

で減少した。病理組織診断割合については2005年で、男性85.2%、女性90.3%である。病理組織診断割合の低い部位(2005年)としては、肝40%程度、肺が90%程度、他は95%を超えている。また、NAACCR(北米中央がん登録室協議会)の示す他のがん登録の指標として、「timeliness」が17か月、「duplicate report」が0.001%、「missing data fields」が1%未満となっている(2005年)。

#### (ケ)データの活用、他

データは、がん罹患の年次報告の作成およびがん対策の基礎資料として用いられている。また、がん登録士の資格試験が2004年に開始された。

#### D. 考察

台湾においては、1980年代初めに脳血管疾患による死亡が減少し、がんが死亡原因の第一位になっており、全がんの調整罹患率は1980年代より男女ともに増加し、1990年代後半からはその増加が明らかでなくなっている。これらのことは、日本と台湾に共通してみられる現象である。また、部位別のがん罹患の傾向においても、男性では肺・大腸・肝が、女性では乳房・大腸・肺が上位を占めること、女性の乳がんが1980年代から継続して増加していること、前立腺がんが近年著明に増加していること、過去に主要ながんであった胃・子宮がんの罹患が著明に減少していることなども日台で共通している。逆に日台の相違点としては、台湾においては、男女ともに肝がんが上位3位に入っており罹患に減少傾向が見られていないこと、男性で口腔がんが多い

ことなどがある。また、台湾においては、男性で口腔がんの罹患率が高く、かつ近年もまだ増加傾向にあるにもかかわらず、女性の罹患は少ないこと、女性で甲状腺がんが比較的多いことなどの特徴的な点が見られる。過去、現在そして将来における日台のがんの疫学的共通点と相違点は、がんの罹患リスクおよびがん対策の選択と実施に関しての両国の相違と変化を示すものとして興味深い。

台湾のがん対策法においては、その計画の立案および予算の配分における国の役割を明確にして中央集権的に対策を進めていること、がん対策の実施とがん医療の質の向上における医療機関の責務を明確にしていること、対策の立案と実施にはがん統計データベースとがん医療の質の向上が必要とされており、そのための詳細が規則等で具体的に定められていることが特徴的である。また、同法にもとづいて策定された「がん対策5カ年計画」は総合的な計画であり、がん対策を、たばこ対策、肥満対策、医療の質の改善などの政府の他の事業と効果的に統合しようとする姿勢が見られる。同計画には、検診の有効性の検討等、がん対策の科学的根拠が意識されている点、また現実的な数値目標を設定していること、個々の活動実施の実施年時および対策の実施上の問題まで明記されている点などが、わが国のがん対策基本計画とは対照的である。また、たばこ対策においては、1997年から立法により受動喫煙防から販売促進防止等の対策を推進し、またFCTC批准後はその規定を順守するように法改正がなされている点は、わが国のたばこ対策の推進の際に参考とされるべきである。

台湾においては、身分証番号制度があること、人口動態統計および健康保険等の行政データの電子化が進んでおり、かつ政府がこれらのデータを事業の計画と評価に有効利用しようとする積極的な姿勢を持っている。これらの理想的な社会的インフラの存在により、がん登録は非常に効率よく実施され、かつすぐれた精度指標を示している。また、従来からおこなわれていたがん登録をがん対策法の中で義務化し、そのデータを「がん医療の質的向上に必要なデータ」と位置づけ、他のがん医療サービスの向上もあわせて医療機関が自己評価する対象としたことにより、今後がん登録は医療機関に一層受け入れられやすいものになることが予測される。今後、がん進行度データの収集も拡充し、生存率の検討も強化してゆくことが望まれる。わが国においては、台湾のようにがん登録に理想的な社会インフラの整備が近い将来に実現されることは期待し難いが、法律およびがん医療の質的向上におけるがん登録制度の位置づけについては、今後のわが国のがん対策の改善においても参考になると思われる。

#### E. 結論

台湾と日本は経済・社会状況・人種が類似しており、両国のがん統計とその収集制度、そしてがん対策政策を比較することにより、がん対策の課題における相互の共通点と相違点を把握し、両国の対策の参考とすることが期待できる。今後の、がん対策制度の比較およびがん疫学とがん生存率についての共同調査の実施については、行政院衛生署国民健康局および台湾大学公衆衛生学部の担当教授（中央がん登録室責任者）

と協議しながら進めてゆく予定である。

#### 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

なし

## 2008 Taiwan Cancer Registry codebook

## (Short Form-33 Item)

Number	column	Item	length	column		type
				Start	stop	
1.1	申報醫院 代碼	Reporting Hospital Code	10	1	10	文字
1.2	病歷號碼	Medical Record Number	10	11	20	文字
1.3	姓名	Name	10	21	30	文字
1.4	身份證統 一編號	ID Number	10	31	40	文字
1.5	性別	Sex	1	41	41	文字
1.6	出生日期	Date of Birth	8	42	49	文字
1.7	戶籍地代 碼	Residence Code	4	50	53	文字
2.1	診斷年齡	Age at Diagnosis	3	54	56	文字
2.2	癌症發生 順序號碼	Sequence Number	2	57	58	文字
2.3	個案分類	Class of Case	1	59	59	文字
2.4	首次就診 日期	Date of First Contact	8	60	67	文字
2.5	最初診斷 日期	Date of Initial Diagnosis	8	68	75	文字
2.6	原發部位	Primary Site	4	76	79	文字
2.7	側性	Laterality	1	80	80	文字
2.8	組織類型	Histology	4	81	84	文字
2.9	性態碼	Behavior Code	1	85	85	文字
2.1	分級/分 化	Grade/Differentiation	1	86	86	文字
2.11	癌症確診 方式	Diagnostic Confirmation	1	87	87	文字

2.12	首次顯微鏡檢證實日期	Date of First Microscopic Confirmation	8	88	95	文字
4.1.1	首次手術日期	Date of First Surgical Procedure	8	96	103	文字
4.1.4	申報醫院原發部位手術方式	Surgical Procedure of Primary Site at this Facility	2	104	105	文字
4.2.1.3	放射治療開始日期	Date of RT Started	8	106	113	文字
4.2.1.7	放射治療機構	Institute of RT	1	114	114	文字
4.3.3	申報醫院化學治療	Chemotherapy at This Facility	2	115	116	文字
4.3.4	申報醫院化學治療開始日期	Date of Chemotherapy Started at This Facility	8	117	124	文字
4.3.6	申報醫院荷爾蒙治療	Hormone Therapy at This Facility	2	125	126	文字
4.3.7	申報醫院荷爾蒙治療開始日期	Date of Hormone Therapy Started at This Facility	8	127	134	文字
4.3.9	申報醫院免疫治療	Immunotherapy at This Facility	2	135	136	文字
4.3.10	申報醫院免疫治療開始日期	Date of Immunotherapy Started at This Facility	8	137	144	文字
4.3.11	申報醫院骨髓/幹細胞移植或內	Henatologic Transplant and Endocrine Procedure at This	2	145	146	文字

癌症登記收錄欄位名稱與資料格式表

序號	欄位名稱	英文欄位名稱	長度	欄位		資料型態
				起	訖	
1.1*	申報醫院代碼	Reporting Hospital Code	10	1	10	文字
1.2*	病歷號碼	Medical Record Number	10	11	20	文字
1.3*	姓名	Name	10	21	30	文字
1.4*	身份證統一編號	ID Number	10	31	40	文字
1.5*	性別	Sex	1	41	41	文字
1.6*	出生日期	Date of Birth	8	42	49	文字
1.7*	戶籍地代碼	Residence Code	4	50	53	文字
2.1*	診斷年齡	Age at Diagnosis	3	54	56	文字
2.2*	癌症發生順序號碼	Sequence Number	2	57	58	文字
2.3*	個案分類	Class of Case	1	59	59	文字
2.4*	首次就診日期	Date of First Contact	8	60	67	文字
2.5*	最初診斷日期	Date of Initial Diagnosis	8	68	75	文字
2.6*	原發部位	Primary Site	4	76	79	文字
2.7*	側性	Laterality	1	80	80	文字
2.8*	組織類型	Histology	4	81	84	文字
2.9*	性態碼	Behavior Code	1	85	85	文字
2.10*	分級/分化	Grade/Differentiation	1	86	86	文字
2.11*	癌症確診方式	Diagnostic Confirmation	1	87	87	文字
2.12*	首次顯微鏡檢證實日期	Date of First Microscopic Confirmation	8	88	95	文字
2.13	腫瘤大小	Tumor Size	3	96	98	文字
2.14	區域淋巴結檢查數目	Regional Lymph Nodes Examined	2	99	100	文字
2.15	區域淋巴結侵犯數目	Regional Lymph Nodes Positive	2	101	102	文字
3.1	診斷性及分期性手術處置日期	Date of Surgical Diagnostic and Staging Procedure	8	103	110	文字
3.2	外院診斷性及分期性手術處置	Surgical Diagnostic and Staging Procedure at Other Facility	2	111	112	文字
3.3	申報醫院診斷性及分期性手術處置	Surgical Diagnostic and Staging Procedure at This Facility	2	113	114	文字
3.4	臨床 T	Clinical T	3	115	117	文字
3.5	臨床 N	Clinical N	2	118	119	文字
3.6	臨床 M	Clinical M	2	120	121	文字
3.7	臨床期別組合	Clinical Stage Group	3	122	124	文字
3.8	臨床分期字根/字首	Clinical Stage (Prefix/Suffix) Descriptor	1	125	125	文字

序號	欄位名稱	英文欄位名稱	長度	欄位		資料 型態
				起	訖	
3.9	臨床期別組合判讀者	Staged by Clinical Stage Group	1	126	126	文字
3.10	病理 T	Pathologic T	3	127	129	文字
3.11	病理 N	Pathologic N	2	130	131	文字
3.12	病理 M	Pathologic M	2	132	133	文字
3.13	病理期別組合	Pathologic Stage Group	3	134	136	文字
3.14	病理分期字根/字首	Pathologic Stage (Prefix/Suffix) Descriptor	1	137	137	文字
3.15	病理期別組合判讀者	Staged by Pathologic Stage	1	138	138	文字
3.16	AJCC 癌症分期版本	The Edition of AJCC Cancer Staging	2	139	140	文字
3.17	其他分期系統	Other Staging System	2	141	142	文字
3.18	其他分期系統版本	The Edition of Other Staging System	4	143	146	文字
3.19	其他分期系統期別 (臨床分期)	Clinical Other Staging System	4	147	150	文字
3.20	其他分期系統期別 (臨床分期) 判讀者	Staged by Clinical Other Stage	1	151	151	文字
3.21	其他分期系統期別 (病理分期)	Pathologic Other Staging System	4	152	155	文字
3.22	其他分期系統期別 (病理分期) 判讀者	Staged by Pathologic Other Stage	1	156	156	文字
4.1	首次療程開始日期	Date of First Course of Treatment	8	157	164	文字
4.1.1*	首次手術日期	Date of First Surgical Procedure	8	165	172	文字
4.1.2	原發部位最確切的手術切除日期	Date of Most Definite Surgical Resection of the Primary Site	8	173	180	文字
4.1.3	外院原發部位手術方式	Surgical Procedure of Primary Site at Other Facility	2	181	182	文字
4.1.4*	申報醫院原發部位手術方式	Surgical Procedure of Primary Site at this Facility	2	183	184	文字
4.1.5	原發部位手術邊緣	Surgical Margins of the Primary Site	1	185	185	文字
4.1.6	外院區域淋巴結手術範圍	Scope of Regional Lymph Node Surgery at Other Facility	1	186	186	文字
4.1.7	申報醫院區域淋巴結手術範圍	Scope of Regional Lymph Node Surgery at this Facility	1	187	187	文字
4.1.8	外院其他部位手術方式	Surgical Procedure/Other Site at Other Facility	1	188	188	文字
4.1.9	申報醫院其他部位手術方式	Surgical Procedure/Other Site at this Facility	1	189	189	文字
4.1.10	原發部位未手術原因	Reason for No Surgery of Primary Site	1	190	190	文字
4.2.1.1	放射治療臨床標靶體積摘要	RT Target Summary	2	191	192	數字

序號	欄位名稱	英文欄位名稱	長度	欄位		資料 型態
				起	訖	
4.2.1.2	放射治療儀器	RT Modality	3	193	195	數字
4.2.1.3*	放射治療開始日期	Date of RT Started	8	196	203	文字
4.2.1.4	放射治療結束日期	Date of RT Ended	8	204	211	文字
4.2.1.5	放射治療與手術順序	Sequence of RT and Surgery	2	212	213	數字
4.2.1.6	區域治療與全身性治療順序	Sequence of Locoregional Therapy and Systemic Therapy	2	214	215	數字
4.2.1.7*	放射治療機構	Institute of RT	1	216	216	文字
4.2.1.8	未放射治療原因	Reasons for No RT	1	217	217	文字
4.2.2.1	體外放射治療技術	EBRT Technique	3	218	220	數字
4.2.2.2.1	最高放射劑量臨床標靶體積	Target of CTV_H	2	221	222	數字
4.2.2.2.2	最高放射劑量臨床標靶體積劑量	Dose to CTV_H (cGy)	5	223	227	文字
4.2.2.2.3	最高放射劑量臨床標靶體積治療次數	Number of Fractions to CTV_H	2	228	229	文字
4.2.2.3.1	較低放射劑量臨床標靶體積	Target of CTV_L	2	230	231	數字
4.2.2.3.2	較低放射劑量臨床標靶體積劑量	Dose to CTV_L (cGy)	5	232	236	文字
4.2.2.3.3	較低放射劑量臨床標靶體積治療次數	Number of Fractions to CTV_L	2	237	238	文字
4.2.3.1	其他放射治療儀器	Other RT Modality	2	239	240	數字
4.2.3.2	其他放射治療技術	Other RT Technique	2	241	242	數字
4.2.3.3.1	其他放射治療臨床標靶體積	Target of Other RT	2	243	244	數字
4.2.3.3.2	其他放射治療臨床標靶體積劑量	Dose to Target of Other RT	5	245	249	文字
4.2.3.3.3	其他放射治療臨床標靶體積治療次數	Number of Fractions of Other RT	2	250	251	文字
4.3.1	全身性治療開始日期	Date of Systemic Therapy Started	8	252	259	文字
4.3.2	外院化學治療	Chemotherapy at Other Facility	2	260	261	文字
4.3.3*	申報醫院化學治療	Chemotherapy at This Facility	2	262	263	文字
4.3.4*	申報醫院化學治療開始日期	Date of Chemotherapy Started at This Facility	8	264	271	文字
4.3.5	外院荷爾蒙治療	Hormone Therapy at Other Facility	2	272	273	文字
4.3.6*	申報醫院荷爾蒙治療	Hormone Therapy at This Facility	2	274	275	文字
4.3.7*	申報醫院荷爾蒙治療開始日期	Date of Hormone Therapy Started at This Facility	8	276	283	文字
4.3.8	外院免疫治療	Immunotherapy at Other Facility	2	284	285	文字
4.3.9*	申報醫院免疫治療	Immunotherapy at This Facility	2	286	287	文字

序號	欄位名稱	英文欄位名稱	長度	欄位		資料型態
				起	訖	
4.3.10*	申報醫院免疫治療開始日期	Date of Immunotherapy Started at This Facility	8	288	295	文字
4.3.11*	申報醫院骨髓/幹細胞移植或內分泌治療	Hematologic Transplant and Endocrine Procedure at This Facility	2	296	297	文字
4.3.12*	申報醫院骨髓/幹細胞移植或內分泌治療開始日期	Date of Hematologic Transplant and Endocrine Procedure Started at This Facility	8	298	305	文字
4.4*	申報醫院緩和照護	Palliative Care at This Facility	1	306	306	文字
5.1	首次復發日期	Date of First Recurrence	8	307	314	文字
5.2	首次復發型式	Type of First Recurrence	2	315	316	文字
5.3	最後聯絡或死亡日期	Date of Last Contact or Death	8	317	324	文字
5.4	生存狀態	Vital Status	1	325	325	文字
5.5	癌症狀態	Cancer Status	1	326	326	文字
5.6	死亡原因	Cause of Death	4	327	330	文字
6.1*	摘錄者	Abstracted by	10	331	340	文字

備註：序號\*表示短表收錄欄位



東アジア地域におけるがん統計の標準化とがん一次予防普及のための検証的研究

研究分担者 松尾恵太郎 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長

#### 研究要旨

がん予防を含めたがん対策を検討する上で、がんに関する疫学情報は必須である。近年、中国をはじめとする東アジア諸国のがん疫学情報が蓄積されてきたが、その研究成果は必ずしも同地域のがん一次予防に対して利用可能な形でまとめられているわけではない。本研究では、日本、中国をはじめとする東アジア諸国のがん疫学データを統合し、がん疫学情報としての価値を高め、一次予防に利用可能なエビデンスを作成することをその目的とする。

本研究目的を実施するため、中国を含む東アジア各国の疫学研究者と欧米の研究グループが集まり活動を行っているアジアコホート連合に参加し、肥満、喫煙、飲酒に関するコホートの統合解析研究を提案した。最終的に、アジアコホート連合の枠組みを持って、肥満と全死亡の関連に関する統合解析を行うプロジェクトが立ち上がり、進捗している。

これと平行する形で生活習慣、遺伝的要因に関する国際統合解析研究へも参画し、検証的な検討も実施している。本報告所では、悪性リンパ腫に対する国際コンソーシアムにおける肥満の影響に関する検討を示す。

1. 東アジア諸国におけるがん予防のためのエビデンスを確立するための研究

#### A. 研究目的

がん予防を含めたがん対策を検討する上で、がんに関する疫学情報は必須である。アジア諸国で予防活動に用いられているがん疫学情報はその多くを、欧米に依存する状況であった。しかしながら、欧米で得られた情報が、そのまま東アジア諸国におけるがん予防に有用であるかどうかに関して

は疑問が残る。

近年、日本、中国をはじめとする東アジア諸国のがん疫学情報が蓄積されてきた。しかしながら、その研究成果は必ずしも同地域のがん一次予防に対して利用可能な形でまとめられているわけではない。本研究では、日本、中国をはじめとする東アジア諸国のがん疫学データを統合し、がん疫学情報としての価値を高めることをその目的とする。

## B. 研究方法

アジアコホート連合の年次会議において、東アジア諸国において既に確立されているコホートを対象に、肥満、喫煙、飲酒とがん罹患に関する統合解析を提案した。

提案は以下の通りである。対象とするコホートは、1. 既にかん罹患に関する追跡情報が存在する、2. 既に論文作成を行っている、という条件を満たす。検討する曝露要因は、肥満 (Body-mass-index : BMI)、飲酒状況、喫煙状況とする。これらの要因はアジア諸国のコホート研究においても比較的基本的な項目として収集されている可能性が高く、また予防における一般性が高い事によって選択した。解析形式は、メタ解析あるいは個別データを用いた解析の二つを提案した。

これらの提案を行うに当たって、第3次対がん「生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究 (主任研究者：津金昌一郎)」において実施された、日本人集団を対象に実施されたコホート研究の統合解析研究の実例を示した。実際には、飲酒習慣と大腸がんの関連を評価した研究、BMI とがん罹患リスクの関連を評価した研究を提示した。

### (倫理面への配慮)

統合解析における個人データ収集では、個人識別が可能な情報は収集されていない。また、各参加コホートは、各国での倫理指針に従い、必要な場合には倫理審査委員会の承認を得ている。

## C. 研究の進捗状況

提案に基づき、アジアコホート連合会議

において議論がなされた。最終的に、肥満と全死亡に関する解析を行うことが決定された。

解析は、個別データを用いた統合解析の形で実施されることとなった。対象コホート候補は、文献検索ならびに各国の研究者のネットワークを元に同定され、最終的に計19コホート研究 (計約114万人) が参加を表明した。その後、電子メール、電話会議等により、収集項目の設定など研究の詳細プロトコールが確立され、データの収集・解析が進捗している。

## D. 考察

本研究提案により開始されたアジア諸国で実施されているコホートの統合解析は、日本、中国を含む東アジア諸国を対象として形成された集団としては、過去に例を見ない規模となった。当初の研究は、肥満をエンドポイントとしているが、今後このプラットフォームを用いる形で、アジア人に適応が可能な有用な疫学情報が確立されることが十分に期待できるであろう。

同様のアプローチを生活習慣のみならず遺伝子等の情報に関して取ることも可能である。

## 2. がん予防のためのエビデンスを確立するための研究

### A. 研究目的

がん予防のためには、より一般性の高いエビデンスを確立することが必要である。特にまれながん、あるいは余り検討されていないような要因に関しては、メタ解析あるいは統合解析のようなアプローチでエビデンスを確立することが必要である。本研

究では、既存の疫学研究データの統合解析により、日本、アジア諸国の疫学研究だけでは確立出来ないがん予防に役立つ情報を確立することを目的とする。

#### B. 研究方法

悪性リンパ腫に関しては、リンパ腫国際疫学研究コンソーシアムにおける肥満と悪性リンパ腫に関する統合解析への参加を行った。また、頭頸部がん・肺がんに関しては、国際がん研究機関のグループとの共同により、Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子多型の影響を検討する統合解析を行った。また、国際肺癌疫学コンソーシアムを通じて、DNA 修復遺伝子、細胞周期関連遺伝子に関する統合解析への参加を行った。

#### C. 研究の成果

本報告書では、悪性リンパ腫と肥満に関する検討結果を報告する。本研究では、日本における検討を含む18の症例対照研究を統合して解析した。本検討に含まれる症例は約10,000例、対照は16,000例に達した。現在体重を用いた検討では、肥満と悪性リンパ腫の間には、リスク上昇あるいはリスク低下傾向も認められないことが明らかとなった。

#### D. 考察

悪性リンパ腫の統合解析では、肥満と悪性リンパ腫リスクの間に関連が無いことが示された。このことは、肥満に対する介入を行った場合に、悪性リンパ腫が減少することが無いことを示すと同時に、増加することが無いことを示す結果とも読める。他

のがん種における肥満回避による予防効果が期待される場合、悪性リンパ腫は、介入による利益を妨げるものではないことを示唆するとも言える。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Willett EV, Matsuo K et al. Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Int J Cancer* 2008; 122:2062-2070.
- 2) Boccia S, Matsuo K et al. Meta-analysis of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and risk of head and neck and lung cancer. *Cancer Lett.* 2009;273:55-61.
- 3) Hung RJ, Matsuo K et al. International Lung Cancer Consortium: pooled analysis of sequence variants in DNA repair and cell cycle pathways. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3081-3089.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

日本人で見つかった遺伝子多型の意義の拡張、病理検体を共同で用いた研究の  
プラットフォーム

研究分担者 相村春彦 浜松医科大学 教授

研究要旨 本邦で、認められた遺伝子多型や、遺伝子発現の様相が、東アジアの症例、とくに食生活の共通点が多いと思われる消化管の腫瘍において、同様にみられるかどうかを検討する。さらに病理形態においても virtual slide により形態学的認識や診断が共有できるかどうかの試行をおこなう。

A. 研究目的

日本人と東アジアのがんの原因については共通点も多いと推定されており、共通した基盤にたつたがん予防、治療の戦略を考察することは意義がある。我々は本邦での消化管腫瘍の分子病理および遺伝的感受性の研究より、いくつか日本人に特有の多型を見いだした。それらが、東アジアの消化器癌例でも共通した役割を果たしているかを明らかにするため、とくに安徽省の蘆江県人民医院、南京大学遺伝学教室（江蘇省）南京大学附属金陵病院病理学教室などと共同で、同地の消化管腫瘍例の収集、解析をおこない、分子病理学、分子疫学的知見について比較検討することを目的とする。さらに、病理形態情報が、アジア情報ネットワークの一部になるかを検証するために、virtual slide を scanner を北京の中日友好病院（Pekin Union Hospital）に設置し、現地の病理と画像の転送について試行をすることを目的とする。

B. 研究方法

胃がん、大腸がん患者および、来院中の腫瘍のない患者から同意を得た上で腫瘍組織、非腫瘍部の胃粘膜、末梢血液などを採取し、DNAを抽出する。

（倫理面への配慮）

現地の IRB、また、浜松医科大学 IRB にはかりその倫理的妥当性について検討、承認を得ている。連結不可能匿名化状態で研究をすすめる。

C. 研究結果

MUTYH に本邦ではじめて発見された多型および haplotype が九州地方の大腸癌のリスクになっていたが、欧米でポリポーシスの原因として有名な多型はふくまれず、これは、南京大学での結果と一致しており、本邦と南京の大腸腫瘍の感受性に共通の要素がある可能性があった。

また、南京の胃がん、大腸癌でも、EPH family をはじめとする遺伝子の臨床病態

への関与が明らかになり、共通した分子病理学的病態が存在することが予想された。

これらの腫瘍の形態は、Pekin Union Hospital 病理部との画像の交換によっても同様の組織像であることが多く、アジアの病気の共通性と、今後共通した取り扱い規約などの適用が可能であろうと考えられた。

#### D. 考察

消化管腫瘍のようにその感受性が遺伝的要因ばかりでなく、食事習慣から多くの影響をうける腫瘍は、食生活の共通点の多い複数の集団での分子遺伝学的が必要になると思われた。

#### E. 結論

アジアの消化管腫瘍の実態は本邦と共通しているところが多く、また遺伝子多型の分布が人種（最近の言い方では、ancestry origin）に依存することがあることから、本邦と、東アジアのがんは、環境要因、遺伝要因および両者が共通している点が多い可能性がある。遺伝的疾患には、欧米からの報告にくらべて、極端にアジアでは少ない例（本例の MUTYH など）も知られており、アジア地域としての疾患の要因をさぐる研究体制が必要である。とくに、cancer village といわれるような地域は東アジアに存在し、そのような地域の検体の解析もきわめて有効な手段と思われた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Dong Y, Wang JD, Sugimura H et al.  
Downregulation of EphA1 in  
colorectal carcinomas correlates with

invasion and metastasis. *Mod Pathol*  
22:151-60, 2009.

Tao H, Sugimura H et al. Association  
between genetic polymorphisms of  
the base excision repair gene  
MUTYH and increased colorectal  
cancer risk in a Japanese population.  
*Cancer Sci* 99:355-60, 2008.

Sugimoto M, Sugimura H, et al.  
MDR1 C3435T polymorphism has no  
influence on developing *Helicobacter*  
*pylori* infection-related gastric cancer  
and peptic ulcer in Japanese  
*Life Sci* 7-883: 301-4, 2008

Lee KM, Sugimura H et al. CYP1A1,  
GSTM1, and GSTT1 polymorphisms,  
smoking, and lung cancer risk in a  
pooled analysis among Asian  
populations. *Cancer Epidemiol*  
*Biomarkers Prev* 17: 1120-1126, 2008

Sheng Z, Wang J, Sugimura H et al.  
EphB1 is underexpressed in poorly  
differentiated colorectal cancers.  
*Pathobiology* 75:274-80, 2008

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

##### 1. 特許取得

組織マイクロアレイ作成方法  
特願 2009-028167  
平成 21 年 2 月 10 日

東アジア地域におけるがん情報データベース統合のための基盤研究

研究分担者 三宅 淳 東京大学大学院工学系研究科ハ・イエンツ・ニアルク専攻 教授

研究要旨 癌研究にかかわる超高速遺伝子解析技術の現状、および高速シーケンサーの各国の導入・利用状況を調査した。遺伝子解析と疾病の関係の解明にとって必須である日本および世界のコホート研究の状況の把握を進めるとともに、分子レベルの研究への応用可能性について検討を進めた。

A. 研究目的

分子生物学と細胞生物学の進歩は人を直接研究する環境を整えたが、研究と応用発展のためには、疾病にかかわるゲノム情報の精度の高い大規模な収集・統合システムの確立が求められる。がんゲノム情報は国際的にも重要な要素であり、今後のライフサイエンスの基盤整備に極めて重要である。そこで、遺伝情報の近縁性を持つ東アジアで、今後のゲノム解読の可能性とコホート研究の可能性を検討する。近未来に、日本の高い水準を生かして、その科学性を確立するためのネットワーク作りを、日本の主導で行うための準備に資する。

B. 研究方法

世界保健機関（WHO）の推定によるとアジア地域におけるがん患者数の増加傾向は著しく、その予防対策が急務と言われている。しかし、アジア地域では未だにがん患者の罹患・死亡率のみならず生存率の把握も不十分である。一方、最近のゲノム研究の急速な進歩は、

新しい情報の獲得を可能にしつつある。についての条件を有するコホート研究との連携によって、ゲノム情報の真の価値が抽出される機運にある。そこで、本研究では、コホート研究の状況と、勃興しつつあるゲノム解読技術の状況を、文献調査、研究者へのインタビューなどによって調べ、今後のゲノム研究を基盤としたガン研究の可能性について検討した。

（倫理面への配慮）

1) 本研究は、① 各国におけるがん対策、がん統計といったシステムそのものを研究対象としたもの、② 各国における生存率計測用データの統合解析、③ 既発表の疫学研究の個別的質的評価、④ 既存のコホート研究のメタ解析、⑤ ②～④の成果の高次解析（がん罹患、有病者の将来推計等）が中心である。これらはいずれも研究対象者を識別したり研究対象者に接触することはない。個人識別情報を有しない既存の個別データを多国間で統合解析する場合、必要に応じ、各国における倫理審査委員会の承認を得るものとする。また、成績の公表や政策提言

において、特定の集団に不利益を生じることがないように、留意する。

### C. 研究結果

#### 1. ギガシーケンサーを用いたガン関連研究の世界およびアジアの状況

**シンガポール**：2008年11月、世界トップレベルのシンガポールゲノム研究所（GIS）は、イルミナ社のGenome Analyzer システム4台の追加購入を決定。これでGISは、合計6台の同システムを所有することになる。同システムは、がんや幹細胞における転写ネットワークの解明など、様々なプロジェクトに使用される予定である。（2）**北京ゲノム研究所（BGI）**：BGIは、1999年創立、国際的な大規模プロジェクトに参加（1000人ゲノムプロジェクト、国際がんゲノムコンソーシアム、アジア人のゲノムシーケンシング、国際ジャイアントパンダゲノムプロジェクト）。BGIは、次世代シーケンシング設備の拡充を急速に進めており、Solexa 19台（推定）を所有していると言われるほか、2008年4月には、SOLiDを導入。さらに同年12月には、新たに8台導入し、がん遺伝子の変異分析を含む広範なアプリケーションに用いられる予定。他に、Roche 454 3台、Solexa 17台を所有している。

**韓国**：マクロジェン社は、1997年6月、ソウル国立大学教授（CEO）が設立したベンチャー企業。2001年6月には、韓国人全ゲノム解析プロジェクトを実施。2002年10月、日本国内で、DNAシーケンシング受託事業を開始している。マクロジェン社は10台のABI-3700シーケンサーを有し、その処理能力は一日当たり3.84Mb（～8000反応）。

日本国内でこの能力に匹敵する生産性と価格競争力を持った事業体はほとんど存在しない。マクロジェン社は韓国で本分野のシェアをほぼ独占、また米国、フランス、そして日本からの受注を急速に伸ばしている国際企業である。また、社内にライフサイエンス研究所、バイオインフォマティクス研究センター、LentiVector 研究所を設置し、研究開発も行っている。

**MIT及びハーバード大学**：最先端のゲノム研究所であるMITとハーバード大学のBroad Instituteにおける研究者たちは、人体のがんを特定する遺伝子変異の包括的解析をさらに推進するために、アプライドバイオシステムズ（NYSE:ABI）の超ハイスループット遺伝子解析システムを活用。

Broad Instituteにおける遺伝子解析テクノロジーの既存基盤に、新たに5台のSOLiD<sup>®</sup>システムが追加導入される。合計8台のSOLiDシステムとともにBroad Instituteの研究者たちは、がん及び他の複雑な疾患に関する遺伝子要因の研究を拡充するために、このDNAシーケンシングプラットフォームを駆使する計画。

**ミシガン大学医学部**：Dr. Arul Chinnaiyan氏が率いた研究チームおよびNCI早期発見研究ネットワーク（EDRN）の研究者らは、がん細胞中で異常に融合した、疾患を進める可能性がある遺伝子を探索する「統合型トランスクリプトームシーケンシング」という2つのタイプの「次世代」シーケンシング技術を用いた方法を開発した。この遺伝子配列は血液がんで多くみられ、最近の研究では他のタイプの腫瘍、特に前立腺がんおよび肺がんで重要な可能性があることが示唆されている。しかし現在までに、こ

のような遺伝子をつきとめる効率的な方法がなかった。本研究は、次世代ゲノムシーケンス技術を用いて、がん細胞のRNAに焦点を当てれば、融合遺伝子を発見できることを示している。(3)

## 2. 日本のギガシーケンサー運用の状況と今後の可能性(4, 5, 6, 9, 10)

- ・産業技術総合研究所：沖縄県の平成20年度先端バイオ研究基盤高度化事業「ギガシーケンサーを用いた先端バイオ研究基盤に関する研究開発」を、財団法人 沖縄科学技術振興センター、株式会社 トロピカルテクノセンターと共同推進。ギガシーケンサー3台を使い、沖縄型ゲノム疾患の解明と治療法の開発、がん標的分子の同定と治療法の開発など沖縄地域の特性を生かした研究開発を推進している。
- ・東北大学未来医工学治療開発センター：ギガシーケンサーを使い、不妊症や流産に関係するとされる、遺伝子のメチル化の異常の有無を正確に把握できる診断システムの確立を目指している。2009年春から東北大学病院で実用化を開始する予定。
- ・東京大学大学院新領域創成科学研究科：ダウン症候群に関係が深いとされる第21番染色体の遺伝子をギガシーケンサーを用いて解析し、メチル化と発症との関連性を明らかにする。ゲノム解読などでメチル化を調べる研究はエピジェネティクスと呼ばれ、日本が急速に力をつけつつある。
- ・理化学研究所：ギガシーケンサー4台を整備し、外部研究機関などへの解析受託サービスを2009年度から開始する予定。

解析データは、がんなどの発症メカニズムの解明や iPS 細胞からの様々な組織ができ仕組みの理解、安全性を高める手法の研究などに生かせる。

- ・タカラバイオ株式会社：次世代シーケンサーである Genome Sequencer FLX システム (GS FLX) (ロシュ・ダイアグノスティクス(株))、Applied Biosystems SOLiD システム 2.0 (SOLID) (アプライドバイオシステムズ(株)) および Illumina Genome Analyzer システム (GAI) (イルミナ(株))を用いて、高速 DNA シーケンスサービスを提供。一度に約 400 Mb~6 Gb のシーケンス解析が可能であるため、微生物ゲノムのドラフト解析、変異解析をはじめ、転写産物解析やメタゲノム解析など用途に応じて最適な機種を用いて解析している。

## 3. コホート研究とゲノム研究の連携研究について

疫学研究の発祥の地である英国では、UK Biobank と呼ばれる病歴と生活習慣など(環境情報)の個人情報と DNA 試料を 50 万人分収集し、次世代のゲノム研究基盤を整備する計画が最終段階を迎えている(2)。

UK Biobank では参加者を 45~69 歳の英国民の男女に設定している。この年齢に相当する人口の 4%弱の参加が必要となる。また、この計画から抽出された小集団を対象としたさらに詳細な症例対照研究の成立が期待されている。(7)

ベトナムでは、ゲノム疫学研究で疫学コホートの整備を進めている。平成 18 年度には既に 1000 名余の被験者のエントリーを行い、生活習慣の調査票、採血、身体計測



などを実施するとともに、採取した血液検体の一部を研究用に保管した。開発途上国における生活習慣病予防活動のための国家的コホートのモデルへの整備を目指している(8)。タイ国では、「ランバン病院 HIV カップルコホート研究プロジェクト」として、タイ北部ランバン県における HIV の実態調査プロジェクトが実施されている。

日本のコホートリストを下記に示す(9)。ギガシーケンサー技術との連携によって、がん遺伝子研究の長足の進歩が期待される(4, 6, 9)。

- ・長浜コホート： 10,000 人 (京都大学)
  - 1万人の長期観察による、複合遺伝性疾患のゲノム疫学研究
  - 疾患と遺伝子の関連を評価する理想的フィールド
- ・ホノルルコホート： 8,000 人 (Kuakini Health System)
  - 日系アメリカ人 8千人の 30年間の健康情報と DNA
  - 遺伝的背景は同じだが、生活習慣の異なる集団
- ・肺がんコホート： 8,000 人 (愛知県がんセンター)
  - 病院ベースの疾患コホート
  - 健常者、肺がん患者の健康情報と DNA
- ・九州・沖縄コホート (計画中)
  - 生活習慣は近いが、遺伝的背景の異なる集団
  - 琉球人に多い難病 ATL の遺伝因子検索に適したフィールド

## 6. 文献・調査方法

- (1) 2008 年 11 月シンガポールゲノム研究所プレスリリースによる
- (2) <http://www.biobank.ac.uk/>
- (3) 2009 年 1 月 11 日、電子版 Nature
- (4) 平野 隆、「先端バイオ研究基盤高度化事業、ギガシーケンサーを用いた先端バイオ研究基盤に関する研究開発」報告(2009)
- (5) 「生命科学の最前線と沖縄の可能性」、株式会社トロピカルテクノセンター 塚原正俊、2009 年 2 月、OKINAWA サイエンスシンポジウム 講演資料
- (6) 「次世代シーケンサー&サービス開発に関する調査」、2008 年 8 月、Fuji-Keizai U.S.A., Inc.
- (7) Medical Tribune 2003.01.02 (p74)
- (8) 国立国際医療センター「国際医療協力における包括的な生活習慣病予防活動のあり方に関する研究」(2005-2006)
- (9) 「コホート研究とギガシーケンサー拓く新時代」、京都大学医学研究科 松田文彦、2009 年 2 月、OKINAWA サイエンスシンポジウム 講演資料
- (10) 面談調査  
松田文彦、京都大学医学研究科・教授 関根章博、京都大学医学研究科・教授 田島和雄、愛知県がんセンター研究所、所長  
平野 隆、産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門・主幹研究員 ロバート・トリンドル、スプリングボードリサーチジャパン・所長

## D. 考察

次世代ゲノムシーケンス技術を用いることで、がん関連遺伝子の特定や、その役割について詳細に知ることができ、がんの治療や予防、さらに地域的な対策を立てる上で有用な医学情報が得られると期待されている。今後、世界のコホート研究の進展と深化が想定され、世界レベルでコホートの大規模な計画が検討されるであろう。日本でも、10万人程度のコホート計画が有用と考えられるが、ギガシーケンサーの急速な発展と運用をベースとして、コホートとゲノム解析を統合的に推進し、日本の医学界と産業技術の垣根を越えて、大きな新規分野の形成を目指すことを目指すべきであると考えられる。世界の統一を日本が主導できれば、医学、創薬、産業形成にとって、有用な基盤となると考えられる。基盤と環境の形成によって、新規技術開発のプラットフォームが実現できるのではないかと思量される。

#### E. 結論

ガン研究において、ゲノム情報の重要性がますます高くなると考えられる。コホート研究との連携は、がんゲノムの絞り込みやその機作の理解に重要な情報を与える。人種間の相違とガンの対応について、科学的、有効な対策を立てる上で重要な方法と考えられる。アジア諸国に於いても、ギガシーケンサーの急速な普及によって、比較的安価にゲノム情報が得られる時代に入りつつある。日本が当該領域で先進的な研究を行うためには、可及的速やかに、これら諸学問の統合研究を全国規模で行うこと、また同様にアジア諸国と連携して行うことが必要であろう。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(総説) 三宅 淳, 再生医療の経済的影響, 日本臨床 66, 1004-1012 (2008).

(総説) 三宅 淳, 再生医学の社会・経済的影響, 真興交易医書出版部, 東京 (2008) pp. 214-228.

##### 2. 学会発表

三宅 淳, iPS 細胞など細胞創製の発展と医療・産業展開の可能性. 第17回 JBA バイオベンチャーフォーラム 2008/11/11 プラザエフ、千代田区

三宅 淳, 河原ノリエ, アジアにおける知的なネットワークへのアプローチ 第67回日本癌学会学術総会 International Session 10 「アジアにおける癌治療技術研究の国際連携」 2008/10/29 名古屋国際会議場、名古屋市

三宅 淳, 医療におけるナノテクノロジーの応用. 第4回文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「がん特定」青少年・市民公開講座 2008/10/25 名古屋市大病院、名古屋市

Jun Miyake, NanoTechnology for Creation of Stem Cell, 2008/10/17 School of Medicine, Taiwan National University, Taipei, Taiwan.

Jun Miyake, New Engineering Approaches for Stem Cell Research, 2008/10/15 Korean Society of Orthopedic Surgery Research, Seoul, Korea.

三宅 淳, 「ナノテクノロジーを用いた細胞操作技術」, CNBI セルセラピーシンポジウム「再生医療を目指したナノバイオテクノロジー - 新規幹細胞の創製とマニピュレーション技術 -」(仮題) 2008/8/21 東京大学本郷地区 鉄門講堂、東京都文京区.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

東アジア地域におけるがん情報データベース統合のための基盤研究

研究分担者 増井 徹（独）医薬基盤研究所

研究要旨

東アジア地域のがんは、欧米人或いはアフリカ人と異なった特性を持つと考えられている。比較研究のためには、がん情報と研究資源の流通が必須である。しかし、日本国内でも難しい研究資源の流通がどのように行われるかについて、それぞれの国内、国外との状況は明らかではない。最終的に資源流通を明らかにする目的で、基礎調査を行う。

A. 研究目的

東アジア地域の人々は人種的に近縁であることは、国際 HapMap 研究からも明らかになっている。そのため、病気に対する研究においても、欧米人或いはアフリカ人と異なった特性を持つひとつのグループとして研究を進めることが重要と考えられている。ただ、日本国内でも難しいがん情報と研究資源の共有と流通がどのように行われるかについて、それぞれの国内、国外との状況は明らかではない。

本研究は、がん情報のデータベース化の基礎となる、情報の共有とそれを支えるヒトがん研究試料の流通を支える体制について基礎調査を行う。

本研究は東アジアでの日本の位置・姿勢についての議論も重要な位置を占めることから、河原、三宅班員とともに、アジアがんフォーラムの活動を行っている。この部分に関しては、河原の報告書にまとめる。

B. 研究方法

本年は第一年目として、文献、新聞などの報道、インターネット上で得られる日本を含む東アジアの情報を収集すると同時に、欧米の動きについて検討する。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

日本における動きと同時に、東アジアの動きについていくつかの状況を紹介する。ただし、現時点では現地での複数の方向からの確認が必要である情報である点注意を喚起する。

日本の状況

日本においては、Biobank Japan が第2期となり、30万人の症例研究のフォローが始まった。また、J-MICC（日本多施設共同コホート）や厚生労働省のコホート、また、

新しく長浜コホート研究などが動きだしているという。ただ、多くのコホートがある中で、それらの統合の動きは少なく、コホートのメタデータデータベースは必要と思われる。

日本のがん研究の質が高まる中で、多くの研究が個別に行われている印象が強い。

### 米国の状況

日本が個々別の研究が進行している状況である中で、米国は国立がん研究所が中心となってがん情報及び研究資源の流通を促進することで研究面での国際的優位を取ろうと動きだしている。

この活動は2002年から始まり、基礎調査を2004年まで、2006年にドラフトを公表して、2007年に最終版として、「NCIのヒト生物資源保管施設実務要領」として公開している。本実務要領は、現在増井が「生物資源研究事業の企画及び生物資源の所在情報等に関するデータベースの構築に関する研究」において翻訳を行っている。

これは、ネットワーク型のがん研究資源、がん情報の共有・流通を目指すものであるが、NCIの予算で収集された研究資源について行われるものである。その点で、本研究班が目指す、個別の研究費で作られ、集められたがん情報・がん研究資源の共有と流通という活動とは、異なると考えられるが、注目に値する要領である。

### 韓国における動き

保健福祉家族部は、「韓国人体資源総合管理事業」が始まったことを2008年4月に公表している。

保健福祉家族部（長官：金ソニイ）と疾病管理本部（本部長：李ソング）がKorea Biobank Project（韓国人体資源総合管理事業）を設置したという。

この事業は、「医療機関毎にばらばらに収集・管理してきた人体資源を体系的に管理・研究または利用を活性化することを目的とし、疾病に対する新たなパラダイムのアプローチとしてのオーダーメイド医療及び革新的な新薬開発などを支援するものである」というのだ。この動きは、先に述べた米国の動きと酷似している。発表趣旨も、NCIの実務要領に近い点が注目される。

この事業では「今後5年間に標準化された人体資源の十分な量(50万名)、確保した資源(12万件)の遺伝情報分析をおこない、研究者が人体資源を積極的に利用できるような連携体系を構築、資源及び情報の活用を積極的に推進する」としている。

もう一つの動きとして、「疾病管理本部に「韓国人体資源中央バンク」を設置、地域拠点バンクや協力バンクとの連携システムを構築する」という。「高品質資源確保のための標準管理指針及び人体資源の情報ネットワーク構築などを通して、地域拠点バンクと協力バンクとの資源や情報を共有する」ことが目的である。このために、6つの大学に拠点を設置する。

これらの動きは、国内だけの整備にとどまらず、海外との共同研究を促進する意味があるという。

「Korea Biobank Projectにともない、今後5年間にかけ健康な人のコホート資源30万名、疾患群別資源20万名など、人体