有意な差を認めため、発症から死亡までの期間が死亡小票から得られる場合、男女とも対象に含めた。なお上皮内がんは今回の分析には含めなかった。

がん罹患者の死亡については2001年12月まで追跡を行い、死亡小票により死因を確認した。

分析は、カプラン・マイヤー法による生存率曲線の比較ではログランク検定を用いた。また、コックスの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。統計ソフトはSPSS13.0Jを用いた。

（倫理面への配慮）

寿命調査の実施については、放影研の人権擁護委員会（倫理審査委員会）にて審査を受け承認されている。調査によって得られた個人情報には三重ロックシステムにより厳重に管理されている。業務に携わる人員には、人権擁護や個人情報保護に関して定期的な研修を行っている。解析にあたってはグループ化を行い、個人が特定できないよう配慮している。そのため、得られた結果は個人別のものとはなりえない。またがん予防に有用な情報が得られると予想されることより、利益の還元は考えられるにしても、対象者の不利益は無いと考えられる。データはまた、寿命調査の実施については

放影研のホームページ上で公開している。したがって、寿命調査については倫理上の問題は特になくといえる。さらにがんの罹患に関する情報は、広島市医師会腫瘍統計事業および広島県腫瘍登録事業の審査委員会に対して資料利用の手続きを行い、承認を得ている。死亡に関する情報は、総務省の認容を得て入手している人口動態調査調査票（死亡小票）の転記書類から把握している。

C. 研究結果

調査期間中にがん罹患した者は4,495人（男2,104人、女2,391人）であった。今回は主要な部位として、男の胃がん、大腸がん、肺がん、女の胃がん、大腸がん、肺がん、乳がんに関する結果を報告する。

部位別に臨床進行度をみた結果を表1（男）、表2（女）に示す。なお臨床進行度はリンパ節転移と隣接臓器浸潤を一つにまとめて、「限局」、「リンパ節転移・隣接臓器浸潤」、「遠隔転移」の三つに分けた。男女とも、限局の者の割合は胃がん、大腸がんが高く、肺がんで低かった。また女の乳がんでは限局の者の割合が半数を超えており、早期に発見される者が多いことが明らかとなった。一方臨床進行度が不明の者の割合は、男女とも肺がんで多く30%を超えていた。

表1 部位別にみた臨床進行度（男）

部位	N	臨床進行度 (%)			
		I	II	III	不明
胃	565	39.1	21.6	18.1	21.2
大腸	273	46.9	28.6	13.6	11.0
肺	277	12.3	26.4	25.3	36.1

I:限局、II:所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤、III:遠隔転移

表2 部位別にみた臨床進行度（女）

部位	N	臨床進行度 (%)			
		I	II	III	不明
胃	482	39.0	23.9	14.5	22.6
大腸	341	40.2	29.3	16.1	14.4
肺	178	16.9	27.5	23.6	32.0
乳房	312	55.8	32.7	4.8	6.7

臨床進行度の分類は、表1と同様

次に臨床進行度別に生存率曲線を求めた。ここでは例として男の肺がん（図1）、女の乳がん（図2）の図を示す。

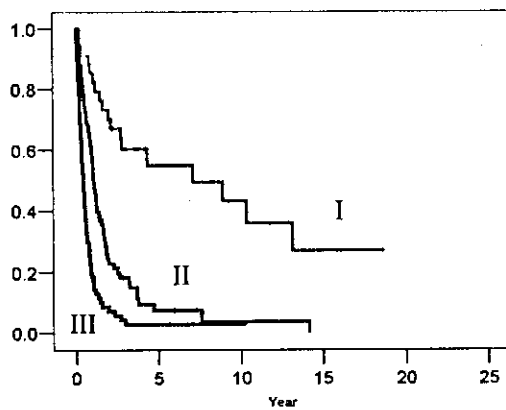


図1 男の肺がんの臨床進行度別生存率（全死因、n=177）

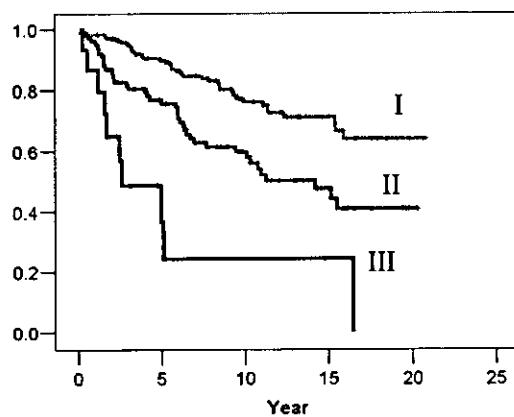


図2 女の乳がんの臨床進行度別生存率（全死因、n=291）

いずれの部位においてもログランク検定の結果、臨床進行度により生存率に有意な差を認めた。

最後に、がん罹患者の予後に影響を及ぼ

す要因について、コックスの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。ここでは喫煙習慣に注目し、非喫煙者に対する過去喫煙者・現在喫煙者の死亡のハザード比を、全死因と特定のがんについて求めた。なお補正に用いた「診断時期」は、がんの治療が向上していることを考慮したもので、1989年以前と1990年以降の2期に分けた。

男の全死因についてみると、いずれの部位においても過去喫煙者・現在喫煙者におけるハザード比は非喫煙者と比べて有意な差を認めなかった（表3）。

表3 がん罹患者における非喫煙者に対する過去喫煙者・現在喫煙者の全死因による死亡のハザード比（男）

部位	死亡数 / 罹患数	過去喫煙者	現在喫煙者
胃	384/550	0.94 (0.62-1.43)	0.85 (0.58-1.26)
大腸	139/265	0.81 (0.45-1.46)	1.29 (0.78-2.13)
肺	243/269	0.88 (0.44-1.75)	0.95 (0.52-1.75)

診断時の年齢、BMI、学歴、被曝線量、診断時期、臨床進行度で補正。（ ）内は95%信頼区間

一方女の全死因では、胃がん、大腸がん、肺がん、現在喫煙者のハザード比が非喫煙者に比べて有意に高かった（表4）。

表4 がん罹患者における非喫煙者に対する過去喫煙者・現在喫煙者の全死因による死亡のハザード比（女）

部位	死亡数 / 罹患数	過去喫煙者	現在喫煙者
胃	288/453	1.35 (0.86-2.12)	1.71 (1.20-2.43)
大腸	181/326	1.68 (0.99-2.85)	1.99 (1.24-3.21)
肺	137/166	1.31 (0.61-2.84)	1.71 (1.12-2.62)
乳房	106/300	1.50 (0.66-3.41)	0.89 (0.50-1.59)

表3と同様

同様に非喫煙者に対する喫煙者・過去喫煙者の死亡のハザード比を、特定のがんの

死亡について分析した結果を、表5（男）、表6（女）に示す。なお「特定のがんの死亡」とは、例えば胃がん罹患者がそのがん、すなわち胃がんで死亡することを意味する。

男では全死因と同様、いずれの部位においても過去喫煙者・現在喫煙者におけるハザード比は非喫煙者と比べて有意な差を認めなかった。なお胃がん、大腸がんでは、過去喫煙者、現在喫煙者とも全死因による結果と比べてハザード比が低下していたが、肺がんでは大きな変化を認めなかった。

表5 がん罹患者における非喫煙者に対する過去喫煙者・現在喫煙者の特定のがんによる死亡のハザード比（男）

部位	死亡数 / 罹患数	過去喫煙者	現在喫煙者
胃	267/550	0.77 (0.47-1.27)	0.70 (0.44-1.09)
大腸	96/265	0.59 (0.29-1.24)	1.00 (0.57-1.74)
肺	221/269	0.82 (0.40-1.69)	0.96 (0.51-1.81)

表3と同様

一方女では、全死因と同様に胃がんと肺がんで現在喫煙者のハザード比が非喫煙者に比べて有意に高く、大腸がんでは過去喫煙者で非喫煙者に比べて有意に(p=0.048)高いハザード比が得られた。全死因による結果と比べた変化では一定の傾向を示さなかった。

表6 がん罹患者における非喫煙者に対する過去喫煙者・現在喫煙者の特定のがんによる死亡のハザード比（女）

部位	死亡数 / 罹患数	過去喫煙者	現在喫煙者
胃	197/453	1.43 (0.84-2.43)	1.71 (1.12-2.62)
大腸	129/326	1.85 (1.00-3.42)	1.48 (0.80-2.73)
肺	123/166	1.18 (0.52-2.67)	1.64 (1.06-2.56)
乳房	64/300	1.78 (0.68-4.62)	0.55 (0.24-1.27)

表3と同様

D. 考察

比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、喫煙習慣について男では予後に有意な差を認めなかったが、女では胃がん、大腸がん、肺がんで現在喫煙者あるいは過去喫煙者の生存率が非喫煙者に比べて有意に低いことが明らかとなった。男女の結果が違っていた理由として、一つは喫煙習慣の分布が男女で大きく異なっていたこと、もう一つは発症前の喫煙習慣が発症後変化していたかもしれないことが挙げられる。今後は喫煙習慣の変化も合わせて検討する必要がある。

方法でも述べたように今回はDCOの症例も分析に加えたが、女のDCOの症例はDCOでない症例に比べて、現在喫煙者が多く、教育年数が短い者が多い傾向がみられた。ただこのために臨床進行度が不明の割合が多くなり、得られたハザード比が正しく補正されていない可能性がある。

本研究では喫煙習慣は女で予後悪化因子となりうることが明らかにされたが、今後は郵便調査で得られた食事や飲酒などの生活習慣についても分析し、予後改善因子を明らかにする必要がある。

がんの三次予防を目的として、今回はがん罹患者の生存率について分析を行ったが、年齢や喫煙習慣は、がんの罹患とも密接に関連するものである。がんの一次予防から三次予防までを包括的に視野に入れて、これらの要因ががんの罹患率、生存率、死亡率とどのように関連するかについて分析を進める必要がある。

E. 結論

放影研の寿命調査集団における1978年郵便調査の回答者について、がんの予後規定因子を検討した。男女の胃がん・大腸がん・

肺がん、女の乳がんのいずれにおいても、臨床進行度により予後に有意な差を認めた。また女の胃がん、大腸がん、肺がんにおいて、発症前の喫煙習慣が予後と有意に関連していた。

今後は喫煙以外の生活習慣（例えば野菜や果物の摂取）とがんの生存率との関連について分析を行い、がんの罹患から死亡にいたる過程での生活習慣の関連について、包括的に検討を行う必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 西 信雄, 杉山裕美, 笠置文善, 片山博昭, 児玉和紀, 桑原正雄, 有田健一. 広島市・広島県におけるがん登録の現状と課題. JACR Monograph No.10 (In press)
2. 西 信雄, 杉山裕美, 児玉和紀. 地域がん登録事業と今後の課題. 日本医師会雑誌 2005133: 382-383

1. 学会発表

1. 西 信雄, 杉山裕美, 笠置文善, 片山博昭, 児玉和紀, 桑原正雄, 有田健一. 広島市・広島県におけるがん登録の現状と課題. 第13回地域がん登録全国協議会総会研究会, 仙台, 2004年9月2日-3日.
2. 西 信雄, 杉山裕美, カトリーヌ・ソバジュ, 早田みどり, 清水由紀子, 笠置文善, 陶山昭彦, 児玉和紀. 長期観察集団における死因別にみた死亡率と学歴の関連, 第15日本疫学会学術総会, 大津, 2005年1月21日-22日.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

保存血清を使った胃がんの検診の開発研究

分担研究者 鈴木 元 （財）放射線影響研究所 主席研究員

保存血清および血球（ゲノムDNA）を用いて、胃がん高リスク群に相関する新規バイオマーカーおよび遺伝子多型の同定を行う。1969年より2001年に放影研を2回以上受診した成人健康調査（AHS）対象者の中から発生した胃がん症例は719名いる。このうち379名の組織標本を2名の病理医がレビューし、放射線被曝との相関を検討した。ロジスティックレグレッション解析で非充実型低分化腺がんと放射線被曝線量との相関が有意であった（ $p=0.004$ ）。診断前の保存血清が使用可能であった胃がん症例357例および都市（広島、長崎）、性、年齢、血清保存時期、および線量カテゴリー（線量に関してカウンターマッチング）により区分したAHS対象者集団より一症例当たり3名の対照者を選別し、ネステッドコントロール研究を組んだ。平成16年度は、全症例と対照者の*H. Pylori* IgG抗体価、*CagA*抗体価、ペプシノーゲンI および II の測定、喫煙情報取得を終了した。最終年度中にガストリンおよび*IL1B, LTA/NFKBL1/BATI, TLR2*の遺伝子多型を決定する。今後、病理医によるレビューを継続し、ネステッドケースコントロールに選んだ胃がん症例の組織型を決定する（現在、半数終了）。なお、当研究計画は、所内の研究計画書審査委員会、人権擁護委員会、遺伝子研究に関する倫理委員会、生物学的試料委員会の審査を受け研究計画は了承されている。来所対象者からは、書面でのインフォームドコンセントを取得し連結匿名化で研究をすすめ、死者の場合は非連結匿名化により並行して研究をすすめる。

A. 研究目的

萎縮性胃炎および組織型が腸型ないしびまん型の胃がんは、*H. pylori* 感染と因果関係が深い。感染個体の炎症応答に係わる遺伝子多型がこれらの疾患の発症に与える影響を検討する。また、*H. pylori* *CagA* 配列に特異的な免疫応答の強弱がこれらの疾患発症に関係するか否か検討する。これらの研究によって、胃がんの高リスク群を遺伝的に同定する事を研究目的とする。

また、安井先生のグループで新規バイオ

マーカーが発見された場合は、本グループの保存血清を用いてリスク評価に有用か否か検討する。

B. 研究方法

放射線影響研究所は、1958年より約2万人の成人健康調査コホートを設定し、2年ごとに外来で診察してきた。1969年より血清保存を開始し、また全ての血球スメア標本はカバーガラスで封入され、暗所保存されてきた。1990年からは、液体窒素中に末

稍単核球を保存してきた。胃がん症例か否かは、広島および長崎の腫瘍登録、組織登録から情報を得た。これらの情報は、全てデータベースとして整理されている。

本研究では、血清試料が利用できる胃がん症357例およびこれらの症例と性、市、血清保存時期、年齢カテゴリーが合い、かつ被曝線量に関しては異なる線量カテゴリーに属する（カウンターマッチング）対照者1,071名を選び、コホート内症例対照研究を行う。修飾因子として、喫煙、*H. Pylori* 感染、プロ炎症性サイトカインに関係する遺伝的多型を含める。

診断時2年前および10年前の保存血清でペプシノーゲンI/II比を測定し、萎縮性胃炎の診断を行う。またガストリンを測定する。*H. pylori* IgG抗体価、CagA抗体価をELISA法により測定する。

胃酸分泌に関連性が証明されている*IL1B* 遺伝子多型に加えて、*IL-1β*などのプロ炎症性サイトカインの発現を制御しているMHCクラスIII領域の*LTA/NFKBIL1/BAT1*ハプロタイプ、およびTLR2第1エキソンの22bp欠失多型を調べる。TLRは、*H. pylori* 由来の内毒素あるいは混合感染菌体成分を識別する細胞側のレセプターをコードする。

（倫理面への配慮）

本研究計画は、所内の研究計画書審査委員会、人権擁護委員会、遺伝子研究に関する倫理委員会、生物学的試料委員会の審査を受け研究計画は了承されており、国の疫学研究のガイドライン、ゲノム・遺伝子研究のガイドラインに従って行われている。1995年より保存血清、保存血球に関しては対象者から将来の研究に対する口頭同意を取得して来たが、2002年からは書面によるインフォームドコンセントを全来所者より

取得して来ている。同意率は98%である。また、遺伝子研究に関しては2003年より書面でのインフォームドコンセントを全来所者から取得開始しており、本研究に対する同意を既に97%の来所対象者から書面で取得している。死者に関しては、倫理委員会によりインフォームドコンセントを取得することなく非連結匿名化試料として保存試料を用いる承認を受けている。遺伝子解析に用いる試料は、DNA抽出の段階で個人情報管理者により発行された実験番号・2次元バーコードに匿名化される。また、疫学データ、臨床検査データ、ELISAデータは、データセットを作成段階で個人情報から切り離され、匿名化番号で解析する。

C. 研究結果

1969年より2001年に放影研を2回以上受診した成人健康調査（AHS）対象者の中から発生した胃がん症例は719名いる。このうち379名の組織標本を2名の病理医がレビューし、放射線被曝との相関を検討した。線量区分毎の症例の分布は、原爆投下時市内不在群から91症例、5mGy未満群100症例、5-500mGy群92症例、500mGy超群96症例と各線量区分にほぼ均等に分布している。500mGy超群で乳頭腺がん、高分化型管状腺がんが減少し、非充実型低分化腺がんが増加していた。印環細胞がんは他の群と変化ない。非充実型低分化腺がん／その他のがんの比を変数として、被曝時年齢、診断時年齢、性、被曝線量を共変数としてロジスティックレグレッション解析を行った。この結果、非充実型低分化腺がんは、放射線被曝線量と有意に相関した（ $p=0.004$ ）。

予備実験として、*IL1B* C-31Tアレル、*LTA/NFKBIL1/BAT1*ハプロタイプおよびTLR2第1エキソンの22bp欠失多型の決定

手法を蛍光共鳴エネルギー移転PCR法 (FRET-PCR)で測定する手技を確立した。直接シーケンス法と比較することによって精度は確認した。

全症例と対照者の保存血清を用いて、ペプシノーゲンI,II、*H. Pylori* IgG抗体価、CagA抗体価を測定終了した。ガストリンは、平成17年度に測定する。全対象者からゲノムDNAの抽出を開始した。

D. 考察

放射線被曝と胃がんの組織型との関係は、MatsuuraらおよびItoらがそれぞれ1984年と1989年に報告している。前者においては、低分化腺がん・印環細胞がんが、後者では、スキルスがんが高線量被曝群に増加していると報告されている。しかし、より細かな組織型に関しては言及していない。今回の我々の報告は、Matsuuraらの結果と合致する。

*H. pylori*および混合感染する菌の菌体成分は、細胞側のTKR-4およびTLR-2レセプターの相互作用により転写因子NFκBを活性化し炎症を惹起する。平行して、*H. Pylori*のCagA産物は、上皮細胞に移入されることにより、その脱リン酸化酵素結合能力によりSHP-2の細胞内局在を変え、炎症応答に関するシグナルをかく乱すると考えられる。CagAの抗体価の高低が萎縮性胃炎あるいは胃がんのリスク要因になるか否かは、興味深い。TLR2の第1エクソンには、22bpの欠失多型があり、プロモーター活性を変動させると報告されている。El-Omarらは、*IL1B*遺伝子多型が萎縮性胃炎および胃がんと相関することを報告している。また、*IL1-β*を含めたプロ炎症性サイトカインやケモカインの産生量を制御するハプロタイプがMHCクラスIII領域にあることが近年明ら

かになってきた。LTA/NFKBIL1/BAT1遺伝子座のSNPsにより特徴づけられるハプロタイプは、コケージアンで種々の疾患と相関が認められているHLA始祖ハプロタイプ8.1のLTA/NFKBIL1/BAT1遺伝子座のSNPsと相同する。本研究は、これらの三箇所のゲノム領域の相互作用と萎縮性胃炎および胃がんとの相関を調べる初めての研究である。

E. 結論

胃がんに対する放射線のリスクは、非充実型低分化腺がんには強く、その他の組織型には影響が認められない。保全血清の測定はガストリンを除き終了した。最終年度に、ガストリン、遺伝子多型を含めた解析を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki G, Izumi S, Hakoda M, Takahashi N. *LTA252G* allele containing haplotype block is associated with high serum C-reactive protein levels. *Atherosclerosis* 176: 91-94, 2004.
2. Suzuki G, Shimada Y, Hayashi T, Akashi M, Hirama T, Kusunoki Y. An Association Between Oxidative Stress and Radiation-induced Lymphomagenesis. *Rad Res* 161:642-647, 2004.
3. Allen NE, Sauvagat C, Roddam AW, Appleby P, Nagano J, Suzuki G, Key TJ, Koyama K: A prospective study of diet and prostate cancer in Japanese men. *Cancer Causes Control*, 15: 911-20, 2004.

4. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Mimori Y, Suzuki G: Effects of dementia on mortality in the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Gerontol.* 50:110-112, 2004.
5. Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G: Relationship between QT duration and mortality in an elderly Japanese population. *Am. J. Cardiol.*, 93: 1182-5, 2004.
6. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akashoshi M, Suzuki G: Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat. Res.*, 161:622-632, 2004
7. Minamoto A, Taniguchi H, Yokoyama T, Yoshitani N, Mukai S, Kumagami T, Mishima HK, Amemiya T, Neriishi K, Nakashima E, Hida A, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M: Cataracta study in atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.*, 80: 339-345, 2004.
8. Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G: Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporos. Int.* 15: 842-846, 2004.
9. Nakanishi S, Suzuki G, Kusunoki Y, Yamada K, Egusa G, Kohno N: Increasing of oxidative stress from mitochondria in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev*, 20: 399-404, 2004.

10. 学会発表

1. Suzuki G, Izumi S, Hakoda M, Takahashi N. LTA 252G allele containing haplotype block in MHC class III region is associated with high serum C-reactive protein level in Japanese. The 1st International Congress on Basic & Clinical Immunogenomics 3-7 October 2004, Budapest, Hungary
2. 鈴木 元, 林 奉権, 楠 洋一郎. 放射線誘発リンホーマ発生過程における

酸化ストレスの役割. 第63回日本癌学会総会 2004年9月29-10月1日, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略 研究事業）
分担研究報告書

肝細胞がんへの進行促進要因に関するコホート内症例対照研究

分担研究者 藤原佐枝子 （財）放射線影響研究所 臨床研究部長
研究協力者 大石 和佳 （財）放射線影響研究所

肝細胞がん(HCC)への進行促進要因を検証するために、放射線影響研究所（放影研）で1958年から長期間追跡調査を行っている成人健康調査（AHS）集団の保存血清を用いて、コホート内症例・対照研究を行った。HCC症例224例、対照は1症例に対し3人の対照者を選択した。本年度は、HBV DNA、HCV RNAの高感度定量系の確立、血清保存状態（凍結、凍結乾燥）による血清マーカーの比較、および肝炎ウイルス、原爆放射線被曝がHCC発症に及ぼす影響について過剰相対リスクモデルを使って予備的解析を行った。凍結と凍結乾燥血清サンプルにおける生化学的検査とウイルス学的検査の比較の結果は良好であり、研究に使用できることが分かった。HCC発症リスクは、HBs抗原陽性では22.4倍、HCV抗体陽性で25.5倍、HBs抗原陽性かつHCV抗体陽性で53.1倍であった。肝炎ウイルス感染を調整すると、原爆放射線被曝線量1 GyあたりHCCの相対リスクは1.5であった。予備的解析では、HBs抗原、HCV抗体、原爆放射線被曝はそれぞれ独立して、HCC発症リスクを増加させた。今後、喫煙、飲酒などその他の危険因子を考慮した解析を行う予定である。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)感染は、肝細胞がん(HCC)の主な原因である。その他のHCC発症の危険因子として、飲酒、喫煙、肥満、糖尿病などが知られている。また、死亡率や腫瘍登録に基づいた当所の調査では、原爆放射線被曝によって肝臓がんが増加していることが報告されている。しかし、これらの危険因子の相加作用あるいは相乗作用についてはあまり知られていない。

本研究は、長期コホート調査集団の保存血清を用いてHCC発症における肝炎ウイルス感染の関与、肝線維化の進展とその他の危険因子との相互関係について検証することを目的とした。

本年度は、1)HBV DNA、HCV RNAの高

感度定量系の確立、2)血清保存状態による生化学的検査およびウイルス学的検査の比較、3)原爆放射線被曝がHCC発症に及ぼす影響について予備的解析を行った。

B. 研究方法

放影研では、広島、長崎の原爆被曝者約20,000人からなる成人健康調査（AHS）集団について、1958年から2年に1回の健康診断によって追跡調査している。さらに、1969年よりAHS集団から得られた血清が、凍結法あるいは凍結乾燥法によって保存されている。

研究デザインは、コホート内症例・対照研究である。対象は、AHS集団から発症した肝細胞がん（HCC）症例224人（HCC診断直前の保存血清あり）を抽出し、非HCC症

例から、出生年、性、都市を一致させ、放射線被曝の有無に基づき、コホート内層化抽出法により1症例に対し3人の対照者を選抜した。

HCC診断直前と診断前10年前の保存血清を用いて以下の検討項目について測定を行った。

- ① 宿主側因子：肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン）、 γ -グロブリン、フェリチン
- ② ウイルス側因子：HBV感染（HBs 抗原 (Ag), HBc 抗体 (Ab), HBeAg/Ab, HBV genotype, HBV DNA定量など）、HCV感染（HCVAb, HCV genotype, HCV RNA定量/定性など）

HBV DNA量およびHCV RNA量については、それぞれ配列特異的なハイブリダイゼーションプローブを用いたreal time PCR法の開発を試みた。

放影研では、血清保存が、凍結法あるいは凍結乾燥法で行われていることから、両法で同時期に保存されている1993-1995年の時期の血清サンプルを用いて生化学的検査とウイルス学的検査の比較検討を行った。

肝炎ウイルス、原爆放射線被曝がHCC発症に及ぼす影響は、過剰相対リスクモデルを使って解析した。

（倫理面への配慮）

本調査の実施については放射線影響研究所の研究計画書委員会、人権擁護委員会、生物試料委員会の審査を受け承認されており、国の疫学研究のガイドラインにしたがって行われている。

C. 研究結果

1.) HBV DNAおよびHCV RNAの高感度定量系の確立

それぞれ、既存のPCR primerと新たにデザインしたハイブリダイゼーションプローブを用いて、LightCyclerによるreal time PCR法のPCR条件を最適化した。その結果、HBV DNA定量の測定範囲は、 $20-10^9$ copies/ml、HCV RNA定量の測定範囲は、 $200-10^9$ copies/mLと高感度でハイレンジな定量系を確立した。

2.)凍結と凍結乾燥血清サンプルの比較結果

肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン）、総蛋白の凍結と凍結乾燥血清サンプルにおける相関は、それぞれ良好であった。

新鮮血清サンプルに対する凍結と凍結乾燥血清サンプルのHBsAgの感度と特異性は、ともに100%と最適であり、HCVAbの感度と特異性も、それぞれ96%と100%、96%と92%であった。

凍結と凍結乾燥血清サンプル間におけるHBV DNA量とHCV RNA量の相関係数は、それぞれ $r^2=0.96$ ($P < 0.0001$)、 $r^2=0.82$ ($P < 0.0001$)と良好であった。

凍結と凍結乾燥血清サンプルにおけるHCV RNA定性の判定一致率は、92%と良好であった。

3.)コホート内症例・対照研究の予備的結果

① 症例と対照におけるHBsAgとHCVAb有無の分布（HCC診断直前時）

症例 ($n=211$) では、HCVAb陽性例が67%、HBsAg陽性例が11%、HCVAbとHBsAgともに陽性例が4%、ともに陰性例が18%であった。一方、対照 ($n=640$) では、HCVAb陽性例が12%、HBsAg陽性例が2%、HCVAbとHBsAgともに陰性例が86%であった。

②症例と対照における線維化マーカーの10年間の推移

症例では、ヒアルロン酸中央値が、HCC診断約10年前 $82(0-772)$ ng/ml、HCC診断直前

210(4-2586) ng/mlと約10年間で著明な増加が見られたが、対照ではヒアルロン酸の増加はわずかであり、ほぼ正常範囲であった。IV型コラーゲンについても同様に、症例では、HCC診断約10年前162(78-596) ng/ml、HCC診断直前223(83-1430) ng/mlと増加が見られたが、対照では、増加はわずかであり、ほぼ正常範囲であった。

③HCCの相対リスク

HCCの相対リスクは、HBsAg陽性/HCVAb陰性者で22.4倍(95%信頼区間(CI): 8.5-58.9)、HBsAg陰性/HCVAb陽性者で25.5倍(95%CI:14.1-46.0)であり、HBsAg陽性/HCVAb陽性者では53.1倍(95%CI:10.6-265.1)とさらに高いリスクを示した。さらに、HBsAgとHCVAbの有無を調整した後の、線量(1Gy)当たりの相対リスクは1.5(95%CI: 1.01-2.5)($p=0.044$)と有意であった。

D. 考察

凍結血清による肝炎ウイルス検査は、主要な研究室でよく行われているが、凍結乾燥血清によるウイルス検査の報告は少ない。最近、Jardi Rらがdried blood spot (DBS)サンプルを用いて、HBV DNA定量、HBV genotype、pre-core mutantなどの解析を行いDBAサンプルの有用性を報告している。

本研究では、1969年から現在までの長期間にわたり、凍結法あるいは凍結乾燥法で保存されている血清を用いて、線維化マーカーや肝炎ウイルス検査を行う必要があったが、保存血清を用いたウイルス検査やウイルス量などの解析は血清の保存方法や、保存条件、保存期間などに大きく左右される可能性がある。従って、まず、同時期に採取された凍結法と凍結乾燥法による保存血清間で、各検査項目の比較検討を行った。凍結と凍結乾燥血清サンプル間において、

HBsAgおよびHCVAbの感度と特異性は非常に優れており、新たに開発した高感度定量系によるHBV DNA量とHCV RNA量の相関も良好であった。また、HCV RNA定性の一致率も良好であり、これらの結果は、凍結と凍結乾燥血清がHBVキャリアおよびHCVキャリアの診断に有用であることを示した。凍結と凍結乾燥血清サンプル間における線維化マーカー、総蛋白の相関も良好であり、保存血清を用いてこれらのマーカー、ウイルスを測定することは問題ないと考えられた。

HCC症例におけるHBsAgとHCVAb陽性の分布は、日本肝癌研究会の第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000~2001年)による分布と類似していた。対照におけるそれらの分布も、年齢を考慮に入れた場合、広島赤十字血液センターの献血者のデータと違わないと考えられた。

線維化マーカーについては、まだ詳細な解析は行っていないが、症例では、HCC診断10年前から診断直前の10年間で、著明な増加が見られたが、対照ではほとんど増加がみられず正常範囲付近であった。今後、について、ウイルス側因子と線量をはじめとするその他の危険因子を考慮に入れて解析を行う予定である。

今回の検討では、HBsAg陽性、HCVAb陽性、放射線はそれぞれ独立して、HCCのリスクを増加させていることが示された。

今後は、線維化マーカーの推移、肥満度(BMI)、飲酒、アルコール、糖尿病などウイルス以外のHCC危険因子を解明し、HBV DNAおよびHCV RNAとそれらの危険因子の相互作用を解明し、HCCへの進行促進要因について、ウイルス側因子と宿主側因子から明らかにしていく予定である。

このように、ウイルス側因子と線維化マ

一カー、鉄沈着などの宿主側因子にその他の危険因子を考慮に入れた本研究は、肝細胞がんの予防に関する重要な情報を与えるものである。

E. 結論

保存血清を用いた肝細胞がんに関するコホート内症例対照研究を行い、HBs抗原陽性者、HCV抗体陽性者のHCC発症リスクは、陰性者の22-25倍であり、さらにHBs抗原陽性かつHCV抗体陽性者ではそのリスクは53倍であることが明らかになった。今後、喫煙、飲酒などその他の危険因子を考慮した解析を行い、それらの危険因子がHCCは発症に及ぼす影響を解明する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

雑誌

1. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1968-1998, 2004
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eismans JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2004
3. Cologne JB, Pawel D, Sharp G, Fujiwara S. Uncertainty in estimating probability of causation in a cross-sectional study: joint effects of radiation and hepatitis-C virus on chronic liver disease. *J Radiol Prot* 2004;24:131-145.
4. Kanis JA, Johnell O, De Laet C,

Johansson H, Oden A, Delmas P, Eismans JA, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-382.

5. Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjyo Y, Teshima R. Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. *Osteoporosis Int* 2004 15:226-230.
6. Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporosis Int* 2004;15:842-846.
7. Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima K, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida K, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 80:339-345,2004

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

HBV DNAの高感度定量系の開発
(申請予定)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

免疫学的発がん高危険群の同定

分担研究者 林 奉権（財）放射線影響研究所
放射線生物学/分子疫学部 主任研究員

免疫的宿主防御は、ウイルス関連がんだけでなく発がん全体に重要な役割を果たすと考えられる。本研究の目的は、発がん感受性の個人差を免疫的宿主防御に関与する遺伝子の多型によって明らかにすることである。一方、放射線被曝は宿主の免疫系に大きな影響を与えることから、原爆被爆者を対象とした発がん研究は発がん感受性と放射線感受性の交点としての意義を持つ。今回、我々は被爆者コホート研究で放射線被曝との関連が報告されている胃がんについて、免疫関連遺伝子のうち、抗炎症性サイトカインとして重要な役割を担っている*IL-10*遺伝子の日本人集団で頻度が1%を超える多型をマーカーとしてハプロタイプ解析を行った。被爆者を対象として放影研で行っている成人健康調査研究に基づき、胃がん発症群(150例)と対照群(300例)について予備的検討を行った。その結果、4つのhtSNPで形成される一つのハプロタイプブロックを見出した。このハプロタイプブロックの主要な二つのハプロタイプアレル(*IL10-ATTA*および*IL10-GGCG*)の頻度は対照群でそれぞれ67.7%および31.3%であった。一方、胃がん患者群では*IL10-ATTA* および*IL10-GGCG* の頻度はそれぞれ59.3%および40.7%であり、対照群の頻度と統計学的に有意の違いを示した($P=0.012$ および $P=0.002$)。さらに、*IL10-GGCG/IL10-GGCG* のハプロタイプをもつ人は、*IL10-ATTA/IL10-ATTA*の人に比べ胃がん発症のオッズ比が2.5であった($P=0.004$, 95%CI 1.33-4.69)。このハプロタイプは*IL-10*遺伝子のプロモーター領域に存在し、遺伝子の発現と関連すると考えられることから、対照群で血漿中*IL-10*レベルを検討したところ、*IL10-GGCG/IL10-GGCG*は*IL10-ATTA/IL10-ATTA*に比べ約1.5倍高値($p=0.036$)であった。

A. 研究目的

本研究は、免疫関連遺伝子多型に基づいて発がん高危険群を同定するとともに、放射線被曝による発がんの危険が高い集団を同定することを目的とする。我々はこれまで放射線被曝の免疫機能に及ぼす影響について研究を行ってきたが、原爆被爆から約60年経過した今日においても、被爆者にお

いて免疫機能の低下が認められている。この放射線被曝が宿主の免疫系に大きな影響を与えることから、原爆被爆者を対象とした発がん研究は免疫的発がん感受性と放射線感受性の交点としての意義を持つ。

本研究により、従来の薬物代謝・DNA修復とは異なる視点から、新規の免疫学的発がん高危険群が見出されると期待される。

また、医療放射線への曝露による発がんの予防に資する知見が得られると期待される。

このような観点から、発がん感受性の個人差を免疫的宿主防御に関与する遺伝子の多型によって明らかにすることが重要であると考え、免疫関連遺伝子の多型と胃がん発症についての研究を進めている。

本年度は、免疫関連遺伝子のうち、抗炎症性サイトカインとして重要な役割を担っている*IL-10*遺伝子の多型と胃がん発症リスクについて検討を行った。

B. 研究方法

広島・長崎の成人健康調査受診者の胃がん発症群(150例)と対照群(300例)について免疫関連遺伝子のうち、抗炎症性サイトカインとして重要な役割を担っている*IL-10*遺伝子の日本人集団で頻度が1%を超える多型部位をマーカーとしてハプロタイプ解析を行った。多型部位は、TaqMan 5'ヌクレアーゼ法(PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)を用いて遺伝子タイプを決定する。このアッセイは目的的多型部位での2つの対立遺伝子の一方に特異的な蛍光プローブを切断するTaqDNA polymeraseの5'-3'ヌクレアーゼ活性を利用している。蛍光の検出とgenotypingはABI Prism 9700HT sequence detector(PE Applied Biosystems)を用いて行った。血漿中*IL-10*レベルはEILSAアッセイキットを用いて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究に用いる試料は、医学研究に関する同意文書に基づいて収集したもので、放影研の人権擁護委員会の承認を得たものである。研究においては、すべての検体は匿名化されて解析され、「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を厳守した。

C. 研究結果

*IL-10*の5箇所のデータベースに記載された多型部位について、胃がん患者群150名と対照群300名のDNA試料を用いて、解析を行った。

Table1が*IL-10*遺伝子多型を胃がん患者群と対照群で比較したものである。各5つの多型のすべての組み合わせについて連鎖不平衡を調べた結果、 r^2 乗値が0.9以上で連鎖不平衡であると判定した場合、4つの部位がそれぞれ高い連鎖不平衡の状態にあった。この連鎖不平衡解析の結果から、*IL-10*の4つの多型は1つのハプロタイプブロックを形成し、そのハプロタイプブロックについて、2つの主要なハプロタイプアリアル(*IL10-ATTA*および*IL10-GGCG*)が見いだされた。

このハプロタイプブロックの主要な二つのハプロタイプアリアル、*IL10-ATTA*および*IL10-GGCG*の頻度は対照群でそれぞれ67.7%および31.3%であった。一方、胃がん患者群ではそれぞれ59.3%および40.7%であり、対照群の頻度と統計学的に有意な違いを示した(表2、 $P=0.012$ および $P=0.002$)。

また、*IL-10GGCG/IL-10GGCG* ホモ接合体をもつ人の胃がん発症のオッズ比は、*IL-10ATTA/IL-10ATTA*ホモ接合体の人と比べて、2.5と有意に高かった(表3)。

さらに、対照群でハプロタイプと血漿中*IL-10*レベルの関係を検討したところ、*IL-10GGCG/IL-10GGCG*をもつ人の血漿中*IL-10*レベルは、*IL-10ATTA/IL-10ATTA*の人に比べが約1.5倍高値($p=0.036$)であった(図1)。以上の結果から、*IL10-GGCG/IL10-GGCG*をもつ人は胃がん高危険群である可能性が高い。

D. 考察

今回、我々の得た結果から、*IL10-GGCG/IL10-GGCG*を持つ集団は、血漿中IL-10レベルも他のハプロタイプに比べて高く、胃癌発症リスクも高いことから、胃癌高危険群であることが示唆された。

IL-10は1番染色体の長腕、1q32上にあり、その周辺にはMAP kinaseに関連した遺伝子とIL19, IL20とってIL-10ファミリーに属する抗炎症性サイトカインをコードする遺伝子が存在する。抗炎症性サイトカインであるIL-10蛋白はT細胞、特にTh0/Th2細胞、CD4+CD25+ regulatory T細胞により産生されるほか、単球、マクロファージ、ケラチノサイト、肥満細胞などによっても産生される。IL-10はTh1からのほとんどのサイトカインの産生およびTh1細胞の増殖を阻害することが知られている。また、実験的にIL-10で処理されたマクロファージはTFN- α に限らず、ほとんどの炎症性サイトカインの産生が抑制されることが報告されている。IL-10の炎症性サイトカイン産生抑制の制御機構はまだ完全に理解はされていないが、炎症とがん発症の関係が最近明らかになってきたことから、今回の結果のIL-10遺伝子多型が胃癌発症と関係していること、また、その遺伝子多型がIL-10産生の個人差に関係していることから、IL-10の抗炎症作用が胃癌発症に、炎症という観点から重要な役割を果たしている可能性が考えられる。今後、さらに、解析サンプル数を増やして、IL-10遺伝子多型について放射線被曝の胃癌発症リスクに及ぼす影響、IL-10蛋白レベルと遺伝子型解析、および胃癌組織型などを検討する予定である。

これらの研究と並行して、これまで長年蓄積してきた、原爆被爆者の免疫データとIL-10を含めたその他の免疫関連遺伝子と

の関係を調べることにより、発症における炎症・免疫の役割を表現型・遺伝型マーカーの両者に基づき多面的に検討する予定である。

E. 結論

抗炎症性サイトカイン*IL-10*の遺伝子多型について解析した結果、*IL-10*のpromoter領域を含む4つの多型部位がハプロブロック *IL-10ATTA* と *IL-10GGCG* を形成し、*IL-10ATTA/IL-10ATTA* の対象者に比べ、*IL-10GGCG/IL-10GGCG*の血漿中IL-10レベルが高い値を示し、胃癌発症リスクが有意に高かったことから、*IL10-GGCG/IL10-GGCG*は胃癌高危険群である可能性が高いと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi, T., Morishita, Y., Kubo, Y., Kusunoki, Y., Hayashi, I., Kasagi, F., Hakoda, M., Kyoizumi, S., Nakachi, K.: Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. *Am. J. Med.* 118: 83-86, 2005.
2. Nakachi, K. Hayashi, T., Imai, K., Kusunoki, Y.: Perspectives on cancer immuno-epidemiology. *Cancer Sci.* 95: 921-929, 2004.
3. Hayashi, T., Hayashi, I., Shinohara, T., Morishita, Y., Nagamura, H., Kusunoki, Y., Kyoizumi, K., Seyama, T., Nakachi, K.: Radiation-induced apoptosis of stem/progenitor cells in human umbilical cord blood is associated with alterations in reactive oxygen and intracellular pH. *Mutat. Res.* 556: 83-91, 2004.
4. Hayashi, T., Imai, K., Kusunoki, Y., Hayashi, I., Kyoizumi, S., Tahara, E.,

- Nakachi, K.: HLA genotyping is involved inter-individual variations of NK activity. *Immunology 2004* (Skamene, E., ed.), Medimond S.r.l., 21-25, 2004.
5. Suzuki, G., Shimada, Y., Hayashi, T., Akashi, M., Hirama, T., Kusunoki, Y.: An Association between Oxidative Stress and Radiation-Induced Lymphomagenesis. *Radiat. Res.* 161: 642-647, 2004.
 6. Ogawa, T., Hayashi, T., Kyoizumi, S., Kusunoki, Y., Nakachi, K., MacPhee, D.G., Trosko, J.E., Kataoka, K., Yorioka, N.: Anisomycin downregulates gap-junctional intercellular communication via the p38 MAP-kinase pathway. *J. Cell Sci.* 117: 2087-2096, 2004.
 7. Ohara, M., Hayashi, T., Kusunoki, Y., Miyachi, M., Takata, T., Sugai, M.: Caspase-2 and caspase-7 are involved in cytolethal distending toxin-induced apoptosis in Jurkat and MOLT-4 T-cell lines. *Infect. Immun.* 72: 871-879, 2004.
 8. Kyoizumi, S., Ohara, T., Kusunoki, Y., Hayashi, T., Koyama, K., Tsuyama, N. : Expression Characteristics and Stimulatory Functions of CD43 in Human CD4+ Memory T Cells: Analysis Using a Monoclonal Antibody to CD43 That Has a Novel Lineage Specificity. *J. Immunol.* 172: 7246-7253, 2004.
 9. Yamaoka, M., Kusunoki, Y., Kasagi, F., Hayashi, T., Nakachi, K., Kyoizumi, S.: Decreases in percentages of naïve CD4 and CD8 T cells and increases in percentages of memory CD8 T cell subsets in the peripheral blood lymphocyte populations of A-bomb survivors. *Radiat. Res.* 161: 290-298, 2004.
 10. Hayashi, T., Fujiwara, S., Kusunoki Y., Nakashima, E., Suzuki, G., MacPhee, D.G., Kyoizumi, S.: Risks of radiation-related diabetes differ among atomic-bomb survivors with different HLA class II haplotypes. *HLA2004*, IHWG Press 2004.
2. 学会発表
 1. Hayashi T, Nakachi K. Immunological evidence and immunogenetic approach to the late effects of atomic radiation. The US-Japan Cooperative Cancer Reserch Seminar: Large Cohort Studies for Molecular Epidemiology, 4 February 2004-9 February 2004, San Diego, California, USA.
 2. Nakachi K, Hayashi T, Eguchi H, Imai K. A cohort-based phenotype-genotype association analysis of genetic background of natural immunological cancer-defense in the Saitama cohort study. The US-Japan Cooperative Cancer Reserch Seminar: Large Cohort Studies for Molecular Epidemiology, 4 February 2004-9 February 2004, San Diego, California, USA
 3. Hayashi T, Imai K, Kusunoki Y, Hayashi I, Kyoizumi S, Nakachi K. Immunogenetic significance of individually-differing NK activity. The 12th International Congress of Immunology, 18 July 2004-23 July 2004, Montreal, Canada
 4. Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y, Imai K. Molecular epidemiology of immunological host defence against cancer. The 2nd Asian Pacific Organization of Cancer Prevention General Assembly Conference, 1 November 2004-3 November 2004, Seoul, Korea
 5. 林 奉権, 森下ゆかり, 久保美子, 向井真弓, 牧 真由美, 今井一枝, 楠 洋一郎, 笠置文善, 京泉誠之, 中地 敬. 免疫学的加齢に及ぼす原爆放射線被曝の影響と炎症状態の亢進. 第5回日本がん分子疫学研究会学術集会 2004年5月20-21日, 札幌
 6. 久留島あゆ, 林 奉権, 牧 真由美, 森下ゆかり, 今井一枝, 長村浩子, 楠 洋一郎, 江口英孝, 京泉誠之, 中地 敬. NK活性とNKG2D遺伝子多型の関係. 第5回日本がん分子疫学研究会学術集会 2004年5月20-21日, 札幌