

- adhesions. Mol Cell Biol (in press, 2006)
16. Aung PP, Yasui W et al. Differential expression of claudin-2 in normal human tissues and gastrointestinal carcinomas. Virchow Archiv (in press, 2006)
2. 学会発表
 1. Aung PP, Yasui W et al. Screening of cancer specific gene and identification of MIA as a cancer specific gene and prognostic indicator in gastric cancer. The 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Anaheim, California (USA), April 16-20, 2005
 2. Aung PP, Yasui W et al. Identification of MIA as a cancer specific gene and prognostic indicator in gastric cancer. The 6th International Gastric Cancer Congress, Yokohama (Japan), May 4-7, 2005
 3. Sanada Y, Yasui W et al. Down-regulation of claudin-18 and its prognostic impact in gastric cancer. The 15th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar " Current Progress of Cancer Chemotherapy", Hiroshima (Japan), October 30, 2005
 4. Oue N, Yasui W et al. MAGE gene expression is correlated with resistance to taxan in gastric cancer. The 15th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar " Current Progress of Cancer Chemotherapy", Hiroshima (Japan), October 30, 2005
 5. 安井 弥, 他. 分子病理診断: ゲノム・形態・臨床の架け橋: ゲノム医療時代において分子病理診断が果たす役割. 第94回日本病理学会総会, シンポジウム, 2005年4月14-16日, 横浜.
 6. 大上直秀, 安井 弥, 他. 新規転移遺伝子: ヒト悪性腫瘍におけるRegIVの発現プロファイル- RegIVは大腸癌の転移, ステージと関連している-. 第14回日本がん転移学会総会, ワークショップ6, 2005年6月2-3日, 大阪.
 7. Aung PP, 安井 弥, 他. マイクロアレイ・遺伝子診断: MIAは胃癌の新規予後因子である. 第14回日本がん転移学会総会, ワークショップ3, 2005年6月2-3日, 大阪.
 8. 三谷佳嗣, 安井 弥, 他. 薬剤感受性(3): 胃癌におけるRegIVの発現と5FU耐性との関連. 第64回日本癌学会総会, ワークショップW17-3, 2005年9月14-16日, 札幌.
 9. 真田雄市, 安井 弥, 他. 発がん感受性関連遺伝子(SNPs): 胃癌におけるclaudin-18の発現低下およびプロモーター領域における新規SNPの同定. 第64回日本癌学会総会, ワークショップW7-5, 2005年9月14-16日, 札幌.
 10. Aung PP, 安井 弥, 他. 発現プロファイルによるがん診断: SAGEデータに基づく癌(胃癌)特異的遺伝子の網羅的解析. 第64回日本癌学会総会, ワークショップW15-3, 2005年9月14-16日, 札幌.
 11. 大上直秀, 安井 弥, 他. 消化器癌の発生- 病理, 分子生物, 遺伝子の知見を臨床へ: RegIVは胃癌, 大腸癌の新規血清腫瘍マーカーである. 第16回日本消化器癌発生学会, シンポジウム1, 2005年10月13-14日, 鹿児島.
 12. 真田雄市, 安井 弥, 他. 消化器癌の転移形成- 病理, 分子生物, 遺伝子の異常と臨床応用- : Claudin-18は胃癌の新規予後因子である. 第16回日本消化器癌発生学会, シンポジウム2, 2005年10月13-14日, 鹿児島.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
特許出願中 特願2004-363681「癌の新規診断法」
 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

1) 腫瘍抑制遺伝子RUNX3の乳がんにおける不活性化
2) OSNA法を用いたリンパ節微小がん転移の迅速検出

分担研究者 谷山 清己 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・
中国がんセンター 臨床研究部長

胃がんの腫瘍抑制遺伝子RUNX3の乳腺発がんにおける関与を明らかにするために、乳がんにおけるRUNX3の不活性化の有無およびその機構について解析した。抗RUNX3モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的発現解析により、乳がん症例168例中RUNX3の正常な核における染色は、わずか29例(17%)のみにしか認められなかった。一方で、RUNX3の発現消失および細胞質への局在異常は、各々63例(38%)および76例(48%)に認められ、RUNX3は乳がんでは極めて高頻度(86%)に不活性化されていることを明らかにした。発現消失の原因となる機構としてRUNX3の5'領域CpG islandのメチル化状態をmethylation-specific PCR法により解析したところ、メチル化異常が存在すること明らかにした。RUNX3はエピジェネティックな異常によるサイレンシングおよび蛋白質の局在異常により、胃がんだけでなく乳がんでも高頻度に不活性化されていることから、乳腺発がんにも関与している可能性が示唆された。

がん微小転移は、患者予後への関与が示唆されている。術中での迅速な検出方法を確立するために、多数のリンパ節における微小がん転移検出を、HE染色とOSNA法によるCK19mRNA検出の併用にて検討した。その結果、進行大腸がん6例から提出された83個のリンパ節と種々のがんを有する47例から術中迅速診断用に提出された64個のリンパ節に於いて、HE陰性/OSNA陽性リンパ節はそれぞれ3.6%、3.1%であった。また、OSNA法による測定は、一リンパ節当たり30-40分以内に完了した。以上の結果から、OSNA法によるCK19mRNA検出は、HE染色による病理学的検出と併用することにより、がん微小転移検出を向上し、術中迅速診断に応用可能と考えられた。

A. 研究目的

- 1) RUNX3は胃がんの腫瘍抑制遺伝子であり、エピジェネティックな異常によるサイレンシングあるいは蛋白質の局在異常により、高頻度に不活性化されている。乳がんにおけるRUNX3の役割は明らかでなく、本研究では乳がんにおけるRUNX3の不活性化の有無およびその機構について検討した。
- 2) One step nucleic acid amplification (OSNA)法によるCK19mRNA検出値は、通

常のreal-time RT-PCRとほぼ同等であるが、検出下限が存在することを報告している。種々のがん症例から提出されたリンパ節を対象としてOSNA法によるCK19mRNA検出を行い、その臨床応用を検討した。

B. 研究方法

- 1) 浸潤性乳がん168例を対象として、抗RUNX3モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的発現解析を行った。エピジェネ

ティックな不活化機構としてのRUNX3の5'領域 CpG island のメチル化状態を methylation-specific PCR法により解析した。

2) 進行大腸がん6例から提出された全83個のリンパ節並びに種々のがんを有する47症例から術中迅速診断用に提出された64個のリンパ節を対象として、凍結切片を用いたHE染色による病理組織学的がん転移検出を行い、更に同じ材料を用いて、OSNA法による微小がん転移検出を行った。

(倫理面への配慮)

全症例で術前に、研究に対する同意書を得た。

C. 研究結果

1) RUNX3のがん細胞核における染色は168症例中29例(17%)のみに認められた。RUNX3の発現消失および細胞質への局在異常は、各々63例(38%)および76例(48%)に認められ、RUNX3は乳がんで極めて高頻度(86%)に不活化されていた。さらにRUNX3の5'領域CpG islandには発現消失の原因となるメチル化異常が認められた。

2) 進行大腸がん6例から提出された全83個のリンパ節の内、HE陽性がん転移は6個(7.2%)、OSNA陽性がん転移は8個(9.6%)であり、HE陰性/OSNA陽性リンパ節は3個(3.6%)であった。それぞれの大きさ、重量、CK19mRNAコピー数の平均は、HE陽性リンパ節：8.7mm, 205.8mg, 14.2×10^7 コピー、HE陰性OSNA陽性リンパ節：5.7mm, 36.7mg, 1.2×10^7 コピーであった。6例中2例において、HE染色による病理組織学的リンパ節転移程度は、OSNA法によって上方修正(n1→n3, n0→n3)された。一方、術中迅速診断に提出された64個のリンパ節では、HE陽性がん転移が16個(25.0%)、OSNA陽性がん転移が14個(21.9%)であり、HE陰性/OSNA陽性リンパ

節は2個(3.1%)であった。重量、CK19mRNAコピー数の平均は、HE陽性リンパ節：14.2mm, 457.0mg, 60.4×10^7 コピー、HE陰性OSNA陽性リンパ節：6.0mm, 146.5mg, 0.08×10^7 コピーであった。術中迅速標本が作成されて迅速病理組織診断がされた後の材料を用いて行ったOSNA法は、一リンパ節当たり30-40分で終了した。

D. 考察

RUNX3はエピジェネティックな異常によるサイレンシングおよび蛋白質の局在異常により、乳がんでも高頻度に不活化されていると考えられた。

OSNA法は、loop-mediated isothermal amplification of DNA (LAMP法)を用いた新たな定量的mRNA検出法であり、短時間で測定可能である。その測定値は、通常のreal-time RT-PCRとほぼ同等であることを我々は報告しているが、検体を希釈する測定方法に由来する測定値のばらつきや測定を阻害する物質の存在などが臨床応用する場合の障害となることも明らかとなってきた。今回の検討では、同一検体に対して、x5, x40と異なった希釈倍率の適応と、それぞれ2回測定して結果を平均することで、前述の障害を軽減し、臨床応用した。

その結果、OSNA法では、HE染色による病理組織学的がん転移検出法では検出できない微小転移が3-4%見出されることが明らかとなった。また、HE陰性/OSNA陽性がん転移のCK19mRNAコピー数は、HE陽性がん転移のそれより1/10以上少ないという定量的評価も可能となった。定量的CK19mRNA測定による微小がん転移評価が患者予後、リンパ節以外転移等に及ぼす影響については、更なる検討が必要である。

E. 結論

RUNX3が乳腺発がんにも関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究論文

1. 論文発表

1. Miyamoto K, Ushijima T Diagnostic and therapeutic applications of epigenetics. Jpn J Clin Oncol 35: 293-301, 2005
2. Miyamoto K, Fukutomi T et al. Identification of 20 CpG islands aberrantly methylated in human breast cancers. Int J Cancer 116: 407-414, 2005
3. Ushijima T, Miyamoto K et al. Decreased fidelity in replicating CpG methylation patterns in cancer cells. Cancer Res 65: 11-17, 2005
4. Goldberg GS, Miyamoto K et al. Full length and delta lactoferrin display differential cell localization dynamics, but do not act as tumor markers or significantly affect the expression of other genes. Medicinal Chemistry 1: 57-64, 2005
5. 石田克成、谷山清己、他 マイクロウェーブを用いた超迅速細胞転写法 日本臨床細胞学会雑誌 44: 353-359, 2005
6. Junichi Motoshita, Kiyomi Taniyama, Wataru Yasui, et al. DNA methylation profiles of differentiated-type gastric carcinomas with distinct mucin phenotypes. Cancer Sci., 96: 474-479, 2005
7. Junichi Motoshita, Kiyomi Taniyama, Wataru Yasui, et al. Molecular characteristics of differentiated type gastric carcinoma with distinct mucin phenotype: LI-cadherin is associated with intestinal phenotype. Pathol Int. (in press)

2. 学会発表

1. 宮本和明, 他. 乳がんにおける DNA メチル化異常: バイオマーカーの候補として. 第 13 回 日本乳がん学会総会, 2005 年 6 月 10-11 日, 倉敷
2. Miyamoto K et al. Identification of 20 CpG islands aberrantly methylated in human breast cancers. December 16-17, Tokyo, 2005
3. 本下潤一、谷山清己、他. 直接核酸増幅 (OSNA) 法によるリンパ節がん転移迅速検出法について. 第 64 回日本癌学会学術総会記事, P404, 2005

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

研究協力者

宮本和明 (独立行政法人国立病院機構 呉医療センター 臨床研究部 がん分子遺伝学室長)

生活習慣改善支援ツールの開発に関する研究 ーがんリスク評価チャートー

分担研究者 笠置 文善 （財）放射線影響研究所 疫学部副部長
児玉 和紀 （財）放射線影響研究所 主席研究員/疫学部長

生活習慣改善を通してがんの予防方策を探索するという立場から、野菜の日常的摂取や禁煙とがんリスクとの関連の時系列的検討を実施し、長期的持続的な生活習慣の改善ががん抑制要因となっていることが明らかになった。このことは、生活習慣改善への早期の取り組みががん一次予防には肝要であることを示唆している。そこで、本年度は、早期の生活習慣改善行動を促す動機付け支援ツールとして、がんリスク評価チャートの作成を行った。本チャートは、個人の持つ生活習慣とがんリスクとの関連を確率表示したものであり、がんリスクからみた自己の位置が見た目で容易に把握されるとともに、生活習慣変容によるリスクの変化も読み取りことができる。本チャートは、生活習慣改善や予防対策を講ずる現場に応用することができ、広く国民の健康増進に役立つものと期待できる。

A. 研究目的

本分担研究は、放射線影響研究所が長期にわたって追跡調査を行っている原爆被爆者（寿命調査）集団を対象として、がん一次予防の観点から生活習慣に関連する、食道がんおよび胃がんのリスク要因と予防要因の抽出を目的としている。

初年度の研究において、頻回な果物・野菜摂取は予防要因であり、喫煙がリスク要因であることが示唆されたことを受けて、次年度では、果物や野菜摂取による抑制効果、喫煙の促進効果の食道がんや胃がんに対する時間的推移について検討した。その検討の中から、果物や野菜の摂取は、がんリスクに対する即効性の抑制要因ではなく、長期的時間経過を経た上での抑制要因となっていること、また、喫煙は、追跡後いずれの経過年数においても、がんリスクへの促進効果が認められ恒常的ながん促進要因

であること、禁煙は中長期的な経過を経た上での抑制効果をもつ要因であること、が示唆された。

これらの結果は、がん一次予防のためには、早期の生活習慣の改善が重要であることを意味している。そこで、本年度は、生活習慣の変容や予防対策を講ずるという個人への早期の動機付けツールとして供せられる「がんリスク評価チャート」を作成した。本チャートは、個人の持っている生活習慣の状況に応じて、食道がんや胃がんの死亡確率を表示しており、個人そのもののリスクあるいは個人のリスクの位置付けが見た目で容易に把握され、生活習慣の変容を促すマンツーマンの保健指導の現場で有用なツールとして利用できる。

B. 研究方法

放射線影響研究所（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。この寿命調査対象者の喫煙習慣や食習慣など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。

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、1979年をベースラインとして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。食道がんと胃がん死亡をエンドポイント事象とし、性、年齢、果物や野菜摂取、味覚などの食習慣、喫煙などの要因との関連付けをCox比例ハザードモデルを用いて行った。ベースライン時に個人が持っている生活習慣の状況に応じて、食道がんや胃がんの死亡確率を求めるために、まず生存確率を推定した。Cox比例ハザードモデルの下では、要因 x を持っている人の時間 t における生存確率 $S(t;x)$ は、 $S(t;x)=[S_0(t)]^{\exp(\beta x)}$ で与えられる。ここで、 $S_0(t)$ は、基準ハザードに対応する生存率である。更に、集団での要因の平均 \bar{x} を用いて表せれば、 $S(t;x)=[S_0(t)]^{\exp(\beta x)} \exp(\beta(x-\bar{x}))$ となる。右辺の $[S_0(t)]^{\exp(\beta \bar{x})}$ は、対象集団での要因の平均 \bar{x} を持っている人の時間 t における生存率になっている。従って、要因の平均 \bar{x} の生存確率 $[S_0(t)]^{\exp(\beta \bar{x})}$ を求めれば、それを $\exp(\beta(x-\bar{x}))$ 乗した形で、要因 x に対応した生存確率 $S(t;x)$ が推定されることになる。死亡確率は、従って、 $1-S(t;x)$ である。このようにして、要因 x に対応した死亡確率が推定される。回帰係数 β および基準ハザード $\lambda_0(t)$ に対応する生存率 $S_0(t)$ は、統計ソフトSASを用いて推定した。

(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（倫理委員会）にて審査を受け承認されており、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。本分担研究の解析は匿名化非連結データに基づいている。

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。

表1は食道がんおよび胃がん死亡に対する要因の回帰係数と10年目における生存率を示している。食道がんと胃がんでは、果物と野菜、塩味と辛味の違いのように有意性に応じた要因が考慮されている。

表1. 食道がんおよび胃がん死亡に対する要因の回帰係数と集団の平均値に対する10年時点での生存率

		食道がん	胃がん
性	男性/女性	-1.28	-0.723
年齢	歳	0.053	0.075
喫煙	禁煙/非喫煙	0.693	0.447
	喫煙/非喫煙	1.134	0.571
果物摂取	数回/1回	-0.169	
	毎日/1回	-0.515	
野菜摂取	数回/1回		-0.132
	毎日/1回		-0.165
熱もの好み	はい/いいえ	1.140	0.150
塩味の好み	はい/いいえ	0.390	
辛味の好み	はい/いいえ		0.192
10年時点での死亡率*		0.9994	0.9933

*：対象集団における要因の平均値を持つ人の追跡10年時点での生存率

これらの回帰係数と10年時点での生存率を使って、採用された要因のあらゆる組み合わせで、10年以内の死亡率が計算され、その計算された死亡率をレベルに応じて適

当に分割して色づけしリスク評価チャートを作成した。図1は、男性における10年以内の食道がん死亡確率を%表示しており、< 0.5、0.5-0.99、1.0-2.49、2.5-4.99、5.0-9.99、10.0%以上の6区分でパターン化したリスク評価チャートである。

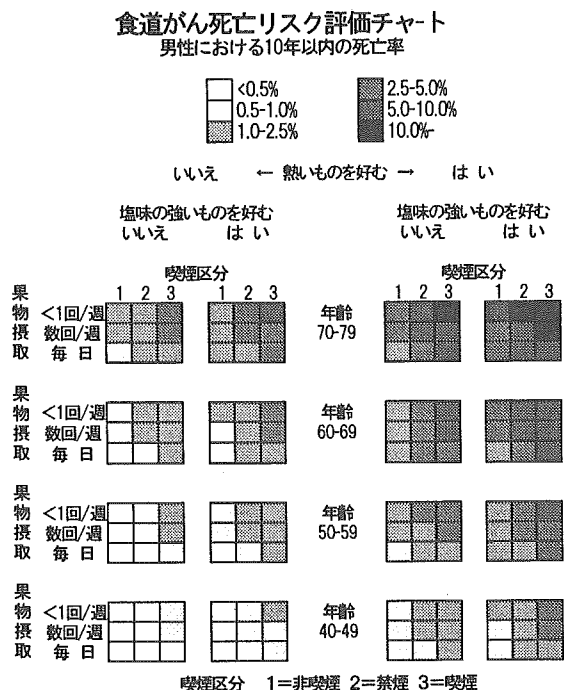


図1. 食道がん死亡リスク評価チャート

個人が持っている要因の各レベルに対応して10年以内の食道がん死亡%が見た目で把握でき個人のリスクを知る上で容易なチャートとなっている。

例えば、ある個人が年齢65歳で喫煙者、塩味の強いものは好まないが熱いもの好む、果物は週に数回程度の摂取であったとすると、10年以内に5-10%の確率で食道がん死亡が起こると推測される。これがこのリスク評価チャートの利用法である。

更に、このリスク評価チャートを用いれば、個人が持っている要因をどれだけ下げればどれだけリスクが減少するのかを推測することができる。例えば、上記の個人が禁煙すれば死亡確率は2.5-5%の半減の減少となり、更に熱いものを控えれば死亡確率は1.0-2.5%へと更に半減、更に毎日の

果物摂取に努めれば0.5-1.0%の領域に低下することがみてとれる。確かに、要因のレベルを下げればそれがそのままリスクの減少に繋がるという根拠があるとはいえないものの、少なくとも生活習慣の改善などの個人への動機付けに利用することができるものと思われる。

男性における胃がん死亡のリスクチャートは図2に示している。

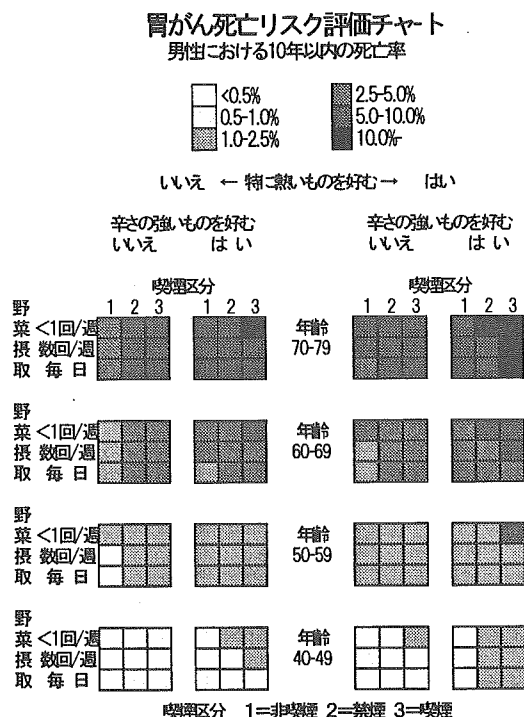


図2. 胃がん死亡リスク評価チャート

D. 考察

長期にわたる追跡調査に基づいて、ある特定の疾患の発症あるいは死亡に関わる因子の有意性を検討するリスク因子解析の研究は種々の集団を対象に行なわれ、例えば、果物や野菜摂取、喫煙などはがんのリスクと負にあるいは正に寄与する有意な因子であるという知見が得られ、本分担研究においても確認された。

しかしながら、危険因子の有意性自体は種々に論じられてはきたが、危険因子のレベルに応じた予後発症あるいは死亡確率そ

のものを定量的に示す作業が残されている。これは、集団における有意性の議論から個人個人の危険因子レベルに対応した個別リスク解析という個人を目的とする観点であり、特に、生活習慣の改善や予防対策を講ずるという個人への動機付けの面で有用性は高いと考えられる。

そこで本論文では、1979年から1990年の19年に及ぶ死亡追跡調査に基づいて、食道がんおよび胃がんの死亡リスク評価チャートを作成した。考慮された要因は、各々の死亡リスクと関連のあった年齢、喫煙、果物や野菜摂取頻度、熱いもの、塩味、辛味の好みの有無であり、これらの要因に応じて、10年以内の死亡確率の%表示が図としてパターン化されている。死亡率をどのように分割してパターン化するかは、このチャートを用いる場面を念頭に入れて作成する必要があると思われる。本論文では、広い年齢層を1つのチャートで表示したが、10歳階級の年齢毎にチャートを作成すれば、もっと細かな死亡確率のパターン表示が可能であり、生活習慣改善に向けて保健指導の場で更にインパクトのあるチャートとなるものと思われる。

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死亡リスク評価チャートを作成した。本チャートは、がんリスクからみた自己のがんリスクの位置関係が見た目で容易に把握される。また、生活習慣の変容によるリスクの変化を明示的に示すことによって、生活習慣改善や予防対策を講ずる上での動機付けツールとして、保健指導などの現場に応用することができる。本チャートは、研究成果の国民への還元の一

つとして、広く国民の健康増進に役立つものと期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

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コホート内症例・対照研究

分担研究者 藤原佐枝子 放射線影響研究所 臨床研究部 部長

胃癌発症における、*H.pylori* 感染およびその他の危険因子と関係を、保存血清を使ったコホート内症例対照研究で検討した。対象は、胃癌 357 例と年齢、性、都市、血清保存状態を一致させ、原爆放射線被ばく線量はカウンターマッチング法で対象者 1071 例を選んだ。解析は、コンディショナル回帰分析を用いた。*H.pylori* 陽性 CagA 陰性、*H.pylori* 陽性 CagA 低抗体価、*H.pylori* 陽性 CagA 高抗体価、ペプシノーゲンによる血清判定の萎縮性胃炎、喫煙は、独立した有意な胃がんのリスク因子であり、胃被ばく線量は、示唆レベルのリスク要因 ($p=0.057$) であった。全胃がんを非噴門がんに絞ると、*H.pylori* 陽性 CagA の相対リスクは少し上がったものの、リスク因子に変わりはない。Diffuse type 非噴門部がんは、放射線被曝、喫煙、血清診断の萎縮性胃炎、*H.pylori* 陽性 CagA (陰性、低力価、高力価) は独立したリスク要因であった。しかし、Intestinal type 非噴門部がんでは、血清診断の萎縮性胃炎、*H.pylori* 陽性 CagA 低力価はリスク要因であったが、放射線、喫煙とは関係がなかった。結論として、*H.pylori* 陽性 CagA 陰性、*H.pylori* 陽性 CagA 低抗体価、*H.pylori* 陽性 CagA 高抗体価、萎縮性胃炎、喫煙、胃被ばく線量は、独立した胃がんのリスク因子であった。Diffuse type 非噴門部がんと Intestinal type 非噴門部がんにおける、各リスク要因の関与は異なった。

A. 研究目的

原爆被爆者約 12 万人からなる寿命調査において、原爆放射線被曝によって、胃がん死亡率、発生率が高まることが報告されている。胃がんの発がんは多段階で起こり、ライフスタイル要因、宿主の遺伝的要因など多因子が関与する。胃癌、特に、非噴門部がんにおいて、*H.pylori* 感染は重要な病因であり、慢性萎縮性胃炎、腸上皮仮性を経て発症することが知られている。

本研究は、寿命調査集団のサブコホートで、2 年に 1 回の健診を行っている成人健康調査を用いてコホート内症例対照研究をおこない、*H.pylori* 感染、慢性萎縮性胃炎、生

活習慣因子および原爆放射線の胃がん発症に及ぼす影響あるいはそれらの危険因子間の相互作用を検討した。

B. 研究方法

放射線影響研究所は、原爆放射線被曝の健康に対する影響を調査するために、1950 年の国勢調査に基づき、広島市、長崎市およびその周辺地域住民から原爆被爆者およびその対照者からなる約 2 万人を抽出し固定集団（成人健康調査）を設定した。その集団について、1958 年から 2 年に 1 回の健診を続け追跡調査を行っている。血清保存は、1969 年から開始した。

今回の調査対象者は、1970年から2001年の間に診断された一次胃がんで、かつ1-5年前に血清を有していた症例357例である。胃がんの診断は、広島のとんぼろ組織登録および長崎のがん登録の情報を利用した。対照者は、症例1に対し3例を、年齢、性、都市、血清保存状態を一致させ、線量については、カウンターマッチング法で選んだ。対照者は1071名選出された。

胃がん診断前の血清を使って、*H.pylori* IgG, Cag A IgG, ペプシノーゲン I, II (PG I, II) を測定した。*H. pylori* IgG 血清診は、AutoAce *H.pylori*G EIA キット (Azwell Mesco, 大阪)、CagA IgG 血清診断は、CagA IgG EIA WELL (Radim, ローマ、イタリア) を使った。このキットの、CagA 抗原は全配列を含むリコンビナント CagA (欧州株) を用いている。*H.pylori* IgG 陽性者を CagA IgG 抗体価により3分割 (陰性群、低値群、高値群) して解析した。

慢性萎縮性胃炎の血清診断は、三木の診断基準の萎縮性胃炎(2+)の診断基準 (PG I が 50mg/L 未満 かつ PG I / PG II 比 3 未満) を使った。

喫煙、飲酒などのライフスタイルに関する情報は、がん診断前の質問票による情報を使った。

解析は、コンディショナル回帰分析を用いた。

(倫理面への配慮)

放射線影響研究所人権擁護委員会の承認を得た (2004年2月26日)。

C. 研究結果

1. 胃癌全体としての解析結果

胃がん全体を対象にした多因子解析では、*H.pylori* 陽性 CagA 陰性、*H.pylori* 陽性 CagA 低抗体価、*H.pylori* 陽性 CagA 高抗体価、萎

縮性胃炎、喫煙は、独立した有意なリスク因子であった。胃被ばく線量 (RR=1.32, p=0.057) は、示唆レベルのリスク要因であった (表1)。

この調査においては、body mass index, アルコール飲酒、その他の食品、教育歴などは胃がんと有意な関係は認められなかった。

2. 非噴門部がんに対する解析結果

噴門がんおよび Intestinal type (乳頭腺癌・管状腺癌) 非噴門部がん、Diffuse type (低分化腺癌・印環細胞癌・硬性癌) 非噴門部がんの性状を表2に示す。噴門がんは、胃がん全体の6%であった。

非噴門がん全体に対するリスク因子を検討した (表3)。*H.pylori* 陽性と CagA の組み合わせの相対リスクがわずかに上昇したが、影響する因子、相対リスクは胃がん全体とほとんど変わらなかった。

3. Intestinal type 非噴門部がん、Diffuse type 非噴門部がんに対する結果

Intestinal type 非噴門部がんでは、萎縮性胃炎および *H. pylori* 陽性 CagA 低値は独立した有意なリスク要因であるが、喫煙、放射線線量、*H.pylori* 陽性 CagA 陰性、*H.pylori* 陽性 CagA 高値は有意ではなかった。Diffuse type 非噴門部がんでは、*H.pylori* 陽性 CagA 陰性、*H.pylori* 陽性 CagA 低値、*H.pylori* 陽性 CagA 高値、萎縮性胃炎、喫煙、胃被ばく線量とも、有意なリスク要因であった (表4)。

D. 考案

H.pylori と胃がんの関係については、メタ・アナリシスから、噴門部がんのオッズ比1.23、非噴門部がんで3.08と報告され¹⁾、今回の調査でも、オッズ比は2-3.8でありほぼ近い比が得られた。

今回の調査では、CagA IgG 抗体価が低値群の方が高値群よりリスクが高かった。

CagA については、CagA 陽性の *H.pylori* 感染に胃癌リスクが高いことが知られているが、力価と胃癌についての報告は著者の知る限り 2 つしか報告^{2,3)}されていない。その 2 つとも、CagA 高力価を示すものより低力価を示すものの方が胃癌リスクが高かった。1 つの調査は、日系アメリカ人を対象にし、もうひとつは、ブラジル人および日系ブラジル人を対象にしている。これらの調査および本調査において、欧州株から得られた CagA 抗体抗体を使っているため、東アジア株に感染している可能性の高い日本人あるいは日系人を対象にした場合、アジア株の中でも発癌毒性の高い株に対する CagA 抗体と、測定に用いた欧州株との交差反応性が低い可能性がある。ただし、ブラジル人においても同じ傾向が認められている点は株の違いだけで説明できないのかもしれない。可能性として CagA に対する宿主免疫応答が低いと、癌リスクが高くなる等が考えられるが、この点については、今後さらに検討する必要がある。

今回の調査では、放射線は Diffuse type 胃癌のリスク要因になったが、Intestinal type 胃癌においては、リスク要因にならなかった。過去にも、低分化型胃癌が原爆被爆者に多いという報告がある。今後、規模の大きな寿命調査の組織・腫瘍登録の情報から確認が必要であろう。

参考文献

- 1) Hung JQ et al: Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 114:116-79,1999.
- 2) Tatemichi M et al.: Ethnic difference in serology of *Helicobacter pylori* CagA between Japanese and non-Japanese Brazilians for non-cardia gastric cancer. *Cancer Sci* 94:64,2003

- 3) Nomura AM et al. : *Helicobacter pylori* CagA seropositivity and gastric carcinoma risk in a Japanese American population. *J Infectious Diseases* 186:1138,2002

E. 結論

胃癌発症における、*H.pylori* 感染およびその他の危険因子と関係を、保存血清を使ったコホート内症例対照研究で検討した。*H.pylori* 陽性 CagA 陰性、*H.pylori* 陽性 CagA 低抗体価、*H.pylori* 陽性 CagA 高抗体価、萎縮性胃炎、喫煙、胃被ばく線量は、独立した有意な胃癌のリスク因子であった。Diffuse type 非噴門部がんと Intestinal type 非噴門部がんにおける各リスク要因の関与は異なることが示された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1. 鈴木元、藤原佐枝子、児玉和紀、伊藤玲子、田原榮一. 放射線発がんにおける胃癌組織型の解析 第 64 回日本癌学会総会, 2005 年 9 月 14 日-16 日, 札幌.
2. 藤原佐枝子、大石和佳、鈴木元、田原榮一 コホート内症例対照研究に基づく肝炎ウイルス感染と肝細胞がんリスク 第 64 回日本癌学会総会, 2005 年 9 月 14 日-16 日, 札幌.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Risk Factors for Gastric Cancer
Gastric cancer=357

Factor	Odds Ratio	95%C.I.	p value
<i>H.pyroli</i> and CagA (v.s. all negative)			
H.pyroli ⁺ CagA ⁻	1.91	1.11, 3.29	0.02
H.pyroli ⁺ CagA ^{lo}	3.97	2.27, 6.94	< 0.001
H.pyroli ⁺ CagA ^{hi}	1.85	1.21, 2.84	0.005
Chronic atrophic gastritis (v.s. non)	2.47	1.85, 3.31	< 0.001
Current Smoker (v.s. non)	1.61	1.14, 2.27	0.007
Stomach Dose (1Gy)	1.32	0.90, 1.65	0.057

Table 2. Non-Cardia vs. Cardia Gastric Cancer

Category	Non-cardia		Cardia
	Intestinal type	Diffuse type	
No. of cases	123	211	22
Hiroshima:Nagasaki	88:35	118:93	13:9
Male: Female	74:49	125:86	12:10
Age at bombing Mean (S.D.)	27 (9.9)	28 (12)	27 (14)
Age at bombing Mean (S.D.)	71 (9.3)	69 (11)	71 (11)

Table 3. Risk Factors for Non-cardial Gastric Cancer Gastric cancer=322

	RR	95%C.I.	p value
<i>H.pyroli</i> and CagA (v.s. all negative)			
H.pyroli ⁺ CagA ⁻	2.22	1.27, 3.90	0.005
H.pyroli ⁺ CagA ^{lo}	3.87	2.16, 6.93	< 0.001
H.pyroli ⁺ CagA ^{hi}	2.01	1.29, 3.15	0.002
Chronic gastritis (v.s. non)	2.42	1.79, 3.25	< 0.001
Current Smoker (v.s. non)	2.25	1.46, 3.48	< 0.001
Stomach Dose (1Gy)/non smoker	2.11	1.18, 3.05	0.002

Table 4. Risk Factors for Intestinal- vs. Diffuse-type Non-Cardiac Gastric Cancer

Factor	Odds Ratio (95%C.I.)	
	Intestinal (n=123)	Diffuse (n=168)
<i>H.pyroli</i> and CagA (v.s. all negative)		
H.pyroli ⁺ CagA ⁻	2.1 (0.92, 4.8)	2.48 (1.00, 3.95)*
H.pyroli ⁺ CagA ^{lo}	3.28 (1.36, 7.72)*	5.75 (2.29, 14.5)*
H.pyroli ⁺ CagA ^{hi}	1.05 (0.52, 2.07)	3.85 (1.83, 8.11*)
Chronic atrophic gastritis (v.s. non)	3.29 (1.95, 5.53)*	2.26 (1.45, 3.33*)
Current Smoker (v.s. non)	1.23 (0.73, 2.09)	4.73 (2.37, 9.44)*
Stomach Dose (1 Gy)/non smoker	-----	4.46 (1.46, 7.49)*

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 大石 和佳 （財）放射線影響研究所 臨床検査科長
藤原 佐枝子 （財）放射線影響研究所 臨床研究部長

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、昨年度に確立した高感度・ハイレンジな定量系を用いたB型肝炎ウイルス（HBV）およびC型肝炎ウイルス（HCV）の定量とHCV RNA定性、HBVとHCVのgenotypeについて解析を終了し、AHSと寿命調査集団(LSS)データベースからの疫学情報、生活習慣情報の取得を行った。肝炎ウイルス、原爆放射線被曝、肝線維化、肥満度（BMI）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多変量解析を行った。HBV単独感染者で30倍(95%CI: 11-77)、HCV単独感染者で67倍(95%CI: 30-152)、HBVとHCVの重複感染者で36倍(95%CI: 5.2-243)、放射線量1Gyでの相対リスクは1.4倍(95%CI:1.0-2.1, P=0.065)であり、HBV感染、HCV感染、放射線は、それぞれ独立したHCC発症のリスク要因であった。また、HBVおよびHCV感染の有無にかかわらず、肝線維化、HCC診断10年前の高いBMIはそれぞれHCC発症に寄与するリスク要因であることが明らかになった。

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。

B. 研究方法

放影研では、広島、長崎の原爆被爆者約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。

AHS集団の中で保存血清が利用可能な肝細胞がん（HCC）症例224人と、これらの症例と、年齢、性、都市、血清保存時期を一致させ、放射線被曝の有無に基づくコホート内層化抽出法を用いて1症例に対し3人の対照者(664人)を選択し、コホート内症例・対照研究を行う。

HCC診断直前と診断前10年前の保存血清

を用いて以下の項目について検討する。

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)、HCV感染（HCVAb, HCV genotype, HCV RNA定量/定性）

次に、AHSと寿命調査(LSS)データベースから以下の情報を取得する。

③ 血小板数、放射線量、飲酒歴、喫煙歴、肥満度（BMI）、糖尿病合併

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法を開発して測定した。

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ため、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、放射線量および各種リスク要因が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）

本研究の実施は、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て承認されており、厚生省の疫学研究のガイドラインに従い行われている。

C. 研究結果

1) 症例と対照におけるHBVおよびHCV感染状態における分布

症例では、HBV単独感染者（HBsAg陽性あるいはHBcAb高力価陽性）が13%、HCV単独感染者（HCV-RNA陽性）が59%、HBVとHCVの重複感染者が2%、HBVおよびHCV感染者

以外が26%であった。一方、対照では、HBV単独感染者が3%、HCV単独感染者が6%、HBVとHCVの重複感染者が0.3%、HBVおよびHCV感染者以外が91%であった。

2) 単変量解析による各種リスク要因におけるHCCの相対リスク

放射線量1Gyでの相対リスクは、1.4倍（95%信頼区間(CI): 0.992-1.81, P=0.055）であった。線維化マーカーにおける相対リスクは、+1log hyaluronic acid (ng/ml)で5.4倍（95%CI: 4.0-7.3）、+1log type IV collagen (ng/ml)で80.9倍（95%CI: 35.8-183）と有意であり、また+1log Ferritin (ng/ml)で1.51倍（95%CI: 1.25-1.82）、血小板数（ $+1 \times 10^4/\mu\text{l}$ ）で0.75倍（95%CI: 0.71-0.80）であった。また、飲酒無しの人に比して、飲酒者では1.08倍（95%CI: 0.71-1.62, P>0.5）であったが、20g/日以上以上の飲酒者では1.33倍（95%CI: 1.10-1.61）と有意であった。非喫煙者に比して、現喫煙者は1.87倍（95%CI: 1.14-3.07）と有意であったが、既喫煙者は1.8倍（95%CI: 0.81-3.99, P=0.15）であった。また、HCC診断直前のBMIとHCCリスクの間に有意な関係はみられなかったが、HCC診断10年前のBMIが21.4-22.9kg/m²に比して26.9kg/m²では、2.22倍（95%CI: 1.13-4.34）と有意に高いリスクであった。また、糖尿病合併者では、2.8倍（95%CI: 1.8-4.4）と有意に高かった。肝線維化マーカー、フェリチン（鉄沈着）、血小板数、飲酒、喫煙、BMI、糖尿病は、HCC発症のリスク要因であった。

3) 放射線と肝炎ウイルスを調整したHCCの相対リスク

HBV単独感染者で30倍（95%CI: 11-77）、HCV単独感染者で67倍（95%CI: 30-152）、HBVとHCVの重複感染者で36倍（95%CI: 5.2-243）であった。放射線量1Gyでの相対リスクは1.4倍（95%CI: 1.0-2.1, P=0.065）であった。HBV感染、HCV感染、放射線は、

それぞれ独立したHCC発症のリスク要因であった。

4) 放射線と肝炎ウイルスと線維化マーカーを調整したHCCの相対リスク

HBV単独感染者で15.9倍(95%CI: 4.7-53.1)、HCV単独感染者で26.2倍(95%CI: 10.3-66.3)、HBVとHCVの重複感染者で11.1倍(95%CI: 1.6-77.6)であった。放射線量1Gyでの相対リスクは1.53倍(95%CI: 0.83-2.23, $P=0.14$)であった。また、+1log hyaluronic acid (ng/ml)で2.55倍(95%CI: 1.70-3.85)、+1log type IV collagen (ng/ml)で3.06倍(95%CI: 1.15-8.14)であり、放射線量、HBVおよびHCV感染を考慮に入れても、肝線維化はHCCの独立したリスク要因であった。

5) 肝炎ウイルスとBMIを調整したHCCの相対リスク (図1)

HBV単独感染者で27.9倍(95%CI: 11.0-70.7)、HCV単独感染者で47.0倍(95%CI: 23.0-96.1)、HBVとHCVの重複感染者で53.0倍(95%CI: 7.39-380)であった。HCC診断10年前のBMIが21.3-22.9 kg/m^2 に比して23-25 kg/m^2 では、2.3倍(95%CI: 1.1-5.0)、25.1 kg/m^2 以上では3.7倍(95%CI: 1.7-8.0)と有意に高いリスクであった。HBVおよびHCV感染にかかわらず、BMIはHCC発症の独立したリスク要因であった。

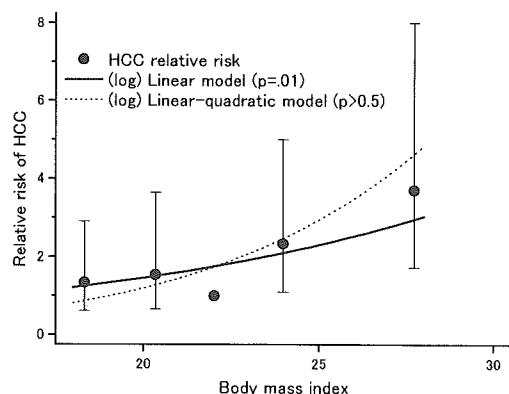


図1 HCC診断10年前のBMIにおけるHCCの相対リスク

D. 考察

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)によれば、日本におけるHCCの約72%はHCV感染関連(HCVAb陽性)であり、約16%はHBV感染関連(HBsAg陽性)である。本研究においても、HBVおよびHCV感染は最も重要なリスク要因であることが示された。単変量解析では、肝線維化マーカー、フェリチン(鉄沈着)、血小板数などの検査項目が、HCC発症に寄与するリスク要因であることが示された。また20g/日以上 of 飲酒、喫煙などの生活習慣、HCC診断10年前のBMI、糖尿病合併がHCC発症に寄与するリスク要因であることが示された。

原爆被爆者においてHCC発生率に対する放射線の影響が、これまで死亡率調査、腫瘍登録、病理学的レビューに基づいた研究によって明らかとなっている。今回の検討においても、放射線、HBV感染、HCV感染は、それぞれ独立したHCC発症のリスク要因であることが示された。今後、HBVおよびHCV感染に伴うHCC発症が放射線によって相加的あるいは相乗的に修飾されているか否かについて検討を行う予定である。

一般的に、HCV感染に伴うHCCでは、肝線維化が進行した肝硬変を基盤に発症するケースが多いが、HBV感染に伴うHCCでは必ずしも肝硬変を基盤に発症するとは限らないとされている。HCV感染に伴うHCCは、肝細胞内で長期にわたって生じる持続炎症の結果、肝線維化が進展し肝硬変となり発症すると考えられている。一方、HBV感染によるHCCは、HCV感染と同様の発症機序の他、HBVが宿主の肝細胞のゲノムに組み込まれて発症する可能性が考えられている。放射線と肝炎ウイルスと線維化マーカーを調整した今回の検討では、HBV感染、HCV感染、肝線維化は、それぞれ独立したHCC発症のリスク

要因であることが示された。このことは、HBV感染ばかりでなくHCV感染においても、必ずしも肝硬変を基盤にHCCが発症するとは限らない可能性を示唆している。一方、HBVおよびHCV感染、放射線の有無にかかわらず、肝線維化がHCC発症に寄与することが明らかになった。すなわち、炎症による肝細胞死と再生の繰り返しによって生じた肝線維化は、遺伝子変異を起こしやすいとされているが、さらにビタミンAの減少、亜鉛の欠乏などを生じ、肝細胞内での酸化ストレスの産生を促進している可能性もあることから、HCC発症に寄与する重要なリスク要因であると考えられる。今後、HCC発症におけるHBVおよびHCV感染と肝線維化の進展との相互関係について放射線、生活習慣を調整して解析する予定である。

最近、C型慢性肝炎の進展を促進する因子として肥満と鉄沈着が注目されている。そして、肥満に伴う合併症に2型糖尿病があるが、これは内臓脂肪が蓄積されることにより脂肪細胞から遊離脂肪酸やTNF- α が分泌されて生じるインスリン抵抗性が関与している。HCVのCore蛋白は酸化ストレスを引き起こすとされているが、さらに肥満による脂肪負荷や過剰の鉄沈着によって肝細胞内の酸化ストレスがさらに高まり肝細胞障害を助長すると考えられている。今回の検討では、HBVおよびHCV感染の有無にかかわらず、HCC診断10年前の高いBMIはHCC発症の独立したリスク要因であることが示された。この結果は、肥満が肝細胞障害を助長し、慢性肝炎からHCCへの進展を促進している可能性を示唆している。今後、HBVおよびHCV感染、HCC診断10年前のBMI、線維化マーカー、フェリチンなどで調整した解析を行うことにより、HCC発症における肝線維化とBMI、鉄沈着などとの相互作用について明らかにする予定である。さらに、HCC発症と肝線維

化の進展におけるウイルス側因子(ウイルス量、genotype)の寄与、生活習慣などのリスク要因との相互作用についても検討を加える予定である。

E. 結論

HBV感染、HCV感染、原爆放射線被曝は、それぞれ独立してHCCの発症リスクを増加させた。また、HBVおよびHCV感染の有無にかかわらず、肝線維化、HCC診断10年前の高いBMIはそれぞれHCC発症に寄与するリスク要因であることが明らかになった。本研究で得られた知見は、慢性肝炎からHCCへの進展の予防に関する重要な情報を与えるものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 書籍

1. 平賀伸彦, 茶山一彰, 大石和佳. 非B型・非C型肝炎. In: Annual Review 消化器 2005, 中外医学社, 東京, pp267-271, 2005.
2. 茶山一彰, 大石和佳, 今村道雄. 慢性肝炎治療薬の選び方と使い方. 南江堂, 東京, pp1-137, 2005.

雑誌

1. Yamaguchi A, Tazuma S, Nishioka T, Ohishi W, Hyogo H, Nomura S, Chayama K. Hepatitis C virus core protein modulates fatty acid metabolism and thereby causes lipid accumulation in the liver. Dig Dis Sci 50: 1361-1371, 2005.
2. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Tatsukawa Y, Suzuki G. Smoking and alcohol habits as risk factors for benign

- digestive diseases in a Japanese population: the radiation effects research foundation adult health study. *Digestion* 71:231-237, 2005.
3. Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, Yoshimura N, Nakatsuka K, Masunari N, Fujita S, Kushida K, Fukunaga M. Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. (Online Pub, *Osteoporosis Int* 2005)
 4. Wong FL, Yamada M, Tominaga T, Fujiwara S, Suzuki G. Effects of radiation on the longitudinal trends of hemoglobin levels in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res* 164:820-7, 2005.
2. 学会発表
 1. 大石和佳、藤原佐枝子、山田美智子、茶山一彰. 凍結および凍結乾燥による保存血清の肝炎ウイルス研究における有用性. 第41回日本肝臓学会総会2005年6月17-18日、大阪
 2. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Hakoda M, Chayama K. A nested case-control study on association between hepatitis B and C virus infections and hepatocellular carcinoma among atomic-bomb survivors. The 13th World Congress of Gastroenterology, Montreal, 10-14 September 2004
 3. 藤原佐枝子、大石和佳、鈴木元、田原栄二. コホート内症例対照研究に基づく肝炎ウイルス感染と肝細胞がんリスク. 第64回日本癌学会総会 2005年9月14-16日、札幌
 4. 大石和佳、藤原佐枝子、茶山一彰. コホート内症例対照研究による肝線維化および肝細胞がんへの進展促進要因の検討. 第9回日本肝臓学会大会2005年10月5-6日、神戸
 5. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Chayama K. A nested case-control study of factors contributing to develop hepatocellular carcinoma. The 4th Japan Society of Hepatology Single Topic Conference, Awaji, 2-3 December 2005
- 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
(申請準備中)
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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胃がん、大腸がん、肝がん、肺がん、乳がん（女）に罹患した者を対象として研究を実施した。昨年度の研究では予後悪化因子として喫煙習慣について検討し、女の胃がん、大腸がんで、（1978年当時の）現在喫煙者は非喫煙者に比べて予後が有意に不良であることを示した。今年度は予後改善因子として飲酒習慣について検討したところ、男の肝がん、女の胃がんおよび乳がんで、習慣飲酒者は非飲酒者に比べて全死因でみた予後が有意に良好であった。また果物および野菜の摂取頻度と予後の関連をみたが、男女のいずれの部位においても果物や野菜を多く摂取していた者ほど予後が良好であるという結果は得られなかった。以上の結果より、がん発症前の生活習慣が予後規定因子となることが示された。

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（長崎では1958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

罹患以前の情報が郵便調査により得られていることが大きな特徴である。昨年度の研究では、胃、大腸、肺、乳房（女）の部位について、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いること、また喫煙習慣別にみると、女の胃がん、大腸がんで、（がん罹患以前の）現在喫煙者が非喫煙者に比べて有意に予後が不良であることを明らかにした。

本年度は、がん罹患者の予後を規定する要因のうち、予後改善因子を明らかにすることを目的として研究を実施した。

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）であった。

がんの罹患は広島市医師会腫瘍統計事業（2005年4月より広島市地域がん登録事業）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月分までを把握した。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、主要な部位として胃、大腸、肝、肺、乳房（女）について、コックスの比例ハザードモデルを用いた解析を行った。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、放影研の倫理審査委員会（人権擁護委員会）にて審査を受け承認されている。また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。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、大腸がんで高く、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。

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解析を行った。分析では調整変数として、診断時年齢、臨床進行度、診断時期を用いた。診断時期は、がんの治療が年々向上していることを考慮したもので、1989年以前と1990年以後の2期に分けた。

表1 がんの部位別にみた罹患患者数および全死因による死亡者数

部位	死亡者数 ／罹患患者数	死亡者数 ／罹患患者数
胃	399/565	310/482
大腸	146/273	191/341
肝	266/290	182/204
肺	251/277	148/178
乳房		110/312

表1に分析対象とした部位のがん罹患患者数および死亡者数（全死因）を示す。男女とも罹患患者数は胃がんが最も多かった。

がん発症前の生活習慣として、飲酒習慣、果物摂取、野菜摂取について予後との関連をみた結果を以下に示す。

1) 飲酒

飲酒習慣を性別にみると、男は習慣飲酒者が53%、機会飲酒者が23%、禁酒者が7%、非飲酒者が15%、不明が3%であり、女は習慣飲酒者が28%、非飲酒者が65%、不明が7%（機会飲酒者と禁酒者の区分はなし）であった。