

2013/3033A・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)

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25年度 総括・分担研究報告書  
平成23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 田中 英夫

平成26(2014)年3月

## 目 次

### I. 平成 25 年度 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 1

### II. 平成 25 年度 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 11
2. 日本と台湾の卵巣癌罹患、生存率の比較  
伊藤 秀美 16
3. アジアがん研究ネットワークの構築  
松田 智大 20
4. がん罹患統計等を活用した国際比較  
西野 善一、田中 英夫 26
5. 胃がんの発症要因解明のための日中協同研究  
梶村 春彦 33
6. アジアがん国際連携の課題と展望  
河原ノリエ 36
7. 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 45
8. アジア諸国におけるがん流行の動向分析  
片野田耕太 50
9. 中国食道がん、噴門部胃癌多発地域における疫学研究  
林 櫻松 54
10. 前立腺がんの記述疫学  
伊藤 ゆり 58

<b>Ⅲ. 平成 23～25 年度 総合研究報告書</b>	
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	65
<b>Ⅳ. 平成 23～25 年度 総合研究報告書 (分担)</b>	
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	79
2. 日本と台湾の超高齢者のがん罹患 伊藤 秀美	83
3. 日本と台湾の卵巣癌罹患、生存率の比較 伊藤 秀美	90
4. アジアがん研究ネットワークの構築 松田 智大	95
5. がん罹患統計等を活用した国際比較 西野 善一、田中 英夫	105
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	114
7. アジアがん国際連携の課題と展望 河原ノリエ	118
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	126
9. アジア諸国におけるがん流行の動向分析 片野田耕太	131
10. 中国食道がん、噴門部胃癌多発地域における疫学研究 林 櫻松	134
<b>Ⅴ. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	139

平成 23～25 年度

Ⅲ. 総 合 研 究 報 告 書

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)  
総合研究報告書

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

日本と台湾のがん登録を用いた比較疫学研究を実施し、①日本で低位にあった子宮頸がん5年相対生存率は、臨床進行度が進んだステージの者で、その差がより大きく開くことを示した。②卵巣がんの罹患率は日本のほうが高く、上皮性腫瘍の生存率は日本の方が高かった。日本の地域がん登録資料を用いた成績として、①ゲフィチニブが導入される前後の2000-02年と2003-05年の肺腺がん生存率を比較すると、女性において生存率の改善が見られ、②年齢別全がん罹患率のピークは男90-94歳、女95-99歳であり、③1990年以後の前立腺がん罹患率は急増したものの、死亡率の有意な減少傾向はみられなかったことを示した。

アジアでのコホート研究の統合解析をさらに進め、がんを含む主要死因との関連について、統合解析結果を専門誌に報告した。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。

中国で多発する食道がん・胃がんの分子病理学および疫学的研究を、中国から日本に生体試料を持ち込む形で進めた。本邦の胃粘膜のほうが、炎症由来といわれる脂質過酸化物質由来のDNA付加体とくに exocyclic etheno DNA adduct が多く見られ、これら7種の profile を用いた判別分析で中国由来、日本由来の区別ができた。中国の食道がん・噴門部胃がん多発地域の手術検体を用いて、DNAアダクトーム解析法により食道がん・噴門部胃がん発生に関与するDNA付加体の探索を行なった結果、既知のDNA付加体(8-oxo-dG、O<sup>6</sup>-MedG、H<sub>ε</sub>dCなど)の生成が確認されたのに加え、これまでに報告の無い未知のDNA付加体が多数検出された。食道がんや噴門部胃がんの記述疫学やリスク要因に関する日中比較を行い、レビュー論文にまとめ、学術雑誌である J Epidemiol に掲載された。

日・中・韓国でのタバコ流行の状況を比較調査したところ、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。

研究分担者

井上真奈美	東京大学大学院医学系研究科 健康と人間の安全保障 (AXA)寄附講座	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
伊藤 秀美	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部	梶村 春彦	浜松医科大学
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	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」 寄附研究部門

戸塚ゆかり	国立がん研究センター研究所 発がんシステム研究分野
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
林 櫻松	愛知医科大学医学部公衆衛生学
伊藤 ゆり	大阪府立成人病センター がん予防情報センター

### 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。

本研究班の研究目的、①日本と台湾のがん登録資料を用いた比較研究を通して、両国のがん対策上の課題を明確にさせること、②日本のがん登録資料を用いて、東アジア人に多い、または今後急増するがんについて、その罹患動向を明らかにし、治療の生存率、死亡率の影響の大きさを推定すること、③アジアでのコホート研究の統合解析をさらに進め、アジア人に特化した各種がんの一次予防に役立つ知見(リスク要因とその曝露閾値など)を検証すること、④中国

で多発する食道がん・胃がんの環境要因を、分子病理学および疫学的に解明すること、⑤日・中・韓・台湾での喫煙率や喫煙対策の進捗を比較すること、⑥がん対策をアジアでの **Global Health Agenda** とし、各国が連携、協調してこの問題に取り組めるよう、関係する専門家の意識を調査すること、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疫学研究 (松田、西野、伊藤秀美、伊藤ゆり、田中)

1) 85歳以上の超高齢者のがん罹患パターンをみるため、21府県の2003-07年罹患患者120万人のデータを用いてがん罹患のピーク年齢を5歳きざみで調べた。全がんでは男90-94歳、女95-99歳にピークがみられ(図1)、直腸(男)、前立腺、肺(女)、子宮がんでは100歳以上、胃(女)、結腸(男女)、膵(男女)は95-99歳、胃(男)、直腸(女)では90-94歳が罹患率のピークであった。超高齢者になるにつれて死亡情報で初めて把握されたがん罹患患者の割合(DCN%)は増加した(図2)。また、超高齢になるに従って臨床進行度が不明の者の割合が増加、進行度が判明している者の中での限局の者の割合が低下した(図3)。

図1. 5歳年齢階級別全がん罹患率 21府県 2003-07年罹患患者データ

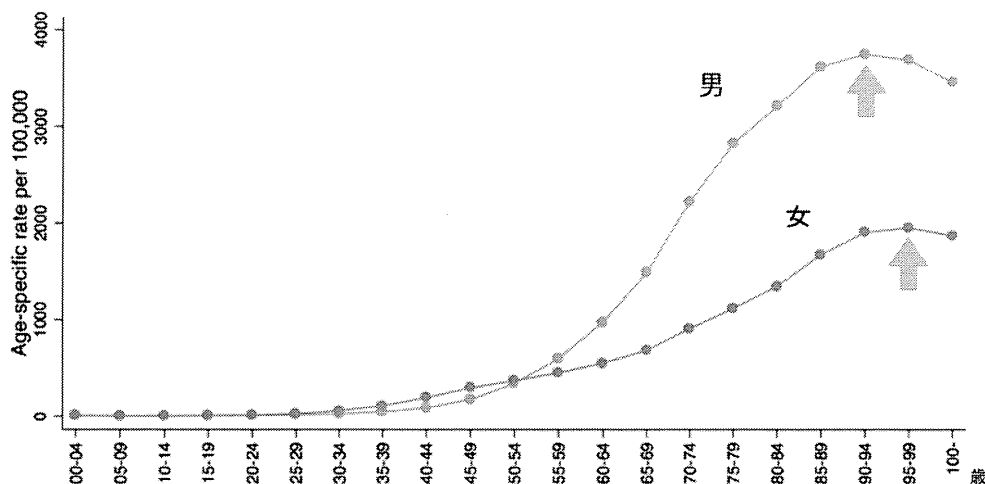


図2-1. 死亡情報から、初めて把握されたがん罹患者の割合(DCN%)  
21府県 2003-07年 罹患者データ 全部位 男

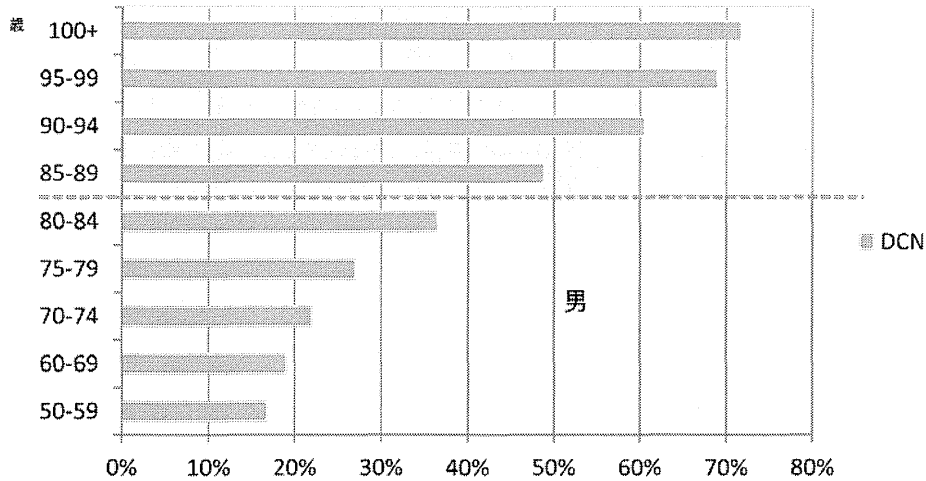


図2-2. 死亡情報から、初めて把握されたがん罹患者の割合(DCN%)  
21府県 2003-07年 罹患者データ 全部位 女

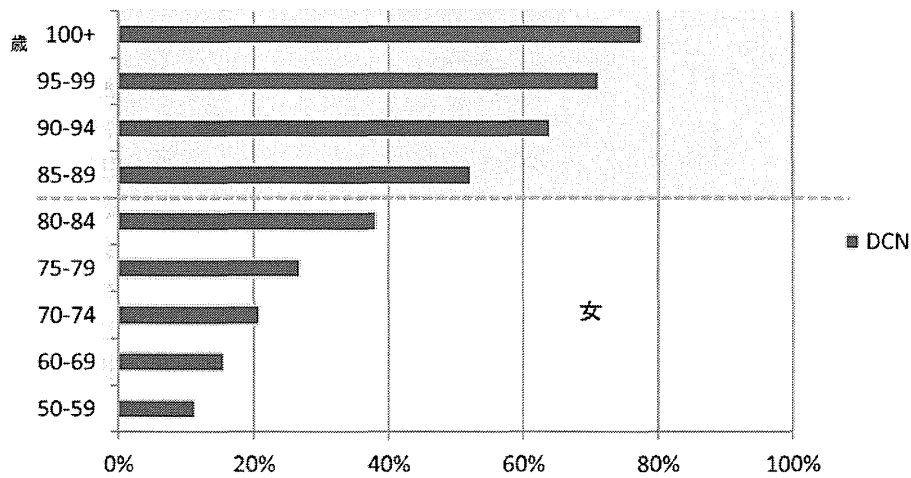
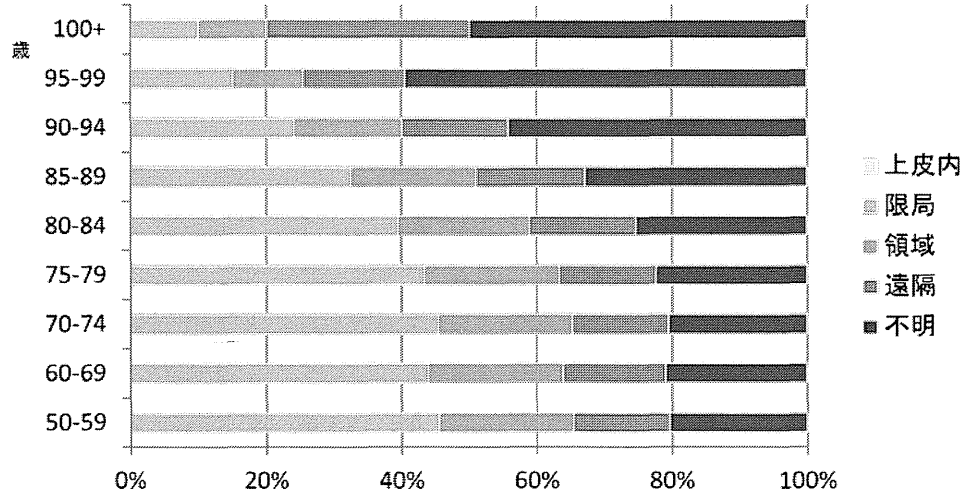


図3. 年齢別にみた臨床進行度分布分布  
21府県 2003-07年 罹患者データ 胃がん 男女計



2) 卵巣癌の治療成績は、近年シスプラチンをベースとした治療法により改善している。卵巣癌は組織型が多彩で、組織型により抗がん剤への感受性が異なることから、組織型別の予後の検討は重要であると考えられる。そこで、日本と台湾の地域がん登録データを用いて、罹患パターン(1995-2008年診断)と生存率(2002-2005年診断)を組織型別に評価した。日本では、1995-96年、2006-08年の年齢調整罹患率がそれぞれ10.7、13.0(人口10万対)と増加傾向にあり、台湾と比べて高かった。5年相対生存率は、台湾に比べて日本はやや低い傾向にあったが、上皮性腫瘍に限ると、日本の方が高かった。また日本において、粘液性がんを除く上皮性腫瘍の生存率は、改善していた。

3) 日本で比較的低位にある子宮頸癌の5年相対生存率について両国で比較した。日本は6登録(山形、宮城、新潟、福井、大阪、長崎)の2003-05年診断がん患者について、台湾は全土の同年診断がん患者について検討した。臨床進行度別にみると限局で91.2%対92.9%、領域52.3%対62.5%、遠隔6.6%対15.3%と、進行度が進むほど、日本の低位が明らかとなった。

4) アジア人女性非喫煙肺腺癌に効果のあるとされる、分子標的薬ゲフィチニブは日台とも2003年に導入された。その効果をみるために、2000-02年症例と2003-05年症例で生存率を比べたところ、両国とも、隣接臓器浸潤よりadvancedなステージの者で、その改善が部分的にみられた。特に日本では、ステージが領域の者で3年相対生存率の有意な改善が見られた。しかし、男の肺腺がんでは、そのような改善は明らかではなかった。

5) PSA検査の普及により今後罹患数がアジアにおいて激増することが予想される前立腺がんについて、大阪府がん登録を用いて検討した。1990年代に普及し始めたPSA検査により罹患数は急増したが、(年率の増加率は、1990-2005年が6.5%、2005年以後14.7%)、一方、死亡率の有意な減少傾向はこの間観察されなかった。

6) 人口増加の著しいフィリピン(現在9,400万人)、インドネシア(現在2億3千万人)、ネパール(現在2千9百万人)の現地調査、文献調査を通して、3ヶ国のがん登録制度の実態を把握した。3ヶ国とも、地理的条件や医療制度の不十分さから、短期間に地域がん登録事業を発展させることは困難であること、まずは院内がん登録の充実を図るため、わが国から実務者の技術指導やコンピューターシステムの提供等の支援が可能であることが考えられた。

## 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)

アジアコホート連合(ACC)の枠組みを利用した。

### 1) BMIと糖尿病、膵がん、小腸がん、死亡との関連

アジアコホート連合の枠組みを用いて統合解析を実施した。BMIと糖尿病との関連については、BMIの増加とともに糖尿病保有の危険度の高くなる傾向がみられた。この傾向はすべての集団に共通していたが、特にベースライン時の年齢が50歳未満の群、インド人及びバングラデシュ人集団、教育レベルの低い群、喫煙者群で強かった。BMIと膵がんとの関連については、東アジア人集団、南アジア人集団ともに肥満と膵がんとの関連は見られず、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。BMIと小腸がんとの関連については、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)。



## 2) 肉摂取とがんをはじめとする主要死因との関連

この解析では、肉摂取に関する情報が必要なため、バングラデシュ、中国、日本、韓国、台湾の8集団(計296721人)が解析対象となった。肉摂取は、赤肉、鶏肉、魚についてFFQから得られた食品群毎の一日あたりの摂取量(g)を推定し、4分位に分けた。ベースライン時肉摂取と全死亡及び主要死因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。

その結果、6.6-15.6年の追跡期間中に、合計24,283人の死亡(がん9,558人、循環器疾患6,373人)を把握した。赤肉、鶏肉、魚を合計した肉類総摂取については、全死亡、がん死亡、循環器疾患死亡とも有意な関連は見られなかった。赤肉摂取については、男で循環器疾患死亡と、女ではがん死亡と負の関連が見られていた。

## 3) 体型と死亡との関連：循環器疾患死亡

2)と同様に統合コホートを選定し、最終的に中国、日本、韓国、台湾、シンガポール、インド、バングラデシュの20集団(1,124,987人)が対象となった。そのうち、東アジア人集団(835,082人)での結果を示す。

平均9.7年の追跡期間中に、40,791人の循環器疾患死亡を把握した。東アジア人集団では、BMI25以上で循環器疾患死亡全体のリスクが増加していた(BMI 25.0-27.4: HR 1.09、BMI 27.5-29.9: 1.27、BMI 30.0-32.4: 1.59、BMI 32.5-34.9: 1.74、BMI 35.0-50.0: 1.97、いずれも統計学的に有意。この関連は、冠動脈疾患、虚血性脳卒中とも類似していた。出血性脳卒中ではBMI27.5以上のリスクが高かった。循環器疾患死亡のリスクは、低BMI群でも増加しBMI15.0-17.4ではHR 2.16(95%CI 1.37-3.40)とリスクが増加していた。

## 3. 中国に多発する胃がん、食道がんの分子病理学および疫学的研究(梶村、林、戸塚)

本邦の胃がんと、中国のなかでも比較的胃がん発生頻度の高い安徽省 蘆江県における胃がん例について、非腫瘍部にみられるDNA付加体の比較と、それに伴うp53の遺伝子変異、その他、イルミナ cancer panelによる変異の種類について検証した。本邦の胃粘膜のほうが、炎症由来といわれる脂質過酸化由来のDNA付加体とくにexocyclic etheno DNA adductが多く見られ、これら7種のprofileを用いた判別分析で中国由来、日本由来の区別ができた。

中国の食道がん多発地域(磁県)及び低発地域(石家庄)に在住の食道がん患者から採取した手術検体を用い、DNA付加体の網羅解析(アダクトーム)を行なった。得られたデータをPCA解析したところ、食道がん多発地域に特徴的な付加体が幾つか検出された。そのうちの一つはm/z [M+H]<sup>+</sup>; 352.18であり、戸塚班員らが構築したDNA付加体データベースと比較してみたところ、ラットに食道がん及び肝がんを誘発することが報告されている、NPIP(N-ニトロソピペリジン)由来のDNA付加体(THP-dG)である可能性が示唆された。

多発地域(磁県)と近隣の食道がん低発地域において、ピロリ菌感染と噴門部胃がんおよび食道がんの関連を見る症例対照研究を行った(多発地域と低発地域のコントロール、噴門部胃がん、食道がんの例数は、各々214人、15人、24人と76人、8人、26人)。ピロリ菌感染率は多発地域で53.8%と、低発地域の46.4%に比べて高かった。低発地域においてはピロリ菌感染は噴門部胃がんリスク要因ではないが、多発地域においては、リスク要因となっていた。

## 4. 日本、中国、韓国、台湾における喫煙対策の現況調査(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。

台湾における対策の進捗状況を、**Taiwan Tobacco Control Annual Report** などの現地の研究協力者の支援を得て資料を収集した。2010年の喫煙率は、成人全体では男性 35.0%、女性 4.1%であり、男性では 30歳代前半で、女性では 30歳代後半で最も高かった（それぞれ 49.4%、7.6%）。受動喫煙防止、禁煙支援、警告表示、広告規制、およびたばこ値上げの各領域では、世界保健機関の推奨に沿った対策が進展していた。特に、2009年の法改正後の進展が顕著であった。

## 5. 中国黒龍江省ハルビン市郊外でのがん予防活動の実験的立ち上げ（河原）

同地域において地域住民主体のがん予防活動を立ち上げるため、地域の人々 267 名に対し、がんへの疾病観調査を実施した。その結果、がんは生活習慣の改善により予防可能であるとの信念(belief)を強く持っている者ほど、がん罹患した時に積極的に治療を受ける意思が固いこと等がわかった。

### C. 考察および結論

#### 1. 地域がん登録資料を活用したアジア諸国との比較研究

日本と同程度に精度の高い台湾のデータと比較することにより、日本の子宮頸がん生存率が低い理由は、低いがん検診受診率

による早期のもの割合が低いこと以外にあることがわかった。進行がん(stage II~III)における化学療法および放射線療法の適用等について、これを検討するための国際比較が必要と思われた。

日本の卵巣がん 5年相対生存率を台湾と比較すると、全体では台湾の方がやや高い傾向があったが、上皮性腫瘍に限ると日本の方が高く、さらに、2000-2002年と比べて2003-2005年の5年相対生存率の改善が台湾に比べて日本の方が明らかであった。この違いは、日本と台湾の医療の違いを示しているかもしれない。日本の方が、シスプラチンをベースとした化学療法の普及が早く、生存率の改善という形で普及効果を見ることができている可能性が示唆された。

ゲフィチニブが日本に導入された 2003年以後、日本の女性肺腺がんの進行がん(概ね stage II~III)の3年相対生存率は、それ以前に比べて有意な改善がみられたが、男性肺腺がんではその改善が明らかではなかった。地域ベースのデータで、ゲフィチニブでの使用前後に生存率の改善を示した世界で初めての報告となった。同剤は間質性肺炎などの副作用により一時期その使用が問題視されたが、生存率という包括的な視点での評価の重要性が、改めて示されたと考える。

東アジアでは今後 85歳以上の超高齢者が激増することが予想されているが、日本が最も早くその状況が出現し、その問題の大きさを広く海外にも示すことができた。

大阪府のデータを使って、PSA 検診の普及に連動して前立腺がん罹患率は近年急上昇したものの、その間死亡率の減少は明らかではなかったことが示された。早期発見が進行がん罹患率の減少を生み、これが死亡率の減少につながっていたのかについて、さらに他の地域の動向も調べる必要がある。

#### 2. 東アジアにおけるがん一次予防普及のための検証的研究

本研究の長所としては、統合解析であることから、十分な数の死亡アウトカムを得られること、広い範囲の BMI を解析可能な

こと、循環器疾患については病型別の解析も可能なこと等が挙げられる。一方、特に肉摂取の解析では、集団毎に収集している肉の種類・項目が異なることにより、摂取量を統合した解析ができず、各集団の4分位を合わせた解析となっていることが短所として挙げられる。しかしながら、欧米との比較としては、これまでで最大規模のアジア人統合解析を実施しており、本研究の役割は大きいと考えられる。

今後は、同様の解析を罹患アウトカムで実施することにより、アジア人による各要因の影響の機序について理解をより深めることができると考えられる。

### 3. 中国に多発する胃がん、食道がんの分子病理学および疫学的研究

adductomics と genomics を統合的に活用することにより、多様な地域のがんを比較することで、ヒトがんの原因が浮かび上がってくることもあり、予防対策に重要な示唆をあたえると思われた。

adductomics は genomics に比べて、種々の条件検討や検体の量的限界など克服すべき課題が多いが、single molecule real time technology など有効な技術が順次病理や疫学研究の場に登場してくると考えられる。中国ばかりでなく、ユーラシア大陸全体をみて本邦でも深刻ながんの予防や原因について探索することが今後重要なようになってくると思われる。

THP-dG は N-ニトロソピペリジン (NPiP) から生成される付加体であり、NPiP はラットに食道癌及び肝臓がんを誘発することが報告されている。また、NPiP は食品中 (ある種の野菜や加工肉等) に存在することや、生体内物質であるピペリジンのニトロソ化により生成することなどから、程度の差はあるものの、ヒトは NPiP に日常生活において曝露していることが考えられる。従って、今後は、中国の食道癌低発地域、高発地域で生活する別の集団を用いて THP-dG の解析を行い、NPiP の曝露と中国における食道癌高発地域の食道癌発症との関係について検討する必要がある。

今回の研究により、中国の食道がん多発地域における *H.pylori* 感染率を明らかにした。本研究の成果は、今後中国の多発地域で立ち上げられるコホートに重要な基礎資料を提供できる。今後は、1) サンプルサイズを増やし、*H.pylori* 感染に関連する環境要因や生活習慣を明らかにする、2) 胃粘膜萎縮を反映する血清ペプシノゲンを測定し、*H.pylori* 感染と胃粘膜萎縮との関連を検討することが重要と考える。

### D. 考察および結論

日本、中国、韓国および台湾では、男性の喫煙率がいまだ高く、受動喫煙の曝露割合が高い。喫煙者の禁煙試行率が低く、禁煙試行者の大多数は禁煙補助薬などを利用せずに禁煙試行をしている。これらの状況から、東アジアにおけるたばこ対策の優先的な政策は、①成人男性の禁煙試行率を上げるための値上げとメディアキャンペーン、②科学的根拠に基づく禁煙補助の制度的拡充、③公共の場所での禁煙の法制化 (特に職場) の、3 つであると考えられる。わが国では 2010 年にたばこ価格が 1 箱平均 100 円近く値上げされ、2010 年の成人男性喫煙率は前年から 6 ポイント減少したが、2011 年には逆に増加した (38.2% → 32.2% → 32.4%)。韓国では、たばこ税の値上げによる増収をたばこ対策の目的に用いる制度が始められた。また、韓国では、全国の保健センターで禁煙治療薬が無料利用できる制度が始まっている。

受動喫煙防止の法制化については、4 か国とも公共の場所での法規制が地域レベルで進んでいるが、職場については規制が遅れている。台湾では、2009 年にほぼすべての職場と公共の場所の禁煙が法制化され、たばこ製品のラベルに写真付きの警告表示を掲載した。禁煙治療の普及もクイットラインや市販薬の費用補助が開始されている。

東アジア各国が互いの先進事例を学び、連携してたばこ対策を推進する必要がある。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

Tanaka H. Advances in cancer epidemiology in Japan. *Int J Cancer* 2014;134:747-54.

田中英夫, 細野覚代, 伊藤秀美. 日本式B型肝炎母子感染予防事業は、小児のB型肝炎細胞癌を予防できたか?. In: 祖父江友孝, 田中英夫, 加藤哲郎, eds. *JACR Monograph No19*. 東京: 地域がん登録全国協議会; 2013:3-12.

Tanaka H. Prevention of cancers due to infection. In: Miller A, ed. *Epidemiologic studies in cancer prevention and screening*. New York: Springer 2013:65-83.

田中英夫, 細野覚代. 日本のコホート研究が慢性ウイルス性肝炎患者対策・診療に果たした役割. 佐田通夫, 田中榮司, 田中英夫, 長尾由実子 編. *コホート研究から見たウイルス性肝炎の解明*. メディカルレビュー社, 52-59頁. 東京. 2013年.

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.

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(4): 1061-6.

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(4): 930-6.

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.

田中英夫. 我が国における肝癌発生の最近の動向. *臨床消化器内科*. 2012; 27: 521-7.

Kawakita D, Matsuo K, Sato F, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Hanai N, Hasegawa Y, Tajima K, Murakami S, Tanaka H. Association between dietary folate intake and clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2011; 23(1): 186-92.

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*. 2011; 21(2): 193-8.

Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in

childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. *Cancer Causes Control*. 2011; 22(3): 523-7.

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 pancreatic cancer in Asians: findings from the Asia Cohort Consortium. *Eur J Cancer Prev*. 2013 May;22(3):244-50.

Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Ueda J, Wei W, Inoue M, Tanaka H. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. *J Epidemiol*. 2013;23(4):233-42.

Lee JE, McLerran DF, Rolland B, Chen Y, Grant EJ, Vedanthan R, Inoue M, Tsugane S, Gao YT, Tsuji I, Kakizaki M, Ahsan H, Ahn YO, Pan WH, Ozasa K, Yoo KY, Sasazuki S, Yang G, Watanabe T, Sugawara Y, Parvez F, Kim DH, Chuang SY, Ohishi W, Park SK, Feng Z, Thornquist M, Boffetta P, Zheng W, Kang D, Potter J, Sinha R. Meat intake and cause-specific mortality: a pooled analysis of Asian prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2013 Oct;98(4):1032-41.

Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, Grant E, Lee JE, Gu D, Gupta PC, Ramadas K, Inoue M, Tsugane S, Tamakoshi A, Gao YT, Yuan JM, Shu XO, Ozasa K, Tsuji I, Kakizaki M, Tanaka H, Nishino Y, Chen CJ, Wang R, Yoo KY, Ahn YO, Ahsan H, Pan WH, Chen CS, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Yang G, Koh WP, Xiang YB, Ohishi W, Watanabe T, Sugawara Y, Matsuo K, You SL, Park SK, Kim DH, Parvez F, Chuang SY, Ge W, Rolland B, McLerran D, Sinha R, Thornquist M, Kang D, Feng Z, Boffetta P, Zheng W, He J, Potter JD. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ*. 2013 Oct 1;347:f5446.

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.

Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):719-29.

- Boffetta P, McLerran D, Chen Y, Inoue M, Sinha R, He J, Gupta PC, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Shu XO, Wang R, Tsuji I, Kuriyama S, Matsuo K, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Tanaka H, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Shen CY, Thornquist M, Kang D, Rolland B, Feng Z, Zheng W, Potter JD. Body mass index and diabetes in Asia: a cross-sectional pooled analysis of 900,000 individuals in the Asia cohort consortium. *PLoS One* 2011; 6: e19930.
- Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, Tomotaka S, Morton LM, Weisenburger DD, Matsuo K. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol.* 2014; 164(4):536-45.
- Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K. Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer J.* 2013 Nov 15;3:e159.
- Tajika M, Matsuo K, Ito H, Chihara D, Bhatia V, Kondo S, Tanaka T, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Matsumoto K, Nakamura T, Yatabe Y, Yamao K, Niwa Y. Risk of second malignancies in patients with gastric marginal zone lymphomas of mucosa associate lymphoid tissue (MALT). *J Gastroenterol.* 2013 in press.
- 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
- 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
- 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.
- Ito H, Tanaka H, et. al. Nonfilter 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
- 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.
- 梶村春彦、山田英孝、陶弘、新村和也、岩泉守哉、嵩眞佐子 家族性胃がん in 家族性腫瘍に関する新知見 癌と化学療法 2013; 40 (2):154-8.
- Sugimoto, S., Yamada, H., Takahashi, M., Morohoshi, Y., Yamaguchi, N., Tsunoda, Y., Hayashi, H., Sugimura, H., Komatsu, H. Early-onset diffuse gastric cancer associated with a de novo large genomic deletion of CDH1 gene. *Gastric Cancer.* 2013 Jun 29. [Epub ahead of print]
- Kahyo, T., Tao, H., Shinmura, K., Yamada, H., Mori, H., Funai, K., Kurabe, N., Suzuki, M., Tanahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., Tanioka, F., Yin, G., Morita, M., Matsuo, K., Kono, S., Sugimura, H. Identification and association study with lung cancer for novel insertion polymorphisms of human endogenous retrovirus. *Carcinogenesis.* 2013;34(11):2531-8.
- Matsuura, S., Shinmura, K., Kamo, T., Igarashi, H., Maruyama, K., Tajima, M., Ogawa, H., Tanahashi, M., Niwa, H., Funai, K., Kohno, T., Suda, T., Sugimura, H. CD74-ROS1 fusion transcripts in resected non-small cell lung carcinoma. *Oncol Rep.* 2013 ;30(4):1675-80.
- Matsuura, S., Kahyo, T., Shinmura, K., Iwaizumi, M., Yamada, H., Funai, K., Kobayashi, J., Tanahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., Takahashi, T., Inui, N., Suda, T., Chida, K., Watanabe, Y., Sugimura, H. SGOL1 variant B induces abnormal mitosis and resistance to taxane in non-small cell lung cancers. *Sci Rep.* 2013 ;3:3012.
- Shinmura, K., Kato, H., Matsuura, S., Inoue, Y., Igarashi, H., Nagura, K., Nakamura, S., Maruyama, K., Tajima, M., Funai, K., Ogawa, H., Tanahashi, M., Niwa, H., Sugimura, H. A novel somatic FGFR3 mutation in primary lung cancer. *Oncol Rep.* 2014 Jan 20. doi: 10.3892/or.2014.2984. [Epub ahead of print]
- Ella, E., Sato, N., Nishizawa, D., Kageyama, S., Yamada, H., Kurabe, N., Ishino, K., Tao, H., Tanioka, F., Nozawa, A., Renyin, C., Shinmura, K., Ikeda, K., and Sugimura, H. Association between dopamine beta hydroxylase rs5320 polymorphism and smoking behaviour in elderly Japanese. *J Hum Genet.* 2012. 57(6): 385-90.
- Kiyose, S., Nagura, K., Tao, H., Igarashi, H., Yamada, H., Goto, M., Maeda, M., Kurabe, N., Suzuki, M., Tsuboi, M., Kahyo, T., Shinmura, K., Hattori, N., and Sugimura, H. Detection of kinase amplifications in gastric cancer archives using fluorescence in situ hybridization. *Pathol Int.* 2012. 62(7): 477-84.
- Matsuda, T., Tao, H., Goto, M., Yamada, H., Suzuki, M., Wu, Y., Xiao, N., He, Q., Guo, W., Cai, Z., Kurabe, N., Ishino, K., Matsushima, Y., Shinmura, K., Konno, H., Maekawa, M., Wang, Y., and Sugimura, H. Lipid Peroxidation-Induced DNA Adducts in Human Gastric Mucosa. *Carcinogenesis.* 2013. 34: 121-7.
- Natsume, H., Shinmura, K., Tao, H., Igarashi, H., Suzuki, M., Nagura, K., Goto, M., Yamada, H., Maeda, M., Konno, H., Nakamura, S., and

- Sugimura, H. The CRKL gene encoding an adaptor protein is amplified, overexpressed, and a possible therapeutic target in gastric cancer. *J Transl Med*, 2012. 10: 97. doi: 10.1093/jco/hys173. Epub 2012 Oct 24. PubMed PMID: 23100603.
- Sato, N., Sato, T., Nozawa, A., and Sugimura, H. Assessment Scales of Nicotine Addiction. *Journal of Addiction Research & Therapy*, 2012(Methamphetamine and Nicotine Addiction).
- Sugimura, H. How can research fields be integrated with PET imaging? *Gastric Cancer*, 2013;16(2) 118-9.
- Toyoshima, M., Chida, K., Suda, T., Sugimura, H., and Sato, M., Endobronchial metastasis from gastrinoma of the pancreas. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 185(5): 590-1.
- Shinmura, K., Goto, M., Tao, H., Matsuura, S., Matsuda, T., Sugimura, H. Impaired suppressive activities of human MUTYH variant proteins against oxidative mutagenesis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(47):6935-42.
- Inaba K, Sakaguchi T, Kurachi K, Mori H, Tao H, Nakamura T, Takehara Y, Baba S, Maekawa M, Sugimura H, Konno H. Hepatocellular adenoma associated with familial adenomatous polyposis coli. *World J Hepatol*. 2012; 4(11):322-6.
- Akaza H, Kawahara N, Roh JK, Inoue H, Park EC, Lee KS, Kim S, Hayre J, Naidoo B, Wilkinson T, Fukuda T, Jang WI, Nogimori M. Japanese Cancer Association Meeting UICC International Session - What is Cost-effectiveness in Cancer Treatment? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(1):3-10. PubMed PMID: 24528045.
- Kawahara N. Cross-boundary Cancer Studies at the University of Tokyo: View from the World of Humanities. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Feb;44 Suppl 1:i6-i7. doi:10.1093/jco/hyt229. PubMed PMID: 24516215.
- Akaza H, Kawahara N. Cross-boundary Cancer Studies at the University of Tokyo: Surviving Cancer in Asia: Introduction. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Feb;44 Suppl 1:i1-i2. doi: 10.1093/jco/hyt231. PubMed PMID: 24516204.
- Akaza H, Kawahara N, Masui T, Takeyama K, Nogimori M, Roh JK. Union for International Cancer Control International Session: healthcare economics: the significance of the UN Summit non-communicable diseases political declaration in Asia. *Cancer Sci*. 2013 Jun;104(6):773-8. doi: 10.1111/cas.12142. PubMed PMID:23701361.
- Kawahara N, Akaza H, Roh JK, Shibuya K, Inoue H, Takemi K, Nozaki S, Kawakami K, Iwasaki M. 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'. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Dec;42(12):1222-31. doi: 10.1093/jco/hys173. Epub 2012 Oct 24. PubMed PMID: 23100603.
- Kawahara N, Roh JK, Akaza H, Inoue H, Shibuya K, Iwasaki M, Tsuji T, Nishiyama M, Nakagawara A, Watanabe K, Nozaki S, Inoue M, Sugimura H, Miyake J, Li F. The 7th Asia Cancer Forum: from the perspective of human security, how can we collaborate as Asians in order to place cancer on the global health agenda? How can we fill in the gaps that exist among us? *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Jun;41(6):825-31. doi: 10.1093/jco/hyr052. Epub 2011 Apr 28. PubMed PMID:21531734.
- Kawahara N, Sugimura H, Nakagawara A, Masui T, Miyake J, Akiyama M, Wahid IA, Hao X, Akaza H. The 6th Asia cancer forum: what should we do to place cancer on the global health agenda? Sharing information leads to human security. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 May;41(5):723-9. doi: 10.1093/jco/hyr036. Epub 2011 Mar 29. PubMed PMID: 21450718.
- 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*, 2012 130(2):259-66.
- Ishino K, Mutoh M, Totsuka Y, Nakagama H. Metabolic syndrome: A novel high-risk state for colorectal cancer. *Cancer Lett*. 2012 Oct 17.[Epub ahead of print]
- Kato T, Totsuka Y, Hasei T, Watanabe T, Wakabayashi K, Kinase N, Masuda S, In vivo examination of the genotoxicity of the urban air and surface soil pollutant, 3,6-dinitrobenzo[e]pyrene, with intraperitoneal and intratracheal administration. *Environ., Toxicol., 2013, 28:588-94*
- 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*. 2013, 23:233-42.
- 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 systems. *Nanotoxicology*, 2013 7: 452-61
- Kawanishi M, Ogo S, Ikemoto M, Totsuka Y, Ishino K, Wakabayashi K, Yagi T. Genotoxicity and reactive oxygen species production induced by magnetite nanoparticles in mammalian cells. *J Toxicol Sci*. 2013;38(3):503-511.
- Watanabe M, Yoneda M, Morohashi A, Hori Y, Okamoto D, Sato A, Kurioka D, Nittami T, Hirokawa Y, Shiraishi T, Kawai K, Kasai H, Totsuka Y. Effects of Fe3O4 Magnetic Nanoparticles on A549 Cells. *Int J Mol Sci*. 2013, 14:15546-60.

Katanoda K, Jiang Y, Park S, Lim MK, Qiao YL, Inoue M (2013) Tobacco control challenges in East Asia: proposals for change in the world's largest epidemic region. *Tob Control*, DOI:10.1136/tobaccocontrol-2012-050852

Ueda J, Okuda M, Fukuda Y, Oomatsu Y, Eikichi M, Nishiyama T, Lin Y, Kikuchi S. Diagnostic accuracy of serum antibody kit (E-plate) in the detection of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children. *J Epidemiol* 2014;24:47-51.

Ueda J, Goshō M, Inui Y, Matsuda T, Sakakibara M, Mabe K, Nakajima S, Shimoyama T, Yasuda M, Kawai T, Murakami K, Kamada T, Mizuno M, Kikuchi S, Lin Y, and Kato M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter* 2014 (in press)

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* 2013;22(3):244-250.

Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Wei W, Inoue M, Tanaka H. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. *J Epidemiol*. 2013;23:233-42.

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;19:2537-42.

Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Yagyu K, Lin Y, Fukuda Y, Kikuchi S, Kamiya S. Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 2013;62:761-5.

## 2. 学会発表

田中英夫. 日本人のがん個別化予防の実現に向けたがん分子疫学研究の方向性. 第72回日本癌学会学術総会、神奈川、2013.10.04.

Hideo Tanaka . Hidemi Ito. Descriptive epidemiology of cancer in "oldest-old" Japanese population. 第44回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム、東京、2013.11.14.

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.

Inoue M: Attributable causes of cancer in Japan. 第72回日本癌学会学術総会 International

Sessions IS9. Attributable cause of cancer in East Asia. 2013年10月3-5日、横浜.

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

河合賢朗, 西野善一, 南優子. 家族歴・肥満度と胃がんの予後との関連. 第22回日本疫学会学術総会 2012/1/26-28、東京

Kahyo, T., Sugimura, H. et al. Identification and association study with lung cancer for novel insertion polymorphisms of human endogenous retrovirus. American Association for Cancer Research Annual Meeting. Washington D.C., USA, April 6-10, 2013

Sugimura H et al. DNA Adductome, an ultimate exposome of human tissue. AACR special conference, post GWAS horizon. Hollywood, FL, USA, Nov. 11-14, 2012

梶村春彦 ヒトアダクトームについて 日本分子生物学会総会、福岡、2012、12月12日

Norie Kawahara Cross-boundary Cancer Studies from the View of Humanities Japan-Korea Bilateral Joint Seminar February 21-22, 2014 Sangnam Institute of Management, Yonsei University, Seoul, Korea

Addressing Diverse Perceptions of Cancer in Asia Towards the Creation of an Asian Cancer Barometer Norie Kawahara, Hideyuki Akaza, Shigeo Horie APCC November 1 2013 China Tenjin

河原ノリエ ライフスタイルと疾病観の変容から読み解くアジアのがんの社会的指標の抽出 第73回日本癌学会 2013年10月5日横浜パシフィコ

Norie Kawahara Hideyuki Akaza, Zen-U Hotta, Shigeo Horie, Akira Nakagawara, Tohru Masui, Haruhiko Sugimura, Jae Kyung Roh. Addressing Diverse Perceptions of Cancer in Asia: Lifestyle and Awareness Study in China as Preliminary Step Towards the Creation of Asian Cancer Barometer AACR April 8 2013 USA Washington

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

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

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

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

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

Norie Kawahara, Tohru Masui, Haruhiko Sugimura, Akira Nakagawara, Shigeo Horie, Hideyuki Akaza, 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

Norie Kawahara, "Surviving Cancer in Asia": Efforts the Japan-Asian Studies Program of UT, 2011/10/29, 第49回日本癌治療学会学術集会, 名古屋国際会議場, 名古屋

Norie Kawahara, Asian approaches to tracking global clinical research (UICC International Session) (指定発言), 第70回日本癌学会学術総会, 2011/10/5, 名古屋国際会議場, 名古屋

Norie Kawahara, Yuka Matsushiba, Our Perspective as the Asia Cancer Forum, the 6th JAPAN-ASEAN Conference on Men's Health & Aging, 2011/6/2, 建長寺, 鎌倉

Norie Kawahara, Jae Kyung Roh, Tohru Masui, Hideyuki Akaza, ONGOING ACTIVITIES OF THE ASIA CANCER FORUM: OUR AIM, 2011/11/11, the 21st Asia Pacific Cancer Conference 2011 (APCC), Kuala Lumpur Convention Centre, Kuala Lumpur, Malaysia

Norie Kawahara, Tohru Masui, Yuka Matsushiba, Shinjiro Nozaki, Hideyuki Akaza, The Role of University for the Multi-disciplinary Program in Global Collaborative Cancer Studies - from the perspective of Asia Cancer Forum as a member of GHWA -, 2011/11/5, 第52回日本熱帯医学会第26回日本国際保健医療学会合同大会, 東京大学本郷キャンパス, 東京

Norie Kawahara, Tohru Masui, Shigeo Horie, Haruhiko Sugimura, Akira Nakagawara, Jae Kyung Roh, Hideyuki Akaza, Paradigm of Cancer Research toward Global Health, 第70回日本癌学会学術総会, 2011/10/3, 名古屋国際会議場, 名古屋

Norie Kawahara, Hideyuki Akaza, Jae Kyung Roh, Akira Nakagawara, Tohru Masui, Shigeo Horie, Haruhiko Sugimura, Hajime Inoue, What are the implications for cancer research of placing cancer on the global health agenda? AACR (American Association for Cancer Research) 102nd Annual Meeting 2011, Orange County Convention Center, Orlando, USA

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).

戸塚ゆかり、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)

石野孔祐、戸塚ゆかり、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)

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)

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)

戸塚ゆかり; ナノマテリアルの遺伝毒性発言メカニズム、第41回大会 日本環境変異原学会(静岡、11月29-30日)

戸塚ゆかり、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)

石野孔祐、関根彬弘、後藤純雄、中釜 斉、戸塚ゆかり; 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)

堺澤絢、後藤純雄、若林敬二、渡辺徹志、中釜 斉、戸塚ゆかり; 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)

大野絢、中野毅、中釜 斉、松島芳隆、布柴達男、戸塚ゆかり; 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)

関根彬弘、石野孔祐、後藤純雄、中釜 斉、戸塚ゆかり; 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)

石野孔祐、戸塚ゆかり、松島芳隆、鰐淵英機、魏民、山野荘太郎、中森正二、柴田龍弘、土原一哉、落合淳志、中釜 斉; 職業性胆管がんの原因候補物質であるハロゲン系炭化水素由来の DNA 付加体及び変異原性の解析、第72回日本癌学会学術総会(横浜、10月3-5日)



中釜 斉、戸塚ゆ加里、三牧幸代、中森正二、鈴木 穰、柴田龍弘、落合淳志、土原一哉；1,2-DCP, DCM 曝露歴のある印刷工胆管癌に認められた高頻度ゲノム変異、第 72 回日本癌学会学術総会（横浜、10月3-5日）

戸塚ゆ加里、石野孔祐、中江 大、渡辺昌俊、若林敬二、中釜 斉；マグネタイトナノ粒子は炎症反応を介してマウス肺に遺伝毒性を誘発する、第 72 回日本癌学会学術総会（横浜、10月3-5日）

Totsuka Y, Tada Y, Nakae D, Watanabe M, Wakabayashi K.; Mechanisms of genotoxicity in the lungs by nanomaterials, 11th ICEM (ブラジル、11月3-8日)

Totsuka Y, Tada Y, Nakae D, Watanabe M, Wakabayashi K.; Magnetite nanoparticles induce genotoxicity in the lung of mice via inflammatory response, NanOEI (名古屋、10月28-31日)

後藤 正憲、松島 芳隆、中釜 斉、戸塚 ゆ加里；ジクロロメタン由来の DNA 付加体を含むシヤトルプラスミドを用いたヒト細胞内変異原性試験、第 42 回日本環境変異原学会（岡山、11月29-30日）

馬場 明、後藤純雄、松島芳隆、中釜 斉、戸塚 ゆ加里；職業性胆管癌の候補物質、ジクロロメタン及び 1,2-ジクロロプロパンの変異原性及び変異スペクトラムの解析、第 42 回日本環境変異原学会（岡山、11月29-30日）

辻田俊寛、石野孔祐、加藤 護、柴田龍弘、後藤純雄、魏民、松島芳隆、中釜 斉、戸塚ゆ加里；職業性胆管がん発生に関与するハロゲン系炭化水素の DNA 付加体の網羅的な解析

Katanoda K, Inoue M (2013) Tobacco smoking and cancer in East Asia: causal attribution and control. In: The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, Japan, Oct. 3-5, 2013

Kikuchi S, Okuda M, Ueda J, Osaki T, Yagy 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.

Yagy K, Kikuchi S, Ueda J, Lin Y, Obata Y. Cut off values should be reconsidered in serological risk evaluation of gastric cancer in Japan.

European Helicobacter Study Group XXVth International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. Sep13-15, 2012. Ljubljana, Slovenia.

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膝がん死亡との関連。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

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

林櫻松、中山佳子、小笠原実、上田純子、本郷実、間部克裕、加藤元、柳生聖子、菊地正悟。中学生の H.pylori 感染状況一長野県及び北海道における疫学調査第 19 回日本ヘリコバクター学会学術総会、長崎、2013 年 6 月 28-29 日

## F. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

清瀬慎一郎、服部直彦、梶村春彦、五十嵐久喜、松島芳隆。特許第 5366039 号 悪性腫瘍の予想、診断のための方法および組成物（登録日 平成 25 年 9 月 20 日）

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

平成 23～25 年度

IV. 総合研究報告書（分担）

## 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主軸に研究を進めてきた。

本研究では、BMIと糖尿病、膵がん、小腸がん、循環器系疾患死亡との関連について、アジアコホート連合の枠組みを用いて統合解析を実施した。BMIと糖尿病との関連については、BMIの増加とともに糖尿病保有の危険度の高くなる傾向がみられた。この傾向はすべての集団に共通していたが、特にベースライン時の年齢が50歳未満の群、インド人及びバングラデシュ人集団、教育レベルの低い群、喫煙者群で強かった。BMIと膵がんとの関連については、東アジア人集団、南アジア人集団ともに肥満と膵がんとの関連は見られず、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。BMIと小腸がんとの関連については、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)。アジア人集団における赤肉、鶏肉、魚を合計した肉類総摂取については、全死亡、がん死亡、循環器疾患死亡とも有意な関連は見られなかった。また、BMIと循環器疾患死亡との関連については、東アジア人集団ではU字の関連を示していること、また、病型別にも関連は類似していることが見いだされた。一方、南アジア人集団では高BMIとの関連が弱いことが示され、東アジア人と南アジア人とでリスクが異なる可能性が示唆された。

### 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。本研究では、BMIと糖尿病、

膵がん、小腸がん、循環器系疾患死亡との関連について、統合解析を実施し、結果を専門誌に報告した。

### B. 研究方法

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解析を進めた。

BMI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、死因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、該当する各集団から解析に必要な項目を収集した。解析では、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。

【BMI と糖尿病との関連】ベースライン時BMIと糖尿病既往との関連について断面解析をおこなった。【BMI と小腸がん罹患との関連】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。【BMI と膵がん死亡との関連】膵がん死亡のエンドポイントが得られており、解析に必須な項目を最低限収集しているバングラデシュ、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。【肉摂取とがんをはじめとする主要死因との関連】解析では、肉摂取に関する情報が必要なため、バングラデシュ、中国、日本、韓国、台湾の8集団(計296721人)が解析対象となった。肉摂取は、赤肉、鶏肉、魚についてFFQから得られた食品群毎の一日あたりの摂取量(g)を推定し、4分位に分けた。【BMI と死亡との関連：循環器疾患死亡】最終的に中国、日本、韓国、台湾、シンガポール、インド、バングラデシュの20集団(1,124,987人)が対象となった。本研究では、東アジア人集団(835082人)と南アジア人集団(289815人)に分けた解析を実施した。

(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

【BMI と糖尿病との関連】糖尿病の年齢調整保有率は、4.3% (0.5%~8.2%)であった。糖尿病を保有するリスクはBMI22.5-24.9と比較してBMI15.0未満で0.58倍(95%CI: 0.31-0.76)と低い一方、BMI35.0以上では2.23倍(95%CI: 1.86-2.67)と有意に高く、BMIの増加とともに糖尿病保有の危険度の高くなる傾向がみられた。この傾向はすべての集団に共通していたが、特にベースライン時の年齢が50歳未満の群、インド人及びバングラデシュ人集団、教育レベルの低い群、喫煙者群で、強かった。一方、性、都会に居住しているかどうか、飲酒歴による差は見られなかった。【BMI 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)。【BMI 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。【肉摂取とが