

201019002A・B

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

日中両国を含む東アジア諸国における
がん対策の質向上と標準化を目指した調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書
平成20～22年度 総合研究報告書

研究代表者 田中 英夫

平成23(2011)年3月

目次

I. 総括研究報告		
日中両国を含む東アジア諸国におけるがん対策の 質向上と標準化を目指した調査研究 研究代表者 田中英夫	_____	1
II. 分担研究報告書		
1. 東アジア諸国における地域ベースのがん生存率共同調査の推進 田中英夫	_____	11
2. 東アジアにおけるがん統計の標準化とがん対策への応用 味木和喜子	_____	22
3. 東アジア地域におけるがん一次予防普及のための検証的研究 井上真奈美	_____	28
4. 日韓台湾における癌の罹患・死亡の傾向と それに関するリスク要因と対策に関する研究 田中政宏	_____	33
5. 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 梶村春彦	_____	45
6. 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 三宅 淳	_____	49
7. アジアでのヒト由来研究資源の共有について 増井 徹	_____	55
8. 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 グローバルヘルスアジェンダセッティングによる次世代のがん研究の動向 河原ノリエ	_____	58
III. 総合研究報告書		
日中両国を含む東アジア諸国におけるがん対策の 質向上と標準化を目指した調査研究 研究代表者 田中英夫	_____	67
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	_____	83
V. 研究成果の刊行物・別刷	_____	89

I. 總括研究報告

日中両国を含む東アジア諸国におけるがん対策の
質向上と標準化を目指した調査研究

研究代表者 田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

研究要旨

日本から宮城など5地域、韓国（全土）、台湾（全土）、中国から2地域、フィリピン首都圏の、計10地域について2000年～02年診断の胃、大腸、肝、肺、乳房（女）、子宮頸部、食道（一部地域）、膀胱（一部地域）のがんの5年相対生存率を共通の条件、方法で算出し、相互比較し、東アジア諸国の地域ベースのがん生存率の差異の特徴を明らかにした。また、WHO癌死亡データベースを用いて日本、韓国、香港、シンガポールの胃癌死亡率をAge-Period-Cohortモデルにより分析し、日本は他の3ヶ国と比べて1970年代以後の治療等の改善による死亡率の低下傾向がより顕著であることを示した。また、東アジア7ヶ国計110万人のコホートの統合解析を行うプロジェクトを支援、参画し、Body Mass Indexの総死亡に及ぼす影響を詳細に分析し、U-shape型のリスクパターンを検証・確立した。

味木和喜子 (独)国立がん研究センター・がん対策情報センターがん情報・統計部 室長

井上真奈美 (独)国立がん研究センターがん予防・検診研究センター・予防研究部 室長

田中 政宏 大阪府立成人病センター・がん予防情報センター・企画調査課 課長

相村 春彦 浜松医科大学 教授

三宅 淳 大阪大学大学院・基礎工学研究科・機能創成専攻 教授

増井 徹 (独)医薬基盤研究所・難病・疾患資源研究部・政策・倫理

研究室 部長

河原ノリエ 東京大学先端科学技術研究センター・「総合癌研究国際戦略推進」寄付研究部門 特任研究員

松尾恵太郎 愛知県がんセンター研究所(研究協力者) 疫学・予防部 室長

A. 研究目的

中国をはじめとする東アジア諸国では、平均余命の延長等によりがん罹患数が増大し、各国においてその対策が重要な課題となっている。本研究班の目的は、①各国が科学的ながん対策を立案・評価できるよう、地域がん登録をはじめとしたがん統計基盤の整備し、これを活用すること、そのために共同研究の対象地域を拡大する形で東ア

ジアに多いがんの部位の5年相対生存率を算出し、相互比較すること、②WHOのがん死亡データベースを用いて東アジア諸国の死亡率の変化を分析し、がん一次予防、二次予防などのがん対策の効果を比較検討すること、③遺伝的特性が比較的類似すると考えられるアジア人におけるがんの一次予防に資する知験を検証的に得ること、そのために今年度は、アジア地域に特有ながんリスク特性を示す要因の一つである肥満度(BMI)について、コホート研究を対象として行ったメタ解析の結果をまとめること、④欧米人集団で認められた肺がんリスクに関連する遺伝子多型が、アジア人にも認められるか検証すること、⑤東アジア地域において、DNAをはじめとする生体試料や、病理組織標本からの情報を含めたがん情報データベース構築のためのネットワーク作りを、日本の主導で行うため、東アジア各国の実情を調べることである。

B. 研究方法と研究結果

1. 地域ベースのがん生存率共同調査

(田中英、味木、田中政)

地域ベースのがん生存率集計値は、がん検診プログラムやがん医療の均てん化の評価に有用となる。今年度は、精度の高い地域がん登録のデータを有する東アジア地域の中から、がん医療の水準が比較的高い日本(宮城、山形、新潟、福井、長野の5県)、韓国(全土)、台湾(全土)と、がん医療の水準が欧米諸国と開きのある中国(QidongとCixianの2地域)およびフィリピンの首都圏(ManilaとRizal)について、2000年~2002年診断がん患者の5年相対生存率(5-RSR)を集計し、胃、大腸、肺、肝、乳房(女)、子宮頸部、食道(一部地域)、膀胱(一部地域)の成績について、相互比較する国際協同研究を企画した。データ精度の評価は、書類審査により、高い登録精度(死亡票のみの者の割合が20%以下)かつ低い消息不明率(5%以下)とした。

日本の5-RSRが他国に比べて明らかに高い部位は、胃(日本71~62%、他地域53-19%)と肺(男:日本28~20%、他国13~7%、女:日本47~34%、他国21~8%)であった。大腸(日本79~59%、他地域64~12%)は概ね日本の生存率が他国に比べて高かったが、韓国のそれは、男64%、女61%と、日本のそれに近い成績であった。また、肝の5-RSRは、日本29~21%であるのに対し、他地域22~2%と日本が高かったが、台湾のそれは男20%、女22%と日本のそれに近い成績であった。乳がんの5-RSRは、日本、韓国、台湾がいずれも80%台で高く、フィリピンと中国のそれ(72~37%)に比べて有意に高かった。これに対し、子宮頸がんの5-RSRは、韓国(81%)、台湾(76%)が高く、日本は78~70%にとどまった。Manila&Rizal(52%)、中国のCixian(27%)、Qidong(22%)は、いずれも日韓台のそれに比べ、極めて低い5-RSRを示した。

(倫理面への配慮)

日本からの生存率データは個人識別情報の付与されていないデータセットを国立がんセンターがん対策情報センターが集計した結果に基づく。日本以外の国からのデータは各施設が共通プロトコールに基き集計した結果を事務局に集約したものである。

2. Age-Period-Cohortモデルによる

東アジア諸国におけるがん死亡変化
の特徴(田中政、田中英)

APCモデルは、健康事象の発生を年齢、時代、コホートの3つの成分からなるポワソン回帰モデルで推計・分析する手法である。本研究におけるAPC分析手法は、estimable function approachを用いた。同手法においては、APCの3つの効果のそれぞれについて、Linear(L)部分とNonlinear(NL)部分を分離し、両者を合計したfull effectとともに、それぞれの効果を評価する。WHOの癌死亡databaseにおけ

る、日本、韓国、シンガポール、香港、英国 (England & Wales に限定) そして米国の 6 地域のデータを用いた。このうち、胃癌と子宮頸癌について結果を示す。

胃癌については、6 地域ともにいずれも P 効果、C 効果の経時的な減少がみられた。日本、香港、シンガポールを比較すると、日本における P 効果において 1970 年から 80 年代に男女とも減少のピークがあり、この点で観察期間中に P 効果にあまり変化のない香港、シンガポールとは対照的であった。日本におけるこの減少傾向は、一因としては胃癌検診の普及および治療の改善の効果と理解できる。また、日本では 1940 年代以後生まれで C 効果の減少傾向が強まっており、これは 1940 年代生まれ以後の世代におけるヘリコバクターピロリ菌保有率の低下と一致することから、日本では英米と異なり、今後も罹患率の減少による死亡率の減少は当分の間続くものと予想された。

子宮頸癌の死亡率はいずれの国でも単調に減少していたが、P 効果、C 効果の分析結果には違いが見られた。C 効果については、日本と香港で 1900 年代前後にピークがみられ、その後減少し 1940 年代以降増加する傾向があり、これに対してシンガポールでは 1940 年代以降減少が見られた。C 効果については、戦後日本、香港、シンガポールで著しく進んだ少子化の影響があると考えられるものの、その影響が 3 地域で異なることは疑問である。P 効果については、英国では 1990 年から明らかな P 効果の減少が見られており、これは、1990 年代に導入された対策型子宮癌検診の導入と普及の影響と考えられた。それに比べると日本において癌検診の導入された 1980 年代以降の P 効果の減少はわずかであり、検診受診率を高める対策の必要性が伺えた。頸癌の対策型検診は、韓国では 1999 年から導入され、すべての受診形態をふくめた検診受診率は 2005 年で約 4 割に達すると報告されており、またシンガポール・香港において

も頸癌検診は 2004 年に導入されている。これらの地域において今後のデータに検診導入の影響がどのように現れるかが興味深い。

3. アジア地域における肥満度と総死亡率との関連 (井上、松尾)

肥満度と死亡との関連について結果を公表しているコホート集団を文献検索により確認し、また、ACC メンバーから得られる国別のコホート集団情報により、本研究への参加候補集団を抽出した。条件に合致した参加各集団から、肥満度 (身長、体重) 及び全死亡死因の他、年齢、性、生年、民族 (国、国家経済主体) 等の基本項目、因果に影響を考えられると考えられる喫煙歴、飲酒量、既往歴 (がん、心疾患、糖尿病、高血圧、脳卒中) 等の項目を収集し、カテゴリーを統一して収集した。Outcome はがん死亡の他、総死亡、その他の主要死因死亡とした。

コホートのリクルートの結果、日本 8、中国 4、台湾 2、韓国 1、インド 2、シンガポール 1、バングラデシュ 1 の合計 19 コホート集団 (合計 110 万人、12 万人の死亡、平均追跡期間 9.2 年) が統合解析の対象となった。解析対象者全体での平均 BMI は 23.5 であった。

日本、中国、韓国を含む東アジア人集団では、BMI22.6-27.5 の範囲で総死亡リスクが最小であった。また、BMI35 以上では総死亡リスクは 1.5 倍、BMI15 未満では総死亡リスクは 2.8 倍と、BMI の大きい群と小さい群の両方における U-shape 型のリスク増加がみられた。がん死亡、循環器疾患死亡、その他の死亡についても同様の傾向が観察された。一方、インド・バングラデシュ人集団では、BMI22.6-25.0 と比較して BMI20 未満の群で、総死亡リスクおよびその他の死亡リスクの上昇傾向が見られたものの、BMI の大きい群での総死亡リスクおよび主要死因死亡リスクの増加はみられなかった。以上の結果より、アジア人集団に

においては、低体重が死亡リスクの増加と関連しており、また、BMI が大きいことによるリスク増加は東アジア人集団ではみられるが、インド・バングラデシュ人集団ではみられないことが明らかとなった。

(倫理面への配慮)

系統的レビュー及びメタ・アナリシスでは、既に公表された研究結果のみを用いている。

個別データの統合に関しては、個人同定可能な項目は一切収集しない。また本研究への参加については各国における倫理指針に従い、必要があれば、倫理審査委員会での承認を得ることを条件としている。

4. 東アジアにおける生体試料を用いたがん研究を推進するための基盤的研究 (梶村、三宅、増井、河原)

次世代ギガシーケンサーを用いた革新的ゲノム解析技術の構築状況を、文献調査、研究者へのインタビューなどによって調べた (三宅)。日本では沖縄県うるま市の沖縄科学技術振興センターに 2008 年に SOLiD1 が 3 台導入され、稼動が開始された。また、ギガシークエンサーを応用するプロジェクトとして、「骨髄由来細胞による肝硬変治療 Treatment of Schirosis by Bone Marrow Cells」が「先端医療産業化基盤構築事業、Okinawa Regenerative Medicine Project 2010」として進められていた。

一方、東アジアの人体由来研究資源の共有の動きに関しては、増井が実態調査を行った。2009 年 9 月に日中韓の 3 国が主導権を持つ Asia Network of Research Centers (ANRRC) の第 1 回大会がソウルで開かれた。2010 年 10 月につくば市で開かれた第 2 回大会での発表などと合わせ、中国の上海大学・がんセンター、上海交通大学ではがん組織バンクを有し、がんの個別化医療を目指していること、また、北京ゲノムセンターは 2011 年中に 5000 人の職員数と

Hisq2000 を 100 台以上入れる計画を有していることなどがわかった。

東アジアに多い胃がんについて、中国江蘇省の南京大学およびその付属金陵病院、安徽省の蘆江病院および浜松医大の胃がんについて、その病理学的特徴を比較検討した (梶村)。蘆江郡の胃がんについて TP53 の変異解析を続行中で、いくつかの従来の data base に含まれない変異が観察された。また、浜松と蘆江における胃組織の adductome 解析により、多数の修飾核酸が同定され、それらは浜松の組織のみにみられたもの、蘆江の組織のみにみられたもの、両方の組織にみられたものがあった。また、脂質過酸化由来などごく最近になってはじめて同定されたものを含んでいた。

国際間のグローバルヘルスアジェンダのこれまでの主要課題は感染症・母子保健であった。これを特に東アジアにおいて急増しているがんに振り向けることを目指し、その効果的な戦略を打ち立てるための方策を検討した (河原)。中国黒龍江省の農村部で行ったアンケート調査等から、農村部のがん検診受診率は低く、発見時には進行して致命的である上、平均的な所得からすればがん医療は高額であるため、がん=死病というイメージが定着している。以上からがん対策を診断や治療の向上という文脈でアジェンダに取り上げるのは適切ではなく、感染症対策 (HBV、HPV など) や喫煙対策などの予防面を中心に、他の慢性疾患のコントロールとも合わせて取り上げることが有効であると思われた。また、東アジアにおいてがんをグローバルヘルスアジェンダの主要課題に振り向けるためには、同地域におけるがんの罹患、死亡、予後に関する定量的な実態をモニターする仕組みが必要である。その意味で本研究班がその主題としている同地域におけるがん統計情報の整備と活用が極めて重要であると思われた。

C. 考察

東アジア諸国（日本、中国、韓国、台湾、フィリピン）による胃、大腸、肝、肺、乳房（女）、子宮頸、食道（一部地域）、膀胱がん（一部地域）の地域ベースの5年相対生存率は、各国で相当の差があり、ほとんど全ての部位で日本の生存率は最も高いが、子宮頸がんの生存率は韓国が最も高いことが分かった。これらの結果は、その差異の原因の調査を今後進めて行くことで、低位にある国の生存率を改善する糸口を見出す可能性があることを示している。他方、国民1人あたりの所得が低くがん医療の供給体制に制約がある国においては、生存率向上のための医療資源の充足に対策の重点を置くよりも、発症予防等に力点を置くべきことを共同研究は示唆している。今後、参加国を増やすとともに、年齢分布の違いを調整するための標準人口を設定するなど、比較可能性の向上に努める必要がある。

日本を含む東アジア諸国に米国、英国などの先進国を加え、それらの国のがん死亡統計を用いた Age-Period-Cohort モデルによる各国の死亡率の変化の特徴を分析することは、各国の各部位のがんの一次予防、二次予防（早期発見）およびがん医療の普及度や効果を評価するための指標として活用し得るものと考えられた。特に今回注目した胃がんでは、食生活などの改善や検診治療の向上によるピリオド効果と、ピロリ菌感染率の低下による死亡率低下のコホート効果を明確に分離して検出できた。今後更にこの分析法の有用性を上げるには、各国研究者との連携により、がんのリスク要因の曝露情報、がん検診の実施状況、がん治療水準に関するより詳細な各国の情報を入手し、これらの情報と合わせて考察する必要がある。

東アジア人のコホートデータを使って統合解析し、BMI と死亡リスクとの関係、特にリスクが上がる閾値について、初めて明確に設定することができた。このコホート連合を活用することにより、今後東アジア

人に特化したがんの様々なリスク要因の曝露閾値を設定したり、国毎に人口寄与危険割合を設定することができる。

D. 結論

東アジア諸国における地域ベースのがん生存率を共通の条件、方法で算出し、相互比較を可能にするネットワークを構築し、日本から宮城など5地域、中国（2地域）、韓国（全土）、台湾（全土）、フィリピン（Manila と Rizal を合算）について、2000-02年診断の胃、大腸、肝、肺、乳房（女）、子宮頸部、食道（一部地域）、膀胱（一部地域）の8部位の5年相対生存率を算出した。また、WHO のがん死亡データベースを用いて日本、韓国、シンガポール、香港、米国、英国での傾向を Age-Period-Cohort モデルを用いて分析した。また、東アジアの既存コホートの統合解析プロジェクト（18コホート計110万人）に参画し、BMI と総死亡リスクとの関連を明らかにした。さらに、東アジアにおいて生体試料を用いたがんの国際協同研究を推進するために、韓国・中国のバイオバンクの現状と課題を把握するなどの調査活動を行った。

E. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Koestler DC, Ombao H, Fulton J, Shibata A, Fujita M, Sugiyama H, Soda M, Sobue T, Mor V. Non-filter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: Analysis of 30-year data from population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2011; 128(8):1918-28.

Tanaka H, Tsukuma H, Oshima A. Long-Term Prospective Study of 6104

- Survivors of Arsenic Poisoning During Infancy Due to Contaminated Milk Powder in 1955. *J Epidemiol* 2010; 20(6):439-445.
- Sobue T, Inoue M, Tanaka H, and 46 Members. Cancer Registry and Epidemiological Study Working Group report. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40(Suppl 1):i76-i81.
- Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Body Mass Index and Mortality in Over 1 Million Asian Persons. *N Engl J Med*. 2011; 364(8):719-29.
- Baba S, Ioka A, Ajiki W, et al. Incidence and survival trends for childhood cancer in Osaka, Japan, 1973-2001. *Cancer Sci*: 101(3) 787-792, 2010
- Matsuda T, Marugame T, Ajiki W, et al. Do the Japanese feel more suspicious about cancer registration than the British? *Cancer Epidemiol*: 34(2) 122-30, 2010
- Matsuda T, Marugame T, Ajiki W, et al. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2004: Based on Data from 14 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol*: 40(12) 1192-200, 2010
- Matsuda T, Ajiki W, et al. Population-based Survival of Cancer Patients Diagnosed Between 1993 and 1999 in Japan: A Chronological and International Comparative Study. *Jpn J Clin Oncol*: 41(1) 40-51, 2011
- Matsuda T, Marugame T, Ajiki W, et al. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2005: Based on Data from 12 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol*: 41(1) 139-47, 2011
- Kim J, Kang M, Lee JS, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Fermented and non-fermented soy food consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Sci*. 2011 Jan;102(1):231-44.
- Wang, J., Dong, Y., Wang, X., Ma, H., Sheng, Z., Li, G., Lu, G., Sugimura, H., and Zhou, X., Expression of EphA1 in gastric carcinomas is associated with metastasis and survival. *Oncol Rep*, 2010. 24(6): 1577-84.
- Tsuboi, M., Mori, H., Bunai, T., Kageyama, S., Suzuki, M., Okudela, K., Takamochi, K., Ogawa, H., Niwa, H., Shinmura, K., and Sugimura, H., Secreted form of EphA7 in lung cancer. *Int J Oncol*, 2010. 36(3): 635-40.
- Toyoshima, M., Chida, K., Kono, M., Kaida, Y., Nakamura, Y., Suda, T., and Sugimura, H., IgG4-related lung disease in a worker occupationally exposed to asbestos. *Intern Med*, 2010. 49(12): 1175-8.
- Tao, H., Shinmura, K., Yamada, H., Maekawa, M., Osawa, S., Takayanagi, Y., Okamoto, K., Terai, T., Mori, H., Nakamura, T., and Sugimura, H., Identification of 5 novel germline APC mutations and characterization of clinical phenotypes in Japanese patients with classical and attenuated familial adenomatous polyposis. *BMC Res Notes*, 2010. 3(1): 305.
- Sugimura, H., Wang, J.D., Mori, H., Tsuboi, M., Nagura, K., Igarashi, H., Tao, H., Nakamura, R., Natsume, H., Kahyo, T., Shinmura, K., Konno, H., Hamaya, Y., Kanaoka, S., Kataoka, H., and Zhou, X.J., EPH-EPHRIN in human gastrointestinal cancers.

World J Gastrointest Oncol, 2010. 2(12): 421-8.

Sugimura, H., Mori, H., Nagura, K., Kiyose, S., Hong, T., Isozaki, M., Igarashi, H., Shinmura, K., Hasegawa, A., Kitayama, Y., and Tanioka, F., Fluorescence in situ hybridization analysis with a tissue microarray: 'FISH and chips' analysis of pathology archives. *Pathol Int*, 2010. 60(8): 543-50.

Sugimoto, M., Nishino, M., Kodaira, C., Yamade, M., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., and Furuta, T., Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole. *J Clin Pharmacol*, 2010. 50(3): 320-30.

Shinmura, K., Tao, H., Nagura, K., Goto, M., Matsuura, S., Mochizuki, T., Suzuki, K., Tanahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., and Sugimura, H., Suppression of hydroxyurea-induced centrosome amplification by NORE1A and down-regulation of NORE1A mRNA expression in non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*, 2010.

Shinmura, K., Kageyama, S., Igarashi, H., Kamo, T., Mochizuki, T., Suzuki, K., Takahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., and Sugimura, H., EML4-ALK fusion transcripts in immunohistochemically ALK-positive non-small cell lung carcinomas. *Experimental and therapeutic medicine*, 2010. 1: 271-275.

Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Tanioka, F., Kamo, T., Shinmura, K., Nozawa, A., and Sugimura, H., Association between neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms and the smoking behavior of elderly Japanese. *Psychiatr Genet*, 2010. 20(3): 135-6.

Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Mori, H., Tanioka, F., Yamada, H., Kamo, T., Tao, H., Shinmura, K., Nozawa, A., and Sugimura, H., Association between neuropeptide Y receptor 2 polymorphism and the smoking behavior of elderly Japanese. *J Hum*

Genet, 2010. 55(11): 755-60.

Saeki, N., Saito, A., Choi, I.J., Matsuo, K., Ohnami, S., Totsuka, H., Chiku, S., Kuchiba, A., Lee, Y.S., Yoon, K.A., Kook, M.C., Park, S.R., Kim, Y.W., Tanaka, H., Tajima, K., Hirose, H., Tanioka, F., Matsuno, Y., Sugimura, H., Kato, S., Nakamura, T., Nishina, T., Yasui, W., Aoyagi, K., Sasaki, H., Yanagihara, K., Katai, H., Shimoda, T., Yoshida, T., Nakamura, Y., Hirohashi, S., and Sakamoto, H., A functional SNP in MUC1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer Short title: MUC1 is a gastric cancer susceptibility gene. *Gastroenterology*, 2010.

Nishino, M., Sugimoto, M., Kodaira, C., Yamade, M., Uotani, T., Shirai, N., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., and Furuta, T., Preventive Effects of Lansoprazole and Famotidine on Gastric Mucosal Injury Induced by Low-Dose Aspirin in Helicobacter pylori-Negative Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2010.

Morita, Y., Ikegami, K., Goto-Inoue, N., Hayasaka, T., Zaima, N., Tanaka, H., Uehara, T., Setoguchi, T., Sakaguchi, T., Igarashi, H., Sugimura, H., Setou, M., and Konno, H., Imaging mass spectrometry of gastric carcinoma in formalin-fixed paraffin-embedded tissue microarray. *Cancer Sci*, 2010. 101(1): 267-273.

Goto, M., Shinmura, K., Tao, H., Tsugane, S., and Sugimura, H., Three novel NEIL1 promoter polymorphisms in gastric cancer patients. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2010. 2(2): 117-120.

Goto, M., Shinmura, K., Nakabeppu, Y., Tao, H., Yamada, H., Tsuneyoshi, T., and Sugimura, H., Adenine DNA glycosylase activity of 14 Human MutY homolog (MUTYH) variant proteins found in patients with colorectal polyposis and cancer. *Hum Mutat*, 2010.

Chou, P.H., Kageyama, S., Matsuda, S., Kanemoto, K., Sasada, Y., Oka, M., Shinmura, K., Mori, H., Kawai, K., Kasai, H., Sugimura, H., and Matsuda, T., Detection of lipid peroxidation-induced DNA adducts caused by 4-oxo-2(E)-nonenal and 4-oxo-2(E)-hexenal in human autopsy tissues. *Chem Res Toxicol*, 2010. 23(9): 1442-8.

Kihara T, Yoshida N, Kitagawa T, Nakamura C, Nakamura N, Miyake J.,

Development of a novel method to detect intrinsic mRNA in a living cell by using a molecular beacon-immobilized nanoneedle.

Biosens Bioelectron. 2010 Jul 30. [Epub ahead of print]

Kagiwada H, Nakamura C, Kihara T, Kamiishi H, Kawano K, Nakamura N, Miyake J.,

The mechanical properties of a cell, as determined by its actin cytoskeleton, are important for nanoneedle insertion into a living cell. *Cytoskeleton* 67(8), 496-503 (2010).

Yasuhito Tokumoto, Shinichiro Ogawa, Teruyuki Nagamune, Jun Miyake,

Comparison of efficiency of terminal differentiation of oligodendrocytes from induced pluripotent stem cells versus embryonic stem cells in vitro, *J Biosci Bioeng.* 109(6), 622-628 (2010).

The International Cancer Genome Consortium: Masui, T. as a member of International Data Access Committee. International network of cancer genome projects. *Nature.* 2010;464(15):993-998

Current Asia Pacific Anticancer Therapy and Research Initiative and Strategies: Editors: Hao, X., Hill, D. and Kakizoe, Norie Kawahara, Tohru Masui, Jae Kyung Roh, Kazuo Tajima, Ibrahim A. Wahid; *Jpn J Clin Oncol*; 2010; 40.

Norie Kawahara, Tohru Masui, Jae Kyung Roh, Xishan Hao, David Hill and Hideyuki Akaza. What Should

We Do to Raise Awareness on the Issue of Cancer in the Global Health Agenda. *Current Asia Pacific Anticancer Therapy and Research Initiative and Strategies.* *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40(Supplement): i82-i85

増井徹、ファーマコゲノミクス検査を活用する創薬と国際化に向けて、*臨床検査.* 2010; 54(10): 1131-1137

増井徹、ヒトを生物として研究する場としてのバイオバンク、*日本生命倫理学会ニューズレター.* 2010; 46: 1.

増井徹、バイオバンクの現状と将来 — 人を研究対象とするための社会基盤 — 「遺伝子診断学 (第2版)」*日本臨床.* 2010; 68: 106-111

増井徹 ヘルシンキ宣言の改訂にみる 「ヒトを対象とした科学研究」*年報医事法学* 2010 ; 25 : 20-29.

増井徹、バイオバンク、生命倫理、編集: 玉井真理子、大谷いづみ、有斐閣、2011, 95

Masui, T. Researchers' Integrity of Researchers: acquiring reactivity is losing responsibility. in *Research Integrity*, eds. Tony Mayer and Nick Steneck, 2010 in press.

増井徹 ヒトを対象とする研究の倫理: ヘルシンキ宣言の改訂の意味するもの「生命科学・医学と法・生命倫理—生命倫理基本法に向けて—」編集: 位田隆一/ドナルド・チャルマーズ, 2011, 印刷中

Kawahara N. Perspectives on Strategies for Establishing Cancer on the Global Health Agenda: Discussion on the possibilities and significance of creating infrastructure for cancer prevention information using school health classes. *Asian Pac J Cancer Prev.* 10(6): 1101-6, 2010

Editors: Hao X, Kawahara N, Masui T, et al. *Current Asia Pacific Anticancer Therapy and Research Initiative and Strategies.* *Jpn J Clin Oncol.* 40(suppl 1): i1, 2010

Kawahara N, Masui T, Roh JK, et al. What should we do to raise awareness on the issue of cancer in

the global health agenda? *Jpn J Clin Oncol.* 40(suppl 1): i82-5, 2010

2. 学会発表

Ajiki, W., Matsuda, T., Marugame, T. and Sobue, T. What should we do next? Results from a series of three surveys of population-based cancer registries conducted in 2004, 2006 and 2009 (pt. 1). in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.

Marugame, T., Matsuda, T., Ajiki, W. and Sobue, T. What should we do next? Results from a series of three surveys of population-based cancer registries conducted in 2004, 2006 and 2009 (pt. 2). in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.

Zhang, M., Matsuda, T., Ajiki, W., Sobue, T., Chen, W. and Zhang, S. Liver cancer and lung cancer trends in Japan and China. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.

Nishino, Y., Matsuda, T., Shibata, A., Fujita, M., Ioka, A., Marugame, T., Ajiki, W. and Sobue, T. Confidentiality for population-based cancer registries in Japan. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.

Matsuda, T., Marugame, T., Ajiki, W. and Sobue, T. Sex differences in bladder cancer in Japan. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.

Katanoda, K., Saika, K., Ajiki, W. and Sobue, T. Effect of changes in included prefectures on the annual trends in cancer incidence in Japan. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.

Ito, H., Matsuo, K., Ajiki, W., Sobue, T., Tanaka, H. and Group, T.J.C.S. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer based on data in the monitoring of cancer incidence in

Japan project. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.

味木和喜子, 丸亀知美, 松田智大, 祖父江友孝. 日本の地域がん登録の現状: 第3次対がん「がんの実態把握に関する研究」班第3期事前調査結果より(第1報). 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.

丸亀知美, 松田智大, 味木和喜子 and 祖父江友孝. 日本の地域がん登録の現状: 第3次対がん「がんの実態把握に関する研究」班第3期事前調査結果より(第2報). 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.

伊藤秀美, 松尾恵太郎, 味木和喜子, 祖父江友孝, 田中英夫. 地域がん登録データを用いた男性乳がんの罹患の動向—女性乳がんと比較して—: Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ)2004. 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.

西野善一, 松田智大, 柴田亜希子, 藤田学, 井岡亜希子, 丸亀知美, 味木和喜子, 祖父江友孝. 日本の地域がん登録室における安全管理措置の現状. 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.

松田智大, 丸亀知美, 味木和喜子, 祖父江友孝. 日本における膀胱がんの性差. 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.

Ioka, A., Ito, Y., Katanoda, K., Ajiki, W. and Tsukuma, H. がん罹患と死亡の推移に基づいたがん対策の評価: わが国におけるがん対策は成功しているか?. 第69回日本癌学会学術総会: 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2010 9月. Osaka, Japan.

三宅 淳、パスウェイ解析を目指した細胞内遺伝子発現計測技術 CBI 学会研究講演会「RNA 創薬への道」 2010年4月12日(月) 東京大学山上会館、東京

Jun Miyake, Global Strategies for Genome and Cell-Based Informatics -High Performance DNA Sequencing and Expression Analysis Open a New Area-, 2010 world cancer congress, 2010/08/19-22, ShenZhen, China.

Jun Miyake, Kazumi Hakamada, Takanori Kihara, Human Cells Stressed by Materials: Measurements and Interpretations, 8th Membrane Stress Biotechnology Symposium, 2011/09/22-23 Osaka University, Osaka

三宅 淳、細胞の安全性評価に関する諸技術、バイオエンジニアリング研究会講演会、2011/11/16, JBA、東京

Masui T. : Why do we need global collaboration in cancer research? Establishing cross border transfer of research materials and information. The 6th Asia Cancer Forum, The 2010 World Cancer Congress, Shenzhen, China. 2010.8.21.

Masui T. : What's mine is my own? Jing Forum-Asia Cancer Forum Joint Workshop, Tokyo, 2010.10.4.

Masui T. : On the Research Use of Human Materials and Information in Japan, The 2nd Meeting of Asia Network of Research Resource Centers, Tsukuba Riken, 2010.10.28-29.

増井徹:人を対象とした研究の基盤としてのゲノム情報等と社会. 遺伝疾患に関する出生前診断研究会 沖縄. 2010年11月20日

増井徹:ヒトのことはヒトで研究する時代の中で一代替法の時代を迎えて. 第23回日本動物実験代替法学会 市民講演会. 2010年12月5日

増井徹:ヒト由来試料と情報の研究・開発での流通の問題について. 日本知的財産学会 ライフサイエンス分科会. 2011年2月5日

河原 ノリエ, 井上 真奈美, 増井 徹, 赤座 英之, グローバルヘルスアジェンダとしての癌政策研究の課題と展望. 第69回日本癌学会学術総会, 2010/9/24, 大阪国際会議場, 大阪

Norie Kawahara, Shinjiro Nozaki, Hideyuki Akaza: Cancer on the global health agenda from the view of human security. 第25回日本国際保健医療学会学術大会, 2010/9/11, 日本赤十字九州国際看護大学, 宗像

Norie Kawahara, 2010/4/18 Survey Research on Cancer Education in Primary Schools of Two Cities in China by Asia Cancer Forum AACR 2010

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

II. 分 担 研 究 報 告

東アジア諸国における地域ベースのがん生存率共同調査の推進

研究分担者

田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

田中政宏 大阪府立成人病センターがん予防情報センター 企画調査課 課長

味木和喜子 国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報・統計部 室長

研究要旨

今年度は、精度の高い地域がん登録のデータを有する東アジア地域の中から、がん医療の水準が比較的高い日本（宮城、山形、新潟、福井、長野の5県）、韓国（全土）、台湾（全土）と、がん医療の水準が欧米諸国と開きのある中国（Qidong と Cixian の2地域）およびフィリピンの首都圏（Manila と Rizal）について、2000年～2002年診断がん患者の5年相対生存率（5-RSR）を集計し、胃、大腸、肺、肝、乳房（女）、子宮頸部、食道（一部地域）、膀胱（一部地域）の成績について、相互比較する国際協同研究を企画した。データ精度の評価は、書類審査により、高い登録精度（死亡票のみの者の割合が20%以下）かつ低い消息不明率（5%以下）とした。日本の5-RSRが他国に比べて明らかに高い部位は、胃（日本71～62%、他地域53-19%）と肺（男：日本28～20%、他国13～7%、女：日本47～34%、他国21～8%）であった。大腸（日本79～59%、他地域64～12%）、は概ね日本の生存率が他国に比べて高かったが、韓国のそれは、男64%、女61%と、日本のそれに近い成績であった。また、肝の5-RSRは、日本29～21%であるのに対し、他地域22～2%と日本が高かったが、台湾のそれは男20%、女22%と日本のそれに近い成績であった。乳がんの5-RSRは、日本、韓国、台湾がいずれも80%台で高く、フィリピンと中国のそれ（72～37%）に比べて有意に高かった。これに対し、子宮頸がんの5-RSRは、韓国（81%）、台湾（76%）が高く、日本は78～70%にとどまった。Manila&Rizal（52%）、中国のCixian（27%）、Qidong（22%）は、いずれも日韓台のそれに比べ、極めて低い5-RSRを示した。

A. 研究目的

地域ベースのがん生存率集計値は、がん検診プログラムやがん医療の均てん化の評価に有用であり、また、がん有病者数の推計に用いることができる。そして集計値を各国間や各地域間で比較することでその特徴を明確にし、各種のがん対

策に生かすことができる。1990年代に入りEU諸国を中心に、また、2000年以後EU諸国と北米を中心にこのような地域ベースのがん生存率共同集計のプロジェクトが立ち上がり、研究成果が出ており、また、研究成果をがん医療の改善につなげる動きも出ている（例：英国のがん患

者 reference system)。これに対し、がん患者人口が最も多く、また、がん医療の水準が比較的高い日本、韓国、台湾を含む東アジア諸国では、このような共同研究プロジェクトは、欧米主導のプロジェクトに一部地域が参加することを除き、これまで行われていなかった。

そこで、今年度は参加登録地域（中国本土）および対象部位を増やし、診断年を進めて5年相対生存率を共同で算出した。

B. 研究方法

日・中・韓・台・フィリピン・インドネシアの地域がん登録関連の研究者が東京に集まり（平成22年2月）、共同研究企画のための会議を開いた。東アジア諸国比較的多いか、もしくは近年増加傾向にある胃・大腸・肝・肺・乳房（女）・子宮頸部の6部位のがんを対象とした。これに加え、東アジアで特に多い食道がんと膀胱がんについても、算出可能な地域はデータを出すこととした。診断年は昨年度の共同研究に連続する形で、2000年～02年を用いることにした。また、共同研究に参画するハードルを下げするため、昨年度と同様、対象者の個人単位の情報事務局（日本）に集めることはせず、事務局が作成する集計プロトコールに従って各参加施設が集計し、その結果を持ち寄ることとした。

共同研究の参加及び集計の単位は地域がん登録の施設単位とし、参加条件は①当該診断年の Death certificate only cases (DCO) が概ね 20%以下、②予後調査における診断から5年後の消息判明率が概ね 95%以上、③相対生存率算出に必要な各国（各地域）の生命表が用意で

きること、とした。研究参加施設に対して提出を要求した reporting form を資料1に示す。

相対生存率の集計は各施設とも EdererII 法で行われた。

（倫理面への配慮）

日本からの生存率データは個人識別情報の付与されていないデータセットを国立がんセンターがん対策情報センターが集計した結果に基く。日本以外の国からのデータは各施設が共通プロトコールに基き集計した結果を事務局に集約したものである。

C. 研究結果

Reporting form を審査した結果、日本から5地域（宮城、山形、新潟、福井、長崎）、韓国（全土）、台湾（全土）、フィリピンから2地域（Manila と Rizal を合算）が条件を満たした。日本の5-RSR が他国に比べて明らかに高い部位は、胃（日本 71～62%、他地域 53-19%）と肺（男：日本 28～20%、他国 13～7%、女：日本 47～34%、他国 21～8%）であった。大腸（日本 79～59%、他地域 64～12%）、は概ね日本の生存率が他国に比べて高かったが、韓国のそれは、男 64%、女 61%と、日本のそれに近い成績であった。また、肝の5-RSR は、日本 29～21%であるのに対し、他地域 22～2%と日本が高かったが、台湾のそれは男 20%、女 22%と日本のそれに近い成績であった。乳がんの5-RSR は、日本、韓国、台湾がいずれも 80%台で高く、フィリピンと中国のそれ（72～37%）に比べて有意に高かった。これに対し、子宮頸がんの5-RSR は、韓国（81%）、台湾（76%）が高く、日本は 78～70%にとどまった。Manila &

Rizal (52%)、中国の Cixian (27%)、Qidong (22%) は、いずれも日韓台のそれに比べ、極めて低い 5-RSR を示した。中でも、特に日本から見てその差異が特徴的だった胃(男)、肺(男)、乳房(女)、および子宮頸部の 5-RSR について、生存率の高かった順に棒グラフで示す(図)。

D. 考察

日本が他国に比べて明らかに生存率が高かった部位は胃がんと肺がんであった。日本で胃がんの生存率が高かった理由として、胃がん検診の普及度の違いが考えられる。日本国内においても、宮城、新潟といった胃がん検診受診率の高い地域において生存率がより高かったことから、このことが支持される。肺がんについては、肺がん検診を含む胸部 X 線撮影を受ける機会の違い、女性に多く比較的予後の良い非能動喫煙者の肺腺癌の割合の違いなどが考えられる。

肝がんの生存率も概ね日本が高かったが、台湾のそれは日本のそれに近づく高さであった。台湾は他の東アジア諸国と同様、B 型肝炎ウイルスに起因する肝細胞癌が原発性肝癌の大半を占めていることから、B 型肝炎細胞癌の早期診断や治療について、他の東アジア諸国が学ぶべき点があると思われる。

次に、乳がんの 5-RSR は、日本、韓国、台湾ともに 80%あり、世界水準に達していることがわかった。一方、中国の Cixian では 37%に止まっており、その低い原因について調査をする必要のあることがわかった。

子宮頸がんで生存率が最も高かったのは韓国の 81%であり、次いで山形 78%、台湾 76%、福井 74%、新潟 73%、長崎

70%、宮城 69%と続き、フィリピン首都圏は 52%、中国はさらに低く Cixian は 27%、Qidong 22%と大きな開きが見られた。子宮頸がんの生存率は Pap スメア test による頸がん検診の普及により劇的に向上する余地がある。このため、中国など、子宮頸癌の生存率が低かった国(地域)においては、この国際間比較の結果を自国(地域)の頸がん対策に反映させるべく、努力することが望まれる。韓国と長崎、宮城との間で約 10%の開きが見られた原因については、今後検討する必要がある。

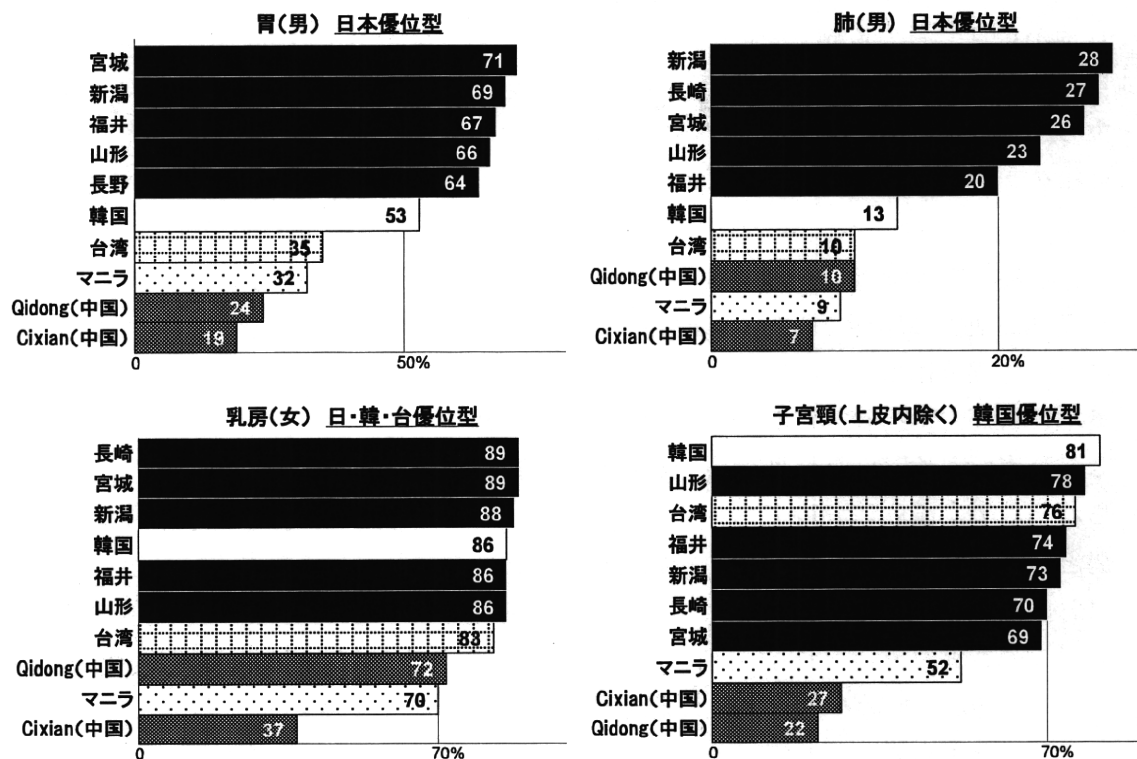
本研究は東アジア諸国における地域ベースのがん生存率協同調査としては 2 回目の試みであり、feasibility を重視し、既存のデータセットの再集計結果の提出で研究参加ができるよう配慮したため、comparability に質的改善の余地を残している。すなわち死亡情報に基く遡り調査実施例の取り扱いの違い、大腸がんにおける粘膜内癌の取り扱いについて統一基準を設けなかった。また、日本からの参加施設では、予後調査に住民票照会を実施した施設としなかった施設があった。今後はこれらの点についての標準化を図りながら、参加国・施設を増やし、共同研究を推進する必要がある。

E. 結論

東アジア諸国間で地域ベースでのがん 5 年相対生存率を共同で集計し、相互比較する人的研究基盤を構築し、胃、大腸、肝、肺、乳房(女)、子宮頸部の 6 部位(一部は食道、膀胱を追加)について 5 カ国 10 地域からの成績を報告した。生存率は 6 部位ともに各地域間で相当の開きがあり、その原因について考察および調査を

進めることで、各地域のがん医療を向上 させる糸口が見出せるものと考ええる。

図. 5年相対生存率(2000年~2002年診断)



F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Koestler DC, Ombao H, Fulton J, Shibata A, Fujita M, Sugiyama H, Soda M, Sobue T, Mor V. Non-filter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: Analysis of 30-year data from population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2011; 128(8):1918-28.
- Tanaka H, Tsukuma H, Oshima A.

Long-Term Prospective Study of 6104 Survivors of Arsenic Poisoning During Infancy Due to Contaminated Milk Powder in 1955. *J Epidemiol* 2010; 20(6):439-445.

- Sobue T, Inoue M, Tanaka H, and 46 Members. Cancer Registry and Epidemiological Study Working Group report. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40(Suppl 1):i76-i81.
- Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2010; 17(10):742-748.
- Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J,

Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, NishinoY, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Body Mass Index and Mortality in Over 1 Million Asian Persons. N Engl J Med. 2011; 364(8):719-29.

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

Reporting form for the 1st cooperative study on the population-based cancer survival in East Asia, 2009

The cooperative study group for the population-based cancer survival in East Asia

Based on the agreement during our business meeting on March 18, 2009, the cooperative study group for the population-based cancer survival in East Asia (“the study group”) is to collate and summarize the data on cancer survival of each registry in the member country already published or officially-reported. The summarized data are to be published in Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.

Please fill in the information about your registry and provide the survival data of major cancer sites listed in the table at the end of this message. A separate report should be made for each registry that can produce independent survival data.

Part I Contact information

Name of the registry

Name of the institution/organization in charge of the registry

Name of the person in charge of the registry

Name of the contact person for the study group activities

Address of the contact person

Email address of the contact person

Tel and fax number of the contact person