

201220044A

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)

アジア諸国でのがん予防、がん検診、
がん治療向上のための調査研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 英夫

平成25(2013)年3月

目次

I. 総括研究報告	
アジア諸国でのがん予防、がん検診、がん治療向上のための調査研究	
研究代表者： 田中 英夫	5
II. 分担研究報告書	
1. 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	19
2. 日本と台湾の超高齢者のがん罹患	
伊藤 秀美	25
3. 女性肺腺癌生存率の日台比較	
松田 智大	32
4. アジアがん研究ネットワークの構築	
松田 智大	42
5. がん罹患統計等を活用した国際比較	
西野 善一	49
6. 胃がんの発症要因解明のための日中協同研究	
梶村 春彦	55
7. 癌研究の国際連携における課題と展望	
河原 ノリエ	58
8. 中国で多発する食道癌・胃癌の分子病理学的研究	
戸塚 ゆ加里	73
9. アジア諸国におけるがん流行の動向分析	
片野田 耕太	80
10. 中国で多発する食道癌・胃癌の疫学	
林 櫻松	87
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	95

I. 総括研究報告書

アジア諸国でのがん予防、がん検診、がん治療向上のための調査研究

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

東アジアの地域がん登録資料を活用した記述疫学協同研究では、①超高齢化を向える東アジアにおいて、日本の85歳以上のがん患者（有病者）の激増と、台湾などの日本に続く経済発展を遂げた国における“日本化”が、がん対策上の大きな課題になることが示唆され、②分子標的薬ゲフィチニブの導入により、日本では2002年の後半に女性肺腺がん生存率に改善の兆しが見られ、③子宮頸がん（浸潤がん）5年相対生存率は、日本は台湾に比べて、進行度が進んだ症例ほど相対的に低くなることがわかった。アジアの既存コホートの統合解析により、膀胱がん、小腸がんのリスク要因を明らかにし、また、東アジアにおける感染症のがん発症寄与度を定量した。アジアで多い胃がんについて、中国から生体試料を日本に持ち込み、アダクトーム解析を実施する体制を実現した。また、日中韓三ヶ国におけるタバコ対策の現状分析を行うため、政府関係資料等の文献を調べたところ、成人男性喫煙率は中国、韓国、日本の順に高かったこと、成人の受動喫煙は家庭、職場とも中国で曝露割合が最多であること、喫煙者の禁煙施行率は日本が最低であることがわかった。また、中国黒龍江省において、小学生を介した家庭内がん予防教育を実施し、その効果評価を試みた。

このような研究は、いずれも東アジアのがん予防対策の重点課題の設定や協同研究課題の設定に有用であり、日本が主導的に対がん活動を推進し、東アジア各国政府に対して一定の発言権を確保するために必要であると考えられる。

研究分担者	梶村 春彦	浜松医科大学医学部 腫瘍病理学講座
井上真奈美	東京大学大学 医学系研究科 特任教授	教授 東京大学先端科学技術研究センター
伊藤 秀美	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長	総合癌研究国際戦略推進 寄付研究部門
松田 智大	国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部 室長	特任助教 国立がん研究センター研究所
西野 善一	宮城県立がんセンター研究所 がん疫学・予防研究部 部長	発がんシステム研究分野 ユニット長

片野田 耕太 国立がん研究センター
がん対策情報センター
がん統計研究部 室長
林 櫻松 愛知医科大学医学部
公衆衛生学 准教授

A. 研究目的

アジア地域は世界で最もがん罹患数の多い地域であり、大きな社会的疾病負担となっている。がん予防およびがん治療向上のための国際協同研究を、日本が主導権を発揮しながら進めることは、アジア諸国内における日本の保健分野での存在感を示す上で重要である。

我々の研究グループは、2008-10年度「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」において、日本、中国、韓国などにおいて地域ベースのがんの5年相対生存率を比較可能な形で算出するための枠組みを構築し、胃、肝、肺他6部位のがんについて、各国のがん治療の向上に関する課題を見出した。また、東アジア諸国の既存コホートの統合解析プロジェクトであるACC（18コホート計101万人）に参画し、東アジア人における肥満度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した。また、昨年度も研究を発展的に継続した。

以上から得た経験を元にして、今年度は①東アジアで深刻化する85歳以上の“超高齢”がん罹患の実態を、高齢化の進む日本と台湾で明らかにする、②分子標的薬ゲフィチニブが肺がん治療に導入された日本と台湾で、同剤が特に有効とされる女性肺腺がんの生存率をどれだけ

改善させたかを評価する、③日本が相対的に低かった子宮頸癌生存率について、台湾と詳細に比較し、その原因を推定する、④アジア人に特化したがん予防のための知見を得るため、アジアの大規模コホートデータの統合解析をさらに進める、⑤日中ともに部位別がん罹患数で最も多い胃がんについて、発症の環境要因の違いを分析する、⑥日中韓三ヶ国のタバコ対策の現状と課題を、政府関係資料などから明らかにする、⑦中国黒龍江省で小学生を介した家庭内のがん予防介入を実践し、その効果評価を試みる、以上を主な目的とした。

B. 研究方法と結果

1. 地域がん登録資料を用いたがん記述研究（田中、伊藤、松田、西野）

(1)日本と台湾の超高齢者のがん罹患の実態

日本の全国がん罹患モニタリング集計プログラムから提供を受けた、日本人人口の約42%をカバーする21県の2003年～07年に診断されたがん罹患者1,202,866人分のデータと、国立台湾大学の頼美淑教授らのグループから集計値として提供を受けた、2004年～08年のがん罹患者377,922人分のデータを用いた。全がんおよび、胃、結腸、大腸、肝、膵、肺、乳房（女性）、子宮、卵巣、前立腺について、年齢別罹患割合および罹患率を算出した。

日本では、全がんにおいて65歳以上の占める割合は68%、うち85歳以上の占める割合は11%であった。台湾では、それぞれ46%、4.3%であり、日本と比べて、

高齢者のがん罹患割合は小さかった。部位別には、女性のがんにおいて65歳以上の高齢者の占める割合は、日本では30から40%、台湾では20-30%と低く、前立腺がんでは両国とも85%と高かった。

年齢階級別の主ながん部位については、男女とも日本と台湾で大きく異なっていた。例えば、85-94歳男性では、日本では肺、前立腺、肝臓がんの順で罹患割合が高かったのに対し、台湾では肺、胃、前立腺の順で罹患割合が高かった。同年齢階級の女性では、日本は肺、結腸、肝臓の順、台湾は胃、結腸、肺の順に罹患割合が高かった。前立腺がんは、65歳以上のすべての年齢階級において罹患割合が高かった。乳がんは65-74歳では罹患割合が高いがんであったが、75歳以上の年齢階級では罹患割合は高くなかった。

男性の全がんにおける年齢階級別罹患率のピークは、日本では90-94歳、台湾では85-89歳であった。女性においては、それぞれ、95-99歳、90-94歳であった。部位別にみても、ほとんどの部位で、男性より女性が、台湾より日本の方が、高年齢階級にピークがシフトしていた。

(2)日本と台湾における女性肺腺癌生存率の推移

日本は、6府県（宮城、山形、新潟、福井、大阪、長崎）の2000年～2002年症例データ収集し、集計した。組織型別に見た肺腺癌の割合は、男29.7%、女47.9%であった。ただし、組織型が不明を含む“Others”の割合が、男33.2%、女37.6%あり、肺腺癌の実際の割合は上記よりも高いと考えられる。

肺腺癌の5年相対生存率は、男22.6%、女36.9%と、女で明らかに高値を示した。女の生存率が男に比べて有意に高い特徴は、小細胞癌（男7.6%、女9.0%）、扁平上皮癌（男21.3%、女25.5%）、大細胞癌（男17.5%、女7.8%）に比べ、肺腺癌でより顕著であった。

診断年を2001年後期（7～12月）、2002年前期（1～6月）、2002年後期の3群に分けて相対生存率を算出すると、女の肺腺癌、1年（73.5%→74.6%→79.0%）、3年（47.7%→47.3%→53.8%）、5年（36.8%→35.9%→38.1%）と、ゲフィチニブが日本で承認を受けた2002年7月に呼応するように、2002年前期から後期にかけて、生存率が上昇する傾向が見られた。しかも、その上昇の度合いは、1年、3年生存率でより顕著のようであった。これに対し、女の非肺腺癌の生存率は、1年（56.7%→61.1%→59.9%）、3年（23.9%→25.1%→23.5%）、5年（14.8%→19.1%→16.0%）と、上昇の傾向は明らかではなかった。

台湾の肺がんの生存率分析は次年度に行う。

(3)日本と台湾の子宮頸がん（浸潤がん）の生存率比較

日本は6府県（宮城、山形、新潟、福井、大阪、長崎）の2000年～02年診断データを用いた。台湾は2002年-05年診断データの集計値を用いた。

対象期間における上皮内癌を含めた全症例数は日本4,227、台湾は14,992、このうち上皮内癌は日本1,964、台湾8,632である。上皮内癌が全症例にしめる割合

はそれぞれ 46.5%、57.6%であり、台湾の方が上皮内癌の割合が高かった。

組織型は腺癌の割合が日本の方がやや高く、年齢は 45 歳未満の症例の割合が日本において高い。進展度の分布は限局、領域の割合が日本に比べ台湾の方がやや高い傾向を示していた。

全症例の 5 年相対生存率は日本 70.9% に対し、台湾 74.7%であり台湾の方が上回っていた。組織型別にみると、両地域とも扁平上皮癌の生存率が腺癌と比べて高い。いずれの組織型に関しても台湾の方が日本に比べて生存率が高いが、その差は扁平上皮癌の方がやや大きくなっている。年齢階級別の生存率は両地域とも年齢の上昇とともに低下が認められ、特に 75 歳以上の症例における低下が顕著である。45 歳未満の症例では日本の生存率が台湾と比べて高いが、他の年齢階級では台湾の方が上回っている。進展度別にみると、限局の生存率は日本、台湾とも 93.0%と変わらないが、領域の生存率は日本 53.1%に対して台湾 63.3%と台湾の方が 10%以上高く、遠隔の生存率も日本 8.2%、台湾 16.2%と台湾の方が高くなっていた。両国の年齢調整 5 年相対生存率を進展度別に見ると、限局の生存率は日本 92.7%(標準誤差 1.0)、台湾 92.9%(0.7)と差がないが、領域の生存率は日本 53.2%(1.9)、台湾 62.6%(1.3)、遠隔の生存率は日本 8.0%(2.2)、台湾 15.5%(2.6)と年齢補正前と同様に台湾の方が高かった。

2. 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、林)

本年度は、BMI と膵がんおよび稀ながんである小腸がんと関連について、統合解析結果を専門誌に報告した。また、東アジアのがんにおけるがん関連感染症の寄与度の推計作業を進めた。体型と膵がん死亡については、東アジア人、南アジア人ともに肥満と膵がんと関連は見られず、年齢、喫煙状況、糖尿病歴によって結果に違いがなかった。一方、東アジア人集団では、BMI18.5 未満かつ糖尿病既往群でリスクが 2.01 倍 (95%CI: 1.01-4.00, *p* for interaction=0.07) 高くなった。これらの結果から、これまで言われてきた高 BMI と膵がんリスクとの正の関連は、アジア人集団には当てはまらないことが示唆された。体型と小腸がんと関連については、BMI の増加とともに、小腸がんリスクの増加する傾向がみられた (BMI22.6-25.0 と比較して BMI27.5 以上の群で 1.5 倍 (95%CI : 0.76-2.96)。小腸がんと喫煙との関連はみられず、また、非飲酒者と比較した週 400 グラム以上のエタノール摂取者でリスクが高かった (HR : 1.57, 95%CI : 0.76-2.96)。東アジアにおける感染症の寄与度については、2005 年 (日中) 及び 2007 年 (韓) におけるがん罹患数を用いて症例群保有割合から、主要 3 感染症 (ヘリコバクターピロリ菌、B 型および C 型肝炎ウイルス) が寄与するがんを試算すると、日本では 123,777 人のがん症例、韓国では 21,565 人のがん症例、中国では 449,726 人のがん症例が、主要 3 感染症が原因となって起こっていることが試算された。

3. 胃がんの発症要因解明のための日中協同研究 (梶村、林、戸塚)

胃癌の要因を考えるばあい、日中の比較は重要である。その頻度は、一般的には若干中国が高い、中国のなかには他の地域よりも頻度の高い endemic area が存在するといったこともあり、両国の胃癌を分子病理学的あるいは分子疫学的に比較することを試みた。中国安徽省 蘆江から、胃がん block137 例の供与を受け、DNA 抽出を行い、P53 の exon4 から exon10 までについて変異探索を行った。アダクトーム解析では、中国（安徽省 蘆江）よりも日本（浜松）の胃癌例の非腫瘍粘膜で、脂質過酸化由来の DNA 付加体が多かった。7 種に DNA 付加体の量的プロフィールで、両地域の origin を判別することができた。

次に、胃がんの最大のリスク要因であるヘリコバクターピロリ菌の感染率が、中国の胃がん多発地域である河北省の磁県と、低発地域である石家荘においてどれくらい異なるかを明らかにすることにした。今年度は、石家荘で栄養調査に参加した住民 1,171 人のうち 700 人について採決とアンケート調査を実施した。

4. 日中韓三ヶ国におけるタバコ対策の現状と課題（片野田）

がんの最大の危険因子である喫煙について、日本、中国、および韓国における状況の分析を行った。中国および韓国の資料については、現地の研究協力者の支援を得て資料を収集し、収集した資料が不十分な分野については、中国および韓国での産業・市場調査を専門とする調査会社に調査を依頼した。日本側の資料については、政府統計などを中心に、可能な限り比較可能な資

料を収集した。成人（20～60 歳代）の現在喫煙率は、男性では中国が、女性では日本が最も高かった（日本男性 36.7%、女性 10.4%、中国男性 52.9%、女性 2.4%、韓国男性 48.3%、女性 6.3%（いずれも 2009 年））。成人の受動喫煙は家庭、職場とも中国では曝露割合が 50%を超え、日本でも職場では男性で 45.9%、家庭では女性で 27.5%、韓国では職場で男女とも 40%を超えていた。禁煙試行率は日本が最も低く、禁煙補助の利用割合は三か国とも低かった。

5. 中国黒龍江省での小学生を介した家庭内がん予防教育の実践と効果（河原）

日中で次世代の子供たちへのがん予防対策に取り組むという啓発交流活動の一環として企画して製作したがん予防教育の 30 分間の DVD を学校で上映したうえでのがん予防授業を元に、それがどのように生徒に受け止められ、また家庭に帰り、その情報が家庭内でどのように伝達され、がんという疾病がどのように受け止められたかの調査を、小学生の両親などの家族を対象に 2011 年に行った結果（配布 800 有効回答 266）

をもとに検討した。「生活習慣の改善である程度がんを予防できることを知っているか？」との質問に対し、「知っていた」と答えた者は 67%に止まっていた。

C. 考察と結論

地域がん登録資料を活用した記述疫学協同研究では、①超高齢化を向える東アジアにおいて、日本の 85 歳以上のがん患者（有病者）の激増と、台湾などの日本に続く経済発展を遂げた国における

“日本化”が、がん対策上の大きな課題になることが示唆され、②分子標的薬ゲフィチニブの導入により、日本では2002年の後半に女性肺腺がん生存率に改善の兆しが見られ、③子宮頸がん（浸潤がん）5年相対生存率は、日本は台湾に比べて、進行度が進んだ症例ほど相対的に低くなることがわかった。アジアの既存コホートの統合解析により、膵がん、小腸がんのリスク要因を明らかにし、また、東アジアにおける感染症のがん発症寄与度を定量した。アジアで多い胃がんについて、中国から生体試料を日本に持ち込み、アダクトーム解析を実施する体制を実現した。また、日中韓三ヶ国におけるタバコ対策の現状分析を行うため、政府関係資料等の文献を調べたところ、成人男性喫煙率は中国、韓国、日本の順に高かったこと、成人の受動喫煙は家庭、職場とも中国で曝露割合が最多であること、喫煙者の禁煙施行率は日本が最低であることがわかった。将来的に中国がたばこ市場を開放することが予想されており、東アジアが連携して、たばこ価格の値上げ、禁煙治療薬の普及、および屋内空間の禁煙法制化を進める必要がある。

このような研究は、いずれも東アジアのがん予防対策の重点課題の設定や協同研究課題の設定に有用であり、日本が主導的に対がん活動を推進し、各国政府に対して一定の発言権を確保するために必要であると考える。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 田中英夫. アジア人における肥満度とがん死亡リスクとの関係—東アジア人のがん死亡リスクはBMI17.5未満と27.6以上で増加する. 医学のあゆみ 2012;241:340-4.
2. 田中英夫. 我が国における肝癌発生の最近の動向. 臨牀消化器内科 2012;27:521-7.
3. Tanaka M, Ma E, Tanaka H, Ioka A, Nakahara T, Takahashi H. Trends of stomach cancer mortality in Eastern Asia in 1950-2004: comparative study of Japan, Hong Kong and Singapore using age, period and cohort analysis. *Int J Cancer* 2012;130:930-6.
4. Tanaka H. Prevention of cancers due to infection. Ed. M Gail, K Krickeberg, J Sarnet, A Tsiatis, W Wong. *Epidemiologic studies in cancer prevention and screening*. New York: Springer 2012; 65-83.
5. Matsuo K, Rossi M, Negri E, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Hasegawa Y, Tanaka H, Tajima K, La Vecchia C. Folate, alcohol, and aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism and the risk of oral and pharyngeal cancer in Japanese. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:193-8.
6. Kawakita D, Matsuo K, Sato F, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Hanai N, Hasegawa Y,

- Tajima K, Murakami S, et al. Association between dietary folate intake and clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23:186-92.
7. Islam T, Matsuo K, Ito H, Hosono S, Watanabe M, Iwata H, Tajima K, Tanaka H. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann Oncol* 2012;23:2435-41.
 8. Chihara D, Matsuo K, Kanda J, Hosono S, Ito H, Nakamura S, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka H. Inverse association between soy intake and non-Hodgkin lymphoma risk among women: a case-control study in Japan. *Ann Oncol* 2012;23:1061-6.
 9. Boffetta P, Hazelton WD, Chen Y, Sinha R, Inoue M, Gao YT, Koh WP, Shu XO, Grant EJ, Tsuji I, Nishino Y, You SL, Yoo KY, Yuan JM, Kim J, Tsugane S, Yang G, Wang R, Xiang YB, Ozasa K, Nagai M, Kakizaki M, Chen CJ, Park SK, Shin A, Ahsan H, Qu CX, Lee JE, Thornquist M, Rolland B, Feng Z, Zheng W, Potter JD. Body mass, tobacco smoking, alcohol drinking and risk of cancer of the small intestine—a pooled analysis of over 500,000 subjects in the Asia Cohort Consortium. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1894-8.
 10. Lin Y, Fu R, Grant E, Chen Y, Lee JE, Gupta PC, Ramadas K, Inoue M, Tsugane S, Gao YT, Tamakoshi A, Shu XO, Ozasa K, Tsuji I, Kakizaki M, Tanaka H, Chen CJ, Yoo KY, Ahn YO, Ahsan H, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Yang G, Xiang YB, Ohishi W, Watanabe T, Nishino Y, Matsuo K, You SL, Park SK, Kim DH, Parvez F, Rolland B, McLerran D, Sinha R, Boffetta P, Zheng W, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Potter JD. Association of body mass index and risk of death from pancreas cancer in Asians: findings from the Asia Cohort Consortium. *Eur J Cancer Prev*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]
 11. Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Ueda J, Wei W, Inoue M, Tanaka H. Comparative epidemiology of esophageal cancer between Japan and China. *J Epidemiol*, in press.
 12. 千原大、伊藤秀美、松尾恵太郎。日本の造血器腫瘍の疫学、日本臨床増刊号(1018)、13-18、2012
 13. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, et al. Decreasing trend in mortality of chronic myelogenous leukemia patients after introduction of imatinib in

- Japan and the U.S. *Oncologist*. 2012;17(12): 1547-50
14. Chihara D, Ito H, Katanoda K, Matsuda t, et al. Increase in incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in non-endemic areas of Japan and the United States. *Cancer Science*. 2012 Oct; 203(10): 1857-60.
 15. Kawai M, Minami Y, Nishino Y, Fukamachi K, Ohuchi N, Kakugawa Y. Body mass index and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women. *BMC Cancer* 2012; 12: 149.
 16. Sugimura H, Osawa S.: Internal frontier: The pathophysiology of the small intestine. *World J Gastroenterol*. 2013 ;19(2):161-4.
 17. Shinmura K, Sugimura H et al. Impaired suppressive activities of human MUTYH variant proteins against oxidative mutagenesis. *World J Gastroenterol*. 2012 ;18(47):6935-42.
 18. Inaba K, Sugimura H, Konno H. et al. Hepatocellular adenoma associated with familial adenomatous polyposis coli. *World J Hepatol*. 2012;4 (11):322-6.
 19. Kiyose S, Sugimura H. et al. Chromogenic in situ hybridization (CISH) to detect HER2 gene amplification in breast and gastric cancer: comparison with immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH). *Pathol Int*. 2012;62(11):728-34.
 20. Matsuda T, Sugimura H. Lipid peroxidation-induced DNA adducts in human gastric mucosa. *Carcinogenesis*. 2013;34(1):121-7.
 21. Sugimura H. How can research fields be integrated with PET imaging? *Gastric Cancer*. 2012, in press
 22. Kiyose S, Sugimura H. et al. Detection of kinase amplifications in gastric cancer archives using fluorescence in situ hybridization. *Pathol Int*. 2012;62(7):477-84.
 23. Natsume H, Sugimura H. et al. The CRKL gene encoding an adaptor protein is amplified, overexpressed, and a possible therapeutic target in gastric cancer. *J Transl Med*. 2012 :3;10: 97(e journal で page 番号なし)
 24. Ella E, Sugimura H. et al. Association between dopamine beta hydroxylase rs5320 polymorphism and smoking behaviour in elderly Japanese. *J Hum Genet*. 2012;57(6):385-90.
 25. The Eighth Asia Cancer Forum:

- Seeking to Advance the Outcomes of the UN Summit: 'Global Health as the Key to a New Paradigm in Cancer Research'. Kawahara N, Akaza H, Roh JK, Shibuya K, Inoue H, Takemi K, Nozaki S, Kawakami K, Iwasaki M. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Oct 24
26. Kato T, Totsuka Y, Ishino K, Matsumoto Y, Tada Y, Nakae D, Goto S, Masuda S, Ogo S, Kawanishi M, Yagi T, Matsuda T, Watanabe M, Wakabayashi K. Genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes in both *in vitro* and *in vivo* assay system. *Nanotoxicology*, 2012, *in press*.
 27. Nakano T, Matsushima-Hibiya Y, Yamamoto M, Takahashi-Nakaguchi A, Fukuda H, Ono M, Takamura-Enya T, Kinashi H, Totsuka Y. ADP-ribosylation of guanosine by SCO5461 protein secreted from *Streptomyces coelicolor*, *Toxicon* 2012, *in press*.
 28. Ishino K, Mutoh M, Totsuka Y, Nakagama H. Metabolic syndrome: A novel high-risk state for colorectal cancer. *Cancer Lett*, 2012, *in press*.
 29. Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Ueda J, Wei W, Inoue M, Tanaka H. Comparative epidemiology of esophageal cancer between Japan and China. *J Epidemiol*. 2012, *in press*.
 30. Matsubara S, Takasu S, Tsukamoto T, Mutoh M, Masuda S, Sugimura T, Wakabayashi K, Totsuka Y., Induction of Glandular Stomach Cancers in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian Gerbils by 1-Nitrosoindole-3-acetonitrile. *Int J Cancer*, 130: 259-266, 2012.
 31. Lin Y, Fu R, Grant E, Chen Y, Lee JE, Gupta PC, Ramadas K, Inoue M, Tsugane S, Gao YT, Tamakoshi A, Shu XO, Ozasa K, et al. Association of body mass index and risk of death from pancreas cancer in Asians: findings from the Asia Cohort Consortium. *Eur J Cancer Prev* 2012 (in press)
 32. Egawa N, Lin Y, Kubota K, Tabata T, Kuruma S, Hara S, Inaba Y, Kamisawa T. ABO blood type, long-standing diabetes, and risk of pancreatic cancer: a retrospective examination of 1017 pancreatic cancer patients. *World J Gastroenterol* 2013 (in press)
 33. Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Yagyu K, Lin Y, Fukuda Y, Kikuchi S, Kamiya S. Multi locus sequence typing for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* by using faecal specimens. *J Med Microbiol* 2013 (in press)

2. 学会発表
1. 田中英夫。飛躍する日本の地域がん登録—精度向上をめぐる最近の話題—。地域がん登録全国協議会 第21回学術集会シンポジウム。高知 2012.06.08
 2. Hideo Tanaka. Cost-effectiveness of smoking cessation therapy in Japan. World cancer congress. Canada. 2012.08.29
 3. Inoue M: Evolution and integration of large-scale cohort studies on cancer in Asia: The Asia Cohort Consortium. 第23回日本疫学会学術総会 Symposium (1): Epidemiological studies with eastern wisdom to solve complicated public health problems in Asia. 2013年1月25-26日, 大阪.
 4. 伊藤秀美、千原大、田中英夫、他。日本と米国の造血器腫瘍の記述疫学：罹患率の差から病院を探る。第21回地域がん登録全国協議会学術総会、高知、2013
 5. Sugimura H. et al. DNA adductome: an ultimate exposome. In AACR special conference, post GWAS horizon. Hollywood, FL, USA 2012.11.12.
 6. 梶村春彦 ヒトアダクトームについて 分子生物学会総会 2012.12.12 福岡
 7. Norie Kawahara, Tohru Masui, Haruhiko Sugimura, Akira Nakagawara, Shigeo Horie, Hideyuki Akaza, Jae Kyung Roh, Challenges and Prospects for Cross-boundary Cancer Studies 第71回日本癌学会学術総会 2012/9/21 さっぽろ芸文館 札幌
 8. Norie Kawahara Promoting Perceptions of Cancer as an Integral Part of the Global Health Agenda 第71回日本癌学会学術総会,2012/9/19 ロイトン札幌 札幌
 9. Norie Kawahara Scientific knowledge on epidemiological studies and their value for cancer prevention in China and Japan 2012/3/21 四川大学 中国成都
 10. Norie Kawahara Hajime Inoue, Shigeo Horie, Jae Kyung Roh, Hideyuki Akaza, The Role of the University in Cross-boundary Cancer Studies Perspectives from Asia Cancer Forum World Cancer Congress 2012 2012/8/27, Montreal, Canada
 11. Norie Kawahara, Hajime Inoue, Shigeo Horie, Jae Kyung Roh, Tohru Masui, Hideyuki Akaza, Cross-boundary Cancer Studies, 10th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society, 2012/6/14, COEX Korea Exhibition Center Seoul,

- Korea, South
12. Norie Kawahara, Tohru Masui, Haruhiko Sugimura, Akira Nakagawara, Shigeo Horie, Hideyuki Akaza¹, Jae Kyung Roh, Global health as the key to a new paradigm in cancer research, 2012/4/3, American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2012, McCormick Place in Chicago, Illinois, USA
 13. Totsuka Y, Kato T, Ishino K, Nakae D, Tada Y, Oyama K, Ogata A, Kawanishi M, Yagi T, Watanabe M, Wakabayashi K, Nakagama H: Genotoxicity induced by nanomaterials, The 6th International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations (ドーハ、カタール、26-29, March, 2012).
 14. 戸塚ゆ加里、石野孔祐、若林敬二、渡辺哲志、中釜 斉；メイラード反応生成物、アミノベンゾアゼピノキノリノン(ABAQ)の in vivo 変異原性と生体内における生成、第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌、9 月 19-21 日)
 15. 石野孔祐、戸塚ゆ加里、武藤倫弘、中釜 斉；ヒト白血球を用いた肥満関連 DNA 付加体の網羅的解析、第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌、9 月 19-21 日)
 16. Ishino K, Sekine A, Goto S, Nakagama H, Totsuka Y; Analysis of DNA damage induced by nanomaterials using comprehensive analysis of DNA adducts (DNA adductome analysis)、3rd Asian Conference on environmental mutagens (杭州、中国、10 月 23-26 日)
 17. Totsuka Y, Ishino K, Wakabayashi K, Watanabe T, Masuda S, Nakagama H ; In vivo mutagenicity and formation of a Maillard reaction product, aminobenzoazepinoquinoline derivative (ABAQ), (杭州、中国、10 月 23-26 日)
 18. 戸塚ゆ加里；ナノマテリアルの遺伝毒性発現メカニズム、第 41 回大会 日本環境変異原学会 (静岡、11 月 29-30 日)
 19. 戸塚ゆ加里、石野孔祐、松島芳隆、中釜 斉；ハロゲン系炭化水素由来の DNA 付加体の解析、第 41 回大会 日本環境変異原学会 (静岡、11 月 29-30 日)
 20. 石野孔祐、関根彬弘、後藤純雄、中釜 斉、戸塚ゆ加里；DNA 付加体の網羅的解析による新規付加体の探索、第 41 回大会 日本環境変異原学会 (静岡、11 月 29-30 日)
 21. 堺澤絢、後藤純雄、若林敬二、渡辺徹志、中釜 斉、戸塚ゆ加里；トリプトファンとグルコースのメイラード反応生成物アミノベンゾアゼピノキノリノン誘導体の in vivo 変異原性、第 41 回大

- 会 日本環境変異原学会（静岡、11月29-30日）
22. 大野絢、中野毅、中釜斉、松島芳隆、布柴達男、戸塚ゆ加里；ゲノム中に存在する DNA 付加体の免疫沈降法を用いた濃縮法、第 41 回大会 日本環境変異原学会（静岡、11月29-30日）
23. 関根彬弘、石野孔祐、後藤純雄、中釜斉、戸塚ゆ加里；マグネタイト（MGT）により誘発される DNA 付加体のアダクトーム解析、第 41 回大会 日本環境変異原学会（静岡、11月29-30日）
24. Kikuchi S, Okuda M, Ueda J, Osaki T, Yagyu K, Lin Y, Kamiya S. Prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children. WCPGHAN 2012-4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Nov14-18,2012, Taipei,Taiwan.
25. Yagyu K, Kikuchi S, Ueda J, Lin Y, Obata Y. Cut off values should be reconsidered in serological risk evaluation of gastric cancer in Japan.
26. European *Helicobacter* Study Group XXVth International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. Sep13-15, 2012. Ljubljana, Slovenia.
27. 林櫻松、菊地正悟、玉腰暁子、柳生聖子、上田純子、黒沢美智子アレルギー性皮膚炎と膵がん死亡との関連. 第 35 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、広島、2012.7月5-6日
28. 菊地正悟、上田純子、柳生聖子、林櫻松わが国小児の *Helicobacter pylori* 感染有病率と将来の胃がん発生、第 71 回日本癌学会学術総会、札幌、2012年9月19-21日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）
1. 特許取得 特になし
 2. 実用新案登録 特になし
 3. その他 特になし
27. 林櫻松、菊地正悟、玉腰暁子、柳生聖子、上田純子、黒沢美智子アレル

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

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

研究分担者 井上真奈美 東京大学大学院医学系研究科 特任教授

研究要旨

東アジア各国におけるがん予防指針を構築するための科学的根拠を提示・補完すること及び、東アジア諸国に特有なリスク特性を示す要因とがんと関連について、既存大規模コホートのメタ・アナリシスなどの手法でその量的評価を行うことを目標に研究を進めている。本年度は、BMI と膵がんおよび稀ながんである小腸がんと関連について、統合解析結果を専門誌に報告した。また、東アジアのがんにおけるがん関連感染症の寄与度の推計作業を進めた。体型と膵がん死亡については、東アジア人、南アジア人ともに肥満と膵がんと関連は見られず、年齢、喫煙状況、糖尿病歴によって結果に違いがなかった。一方、東アジア人集団では、BMI18.5 未満かつ糖尿病既往群でリスクが 2.01 倍 (95%CI: 1.01-4.00, p for interaction=0.07) 高くなった。これらの結果から、これまで言われてきた高 BMI と膵がんリスクとの正の関連は、アジア人集団には当てはまらないことが示唆された。体型と小腸がんと関連については、BMI の増加とともに、小腸がんリスクの増加する傾向がみられた (BMI22.6-25.0 と比較して BMI27.5 以上の群で 1.5 倍 (95%CI : 0.76-2.96)。小腸がん喫煙との関連はみられず、また、非飲酒者と比較した週 400 グラム以上のエタノール摂取者でリスクが高かった (HR : 1.57, 95%CI : 0.76-2.96)。東アジアにおける感染症の寄与度については、2005 年 (日中) 及び 2007 年 (韓) におけるがん罹患数を用いて症例群保有割合から主要 3 感染症に寄与するがんを試算すると、日本では 123777 人のがん症例、韓国では 21565 人のがん症例、中国では 449726 人のがん症例が主要 3 感染症に寄与して起こっていることが試算された。

研究協力者

Hadrien Charvat 国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター 研究員

A. 研究目的

がんの一次予防に資する分析疫学研究の大部分は欧米先進諸国から発せられており、それらの知見が日本以外の東アジ

ア諸国のがん予防にどの程度有効か、必ずしも明らかではない。そこで、東アジア諸国に特有なリスク特性を示す要因とがんをはじめとする生活習慣病との関連について、既存大規模コホートのメタ・アナリシスなどの手法でその量的評価を行うことを目標に研究を進めている。本年度は、その影響が欧米人と異なることが予想される体型と膵がん死亡との関連

及び体型と稀ながんである小腸がんとの関連についての統合解析結果を専門誌に報告した。

また、東アジアにおけるがんの主要な要因の寄与度の推定作業を日中韓共同で進めている。既に各国の寄与度について専門誌への公表の済んでいるがん関連感染症の寄与度についてその推定作業を進めた。

B. 研究方法

1) 体型と膵がん死亡との関連

研究を効率よく進めるため、アジアコホート連合 (ACC) の枠組みを利用して情報収集を進めた。

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、本研究への参加候補集団を抽出した。本研究への包含条件として、5年以上の追跡期間、身長、体重または BMI の情報が得られていること、研究開始時 10000 人以上の対象者が含まれていること、死因別死亡の追跡が実施されており、膵がん死亡のエンドポイントが得られているなど、解析に必須な項目を最低限収集していること、を暫定基準として定めた。各集団から解析に必要な項目を収集した。バングラデシュ、中国、インド、日本、韓国、シンガポール、台湾の 17 集団 (計 799542 人) が解析対象となった。

ベースライン時 BMI と膵がん死亡との関連について解析をおこなった。解析では、まず各集団の多変量調整ハザード比を Cox 比例ハザードモデルにより算出し、それを、メタ・アナリシスにより統合して、全体の統合ハザード比を推定した。

2) 体型と小腸がん罹患との関連

1) と同様に統合コホートを選定したが、小腸がん罹患データの利用可能な集団に限定し、最終的に中国、日本、韓国、シンガポール、台湾の 12 集団 (527726 人) が対象となった。

解析では、前述の膵がん死亡解析と同様、まず各集団の多変量調整相対危険度を、Cox 比例ハザードモデルにより算出し、それを、メタ・アナリシスにより統合して、全体の相対危険度を推定した。

3) 東アジアのがんにおけるがん関連感染症の寄与度の推定

本研究では 2010 年及び 2030 年におけるがんの原因の寄与度を推計する。がん関連感染症については、ヘリコバクター・ピロリ及び B 型肝炎・C 型肝炎ウイルスが東アジアにおいて共通に主要なものである。これらの主要な感染症については、その保有割合や相対危険度が国により異なるため、これらの値の東アジア代表値の算出は困難でありまた現実的でない。このため、寄与度算出のための戦略としては、1)がん死亡数・罹患数統計は 2010 年及び 2030 年ともに、日中韓各国において、感染症の増減の影響等を考慮し、独自に推計したものを入手する、2) 保有割合については、より研究特性の影響を受けにくい、症例群における保有割合を採用する、3)相対危険度は、特に主要な上記感染症については、各国値を用い、その他 (HPV、EBV、HIV、HTLV-1(日のみ))については、寄与度のグローバル推計値等のアジア値を用いる、という原則

で作業を進めた。

(倫理面への配慮)

寄与度の推定における系統的レビュー及びメタ・アナリシスでは、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。

C. 研究結果

1) 体型と膵がん死亡との関連

アジア人全体としては、体型と膵がん死亡との関連は見られず、肥満は東アジア人、南アジア人ともに膵がんに関連しなかった。この関連は、年齢、喫煙状況、糖尿病歴によって差が見られなかった。なお、東アジア人において、BMI18.5未満でかつ糖尿病既往群でリスクが2.01倍(95%CI: 1.01-4.00, p for interaction=0.07)高くなった。これらの結果から、これまで示唆されてきた高BMIと膵がんリスクとの正の関連は、この大規模アジア人集団には当てはまらないことが示唆された。

2) 体型と小腸がん罹患との関連

合計134人の小腸がん(C17)罹患(腺癌49、カルチノイド11、その他46、不明28)があった。BMIの増加とともに、小腸がんリスクの増加する傾向がみられた(BMI22.6-25.0と比較してBMI27.5以上の群で1.5倍(95%CI: 0.76-2.96)。

喫煙との関連はみられず、また、非飲酒者と比較した週400グラム以上のエタノール摂取者でリスクが高かった(HR: 1.57、95%CI: 0.76-2.96)。

3) 東アジアのがんにおけるがん関連感染症の寄与度の推定

現在、2010年及び2030年のがん統計値を各国から入手中となっているが、既に公表されている2005年(日中)及び2007年(韓)を用いて、シミュレーションを行った。前述の特に主要な3感染症の寄与する部位は胃、肝、及びMALT及びNon-Hodgkinリンパ腫である。これらの各国における症例数(表1)、相対危険度(表2)、症例群における感染症保有割合(表3)から各国における人口寄与割合PAF(%)を算出した(表4)。この結果から、主要3感染症に寄与するがんを試算すると、日本では123777人のがん症例、韓国では21565人のがん症例、中国では449726人のがん症例が主要3感染症に寄与して起こっていることが試算された。

D. 考察

1) 体型と膵がん死亡との関連

体型と膵がん死亡との関連は、アジア人集団については未だ結果が一致しておらず、結論は得られていない。今回の解析の結果、アジア人集団で関連が見られない理由としては、1)アジア人では肥満割合が2.5%と欧米の統合解析などで報告されている16-20%と比較して低いこと、2)同じ肥満度における体脂肪の蓄積特性や生活習慣要因が白人集団とアジア

人集団とで異なること、等があげられ、これらに焦点を当てたさらなる検討が必要と考えられる。

2) 体型と小腸がん罹患との関連

小腸がんはまれで、リスク要因に関する疫学研究がほとんどない。今後もエビデンスを蓄積していく必要があるが、ケースの数が少ないため、このような統合解析が重要である。

3) 東アジアのがんにおけるがん関連感染症の寄与度の推定

2010年及び2030年のがん罹患・死亡統計を各国で推計しており、このデータを手次第、感染症全体の東アジアで発生しているがんへの寄与度を推計する予定である。

E. 結論

アジア人における体型と膵がん死亡との関連は、欧米人とは異なることが示唆された。小腸がんと体型は正に関連することが示唆された。東アジア人におけるがん関連感染症の寄与度を暫定的に推定した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Boffetta P, Hazelton WD, Chen Y, Sinha R, Inoue M, Gao YT, Koh WP, Shu XO, Grant EJ, Tsuji I, Nishino Y, You SL, Yoo KY, Yuan JM, Kim J, Tsugane S, Yang G, Wang R, Xiang YB, Ozasa K, Nagai M, Kakizaki M, Chen CJ, Park SK, Shin A, Ahsan H, Qu CX, Lee JE, Thornquist M, Rolland B, Feng Z, Zheng W, Potter

JD. Body mass, tobacco smoking, alcohol drinking and risk of cancer of the small intestine—a pooled analysis of over 500,000 subjects in the Asia Cohort Consortium. *Ann Oncol.* 2012 Jul;23(7):1894-8.

- 2) Lin Y, Fu R, Grant E, Chen Y, Lee JE, Gupta PC, Ramadas K, Inoue M, Tsugane S, Gao YT, Tamakoshi A, Shu XO, Ozasa K, Tsuji I, Kakizaki M, Tanaka H, Chen CJ, Yoo KY, Ahn YO, Ahsan H, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Yang G, Xiang YB, Ohishi W, Watanabe T, Nishino Y, Matsuo K, You SL, Park SK, Kim DH, Parvez F, Rolland B, McLerran D, Sinha R, Boffetta P, Zheng W, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Potter JD. Association of body mass index and risk of death from pancreas cancer in Asians: findings from the Asia Cohort Consortium. *Eur J Cancer Prev.* 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 3) Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Ueda J, Wei W, Inoue M, Tanaka H. Comparative epidemiology of esophageal cancer between Japan and China. *J Epidemiol*, in press.

2. 学会発表

Inoue M: Evolution and integration of large-scale cohort studies on cancer in