

られた情報はより大きな人道的目的のために共有されるべきだ、とも信じている。つまり、グローバルな取組みを通じてグローバルなデータを収集し、そのデータによってグローバル・ヘルス予算を実現し、発展途上国ががんと闘うための資金調達を達成したいと考えている。

カテゴリ 2

がんをグローバルな視点では見ておらず、現状の社会システムを維持しながらも最善を望んでいる。グローバルな取組みに興味がない。がんにはすでに多額の予算がついている、がん研究者はグローバル・ヘルス・アジェンダに関心がない、がん関連の問題に特化した国際機関が存在しない、と思っている。グローバル・データの共有にもグローバルな取組みにも特段の意見がない。但し、グローバルな視点はないし、がんを個人的な疾病と捉える傾向にあるが、個人主義ではないため、個人情報保護を求める傾向はない。つまりは現状の社会システムの維持と強化に特化した回答傾向であり、グローバルなアクションは希求していない。現在のシステムを強化するためには取得データを政策提案や製薬開発に直接活用するメカニズムが必要だと考えている。

カテゴリ 3

がん問題に取り組む気がなく消極的である。がんは緊急に対応すべき問題だとは思っておらず、他の疾病とあまり関係がないと思ひ込み、しかも先進国特有の問題であると考えている。そのため、がんをグローバル・ヘルスの課題だとは認識しておらず、グローバル・ヘルス・アジェンダに入れることにも反対である。

カテゴリ 4

国際機関主導による取組みを希望している。国連ミレニアム開発目標や国連のがん政策への関与等に強い関心がある。国連ミレニアム開発目標を聞いたことがあるし、がんがそれに含まれていないことも知っている。発展途上国が資金力不足で政策討論に参加できていないことを憂慮している。人権侵害に対処し得る国際機関の設置ないし国際法の制定が必要だと思っているし、

がんデータを個人情報保護の対象にしてしまうことには反対である。カテゴリ 1と違って、グローバル・データやグローバル・ヘルス予算への関心が主体ではなく、国連を中心とした国際機関主導の取組みを求めているところが特徴的である。

カテゴリ 5

研究者としての私生活を重視している。国連ミレニアム開発目標を聞いたことがない。がんをグローバル・ヘルス・アジェンダに入れるべきだと思っているが、自身が討論に参加する気がない。国連よりも先進国ががんに取り組むことの方を好む。私生活を重視するため、個人情報の漏洩を処罰する立法に特に肯定的である。

カテゴリ 6

がんを国家ベースの問題として捉えている。グローバル・ヘルスに興味はあるし、がんが個人的な疾病ではないと知っているが、グローバル・ヘルス・アジェンダにがんを入れる必要がないと信じている。現状の国家的な取組みを強化するためには、カテゴリ 2と同じく、取得データを政策提案や製薬開発に直接活用するメカニズムが必要だと考えている。

次に、主成分分析で回答傾向カテゴリを明らかにしたのち、回答者の属性、特に性別と年代による回答傾向の違いをカイ二乗検定と分散分析で考察した。有意性の高い結果は次の通りである。

1. 男性の方が、がん研究者はグローバル・ヘルス・アジェンダに関心がない、と考える傾向にあった。(p<0.01)
2. 男性の方が、国連はがん問題に取り組むべきだ、と考える傾向にあった。(p<0.005)
3. 男性の方が、国際保健機関はがん問題に取り組むべきだ、と考える傾向にあった。(p<0.05)
4. 上の世代の方が、国連ミレニアム開発目標について聞いたことがある傾向にあった。(p<0.05)
5. 上の世代の方が、がんは緊急性のある課題だ、と考えている傾向にあった。(p<0.005)

6. 下の世代の方が、がん関連の問題に特化した国際機関が存在しない、と知っている傾向にある。(p<0.05)

7. 下の世代の方が、がんは他の疾病とあまり関係がない、と知っている傾向にある。(p<0.005)

8. 上の世代の方が、先進国はがん問題に取り組み始めるべきだ、と考えている傾向にあった。(p<0.05)

9. 上の世代の方が、がんの患者団体はがん問題に取り組み始めるべきだ、と考えている傾向にあった。(p<0.05)

これらから見えてくるのは、国際機関主導の取組みを支持する一方、グローバル課題としてのがんに関心が高まっている傾向にある。また、がんは年齢的な偏向のある疾病であることから、上の世代は下の世代よりもがん問題に対する意識が高いという仮説が成り立つが、実際、上の世代の方ががんに対してより高い関心を持ち、現状に関する知識をより多く持ち、自身ががん問題に取り組む積極性もより高い、という事実が判明し、仮説が証明された。

最後に、先の主成分分析の結果(6つの回答傾向カテゴリ)に基づき、全回答者をバートレット法で得点付けし、性別と年代別で得点の平均値を比較してみた。女性の方がカテゴリ3の回答傾向が強い、つまり、がん問題に取り組む気がなく消極的であることが判った。逆に、他のカテゴリにおける回答傾向ではいずれも男性の方が強かった。

年代的な傾向では、上の世代は下の世代よりもカテゴリ1(新たなグローバルな取組み、そしてそれを達成するためのグローバル・データ及びグローバル・ヘルス予算の獲得を目指している)とカテゴリ4(国際機関主導による取組みを希望している)に即した回答をする傾向にあった。一方、下の世代の方が上の世代よりもカテゴリ2(がんをグローバルな視点では見ておらず、現状の社会システムを維持しながらも最善を望んでいる)のような回答をする傾向にあった。また、ちょうど中間に入る中年・

壮年層が他の年代層よりも、カテゴリ5(研究者としての私生活を重視している)やカテゴリ6(がんを国家ベースの問題として捉えている)のような回答をする傾向にあった。

D. 結論・展望

以上の研究者の意識調査の分析により、がん研究コミュニティにおいては、がんをグローバルヘルスアジェンダとして乗り越えることへの統一的な研究者の認識はないものの、アプローチのしかたによっては、アジアのがんを社会課題としてグローバルに認知させることができるのではないかと結論に達した。

この調査結果をもとに2011年フロリダでのAACRにて「What are the implications for cancer research of placing cancer on the global health agenda?」として学会発表をした。そして学会の場において、アジアがんフォーラムの研究者たちで討議をして、2011年9月に国連にて予定されていたグローバルヘルスアジェンダとしての非感染症に関するハイレベル会合を受けて、アジアとしてどのような対応をしていくかの検討に入った。

この調査結果をもとに、アジアがんフォーラムでは、The 8th Asia Cancer Forum Declarationとして宣言文の準備を進めた。そして、9月の国連総会ハイレベル会合において、国連の全加盟国を対象としてがんを含む非感染症の対策に義務を負うこととなったのち、2011年10月29日名古屋国際会議場で、49回日本癌治療学会の国際シンポジウム Asia sessionsの一環として第8回アジアがんフォーラムを開催した。

Seeking to Advance the Outcomes of the UN Summit “Global health as the key to a new paradigm in cancer research”と題して、日本・中国・韓国をはじめとするアジア諸国だけでなく、ASCOやESMOからも参加して、3時間の発表と討議がなされた。

これまで癌研究コミュニティはグローバルヘルスの世界とはあまり連携をとっていなかったが、グローバルヘルスという視

点の枠組みが、今後深刻な課題となるアジアの癌医療への政策研究の新しいアプローチを生み出すことなども期待されると考え、医療格差を乗り越えてパートナーシップを築くために文理融合の大学の学際的プログラムを構築するなど、がん治療を推進するアジア組織の Federation を促進していくことなども議論された。本研究班の成果も踏まえ、アジアがんフォーラムで作成した 6 項目を宣言文として、日本癌治療学会の理事会の承認のものとして国際社会に出され、ESMO・UICC の HP にも掲載された。

<http://worldcancercampaign.org/node/10396>
また JJCO にミューティングレポートとして論文化もした。

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'. JpnJ Clin Oncol. 2012 Dec;42(12):1222-31. doi: 10.1093/jjco/hys173. Epub 2012 Oct 24. PubMed PMID: 23100603.

国際社会におけるグローバルヘルスアジェンダとしての課題設定を巡る動向の考察は、癌研究をとりまく政治経済文化の要素を絡めた課題をあぶり出すことにもなった。たとえば国連の決議に反対した企業の論理は今後どのようにとらえるべきか。先進国の財政事情からみて、国際援助の枠組みとして乗れないという動きをうけて、どのような枠組みを我々は設定すべきなのか。がんは長い時間軸の中で変容してきた生物学的要因や、文化的要因の影響をうけ、医療制度という国家ごとの枠組みにしばられている。生活習慣の変容が世代を超えて伝わっていくメカニズムが解明されつつある今、その実態を把握し、克服するためには、単なる疾病構造の変容を追うという医学的な問題だけではなく、社会構造や歴史変動をも追いかける広い視野をもった学知の練り上げが待ち望まれる。

皮肉にも、欧米中心にしてグローバルな問題として設定をすることでリージョナルな問題が薄まってしまうことに加え、開発課題としてのがんの克服としては、欧米諸国の国際機関の関心はアジアではなくアフリカに向かっている。保健課題は欧米の論

理が中心で動いてはいるものの、周縁的な存在でしかないアジアのがんを世界に認識させるには新たな戦略の創出が必要かもしれないとアジアがんフォーラムは認識した。その問題意識を共有できた、韓国・中国の代表とともに 2012 年 6 月、ソウルにある日中韓地域協力事務局に、Trilateral Cross-boundary Cancer Studies として企画提案を行った。

医学、薬学、経済学、文化人類学、死生学、社会学等の観点から、がんという疾病をとらえ、社会課題として研究していく学際的なアプローチについて、発表、討議を行う。それを通して、共通課題と相違点を抽出し、社会構造の今後のあるべき姿を提言していく、イシュー・オリエンティッドな「Cross-boundary Cancer Studies」という学際連携の共同教育プログラムを立ち上げる。という構想であった。この構想は、2014 年 2 月 21 日—22 日 ソウル延世大学にて実現の運びとなっている。

E. 参考資料

- 「ACF-GHA 研究者意識調査」質問票 (英語原版)
- Q1: Have you heard of the UN's Millennium Development Goals?
- Q2: Are you aware that cancer is not included in the MDGs?
- Q3: Do you have any interest in issues of global health?
- Q4: The global health agenda mainly address infectious diseases, and cancer is excluded from the list. What do you think of the situation?
- Q5: Why do you think cancer is not on the global health agenda? (MA)
- A) Cancer is a personal illness (not infectious).
- B) Cancer is an important concern for each individual nation, and therefore is not an international policy problem.
- C) There are too many "targets" when talking about combating cancer.
- D) Cancer is not an issue that requires immediate attention.
- E) Cancer is an illness only relevant to developed countries.
- F) Cancer issues already receive lots of attention and budget.
- G) Cancer issues necessitate huge budgets, and developing countries short of money can

not take part in the policy discussion.

H) Cancer researchers are not directly interested in the global health agenda.

I) There is no international organization specializing in cancer issues.

J) Addressing cancer as an item on the global health agenda has no merit to pharmaceutical companies.

K) Cancer policy lacks global data that serves as a strong rationale for allocating global health budget.

L) Cancer does not have much to do with other illnesses.

Q6 : Some people believe that cancer researchers should more actively discuss how cancer issues could be positioned in the global health community and how that would change the global status quo of cancer. What do you think of this opinion?

Q7 : What entities do you think should now start addressing this problem (in the near future, cancer killing only those living in certain unfortunate environments)?

A) UN itself (not WHO)

B) WHO

C) World Bank

D) Pharmaceutical companies

E) Developed countries

F) Developing countries

G) UICC (International Union Against Cancer)

H) Various cancer patient organizations

I) Academic associations

Q8 : In order to collect basic information on international cancer research, which of the following measures do you consider to be the most important?

A) Formulation of an international body or legislation that would provide protection when human rights have been infringed

B) Designing of a system that would comprehensively protect personal information

C) A mechanism that allows collected data to be directly fed into policy proposals and pharmaceutical development

D) Dissemination of an universal consciousness that patient information should be shared for the greater good of humanity

E) Formulation of domestic legislation that would punish the abuse of personal information when leaked

F) Other

PQ1 : Gender

PQ2 : Age range

PQ3 : Nationality

PQ4 : Occupation

F. 研究発表

1. 論文発表

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 UIC C 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/jjco/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/jjco/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/jjco/hys173. Epub 2012 Oct 24. PubMed PMID: 2310603.

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/jjco/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/jjco/hyr036. Epub 2011 Mar 29. PubMed PMID: 21450718.

2. 学会発表

Norie Kawahara Cross-boundary Cancer Studies from the View of Humanities Japan-Kore

aBilateralJointSeminar 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 さっぽろ芸術館 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 tracklin

g 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

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

中国で多発する食道癌・胃癌の分子病理学的研究

研究分担者 戸塚 ゆ加里 国立がん研究センター研究所 ユニット長

研究要旨

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。まず、生体試料解析の際の DNA 付加体標準品データベース構築のため、*in vitro* 反応サンプルの解析をし、各種活性種により生成される DNA 付加体の詳細な評価を行った。活性酸素種や脂質過酸化物質、アルキル化試薬である *N*-nitroso-*N*-methylurea (NMU) と市販のウシ胸腺 DNA (ctDNA) を試験管内で反応させ、DNA アダクトーム法を用いて、生成される DNA 付加体を網羅的に解析した。その結果、各種活性種により既知の DNA 付加体 (8-oxo-dG、O⁶-MedG、HedC 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。次に、食道がん・噴門部胃がん多発地域 (磁県; n=7) 及び低発地域 (石家荘; n=8) の食道がんの手術検体 (非癌部) から抽出した DNA を用いて、アダクトーム解析の後に PCA 分析を行なった結果、両地域から多数の付加体シグナルが検出された。そのうち、付加体 A10 が高発地域に特徴的な付加体の一つとしてスクリーニングされた。データベースとの比較により、この付加体は N-ニトロソピペリジン(NPIP)由来の付加体である、THP-dG であることが示唆された。有機化学的に THP-15N-dG 標準品を合成し、定量的質量分析機器を用いて、アダクトーム解析を行った高発地域の手術検体を分析した。その結果、THP-15N-dG と同じ保持時間に m/z: 352.2->236.1 のシグナルを持つピークが観察され、これら試料中に THP-dG が存在することがわかった。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 は食品中に存在すること及び内因的にも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。

A. 研究目的

アジア諸国にはがんの高発地域が点在しており、食道がん・噴門部胃がんの好発地域はアジアベルトと呼ばれ、広く知られている。それらの発生起源については、これまでの報告から、アルコール、煙草、漬物やカビの生えた食べ物の摂取との関係性は薄いことがわかっている。これらのことから、未知の要因によって地域特異的な発がんが生じているものと予測される。アジア地域では毒性の高いカビ毒の一つアフラトキシンによって、肝臓がんが高頻度で引

き起こされていた地域があったことから、食道がん・噴門部胃がんについても地域特徴的な化学物質への曝露が予想される。

そうした曝露があるかどうかは、バイオマーカーの検出の有無や量を解析することで検討される。DNA が反応性を有する化合物と反応した後の修飾体は、DNA 付加体と総称される。DNA 付加体はバイオマーカーとして発がん要因の検索にしばしば利用される。食道がん・噴門部胃がんについても、発がんを誘発する地域的な要因があるものと推察されることから、高発地域患者と低発地域患者の非がん部組織の DNA 損傷を

解析することで、DNA 損傷の様相に違いがあるかどうかを網羅的に解析する。すなわち、液体クロマトグラフィー連結型質量分析器 (LC-MS) を用い各患者組織中の DNA の損傷の種類や量の違いを比較することで、どういった化合物に曝露されている可能性があるかを予測する。LC-MS を用いて網羅的に DNA 付加体を解析する手法を DNA アダクトーム解析と呼び、これまでに、我々は DNA 付加体の同定・アノテーションを行うに必要な、DNA 付加体のデータベースの構築を行なった。更に、中国の食道がん・噴門部胃がん多発地域の発がん要因を探索するため、多発地域 (磁県) 及び低発地域 (石家荘) において収集した食道がんの手術検体を用い、DNA アダクトーム解析法により食道がん発生に關与する DNA 付加体の探索を行なった。

B. 研究方法

1) 既知 DNA 付加体のアダクトームマップ作成

既知の DNA 付加体のうち、自前に調製が可能な付加体、購入可能な付加体を用意し、LC-MS で分析して保持時間を求めた。

2) 食道がん・噴門部胃がんの要因として候補となりそうな化学物質の *in vitro* モデル反応

近年、発がん過程において、慢性的な炎症の重要性が指摘されている。そこで、一般に炎症状態で生成されることが知られる活性酸素種 (ROS) と脂質過酸化物質、またアルキル化剤である *N*-nitroso-*N*-methylurea (NMU) と DNA の反応性について、DNA アダクトーム解析を行い検討した。ROS の生成は、硫酸銅と過酸化水素、アスコルビン酸により行った。脂質過酸化物質は、各種脂肪酸 (リノール酸、アラキドン酸など)、硫酸銅、アスコルビン酸を混合して行った。上記の混合物あるいは MNU と市販のウシ胸腺 DNA (ctDNA, 終濃度 1.5 mg/mL) を試験管内で 37 °C で反応させ、DNaseI、ヌクレアーゼ P1、アルカリホスファターゼ、ホスホジエステラーゼによりモノデオキシリボヌクレオシド

に消化した後、超高速液体クロマトグラフィー連結飛行時間型質量分析器 (UPLC-TOF MS) に供した。化学物質と反応していない ctDNA もコントロールとして用意し、同様に分析した。Waters 社が提供するソフトウェア MarkerLynx を用い、分析データから DNA 付加体の候補となりうるピークを抽出した。また、デオキシリボヌクレオシドに特徴的なニュートラルロス -116.04736 を生じたピークを選択的に抽出することで、ノイズを除去できるように系をデザインした。更に、コントロールである native な ctDNA で検出された DNA 付加体をサンプルの結果から引くことで basal に存在する DNA 付加体を結果から除外した。

3) DNA アダクトーム法による付加体のスクリーニング

食道がん・噴門部胃がん多発地域 (磁県 ; n=7) 及び低発地域 (石家荘 ; n=8) において、食道がんの手術検体 (非癌部を使用) から genome DNA を抽出した。喫煙及び飲酒は DNA 付加体生成への影響を及ぼす事が知られているので今年度はまず、喫煙も飲酒もしていない人をそれぞれの地域から抽出した。抽出した genome DNA を酵素を用いてモノヌクレオシドに分解し、スピニングカラムで精製した後 LC-ESI/Q-TOF-MS (Waters Xevo-Q-TOF) で分析した。各サンプル毎に 3 回分析し、再現性の得られたピークのみを抽出した。データの解析はソフトウェア (MarkerLynx, Waters) を用いた。次に、多発地域及び低発地域に特徴的な DNA 付加体をスクリーニングするため、主成分分析 (PCA) を行なった。

4) 定量的な質量分析機器による THP-dG の確認

α -アセトキシ NPIP を 2'-dG 及び 15N-dG とリン酸緩衝液 (pH 7.0) 中で反応させ、THP-dG 及び THP-15N-dG を得た。これら標準品を用いて定量的な質量分析機器 (Waters Quattro Ultima) による THP-dG の分析条件を確立した。

(倫理面への配慮)

本研究で行う動物実験にあたっては、国立がん研究センターを含む各施設における動物実験に関する指針に則って実施し、可能な限り実験動物の苦痛軽減処置を行う。本研究は各施設（国立がん研究センター及び Hebei Cancer Institute/Hospital）の倫理審査委員会により既に承認されている。手術標本の残余組織の研究利用については、患者及び家族に対して説明し同意を得る。患者のプライバシーは遵守する。

C. 研究結果

1) 既知 DNA 付加体のアダクトームマップ作成

現在までに 250 種類以上の既知 DNA 付加体の m/z 値等を含むアダクトームデータベースを構築した。

2) 食道がん・噴門部胃がんの要因として候補となりそうな化学物質の *in vitro* モデル反応

各種反応系において既に報告されている DNA 付加体が検出されたのに加え、未知の DNA 付加体と思われるピークが多数検出された。これら未知付加体もデータベースに加えた。

3) DNA アダクトーム法による付加体のスクリーニング

食道がん・噴門部胃がん多発地域（磁県； $n=7$ ）及び低発地域（石家荘； $n=8$ ）の食道がんの手術検体（非癌部）から抽出した DNA を用いて、アダクトーム解析を行なった。両地域において多量の DNA 付加体が検出されていることがわかった。この多量に観察されている DNA 付加体の中から、それぞれの地域に特徴的な付加体を探索するために、PCA 分析をおこなった。最終的に、高発地域に特徴的な付加体として 4 種（A10, A11, A15, A45）、低発地域に特等的な付加体として 2 種（A130, A410）がスクリーニングされた。次に、スクリーニングされた DNA 付加体の m/z 値を昨年度構築した付加体データベースと比較し、同定を試みたところ、高発地域に特徴的である付加体 A10 [m/z : $M+1$: 352.18] が既知付加体である N2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-

2-yl)deoxyguanosine (THP-dG, m/z : 351.16) であることが推測された。一方、A10 以外の付加体はデータベース内の既知付加体とは一致しなかった。

4) 定量的な質量分析機器による THP-dG の確認

次に、定量的な質量分析機器を用いて、アダクトーム解析に用いた手術検体から本当に THP-dG が検出されるかどうかの検証を試みた。そのために、まず、THP-dG の標準品を化学合成した。究極活性体である α -アセトキシNPIP を 2'-dG 及び 15N-dG とリン酸緩衝液 (pH 7.0) 中で反応させ、THP-dG 及び THP-15N-dG を得た。これら標準品を用いて定量的な質量分析機器による THP-dG の分析条件を確立した後、アダクトーム解析に用いた、中国の食道癌高発地域の手術検体 ($n=2$) の分析を行なった。その結果、THP-15N-dG と同じ保持時間に m/z : 352.2 \rightarrow 236.1 のシグナルを持つピークが観察され、これら試料中に THP-dG が存在することがわかった。

D. 考察

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。

E. 結論

DNA 付加体の網羅的な解析手法（アダクトーム法）を確立し、既知の DNA 付加体に加え、酸化や炎症、アルキル化等の反応で生成する未知の DNA 付加体も併せて DNA 付加体のデータベースの構築を行な

った。本研究における LC-TOFMS を用いた DNA アダクトーム解析は、小数第二位までの質量を非常に高い精度（分解能：約 1 万）で検出できるため、生体試料を用いたノンターゲットな DNA 付加体の網羅的解析を、高い信頼性を保って行うことが出来る利点がある。

この手法を用いて、食道がん・噴門部胃がん多発地域（磁県；n=7）及び低発地域（石家荘；n=8）の食道がんの手術検体（非癌部）から抽出した DNA を、アダクトーム解析の後に PCA 分析を行なった結果、付加体 A10 が高発地域に特徴的な付加体の一つとしてスクリーニングされた。データベースとの比較により、この付加体は N-ニトロソピペリジン(NPIP)由来の付加体である、THP-dG であることが示唆された。有機化学的に THP-15N-dG 標準品を合成し、定量的質量分析機器を用いてアダクトーム解析を行った高発地域の手術検体を分析した。その結果、THP-15N-dG と同じ保持時間に m/z: 352.2->236.1 のシグナルを持つピークが観察され、これら試料中に THP-dG が存在することがわかった。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 は食品中に存在すること及び内因的にも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。

F. 研究発表

1. 論文発表

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[*l*]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.

2. 学会発表

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)

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)

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)

戸塚ゆ加里 ; 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)

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)

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)

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)

石野孔祐、戸塚ゆ加里、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關与するハロゲン系炭化水素のDNA付加体の網羅的な解析

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

アジア諸国におけるがん流行の動向分析

研究分担者 片野田耕太 独立行政法人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 がん統計解析 室長

研究要旨

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。台湾についても追加的に調べた結果、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。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。

研究協力者

Jiang Yuan National Tobacco Control Office, Chinese Center for Disease Control and Prevention, China

Sohee Park Department of Epidemiology and Health Promotion, Graduate School of Public Health, Yonsei University, Seoul, Korea

Min Kyung Lim National Cancer Information Center, National Cancer Control Institute, National Cancer Center, Korea

Ann TY Feng Health Education and Tobacco Control Division, Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan

あり、男性の喫煙率（紙巻たばこ、以下同じ）が女性より顕著に高いことを大きな特徴としている。Tobacco Atlas における男性喫煙率は、中国 52.9%、韓国 47.7%、日本 38.2%であり、中国と日本はたばこ消費がそれぞれ第1位と第5位である[1]。これらの三か国は、喫煙習慣の普及状況などで共通する背景を持つと考えられるが、たばこ対策における情報共有や共同研究は包括的には行われていない。本研究は、たばこ対策における東アジアの現状について、日本、中国、韓国、および台湾の現状分析を行った。

B. 研究方法

日中韓三か国に関して、先行研究[2]で収集した情報のうち更新可能な以下の項目の更新を行った。

能動喫煙曝露状況
受動喫煙曝露状況

A. 研究目的

東アジアは世界でも喫煙率が高い地域で

喫煙者の禁煙行動

中国および韓国については研究協力者に資料収集を依頼した。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、上記分野の資料を収集した。

台湾のたばこ対策の状況について、現地の協力者を通じて情報を収集した。**Taiwan Tobacco Control Annual Report**を基礎とし、そこから必要に応じて原資料を収集した。

(倫理面への配慮)

本研究では公表されたデータのみを使用しているため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

日本、中国、韓国の三か国について、2010年の比較可能なデータの収集が可能であった。三か国の比較により、以下の特徴が明らかになった。

- 日本では35%前後、中国および韓国では50%前後の男性が喫煙者であり、三か国とも30~40歳代で最も高い(中国と韓国では約60%)。
- 日本では男女とも喫煙者の禁煙試行率が中国および韓国より低い。
- 三か国とも、禁煙試行者における禁煙補助の利用割合が低い。
- 三か国とも、男性の40%以上が職場で受動喫煙に曝されており、中国では曝露割合は70%前後である。
- 中国では女性の60%以上が家庭で受動喫煙に曝されており、日本でも曝露割合は約30%である。

台湾については、以下のことが明らかになった。

- 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%)。
- 職場および公共の場所における受動喫煙曝露割合は、2009年に大きく減少した。

- 過去1年間に禁煙しようとした者の割合39.3%、これまでに医療従事者から禁煙治療薬のアドバイスを受けたことのある者の割合48.3%、1年以内に禁煙しようと考えている者の割合40.7%であった。
- たばこ製品の警告文と図案の表示面積は35%以上であり、健康被害の画像、クイットラインの電話番号が大きく印字されている。
- テレビ、ラジオ、映画、新聞、雑誌、インターネット、看板等によるたばこ会社の広告、宣伝活動を禁止している。また、イベント等の後援活動も禁止されている。
- 台湾のたばこ価格は、2002年以降継続的に値上げされている。

D. 考察

日本、中国(台湾を含む)、および韓国の東アジア三か国では、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、

- 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
- 科学的根拠に基づく禁煙補助の制度的拡充
- 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%) [3]。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、三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。わが国では2010年以降、労働安全衛生法改正が受動喫煙防止措置を事業者の義務とする方向で進められたが、2012年の衆議院解散によって廃案となった。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。

中国は2001年に世界貿易機関（WTO）に参加した。日本たばこ産業を始めとして、国際的なたばこ産業は中国市場の開放を視野に入れて、中国たばこ産業との連携を画策している[4]。たばこ産業の国際的な動きに対抗するためには、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. 結論

たばこ対策について日本、中国（台湾を含む）、および韓国の現状を比較した結果、男性喫煙率が高い、禁煙治療の普及が進んでいない、受動喫煙曝露割合が高いなど、共通の特徴が明らかになった。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。

引用文献

- 1) Eriksen, M., Mackay, J., Ross, H., The Tobacco Atlas Fourth Edition. 3rd ed. 2012, Atlanta: American Cancer Society.
- 2) 井上真奈美, 「日中間におけるがんの予防・検診・診断・治療の向上のための調査研究」平成23年度報告書, 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. 2012.
- 3) 成人喫煙率(厚生労働省国民健康・栄養調査). 公益財団法人健康・体力づくり事業財団. [<http://www.health-net.or.jp/tobacco/product/pd100000.html>]
- 4) 木村律子, イレイン・リーズ, インタビュー: 海外たばこ事業、インドやインドネシアで次の展開も=JT社長, ロイター日本語ニュース. 2008.

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

中国食道がん、噴門部胃癌多発地域における疫学研究

研究分担者 林 櫻松 愛知医科大学医学部公衆衛生学 准教授

研究要旨

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。*H.pylori* 感染率については、日中両国から多くの疫学調査があり、成人の *H.pylori* 陽性率がともに高いことが明らかになっている。中国の食道がんの多発地域と知られている磁県で、*H.pylori* 感染に関する疫学調査を実施し、*H.pylori* の感染率を明らかにした。全体的に、多発地域における *H.pylori* 感染率は 53.8%であったのに対し、低発地域における *H.pylori* 感染率は 46.4%であった。多発地域では噴門部胃癌患者の *H.pylori* 感染率は 86.7% (13/15) と低発地域のそれ(37.5%)より高かった。*H.pylori* 感染は多発地域において、噴門部胃癌の発生に関与している可能性が示唆された。

研究協力者

He Yutong 河北医科大学第四医院
河北省腫瘍研究所
Song Guohui 河北省磁県腫瘍医院
Qiao Youlin 中国医学科学院腫瘍医院

と中国ではそれぞれ多くの報告がなされており、*H.pylori* 感染率に関する既存の疫学調査の結果を比較した。

食道がんの多発地域（磁県）における疫学調査の対象は、胃がん患者 15 人、食道がんと診断患者 24 人、健常人 214 人であった。一方、食道がん低発地域（石家荘市）の調査対象は、噴門部胃がん患者 8 人、食道がん患者 26 人、健常人 76 人であった。対象者から血液を採取し、保存血清から血清抗 IgG 抗体を測定した。キットはフィンランド製の Biohit を用いた。血清抗 IgG 抗体は、10 U/mL 以上を陽性とし、*H.pylori* 感染の有無を判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、日中両国の倫理委員会の承認を得て実施したもので、研究参加者からはインフォームド・コンセントが得られている。

A. 研究目的

ヘリコバクター・ピロリ (*H.pylori*) と消化性潰瘍や胃がんとの因果関係はほぼ確立している。中国の河北省には、罹患率が 10 万人あたり 100 人以上の多発地域が存在し、これらの地域では *H.pylori* の感染状況や食道がんや胃がんとの関連についてはまだ明らかにされていない。

今回の目的は、1) *H.pylori* 感染状況について日中両国の比較を行うとともに、中国の食道がん、胃がんの多発地域における *H.pylori* 感染状況や関連要因を明らかにする、2) 食道がんの多発地域（磁県）における疫学調査を実施し、*H.pylori* 感染率を明らかにすることである。

B. 研究方法

H.pylori 感染率については、今まで日本

C. 研究結果

1) *H.pylori* 感染率

H.pylori 感染率については、日中両国から多くの疫学調査があり、成人の *H.pylori* 陽性率がともに高いことが明らかになって

いる。日本では北海道に住む一般住民を対象とした調査で、1950年以前に生まれた成人においては感染率が70%から80%程度であり、1950年以降に生まれた者においては感染率が年1%上昇するとの結果であった。しかし、近年、日本では*H.pylori*感染率の低下が続いており、特に未成年者でその低下が顕著である。兵庫県の篠山市で実施された調査によると、0-7歳の*H.pylori*の陽性率はわずか1.9%であった。長野県の中学生を対象とした研究では、13-15歳の中学生における*H.pylori*の陽性率はおおよそ3.9%であった。

中国の上海で18-80歳の1022人を対象とした調査で、陽性率は71.7%であり、8-29歳では陽性率はすでに70%と年齢とともに感染率が上昇することが認められなかった。江蘇省で行われた1371人を対象とした疫学調査では、851人(62%)が*H.pylori*が陽性であった。広州の健診受診者1471人の血清を用いて、*H.pylori*抗体を測定した研究では、1-5歳児では19%、その後1歳毎に1%ずつ上昇し、50歳以上では55%でフラットとなっていた。最高は40代の63%であった。

食道がんの多発地域とされている中国河南省の林州市で実施されたケース・コホート研究では、*H.pylori*抗体陽性率は73%であった。中国では、2003年に発表されたメタ・アナリシスによれば、成人の*H.pylori*感染率は53%であった。2003年以降に行われた多くの調査では感染率は40%から80%程度であった。

2) *H.pylori*と胃がん、食道がんの関連

これまでの日中両国を含んだ多くの研究から、*H.pylori*が胃がんの原因であることは、ほぼ確立されている。日本で実施された前向き研究は4件あり、いずれも*H.pylori*感染と胃がんリスク上昇との関連を認めて

いる。厚生労働省多目的コホート内症例対照研究(JPHC)では、*H.pylori*陽性者は胃がん罹患するオッズ比は陰性者の5.1(95%信頼区間:3.2-8.0)と報告されている。

一方、中国では主に症例対照研究からの報告が多く、コホート研究のデータが少ない。食道がんの多発地域である中国河南省の林州市で実施されたケース・コホート研究では、*H.pylori*感染は遠位部胃がん、噴門部胃がんの両方に正の関連を示し、多変量調ハザード比はそれぞれ1.60(95%信頼区間1.15-2.21)と1.64(95%信頼区間1.26-2.14)であった。

症例対照研究11件を含んだメタ・アナリシスの結果によると、*H.pylori*非感染者に対する*H.pylori*感染者の胃がん罹患オッズ比は3.0と推定されている。

*H.pylori*感染と食道がんの関連は、河南省の林州市でのケースコホート研究によれば、*H.pylori*陽性者の食道がんハザード比は1.17(95%信頼区間0.88-1.57)と有意な関連が認められなかった。日本では*H.pylori*感染と食道がんの関連を検討した研究はほとんど見当たらないが、胃粘膜の萎縮のある者はそうでない者と比べて、食道扁平上皮がんのリスクが上昇するとの臨床研究のデータがある。

3) 多発地域及び低発地域における疫学調査の結果

表1に多発地域及び低発地域における*H.pylori*感染率を示す。全体的に、多発地域における*H.pylori*感染率は53.8%であったのに対し、低発地域における*H.pylori*感染率は46.4%であった。多発地域では噴門部胃がん患者の*H.pylori*感染率は86.7%(13/15)と低発地域のそれ(37.5%)より高かった。多発地域では食道患者の*H.pylori*感染率は58.3%(14/24)と低発地域のそれ(42.3%)より高かった。

Table 1. Seroprevalence of *H.pylori* infection in high-incidence and low incidence areas

	High-incidence area			Low incidence area		
	N	Seropositivity	%	N	Seropositivity	%
Healthy subjects	214	109	50.9	76	37	48.7
Gastric cardia cancer	15	13	86.7	8	3	37.5
Esophageal cancer	24	14	58.3	26	11	42.3
Total	253	136	53.8	110	51	46.4

図1に男女別に多発地域と低発地域の *H.pylori* 感染率を比較する。健常人男性では多発地域と低発地域との間に有意な *H.pylori* 感染率の差が認められなかったが、

健常人女性や噴門部胃がん患者、食道がん患者のいずれにおいても低発地域よりも多発地域のほうが高かった。

Figure 1. Seroprevalence of *H.pylori* infection in high-incidence and low-incidence areas by sex

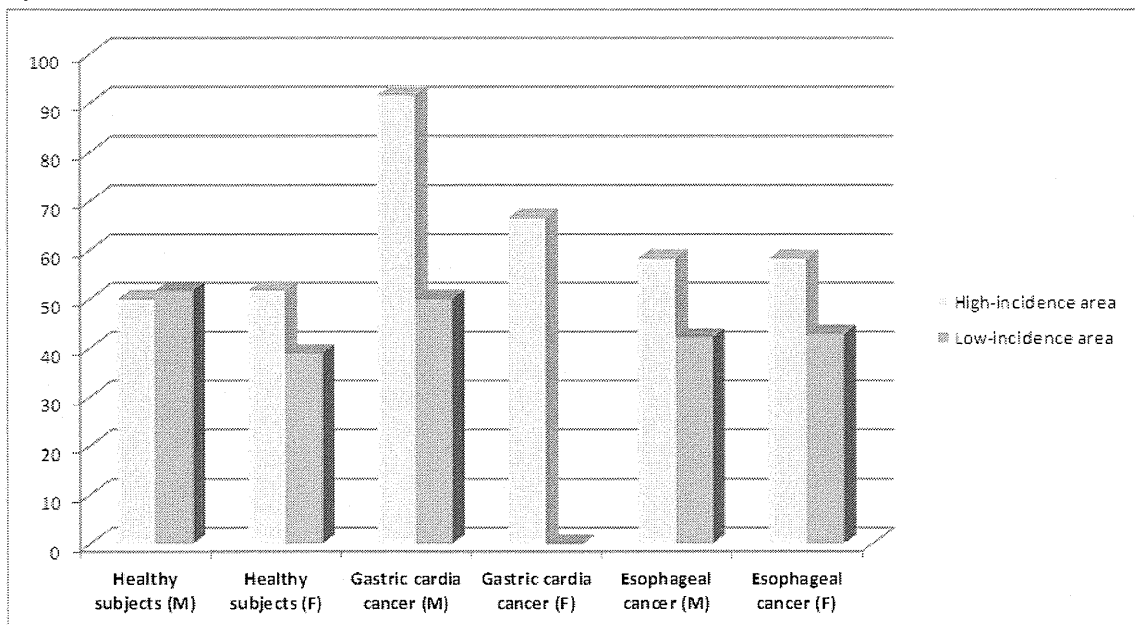


表2に年齢階級別の *H.pylori* 感染率を示す。健常人では多発地域も低発地域も60-69歳で *H.pylori* の感染率が最も高かった。年齢が高いほど、感染率が高いという傾向が見られた。噴門部胃がんについては、多発

地域では60-69歳で感染率が90%と最も高いのに対し、低発地域では50-59歳で感染率が最も高かった。食道がん患者は多発地域も低発地域も60-69歳で *H.pylori* の感染率が最も高かった。

Table 2. Seroprevalence of *H.pylori* infection in high-incidence and low-incidence areas by age group

	High-incidence area			Low incidence area		
	N	Seropositivity	%	N	Seropositivity	%
Healthy subjects						
40~49	71	36	50.7	23	11	47.8
50~59	74	36	48.7	40	18	45
60~69	69	37	53.6	8	6	75
70~79	0	0	0	5	2	40
Gastric cardia cancer						
40~49	0	0	0	1	0	0
50~59	4	3	75	4	2	50
60~69	10	9	90	3	1	33.3
70~79	1	1	100	0	0	0
Esophageal cancer						
40~49	2	1	50	0	0	0
50~59	3	2	66.7	9	3	33.3
60~69	14	6	42.3	16	8	50
70~79	5	5	100	1	0	0

D. 考察

H.pylori 感染率については、日本ではコホート効果による感染率の低下が観察されているが、中国でも経済発展による社会基盤の整備が進むにつれ、同様な現象が起きる可能性がある。実際に、経済的に豊かな広州での研究で、性年齢調整した *H.pylori* 陽性率は 1993 年 63%、2005 年 41% と有意に減少していた。しかし、中国は国土が広く、都市部と農村部との間に社会経済状態や衛生状況などで格差が大きいため、*H.pylori* 陽性率は地域によって差が大きい。特に、食道がんや胃がんの多発地域の多くは農村部にあり、これらの地域における *H.pylori* 感染率や経年変化の調査はまだ少ないのが現状である。

今回の疫学調査から、中国の食道がん多

発地域における健常人の *H.pylori* 感染率は 53.8%、低発地域における健常人 *H.pylori* 感染率は 46.4% であった。この結果は、2003 年に報告された中国成人における *H.pylori* 感染率に関するメタアナリシスの結果と一致している。しかし、磁県から 60 キロくらい離れた、食道がんの多発地域である林州市で実施した調査では、感染率は 73% と本研究の結果よりも高い。理由としては、林州市で実施した調査は約 30 年前で、近年衛生状況の改善に伴う *H.pylori* 感染率の低下や測定キットの違いが挙げられる。

年齢が高いほど、感染率が高いという傾向が見られ、この結果は、多くの研究と一致している。噴門部胃がんについては、多発地域では 60-69 歳は最も感染率が高かったのに対し、低発地域では 50-59 歳で感染率が最も高かった。その違いを今後の研究

で検討する必要がある。

今回の結果では、低発地域と比較して、多発地域は噴門部胃癌患者の *H.pylori* 感染率が高かった。林州市で実施したコホート研究によれば、*H.pylori* 感染は噴門部胃癌と非噴門部胃癌との両方に有意に関連しており、相対危険度はそれぞれ 1.6 であった。磁場で *H.pylori* 感染と胃癌の関連を検討した報告はまだ見当たらないが、*H.pylori* 感染は多発地域において、噴門部胃癌の発生に関与している可能性が示唆された。今後、前向き研究で両者の関連を検討することが重要であると考えられる。

E. 結論

中国は、食道がんと胃癌の多発地域が存在し、成人の *H.pylori* 感染率が高く、特に若い年齢層では *H.pylori* 感染率が日本より高い。また、年齢とともに感染率が上昇するという現象が観察されていない。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

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.

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)

2. 学会発表

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.

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.

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

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癌発生、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—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

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

V. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Tanaka H.	Prevention of cancers due to infection	M Gail, K Kr ickeberg, J Sa rnet, A Tsiati s, W Wong	Epidemiologic studies in cancer prevention and screening.	Springer	New York	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疾患対策・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	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	東京	2013	52-9
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？	祖父江友孝、田中英夫、加藤哲郎	JACR Monograph No19	地域がん登録全国協議会	東京	2013	3-12

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka H.	Advances in cancer epidemiology in Japan.	Int J Cancer	134	747-54	2014
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	23	2435-41	2012
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-Hodgk in lymphoma risk among women: a case-control study in Japan.	Ann Oncol	23(4)	1061-6	2012
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	130(4)	930-6	2012
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	241	340-4	2012
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	27	521-7	2012
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	23(1)	186-92	2011
Matsuo K, Rossi M, Negri E, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Has	Folate, alcohol, and aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism and the risk of oral	Eur J Cancer Prev	21(2)	193-8	2011