

NEWS LETTER

No.18 Dec.
1998

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

ヒト多段階発癌研究の戦略： 遺伝性癌に学ぶ

樋野 興夫

(癌研究会 癌研究所 実験病理 部長)



(1) 「明日の発癌研究」を求めて

『「右肩上がり」で成長してきた時代は終わった。日本という国自体が構造変化の時代を迎えている。大事なことは、「明日の発癌研究」というものが、どう形を変えていくのかを考えなければいけない。そのための道筋をどうつけていくべきか』である。

『全体として、悠々とした雰囲気が周辺からなくなり、せせこましくなっているのではないのでしょうか?』「研究には楽しむ一面がある。研究が大型になり、多額の資金導入を必要とする。研究活動の評価が求められる。それ自体良いことである。しかし評価には、研究者が研究を楽しんでいるか否かは問題にされない。研究者が研究を楽しんでいる時にこそ、一番成果が上がり、独創が生まれると思う。その研究者は益々たのしみ、研

究は益々発展する。結果として、国民の期待に沿う有用な成果も生まれる。』(国立がんセンター名誉総長 杉村隆) 「悠々」とは、

- (1) 自分の研究に自信があって、世の流行り、廃りに一喜一憂せず、研究費をとろうとか、ポジションをとろうとか、あくせくしない態度
- (2) 軽やかに、そしてモノを楽しむ
- (3) 学には、限りがないことをよく知っていて、新しいことにも自分の知らないことにも謙虚で、常に前に向かって努力しているイメージ、である。(癌研名誉所長 菅野晴夫)

(2) 純正研究の必要性

『日本の産業を振興するために、科学技術の研究を行う必要がある。しかし、応用研究のみを行うと退廃する。純正研究を同時に行わなければならない』『純正研究』とは、物事の本質を見極めようとするものである。(そうそうたる人物を生んだ当時の理研所長 大河内正敏博士)

いかにして (how)、正常細胞が癌化するのかという、発癌研究は、根源的な、まさに純正研究であろう。たとえ人間が宇宙に行ける時代になっても、また東京から大阪まで2時間で行ける便利な時代になっても、我と人間の本质がわからないように、人間の癌化は人間存在にとって fundamental な問いであり、時代に生き、時代を超えて生きる研究テーマと考える。なぜなら、遠大な宇宙の起源の探求か、それとも極小の癌細胞の起源の探求か、これは現代の人々に感動を与え、人間社会のあり方に指標を示すことができる根源的な課題であると考えられるからである。

(3) 癌研究の目標

一癌の発生を遅らす一

「学問が時代によっていかに変わったようにみえても、実質的には確固とした continuity がある。新しい学問は、ある日突然できるのではなく、すべてよって来るところがあることはいうまでもない。学問にも流行がある。流行を追うのも結構であるが、同時に学問を歴史的 perspective において考えることも必要であり、また楽しいことである。」これは日本の生んだ世界的な癌研究者で、癌研の所長 (のち、国立がんセンター総長) であった中原和郎博士のこの世での最後の講演から引用したものである。日本病理学会育の親である山極勝三郎はウサギの耳にコルタールを塗り1915年、世界で初めて扁平上皮癌を作ることに成功した。1932年、佐々木隆興、吉田富三がオルトアミノアゾトルオールをラットに食べさせ内臓に癌を作った。このように日本は化学発癌の創始国であり、発癌研究には伝統がある。20世紀は癌を作る時代であった。21世紀は、癌の発生を遅らす研究で再び日本が癌研究で世界をリードできる時代が来ることを切に望むものである。

『山極先生は「癌できず、意気昂然と二歩三歩」と句を作られたが、「癌できず意気昂然と二歩三歩」ということになる時代が来よう。』(国立がんセンター名誉総長 杉村隆博士)

『癌研究の目標の一つは、ある年齢以前の癌死をなくすことである。』(Dr. Alfred G Knudson)

(4) 病理学の再興

最近のヒトゲノム解析の進展によって病気の本態が遺伝子レベルで具体的に考

えられるようになり、病気の根幹を追究しようとする病理学 (the study of diseased tissues) にとっては、エキサイティングな時代の到来といえよう。まさに、21世紀は“病理学”の時代である。その為には、「診断病理学」、「広々とした病理学」、「懐の深い病理学」が一体となって互いに高め合うことが激動の21世紀の“病理学”にとって極めて大切なことであると考えられる。時代に生き、時代を越えて存在するダイナミックな“病理学”の再興は、時代の要請である。

「病理学」とは、“病気の根幹を追求しようとする“the study of diseased tissues”で俯瞰的に物事をみる総合の学問である”。「潜在的な需要の発掘」と「問題の設定」を提示し、「病理学に新鮮なインパクト」を与えることが時代の要請と考えられる。

「これからは良い実験病理学者がますます必要になる。ヒトの pathology と pathogenesis の知識、癌で言うならば癌の個性、癌の自然史、病気としての癌に関する知識を持った人が動物の病気を観察することが重要。ヒトでの知識はそのまま動物にあてはめられぬ。その逆も真。双方に通暁すべきである。」(癌研所長北川知行)

(5) これからの「発がん研究の戦略」

「癌は遺伝子の病気である」ことが定着してきた最大の理由は、癌の標的遺伝子である癌遺伝子 (1976年)、癌抑制遺伝子 (1986年) が具体的に発見されたことによる。すなわち癌遺伝子、癌抑制遺伝子の発見によってヒト癌化機構は特定の遺伝子レベルで多段階的に描けるようになってきた。癌は、ありとあらゆる所から発生し、臓器組織により、その性格が異なる。遺伝性癌は、生殖細胞のレベルで身体の全部の細胞に mutation が存在するのに、ある特定の臓器のみに癌が発生する。この tissue/cell-type specific carcinogenesis は、これからの発癌研究にとって重要なテーマと考える。癌化遺伝子 (cancer gene；癌遺伝子と癌抑制遺伝子の両方を含む) の機能と癌が発生する組織細胞の性格の理解が大切と考える。その場合、細胞間における癌化に必要な rate-limiting step の違いをきちっと整理することも大切である。この組織特異的発癌の理解は、遺伝子機能からみた癌治療の分子標的を考える上でも、さらに癌の予防を考える上でも大切と思われる。

ゲノム時代において、これからの「発がん研究の戦略」は、“臨床癌を起点にして始まり (起始遺伝子) を推測し、予

防、治療を予見しようとする”従来の在り方から



“始まりを (起始遺伝子) 起点として多段階発がんの方向を定め、臨床癌を意味づけ、予防、治療を予告する”ことであると考えられる。

(6) 癌の遺伝学

— oncodeme —

“Cancer Genetics”という言葉は、“遺伝性の癌”と“遺伝子病としての癌”という似て非なる2つの事柄を含んでいる。

癌細胞の起源は、1個の体細胞に由来し、内なる遺伝子の異常により起始される。癌化の target は、2ヒットないし、それ以上の mutational event を持つに至るに十分な時間、分裂能を持続する細胞である必要がある。これらの意味するところは、癌は、「遺伝子病」であって「遺伝病」ではない。人生70年、健やかにして80年 (平均寿命：男性77.19歳；女性83.82歳)、生きて120年37℃の身体で incubate されている内なる DNA に変異が生じ、我々自身の細胞が癌化するわけである。つまり、大部分の癌は、その人間一代限りで、次世代には遺伝しない。ところがなかには、遺伝する稀な癌がある。この場合、すでに両親の一方が同じ疾患を持つ家族性のものと、患者の子孫に同じ病因遺伝子を伝達する可能性のあるもの (new mutation) とがあるが、new mutation (つまり、精子および卵子のレベルでの新しい mutation) の場合が多い。3人に1人が癌になり、4人に1人が癌で死亡する時代においては、浸透率 (penetrance) の低い遺伝性癌の場合、どれが遺伝性でどれが非遺伝性の癌なのか、区別が難しい症例も出てくるのが予想される。治療法がなく診断のみが先行すれば、当然患者および家族は不安になってくる。

ところで、Knudson は癌発生の病因論から、環境因子と遺伝因子の組合せによってヒト癌を4つのグループ (oncodeme) に分けて考えることを提唱した (図1)。

Oncodeme 1は、backgroundとして起こるもので、人間にとって宿命なのである。spontaneous mutagenesis を抑える有効な手段がない現状においては、残念ながら癌の発生は避けることは出来ない。ヒト癌の約20%は、oncodeme 1から成るものと考えられている。

Oncodeme 2は、environmental な因子に

図1

Oncodeme	Environment	Heredity
1	—	—
2	+	—
3	+	+
4	—	+

(Knudson, A.G., 1985)

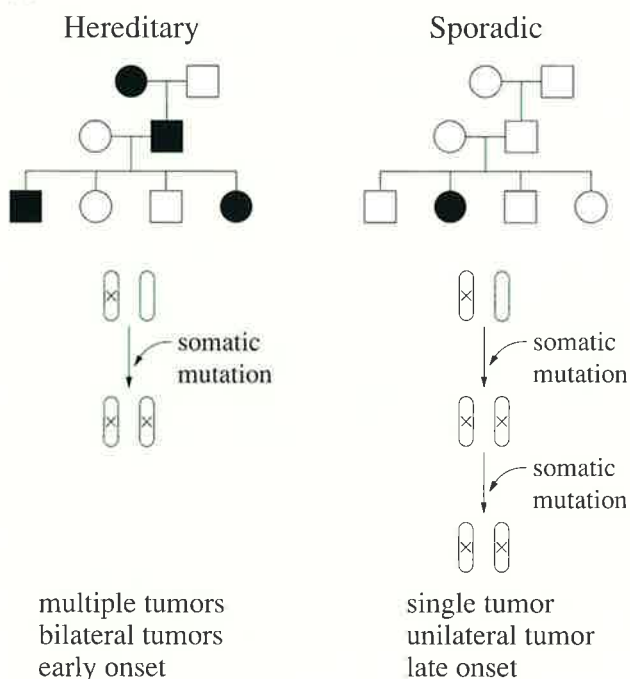
よるものである。例えば、chemical mutagen、radiation、virusなどが挙げられる。肝炎ウイルス (B型およびC型) と肝癌は、その代表例である。

Oncodeme 3は、environmental factor の関係が大きいが、個人の体質 (例えば、癌原物質の代謝の個人差など) によって左右されるものである。タバコと肺癌の関係などが、このタイプに入るであろう。Oncodeme 2と単純に考えられているものでも Oncodeme 3にはいるものが実際のところ多いと考える。癌の遺伝的素因は最近の癌研究の中心的課題である。動物発癌による strain 差も、この種の研究に役立つものと考えられる。ヒト癌の80%は oncodeme 2および3が占めていると言われている。そもそも、oncodeme 2および3は、癌化の step そのものの数を、減少させるのではなく癌化の hit の頻度を高め、background (oncodeme 1) の発癌率を上昇させていることになる。癌化の initiation (起始) が起こりやすい状態あるいは、起始細胞に対する promotion (促進) のかかっているような状態である。一方、oncodeme 4は、遺伝性癌で、癌化の step が他の oncodeme より少なくその分だけ確率が高く、高発癌状態 (high risk group) である。1986年遺伝性癌の prototype である網膜芽細胞種 (RB) の原因遺伝子が単離・同定され、その後他の遺伝性癌の原因遺伝子が相次いで発見されて来ている。

(7) Knudson の功績

癌全体からみれば、oncodeme 4は少数であるが、その原因遺伝子は非遺伝性の同じタイプの癌においても変異がみられるものが多くあり、発癌機序の解明には rate-limiting step の立場から標的遺伝子のレベルで解析ができ、極めて利点がある。多段階発癌における癌化の“ヒット”を考える場合、まれな遺伝性癌である小児の網膜芽細胞種 (RB) の遺伝解

図2



析から導かれた Knudson の 2 ヒット説 (図2) は、必須の rate-limiting step でありまさに gate-pass event である。Knudson の功績は、多段階的発癌における遺伝子変異のヒット数とタイミングを遺伝解析によって特異的に示したことである。遺伝性癌は、もちろん社会的なインパクトも大きい。ゆえに、最近の癌研究のトピックスである。

(8) 肝腎な研究を目指して

(1) 炎症と発がん (慢性肝炎と肝発がん)

inflammation-mediated carcinogenesis

(2) 遺伝性癌 (腎発がん)

(9) 炎症と発がん (慢性肝炎と肝発がん)

一高癌化状態から、低癌化状態へ一

多段階発癌では、単なる変異の蓄積ではなく、変異の順番が重要になってくる。更に、腫瘍の遺伝子変異のなかには単なる発癌のプロセスにおいて付随的に起こっているものがある。興味あることに、潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌には APC 遺伝子の変異は少ない。これは、通常の大腸癌には APC 遺伝子の変異が多いことと極めて対照的である。つまり、慢性炎症による細胞動態の変化 (renewal スイッチ) が "gate keeper" である APC 遺伝子変異の肩代わりをしていることになる。"炎症と発癌" (inflammation-mediated carcinogenesis) は癌化の標的細胞の増殖 (renewal スイッチ) を考えるうえでも重要なテーマである。"慢性ウイルス肝炎とヒト肝癌"、"H. pylori 菌感染と

ヒト胃癌"などが具体的なテーマと考えられる。つまりこれらの肝癌と胃癌では、それぞれの gate keeper 遺伝子の変異は期待しなくともよさそうである。

ヒト慢性肝炎状態は、「遺伝子変化が生じやすく、また蓄積しやすい組織の状態」であり高癌化状態 (Hypercarcinogenic state) と定義される。また、Field cancerization が適用されヒト肝癌は多発、再発しやすい。我々は、慢性肝炎状態では DNA 組み換えが充進し genomic instability が誘発され、肝細胞の癌化の進行モーメン

トを促進させるとの作業仮説を立て研究を進めている。ヒト肝癌の rate limiting step である慢性肝炎状況下における genomic instability の分子機構解析は、分子標的をめざし、高癌化状態から、低癌化状態 (Hypocarcinogenic state) に導くヒト肝癌の発生と予防につながるものと考えられる。

「肝発癌研究の理念」は、

- (1) どうして慢性肝炎が起きるのか?
- (2) 慢性肝炎からどうして肝癌が発生するのか?
- (3) 肝癌の発生を遅らせる機序は何か? である。

(10) 「モデル動物を用いた発がん研究の理念」は、

しばしば、「動物による実験系と実際のヒトとの病態は異なる」という言い方がされるが、実際のところ「どのように異なるのか」、「どこが異なるのか」、あるいはそれでもどこに動物とヒトの「共通性」を見つけて研究を進めているか整理しておくことが必要である。

- (1) 「ヒトを対象としては困難である」とは、具体的にはなにか?
- (2) 「ユニークな疾患モデル」の特別な利点は何か?
- (3) 「ヒト発がん機構の解明の貢献」とは、具体的に何か?

「ヒト発癌研究における動物モデルの意義」をきっと考えることは時代の要請である。

(11) 遺伝性癌 (腎発がん)

一 Tsc2 遺伝子が腎癌の起始遺伝子である一

我々は、1954年ノルウエーの Eker によって発見され、腎がん発生がメンデルの法則に従い単一遺伝子による常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性腎がんラット (Eker rat) の原因遺伝子を positional cloning 法を用い最近単離、同定することに成功した (Nature Genetics 9 : 70-74, 1995)。驚いたことに、この原因遺伝子は、ヒト結節性硬化症 (腎がんを合併する) の病因遺伝子として最近発見された TSC2 遺伝子の rat homologue であった。

野性型 Tsc2 遺伝子導入 Transgenic Eker rat を作成 (YS 研究所との共同研究) し mutant 接合体による胎生致死の回避およびヘテロ接合体の ENU 誘発腎癌の抑制が確認され Tsc2 遺伝子が Eker rat の原因遺伝子であることが最終的に証明された (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94 : 3990-3993, 1997)。

また、通常ラットの化学発癌剤 (EHEN および DEN) による腎癌にも Tsc2 遺伝子の異常を見出した (J. Urology, 158 : 275-278, 1997, Int. J. Cancer, 77 : 895-900, 1998)。一方、ヒト遺伝性腎癌に関与するもう一つの遺伝子である VHL 遺伝子はラット腎癌には変異は認められなかった (Jpn. J. Cancer Res., 86 : 905-909, 1995, Int. J. Cancer, 77 : 895-900, 1998)。

Eker mutation と異なる変異を持つ Tsc2 遺伝子破壊 (Knock out) マウスの作製にも成功した (癌研細胞生物部との共同研究)。Eker rat と同様の表現型が確認された (投稿中)。

(12) ヒト結節性硬化症

ヒト結節性硬化症 (TSC) は、常染色体優性遺伝する全身性多系統疾患である。1908年 Vogt は、てんかん (seizure)、知能障害 (mental retardation)、脂腺症 (adenoma sebaceus) を本疾患の 3 徴 (trias) として提唱した [本来、脂腺症は誤りであり現在は、血管線維腫 (angiofibroma) と訂正されている]。1923年 von der Hoeve は、先天性に神経系と皮膚が障害され、その皮膚所見が母斑状である、von Recklinghausen's disease、von Hippel-Lindau disease、Sturge-Webber's disease および本疾患を、母斑症 (Phacomatosis) の概念で包括することを提唱した。1987年、ヒト結節性硬化症の原因遺伝子はヒト染色体 9q34 に連鎖があることが初めて報告された (TSC1)。その後 1992年、9q34 に連

鎖を認めない5家系においてヒト染色体16p13.3に連鎖が認められ (TSC2)、本疾患のheterogeneityが認知されるに至った。以後の詳しい解析により結節性硬化症の半数は9q34に、またほぼ半数は16p13.3に連鎖があるとされている。この2者間で症状の差は認められていない。positional cloning法により1993年、1997年に、16p13.3、9q34に局在するTSC2遺伝子およびTSC1遺伝子がそれぞれ同定された。

ヒト結節性硬化症の頻度は、最近の報告では、5800人に1人の出生率であると報告されており比較的頻度の高い遺伝性疾患ということになる。本疾患の60-70%は、家族歴はなく、新しい突然変異による孤発例であり高いspontaneous mutation rateを示す。本疾患の浸透率 (penetration) は95%と高いが、家族内でも症状にvariationがあり腎癌の合併を含め多彩な症状を示す。難病であるヒト結節性硬化症の発症機序の解明と治療法の開発は切に求められるところである。またヒト結節性硬化症はTSC1遺伝子とTSC2遺伝子によるものが約半数ずつ存在し表現型には差異はないと考えられており、さらに不全型も多く臨床の現場から遺伝子診断の必要性が指摘されている。興味あることにEker ratとヒト結節性硬化症の共通の表現型は腎癌である。我々は、リファインされた疾患モデルを用いてヒト腎癌発症機構を原因遺伝子の機能のレベルから解明しようとするとともに、TSC2遺伝子作用機序解明を通して、現在、全く不明であるヒト結節性硬化症の発症機序解明および治療に資する知見をその分子標的を探ることを主眼にして得ようとするものである。

(13) ヒト結節性硬化症と腎癌の発症機序の解明

—Tissue/Cell-type specific carcinogenesis—

「Eker ratの多段階的腎癌の本態はEker (Tsc2) 遺伝子不活性化による遺伝子発現制御の異常にある」との作業仮説を立てTSC2遺伝子異常によるヒト結節性硬化症と腎癌の発症機序の解明と治療の分子標的を探っている。さらに、Tissue/Cell-type specific carcinogenesisの解明を行う。例えば、Tsc2遺伝子と同じ様に変異があってもなにゆえに、ラットでは腎癌でヒトではangiomyolipomaが主なのか、また、どうして肝癌は発生せず腎癌が発生するかである。具体的には、我々がすでに作製している野性型Tsc2遺伝子が導入された通常のTransgenic ratを用い (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 3990-3993, 1997)、EHEN発癌実験 (通常、

肝癌と腎癌を起こす) を行い、はたして肝癌および腎癌の発生が抑制されるかどうか調べている。Tissue/Cell-type specific およびCell-stage specific carcinogenesisはこれからの発癌研究にとって、また新しい治療法の開発にとっても極めて重要なテーマと考える。

(14) ラット腎癌発生の系統差

—Cancer modifier gene—

我々は、発癌の系統差 (Long Evans系とBrown Norway系) も確認している。これは、modifier gene (s) の存在を示唆するものでありmodifier gene (s) のmappingをすべく戻し交配ラットの作製中である。腫瘍発生のmodifier gene (s) の単離、同定はヒト癌の遺伝的素因を分子のレベルで解明することにつながり今後の重要なテーマと考える。

(15) 家族性腫瘍

遺伝性癌の原因遺伝子の単離、同定がCell誌、Nature誌、Science誌、Nature genetics誌などメジャーな医学雑誌に毎号のように報告されている今日このごろである。現在までに約50種類の癌で遺伝的な要因による家族集積例が報告されている。ヒトゲノムプロジェクトの進展に伴い、今後ますます未知の疾患遺伝子が同定されることであろう。当然、発症前遺伝子診断も現実的なものとなってきた。一方では、倫理的問題、社会的問題も生み出してきている。家族性腫瘍研究会においては、家族性腫瘍の遺伝子診断のガイドラインの作成が行われている。

第4回家族性腫瘍研究会学術集会是、さる6月27日、東京大学山上会館において開催された (当番世話人: 霞富士雄、樋野興夫)。参加者は予想をはるかに越え、活発な討議がなされた。

「今まで、遺伝性癌が存在することは、日常の癌の臨床に携わる医師や疫学者からはほとんど見過ごされてきた。そのため、わが国における検診などの癌予防対策上で、癌のハイリスク集団にターゲットをしばり込むことはほとんど考えられてこなかった。有効な癌予防対策として癌の環境的、遺伝的ハイリスク者に特に焦点をあてた一次、二次予防のための指針を示す必要があるのではないであろうか? 化学予防などの一次予防的な介入は成人の癌の萌芽が始まる思春期には開始されなければならない、未成年者への遺伝子診断の是非などが議論されなければならない。このように家族性腫瘍の研究と診療には倫理的、法的、社会的諸問題が多数ある。」 (家族性腫瘍: Molecular

Medicine Vol 35別冊 (中山書店) 序文より)

家族性腫瘍の研究は、人間社会の在り方に指標を示すことができる根源的な課題を内包するものと考えられる。時代の要請にきちっと応えていく必要がある。

(16) おわり

ヒト多段階発癌を考慮に入れば、どのステップに介入しても発癌の進行を遅らせることができることが予想される。いずれは発癌に至るとしても、80歳で発症するのと40歳で発症するのでは大きな違いである。突然変異によってすでに癌化がスタートしていても、癌の発生を遅らせることは出来るはずである。理論的に多段階発癌を示す成人型の癌は、ステップが多くあり予防のチャンスがそれだけ大きいことになる。一方、小児癌の場合は、RBにみられるように少ないヒットで起こってくると考えられるので、予防は難しいと思われる。その反面、特異的な治療のほうが成人型の癌よりも効果があると考えられる。

参考文献

1. 樋野興夫: 癌の起源、Molecular Medicine, 32: 1140-670, 1995
2. 樋野興夫: 内なる敵、Molecular Medicine, 33: 252-258, 1996
3. 樋野興夫: Phacomatosisの研究の現状、病理と臨床、15: 96-99, 1997
4. 樋野興夫: 癌の発生、Molecular Medicine, 34: 664-670, 1997
5. 樋野興夫: 家族性腫瘍Knudson理論、癌と化学療法、24: 924-929, 1997
6. Knudson, A. G., 樋野興夫: 癌化遺伝子研究の現在、医学界新聞 (9月22日号)、1997
7. 樋野興夫: がんの遺伝と遺伝子の不活性化—クヌドソン理論を中心に—、遺伝、52: 23-28, 1998
8. 樋野興夫: ヒト結節性硬化症、遺伝子医学、2: 123-126, 1998
9. 樋野興夫: Cancer geneticsと高癌化状態、Molecular Medicine, 35: 762-767, 1998
10. 樋野興夫: 悠々とした発癌研究—21世紀に向かって、Molecular Medicine, 686-687, 1998
11. 樋野興夫: 悠々とした病理学—21世紀に向かって、医学界新聞 (7月6日号)、1998
12. 樋野興夫: 多段階発癌機構、臨床消化器内科、13: 890-808, 1998

がん対策の総合的な指標として の地域がん登録データ —大阪府がん登録より—

津熊 秀明

(大阪府立成人病センター調査部)



地域がん登録では、一定地域に居住する全住民の間に発生した全てのがん患者について、その発病から治癒、または死亡に至るまでの全経過に関する医療情報を多方面より集め、個々の患者（腫瘍）ごとに集約し、次の諸活動を行う。すなわち、

- (1) がん罹患率の計測
- (2) がん患者の受療状況の把握
- (3) がん患者の生存率の計測
- (4) 対がん予防、医療活動の企画、評価
- (5) 医療機関における対がん活動の支援のための情報サービス
- (6) 疫学研究への利用

ここではがん対策の総合的な指標として、地域がん登録資料を実際にどの様に活用できるのか、またこれまでのがん対策の成果がどう現れているのかを、昭和62年12月に事業を開始した大阪府がん登録のデータに基づき、発がん予防、早期発見・早期治療、治療の進歩、の順に提示・考察する。

発がん予防について

わが国では発がん予防に関してこれまで一般集団を対象とした特別の施策は肝炎ウイルス対策を除き展開されていない。それ故これを評価する訳にはいかないが、生活習慣・環境要因の変化ががんの年齢階級別罹患率や年齢調整罹患率の変化となって現われる。ただし、米国で観察された乳がんや前立腺がんの増加、および、わが国で観察された0歳児での神経芽細胞腫の急増などのように、診断技術の進歩や検診の普及、疾患概念・疾病分類の変更等により、罹患率が変化し

得ることも承知しておく必要がある。

図1では、大阪府におけるがん年齢調整罹患率の動向（1966-94年、世界人口10万対）を性別主要部位別に示した。男性では、全部位でわずかに増加、胃で減少し、肺、肝、膵、胆嚢・胆管では増加から近年になりプラトーの傾向が、結腸では顕著な増加傾向が継続していた。食道では減少からわずかに増加の傾向に転じていた。女性では全部位では水平に推移し、胃、子宮、食道で減少、乳房、結腸で顕著な増加傾向が続き、肺、肝、膵、胆嚢・胆管では増加傾向から最近になりプラトーになりつつあった。部位別にみたがん罹患率のこうした変化については、詳細は省略するが、国民一人当たりの脂肪摂取量の増加、炭水化物摂取量の減少、また、初婚・初産年齢の高齢化、そして、煙草消費量の増加、飲酒習慣の蔓延等の要因によって、かなり説明できると考えられる。

図2では肝がん罹患率を性年齢別、出生コホート別に示した。50-54歳以上の年齢階級では、1931-35年生まれに一致して肝がん罹患のピークが認められ、この世代で肝がんリスク、具体的にはC型肝炎ウイルスの持続陽性者が多いのではないかと推測された。一方50歳未満の女性では肝がん罹患率がはっきりと減少しており、これにはB型肝炎ウイルスキャリアが減少しつつあることと符合していた。しかし同年の男性では横這いを続けており、肝がん発生促進因子としての男性での飲酒・喫煙を考慮する必要があ

図1 年齢調整罹患率の動向—大阪府、1966-94年、世界人口—

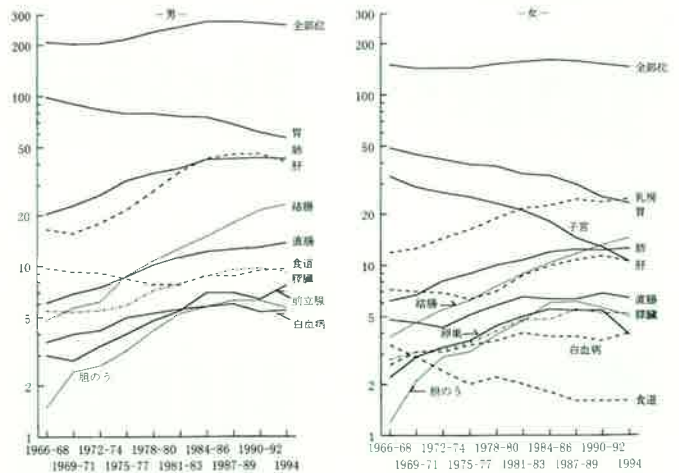


図2 肝がんの出生コホート別罹患率—性年齢別、大阪府—

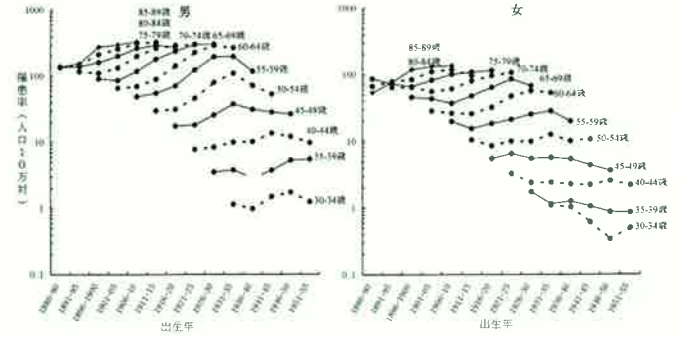
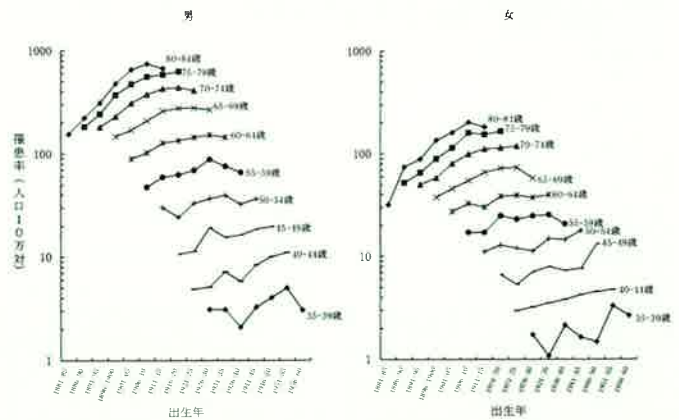


図3 肺がんの出生コホート別罹患率—性年齢別、大阪府—



る。なお、同様の所見は全国の肝がん死亡率でも観察されている。

図3では肺がん罹患率を性年齢別、出生コホート別に示した。55-59歳以上の年齢階級では最近の出生年のもので減少ないし頭打ちに転じていたが、これより若い年齢階級では増加傾向が持続していた。これらの動向には中高年でのたばこ離れと若年者での喫煙率増加などの要因が関与しているものと推測される。

早期発見・早期治療の成果

早期発見の成果は、先ず診断時の臨床進行度の変化、すなわち「限局」の増

図4 臨床進行度分布の変遷—胃、結腸、直腸、肺、乳房、子宮、大阪府、1975-94年

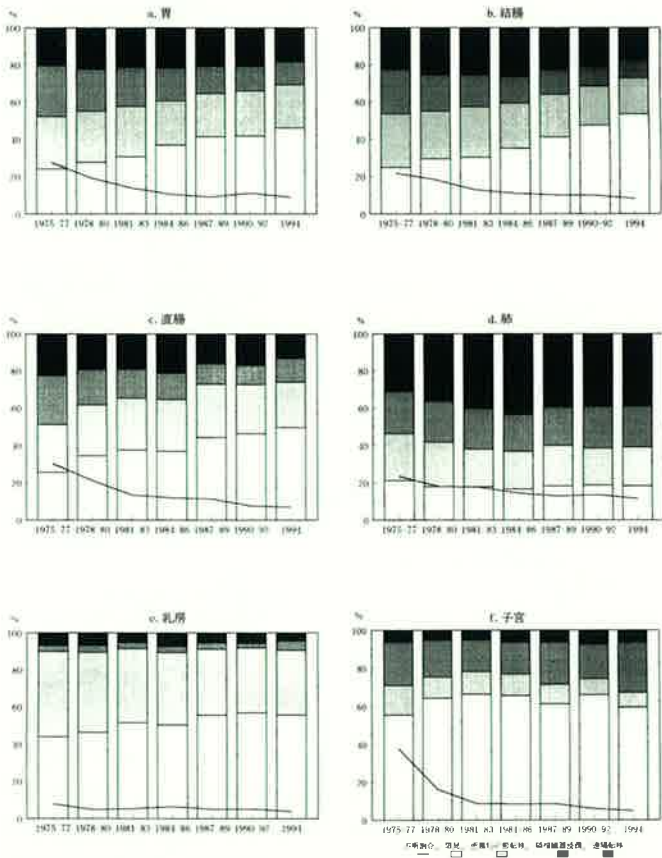
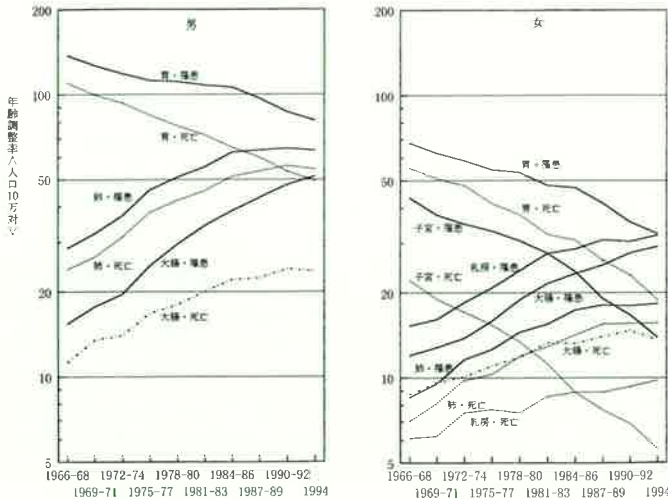


図5 年齢調整罹患率と罹患率と死亡率の動向—大阪府、1966-94年、昭和60年モデル人口



加、「遠隔転移」の減少となって現れ、早期発見・早期治療が真に奏効すれば、さらに生存率の向上、がん死亡率の減少となって現れる。ただし罹患率は前述のように激しく変化しているため、実際には罹患率と死亡率の乖離となって現れる。なお早期診断の進歩・普及が「Pseudo-cancer」の診断につながる可能性にも留意する必要がある。

図4には老人保健事業で取り扱われて

きた胃、結腸、直腸、肺、乳房、子宮の6部位について、臨床進行度分布の変遷を示した(限局：がんが原発臓器・組織に限局、所属リンパ節転移：所属リンパ節への転移がある、隣接臓器浸潤：隣接の臓器・組織に浸潤のあるもの、遠隔転移：さらに遠方に拡がっているもの)。なお臨床進行度不明のもの(割合を折れ線で表示)は除いて割合を計算した。胃、結腸、直腸、乳房の各がんでは「限局」割合が増加し、「所属リンパ節転移」と「隣接臓器浸潤」の割合が減少していた。子宮がん(ここでは上皮内を集計対象に含め、これを限局として計上)では「限局」割合が増加した後、近年減少に転じていた。肺がんでは「限局」割合の増加が観察されず、むしろ「遠隔転移」割合が増加していた。これには診断精度の向上により、これまで「限局」とされてきた転移を有する例が正しく診断されるようになったと考えられるが、今のところ肺では早期診断の成果が現れていないといえる。

図5では胃、大腸(結腸・直腸)、肺、乳房、子宮の各部位について、年齢調整罹患率と死亡率(昭和60年モデル人口10万対)との動向を併せ示した。男性の胃がん罹患率と死亡率は、1970年代前半まではほぼ並行して減少してきたが、その後は罹患率に比べて死亡率の減少傾向が顕著になり、両者に乖離が認められ

た。女性でも同様の傾向が観察された。大腸および乳がんについてはいずれも罹患率が、死亡率の増加を大きく上回っていた。一方、肺がんでは罹患率と死亡率とが平行して増加していた。子宮がんでは、罹患率と死亡率とが一貫して減少し、1970年代当初から両者に乖離傾向が現れていたが、最近10年間は両者が再び平行して減少していた。ただし上皮内がんを含めて分析すると、子宮がんの罹患率と死亡率とは乖離傾向が持続しており、上皮内がんに対する治療が浸潤がんの発生そのものにも影響を与えている可能性が示唆された。

以上のように、肺を除けば罹患率と死亡率の乖離が示唆された。しかし、乳房と大腸では罹患率が実際以上に上昇している可能性もあり、罹患率の上昇を若干差し引いて考える必要があるかもしれない。なお「地域がん登録」研究班(現主任研究者：大島 明)による全国罹患率推計値と死亡率でも、大阪府とほぼ同様の傾向が観察された。

がん治療の進歩と生存率向上

最後に、がん治療の進歩ががん登録データにどう現れているか、また現状がどうであるかについて考察する。がん治療の進歩は、当然生存率の向上となって現れる。ただし診断時の臨床進行度も生存率に大きく影響するので、臨床進行度別に生存率の変化を観察する必要がある。しかし臨床進行度別生存率は一方でStage migrationの影響を受けやすいので、全体の動向とも併せ吟味する必要がある。

大阪府がん登録では1975年罹患の届出患者以降、大阪府を除く府内居住者につき診断後5年目の生存確認調査を行い、これに基づく5年相対生存率を算出

図6 主要部位別5年相対生存率の動向—大阪府、診断年1975-89年—

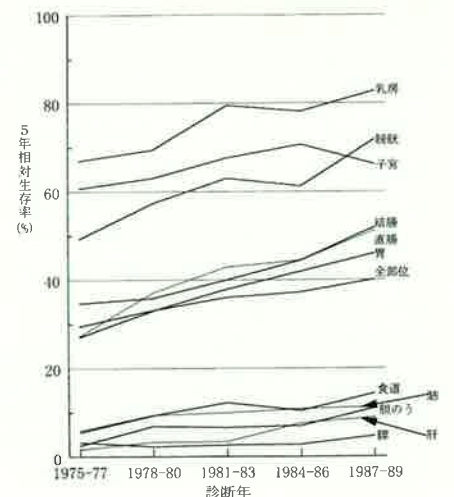
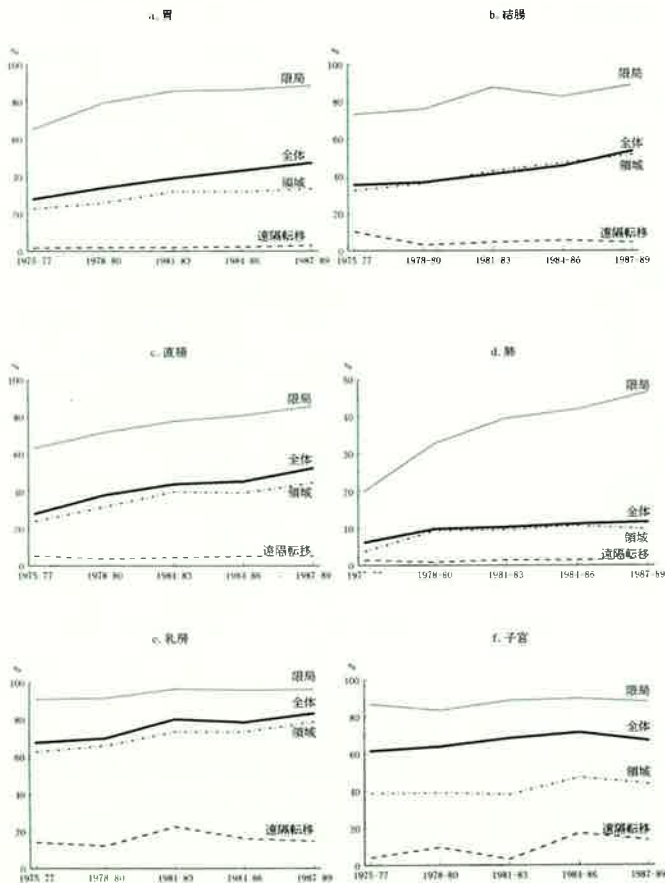


図7 臨床進行度別5年相対生存率の年次推移—大阪府、診断年1975-89年—



してきた。図6では、主要部位別に5年相対生存率を算出し、年次推移を観察した。

生存率成績から、部位を良、中、不良の概ね3群に分類することが出来る。乳房、膀胱、子宮では67～85%の良好な、胃、結腸、直腸では全部位と同じ41～53%の程度での、食道、肝、胆、膵、肺では5～15%の低い生存率を示していた。胃がん患者の5年相対生存率は1975-77年診断患者では27.9%であったが年々向上し、1987-89年診断患者では47.2%へと向上した。大腸がん患者でも、胃がんと同様、全体として生存率が向上していた。肺がん患者の生存率は1975-77年診断患者では6.2%であり、その後向上はみられるもののその程度はごく僅かで1987-89年診断患者でも11.7%と低率にとどまっていた。乳がん患者の生存率は1975-77年診断患者では67.6%であり、その後も徐々に向上し1987-89年には83.6%に達した。子宮がん患者の生存率は1975-77年診断患者では61.5%で、1984-86年には71.4%まで上昇したが、その後は若干低下した。

図7では主要6部位につき臨床進行度別生存率の動向を示した。ただし「所属リンパ節転移」と「隣接臓器浸潤」とを

併せ、ここでは「領域」として表示した。胃がん患者の「限局」患者の5年相対生存率は1975-77年の65.4%から1981-83年には85.7%へと、「領域」でも22.7%から31.8%へと大きく向上したが、その後の改善は僅かであった。「遠隔転移」では今日まで殆ど改善がみられなかった。進行度分布の推移と考え併せ、胃がんの生存率が全体として向上し続けているのは、主として進行度のより早い胃がん患者の割合が増えているためと推測した。結腸・直腸がん患者の生存率を臨床進行度別にみると「遠隔転移」を除き、「限局」でも「領域」でも生存率が上昇し続けていた。従って、大腸がん患者の生存率向上には、早期診断と治療の進歩によるところが大きいと推測した。肺がん患者の生存率については「限局」患者でこの期間に20.0%から46.6%へ向上したが、「領域」および「遠隔転移」では殆ど向上がみられなかった。臨床進行度分布の推移で「限局」割合が増加せず、むしろ「遠隔転移」割合が増加していた点を考え併すと、「限局」患者の生存率向上には、転移巣に関する診断の精度が向上したために生じる、いわゆるStage migrationが関与していると考えるのが妥当であろう。肺がん医療の進歩は地域レベルでは未だ観察されない状況にある。

乳がん患者では、「領域」患者で生存率が向上しつつあったが、「限局」、「遠隔転移」では最近10年はほぼコンスタントに推移していた。従って、乳がん患者の生存率向上の要因としては「限局」患者割合の増加と「領域」患者に対する治療成績の向上が大きいと推測した。子宮がん患者では、どの病期においても僅かながら生存率が向上していたが、図9で認められた子宮がん患者の近年の生存率成績向上の停滞要因は、「限局」患者増加の停滞が関連していると推測した。な

図8 年齢別にみた5年相対生存率の動向—全部位、大阪府、診断年1975-89年—

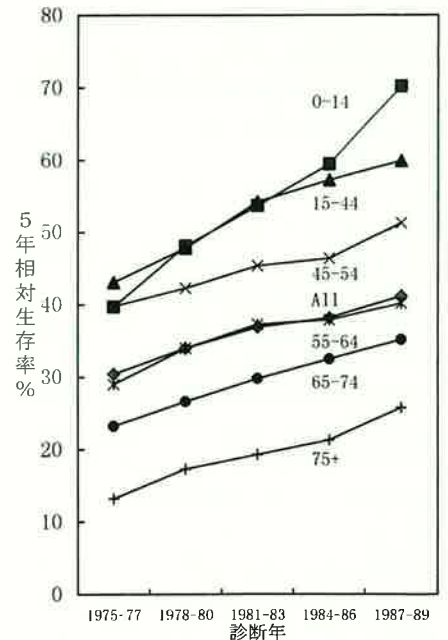
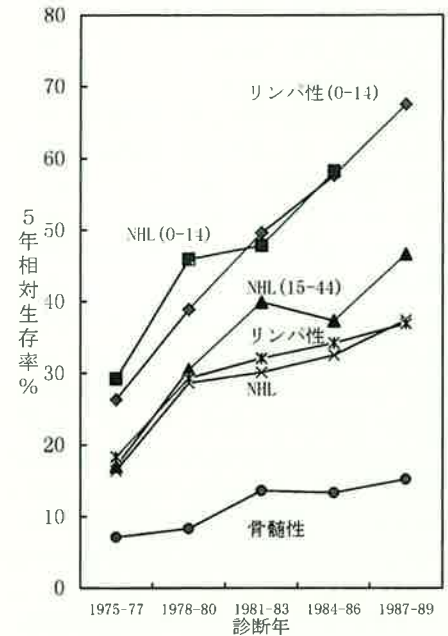


図9 リンパ腫・白血病患者の生存率の動向—大阪府、診断年1975-89年—



おがん患者の生存率は一般に診断時の年齢が高いほど低下するが、その程度が特に子宮がんで顕著であった（1987-89年診断の75歳以上の患者の5年相対生存率は39.4%）。これには高齢者でがんの臨床進行度が進んでいることが一要因となっていた。早期診断に努めることにより高齢の子宮がん患者の生存率が大きく改善されると期待される。

小児がんの分野でがん治療成績の向上が伝えられている。図8では全部位の年齢階級別5年相対生存率の動向を示し

厚生省の「21世紀たばこ対策
検討会」の討議内容のまとめ

富永 祐民

(愛知県がんセンター研究所長)



厚生省では「健康日本21」の実現に向けて、がん、循環器疾患などの生活習慣病の予防、健康の保持増進のために、平成10年2月に「21世紀たばこ対策検討会」を設置し、わが国における今後の喫煙対策の骨子をまとめ、その討議内容のまとめを平成10年8月に公表した。

厚生省ではこれに先駆け、WHOの勧告を受けて、平成7年3月には「わが国の喫煙対策の行動計画」を策定していた。また、平成9年度の厚生白書には初めて喫煙対策が盛り込まれた。さらに、平成10年4月からわが国でもテレビやラジオからたばこ製品のコマーシャルが中止された。しかしながら、成人男性の喫煙率は現時点でも60%弱の高率であり、肺がん死亡は増加の一途をたどっている。

第1回「21世紀たばこ対策検討会」は平成10年2月14日に開催され、その後検討会を重ね、平成10年8月7日に8回目の検討会が開催され、討議内容がまとめられた。8回におよぶ検討会の膨大な資料、議事録および討議内容のまとめも公表され、厚生省のホームページ (URL <http://www.mhw.go.jp>) および(財)健康・体力づくり事業団のホームページ (URL <http://www.health-net.or.jp>) にも掲載されている。本検討会の委員は次の17名で構成され、島尾忠男委員が座長を務め、内山充委員と幸田正孝委員が副座長を務めた。

○内山 充 (中央薬事審議会会長、(財)日本薬剤師研修センター理事長)
大河 喜彦 (日本たばこ産業株式会

社取締役 (科学・環境統括部長))

川口 順子 (サントリー株式会社常務取締役 (生活環境部長・品質保障部担当))

○幸田 正孝 (社会保障制度審議会委員 (社)全国社会保険協会理事長)

五島雄一郎 (東海大学名誉教授、日本禁煙推進医師歯科医師連盟会長)

桜井 秀也 ((社)日本医師会常任理事、公衆衛生審議会委員)

◎島尾 忠男 ((財)結核予防会会長、たばこと健康問題NGO協議会会長)

ビル・トッテン (株式会社アシスト代表取締役)

富永 祐民 (愛知県がんセンター研究所長)

中村 英一 ((財)医療情報システム開発センター理事長、WHO執行理事)

野中ともよ (ジャーナリスト)

坂東真理子 (前埼玉県副知事 (現ブリスベン総領事))

松本 恒男 (一橋大学法学部教授)

水野 肇 (医事評論家)

矢崎 義雄 (東京大学医学部教授、公衆衛生審議会委員)

柳田 知司 (東京慈恵医科大学客員教授)

山崎 正和 (東亜大学大学院教授)

◎座長、○副座長

最初に本検討会の委員構成を紹介したが、これには訳がある。平成7年の「たばこ行動計画」の策定に当たっても“実行性のある行動計画を策定するため”という理由で、たばこ産業関係者や喫煙を擁護する委員が参加していた。今回の検討会でも日本たばこ産業株式会社取締役の大河喜彦氏をはじめ、喫煙擁護派の山崎正和委員、柳田知司委員、水野肇委員らが参加した。喫煙対策を推進するための政府の検討会にたばこ産業や喫煙擁護派の委員が加わることは国際的にみても極めて異例のことである。よく言えば、わが国で古くから行われていた“和議”による解決、悪く言えば、大蔵省の介入 (または厚生省の大蔵省への気がね) によるものではないかと推測される。

さて、検討会では第1回目の会議の冒頭から山崎委員から「たばこは個人の嗜好品であり、長い歴史がある文化的色彩の強い喫煙を国会で法的な手続きをとらずに政府が介入するのは不当であること、また、この検討会は喫煙を規制する側の委員が圧倒的に多く、多数決で意見

た。1975-77年診断患者と1987-89年診断患者で生存率を比較すると0-14歳では39.7%から70.2%へと大きく向上、一方、75歳以上では13.2%から25.8%への小幅な増加にとどまった。前者の向上には検診発見の神経芽細胞腫等による影響も含んでいる可能性があるが、小児がん全体に占めるこのがんの割合は6-7%と僅かであり、生存率全体への影響は小さいと考える。

上記部位の生存率には診断時の臨床進行度が大きく関与するが、リンパ腫・造血器系悪性腫瘍では、そうした影響が比較的小さい。そこで図9ではリンパ腫・白血病患者での生存率の動向を観察した。非ホジキンリンパ腫の5年相対生存率は1975-77年の16.4%から1987-89年には37.4%へ、リンパ性白血病でもこの期間に18.3%から36.9%へと向上したが、骨髄性白血病では7.1%から15.2%への小幅な上昇にとどまった。なお、年齢階級別には若年患者の生存率改善が顕著であった (非ホジキンリンパ腫では0-14歳: 29.2%から58.2%へ、15-44歳: 17.0%から46.6%へ、リンパ性白血病では: 0-14歳: 26.3%から67.5%へ)。

おわりに

がん登録データは、多少の限界を有するものの、がん発生状況、国民のがん医療の現状を正確に反映するものとして、またがん対策の総合的な指標として極めて有用である。わが国のがん罹患状況は20-30年前とは一変しており、これまでわが国がとってきた早期発見・早期治療一辺倒のがん対策から、一次予防へ、また緩和ケアへとシフトすべきことがこれらがん登録資料から窺えた。こうした動向を鋭敏にキャッチしてより適切ながん対策・がん医療を提供してゆくことがわれわれに与えられた大きな責務と考えている。

本報告は日本癌学会第57回総会 (H10年9月30日-10月2日、横浜) のワークショップ「がん研究における疫学の役割」で発表したものの一部である。なおがん患者の生存率成績は「大阪府におけるがん患者の生存率1975-89年」(篠原出版、1998) から引用した。

お願い

一般会費 (年会費5,000円) 未納の方は同封の郵便振替用紙にてお支払い方宜しくお願い申し上げます。退会御希望の方はご一報おねがい致します。

賛助会員を募集しております。賛助会費は年間10万円ですが、賛助会員は個人会員3名分の年会費が免除されます。

NEWS LETTER

をまとめないようにすべきである」などの意見が出され、検討会は紛糾した。たばこ産業の大河委員も喫煙と肺がんの因果関係は確立していない、特に受動喫煙と肺がんの因果関係は最近のIARCの研究で否定された、平山先生の計画研究のオリジナルデータが公表されていない、たばこ産業としては喫煙者のマナーの向上に務めているなど、毎回たばこ産業の立場からの発言を繰り返した。このようなたばこ産業側および喫煙擁護派の委員からの発言に対して、多数の喫煙対策推進派の委員から、わが国では喫煙対策が遅れており、喫煙対策を進めるべきであるという反論が行われ、にぎやかな委員会となった。本検討会は最初からマスコミ関係者や喫煙対策に関心のある一般の人々に公開され、毎回多数の傍聴者が会議室で各委員の討論に聞き入った。その様子は新聞にも報道された。

ここでは検討会の討議内容の骨子を紹介する。一般に、喫煙対策は防煙対策、禁煙対策、分煙対策に分けられるが、多数決で決めないという申し合わせから、青少年の喫煙習慣の防止のための防煙対策と非喫煙者の健康保護のための分煙対策はたばこ産業側も必要性を認め、この2点にしばって検討されることになった。筆者は現在でもわが国成人男性の喫煙率は高く、禁煙したいと思っている喫煙者に対する支援（禁煙対策）も重要であるとの意見を述べたが、まとめには盛り込まれず、議事録にとどまった。この点からみると、平成7年のたばこ行動計画や厚生白書の記述から後退したことになる。ただし、防煙対策と分煙対策についてはかなり具体的に踏み込むことができた。

明治33（1900）年に未成年者喫煙禁止法が制定されているが、現状では死法と化しており、現実には多数の未成年者が喫煙している。この理由として、未成年者喫煙禁止法の罰則と取締りが甘く、この法律が無視されていること他に、たばこ価格が安いこと、街角にたばこの自動販売機が氾濫していること（全国で約50万台）、テレビやラジオでたばこコマーシャルが盛んに行われていることなどがあげられる。テレビやラジオなどの電波媒体でのたばこ製品の銘柄のコマーシャルはたばこ業界の自主規制により、平成10年の4月から自粛され、改善したが、たばこ価格が諸外国に比べて安いこと、たばこの自動販売機が街角に氾濫していることは未解決である。そのため、多くの委員から、たばこ価格の引き上げ、たばこの対面販売、年齢確認の徹

底、たばこの自動販売機による販売の禁止、設置場所の制限の強化、販売自粛時間枠の延長（平成8年から深夜稼働を自粛）などの意見が出された。ただし、たばこ販売やたばこ価格はいずれもたばこ事業法を基に、たばこ事業審議会、大蔵省の管轄下におかれているので、いつ頃、どの程度実行されるかはわからない。

分煙対策の必要性はたばこ産業関係者、喫煙擁護派の委員も認めた。わが国でも不特定多数の人々が集まる公共的な施設や乗り物などの禁煙、分煙はかなり進んできたが、飲食店、ホテル、職場などの分煙対策は遅れている。分煙対策の推進上、特に重要なのは喫煙者自身の喫煙マナーの向上である。たばこ産業も喫煙マナーの向上を呼びかけるコマーシャルを流しているが、有名な俳優が冒頭で「たばこは20歳になってから許されることです……」と、未成年者の禁煙を呼びかけているようにもとれるが、20歳になったらどうぞ吸って下さいと言っているような感じもしないでもない。最後に「私は捨てません」と言っているが、もっと端的に「ばい捨てはやめましょう！」と喫煙者の呼びかけてくれた方が良いと思う。たばこ業界とコマーシャル製作者はかなり知恵をしぼった感がある。筆者は検討会で「路上でのくわえたばこやばい捨ては横行しており、マナー向上を呼びかけるのみでは不十分であり、法律や条例を制定して規制する必要がある」と指摘した。

また、職場などの分煙対策が進まないのは現状では喫煙室の設置や換気、粉塵除去装置などの整備コストを経営者が負担しなければいけないが、原因者（汚染者）負担と製造物責任の原則を踏まえ、たばこ税やたばこ価格の上昇により、最終的にはたばこ事業者や喫煙者に転嫁すべきであるという意見が出された。これは正論であろう。

最後に、情報提供として、たばこ包装や広告における有害物質や喫煙の害に関する表示が不十分、不適切であるという意見が出された。筆者は「低タールと低ニコチンたばこはフィルターからの空気の取り込み量が多く、不完全燃焼のため、逆に一酸化炭素量が増大する可能性もある。一酸化炭素などのガス相に含まれている主な有害成分も公表して欲しい」と要望したが、たばこ産業側からは「低タール、低ニコチンたばこでは一般的に、ガス相の有害成分も減少している」という総論的な回答しか得られなかった。また、たばこ製品には約600種類

もの添加物が使われているが、添加物の安全性の検定はたばこ産業自身が行っており、添加物のリストも検定結果も企業秘密として公表されていない。このような添加物の健康影響は本来、厚生省の管轄下に置かれるべきであるが、現状ではたばこの製造、販売などの全てが大蔵省管轄のたばこ事業法とたばこ事業審議会管理されており、公衆衛生の立場からの法整備を行うべきであるとの意見が出された。これは厚生省、公衆衛生サイドの今後の最重要課題であると考えられる。

がん予防研究会では動物実験によるヒトのがん予防のための基礎研究が盛んに行われているが、まだヒトのがん予防との解離は大きい。喫煙対策の推進、適切な食生活、広い意味でのライフスタイルの改善により、かなりのがんの予防が可能であり、このような研究や活動も推進する必要がある。

賛助会員継続のお礼とお願い

平成10年の日本がん予防研究会賛助会員として下記の16社（11月25日現在、敬称略）が加入されました。厚くお礼を申し上げます。

その他の各社もぜひ継続加入賜りますようお願い申し上げます。

また新規加入も歓迎致します。

- ・アミノアップ化学、エーザイ
- ・江崎グリコ中央研究所、三共
- ・協和醗酵工業、呉羽化学工業
- ・大鵬薬品工業、ツムラ、日本化薬
- ・日本シャクリー、堀井薬品工業
- ・萬有製薬つくば研究所、三井農林
- ・ヤクルト本社中央研究所
- ・山之内製薬、湧永製薬広島事業所

第13回 冬季札幌がんセミナー

…2月5日(金)…

Session I：診断トピックス

Session II：治療トピックス

…2月6日(土)…

Session III：予防トピックス(9:30～)

- ～10:00 実験的発がんからヒトのがん予防を考える
演者 森 秀樹(岐阜大第1病理教授)
座長 加藤 紘之(北大第2外科教授)
- ～10:20 質疑
- ～10:50 代謝酵素遺伝子からみたがん感受性
演者 木原 正博(神奈川県立がんセンター臨床研究所研究第3科技官)
座長 鎌滝 哲也(北大代謝分析学教授)
- ～11:10 質疑
- ～11:40 費用効果からがん対策を考える
演者 辻 一郎(東北大公衆衛生助教授)
座長 井上 勝一(北大環境研究科助教授)
- ～12:00 質疑

連絡：(財)札幌がんセミナー

〒060-0042 大通西6丁目

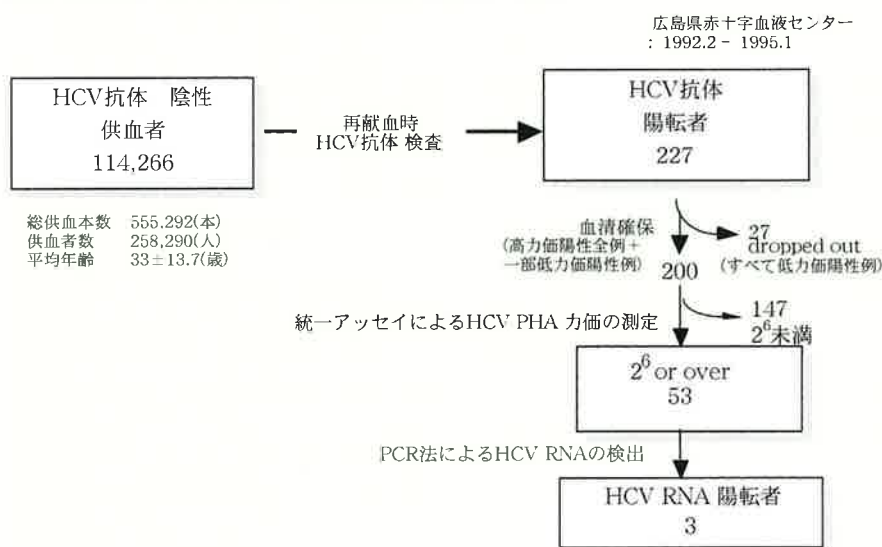
TEL:011(222)1506 FAX:011(222)1526

病因論に基づいた肝がん対策の提言

吉澤 浩司
(広島大学医学部 衛生学)



図1 供血者におけるHCVの新規感染率調査の概要



はじめに

周知のごとく、わが国の肝がん死亡(人口10万対)は、1975年を境として今日に至るまで増加の一途を辿っている。1990年代に入ってから肝がんの95.6%は肝細胞がんであり、その原因の16.6%はB型肝炎ウイルス(HBV)の、また、76%はC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に由来し、残りの7.4%が不明の原因によることが明らかとなっている(日本肝臓研究会 '94-'95)。

HBVについては、それまでの入念な治験により得られた成果をもとに、1986年から、国家的プロジェクトとしての母子感染防止対策が実施に移され、これ以降に出生した世代における持続感染者(HBVキャリア)は一世代あたり400人から500人を数えるにすぎなくなったと推計されている。

HCVについては、1989年の病原ウイルスの発見・同定に伴い、永年の懸案であった輸血後非A非B型(その大半はC型)肝炎は、ほぼ消滅にまで至り、また疫学的調査・研究が広汎に行われた結果、社会におけるHCV感染の実態も急速に明らかになった。

このことは、肝炎ウイルス(B型、C型)の持続感染に由来する肝がん対策樹立の機が熟したことを意味すると言え換えることもできる。

本稿では、特にHCVの持続感染に由来する肝がん対策の考え方に焦点を絞って述べてみたい。

1. HCV持続感染者の新規発生率

HBVと異なり、HCVは成人が初めて感染をうけた場合でもその半数以上が持続感染(キャリア)状態に陥る。

表-1 HCVキャリアの新規発生率調査

	供血者			定期健康診断受診者	障害者・老人福祉施設入所者
	全体	男性	女性	全体	全体
観察期間	1992.2~1995.1			1992.4~1995.3	1988~1992
対象者	114,266	62,313	51,953	3,079	678
HCV抗体陽転者数	227	106	121	5	0
HCV RNA陽転者数	3	1	2	0	0
観察人年	168,726	94,738	73,990	5,786	2,712
incidence (95%信頼区間)	1.78 (0.37-5.20)	1.05 (0.03-5.88)	2.70 (0.33-9.76)	0 (-0.64)	0 (-1.3)
	(10万人年対)			(10万人年対)	(千人年対)

覚醒剤の常用や刺青を施すなど、比較的多量に他人の血液が体内に入る危険(感染の危険)を伴う行為を繰り返す集団内では、HCVキャリア率が高く、また、HCVの新規感染発生し続けていることはよく知られている。

一方、社会における人口の大多数を占める、いわゆる一般健康者集団(献血者集団など)におけるHCV持続感染者の新規発生率は極めて低い状態が続いていることが明らかとなっている。図-1は広島県における献血者集団を対象とした場合の調査方法およびその結果を示し、表-1は献血者集団、電気・通信関係の会社における定期健康診断受診者、重症心身障害者・老人福祉施設入所者集団におけるHCVキャリアの新規発生率を人年法により算出、まとめたものである。なお、このように、水平感染によるHCVキャリアの新規発生率がごく低率に止まっていることは、広島だけではなく、大阪の献血者集団を対象とした調査でも、

10万人年あたり5~6という低い数値が得られている。

また、広島、愛媛の両県にまたがる調査から、垂直感染(出生児の母子感染)の発生も、HCVキャリアの母親から生まれた児の2.3%にみられるにすぎず(図-2)、鳥取における同様の調査でも5~6%と、その発生率は低率に止まることが明らかとなっている。このことは、1985年から1996年にわたって調査した小学校入学時の児童、総計40,671人におけるHCV抗体陽性率が0.08%と極めて低率に止まっていることによっても裏付けられている。

これまで述べてきたことと、1995年の時点における広島県赤十字血液センターにおける献血者のHCV抗体陽性率とをもとに、10年後の状態を予測すると図-3のようになる。これをもとに考えると、近い将来、HCVの持続感染に由来する肝がん死亡は減少し始めることが容易に予測できる。

図2 HCV 母子感染追跡調査

1990-1992
愛媛・広島HCV母子感染追跡調査研究会

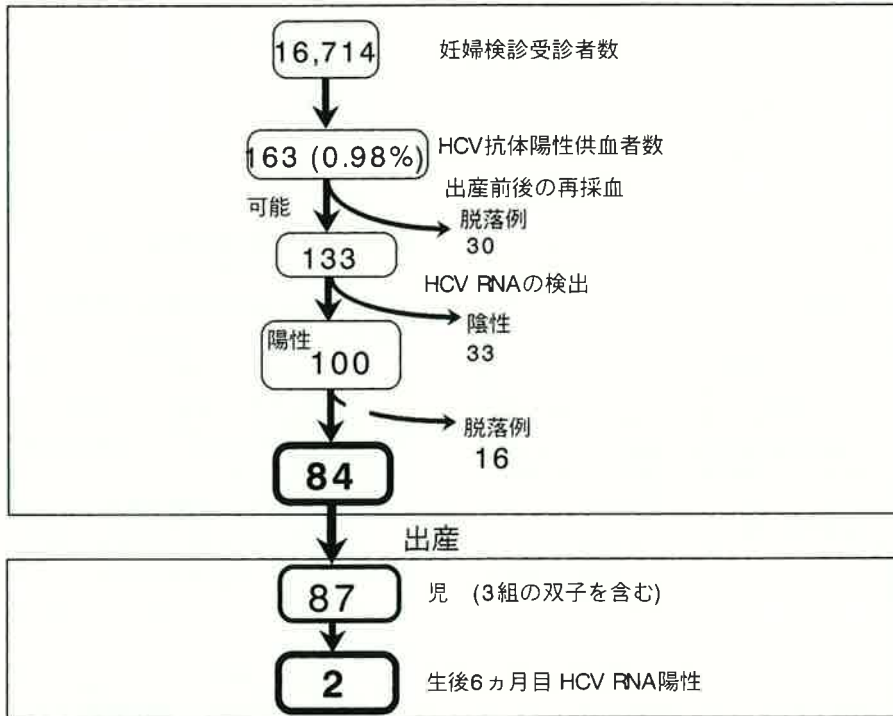
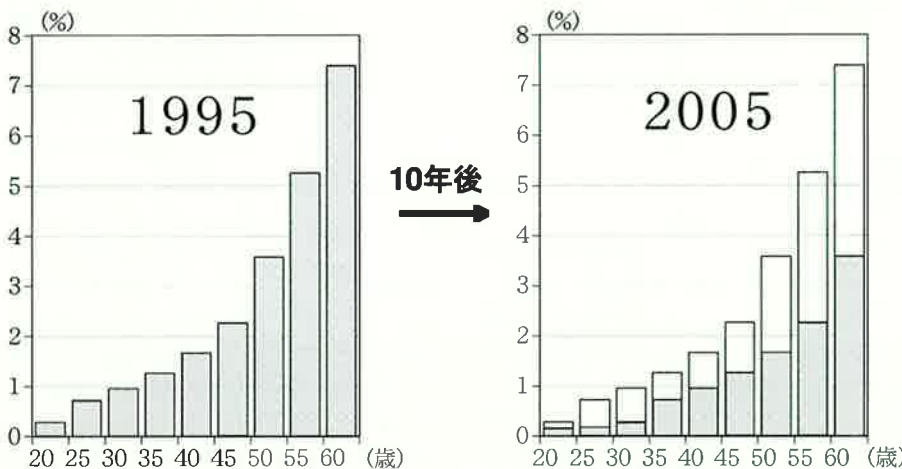


図3 供血者集団における HCV 抗体陽性率の推移 (予測)



「疫学」の中には、対象疾病の「実態把握」の他に「制御」という概念も含まれる。従って本稿では、積極的な介入による肝がんの制御（肝がん死亡の減少）の可能性をさぐる話へと論をすすめてみたい。

2. 病因論に基づいた肝がん対策の考え方

対策の対象は、先に述べた肝細胞がんの92.6%を占めるHBV、HCVの持続感染に由来する肝がんである。

HCVの持続感染による肝がん死亡の減少という目標は、自覚症がないまま社

会に潜在するHCVキャリアを組織的に見出し、この集団を対象として、

- (1) 抗ウイルス剤（インターフェロン；IFN）治療による肝発がんリスク集団（HCVキャリア／C型慢性肝炎患者）からの離脱促進。
- (2) 保存的治療法（慢性肝炎患者のS-ALT値の低下＝肝細胞の崩壊、炎症の消退）による肝病態（病期）の進展遅延。
- (3) あらかじめリスク集団を絞り込んだ（肝発がん好発年齢に近づく40歳以上のHCVキャリア／C型慢性肝炎患者）集団を対象とした肝がんの早

期発見、早期対処による延命効果の確保。

の3つの過程を合理的に実施に移すことにより達成されると考えられる。

なお、IFN治療による完治がHCVキャリア／C型慢性肝炎患者に比して望み難く、肝発がんのリスクが多少下回ると考えられているHBVキャリア／B型慢性肝炎患者集団は、主として上記の(2)と(3)の過程による介入が可能であると考えられる。

これまでの臨床病理学的調査研究から、HCVキャリア／C型慢性肝炎患者の感染ウイルス量、感染ウイルス株(genotype)、病期の3つの要素をもとに適用集団を厳選し、適切なIFN治療を実施すれば、この集団の約80%が完治する（HCVの持続感染状態からの離脱がおこる）ことが明らかになっている。また、IFN治療の適用外と判定された（B型、C型）慢性肝炎患者のうち、S-ALT値が高値を持続する患者は、グリチルリチン製剤、ウルソデスオキシコール酸製剤等の薬物投与によりS-ALT値の低下（肝細胞崩壊の速度、度合の低下）を図ることができ、慢性肝炎から肝硬変への病態（病期）進展の遅延を図ることができる（肝細胞がんの多くは、慢性肝炎の晩期～前硬変の肝を発生母地とする。）ことが知られている。

さらに、上記の(1)、(2)に該当しない症例についても、(3)、すなわち、画像診断などによる肝がんの早期発見、早期対処を実施することにより延命を図る手だてが残されている。この場合でも、「がん年齢」に到達した膨大な数のヒトを対象とした検査を行う必要はなく、当該年齢に達したヒトのうちのごく一部を占めるにすぎないHBV、HCVキャリアに絞り込んだ（両者を足しても当該年齢人口の10%以下の人数）集中的、かつ効率的な早期発見のための「がん早期発見のための検診」ができるという点が、これまでの、あるいは他臓器の「がん検診」とは大きく異なる。

3. HBV、HCV 検診実施の実際

病因論に基づく検診、検査を実施するに当たっては、当該地区の自治体の担当者、地元医師会、および、病期、活動度、IFN治療適用の有無の決定などの専門的診断の治療の後方基地となる肝臓病専門医のいる病院、の3者の連携を図り、見出されたHBV、HCV持続感染者が十全の健康管理を行なえる保障が得られるよう配慮することが肝要である。

1) HBV 検診実施の実際

図4 C型肝炎ウイルス検査の指針

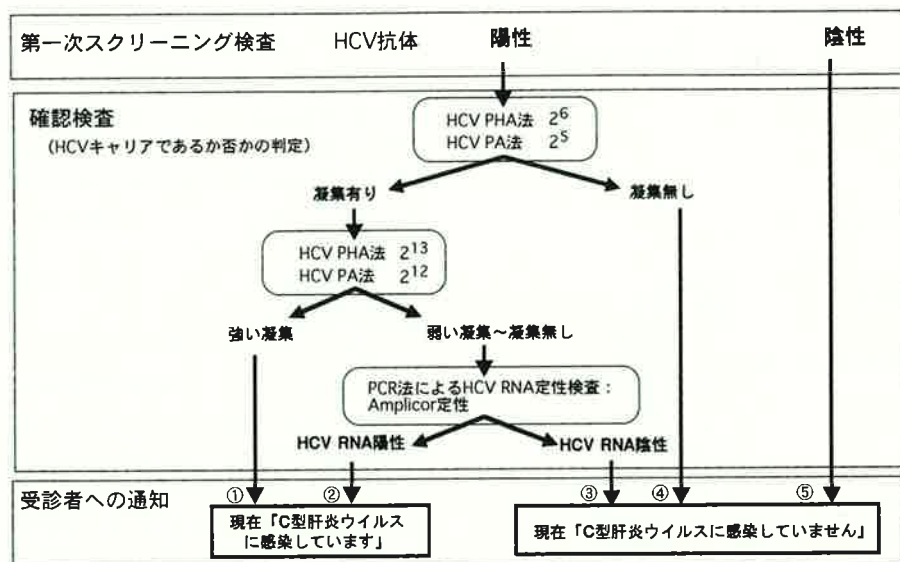


図5 献血を契機に発見されたHCVキャリアの初診時の臨床診断 (計920例) <広島肝炎調査研究会>

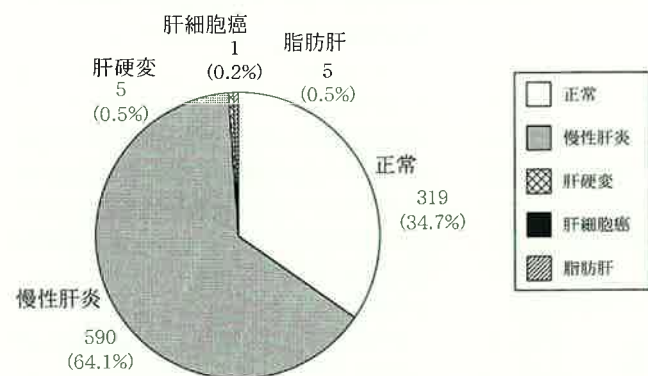
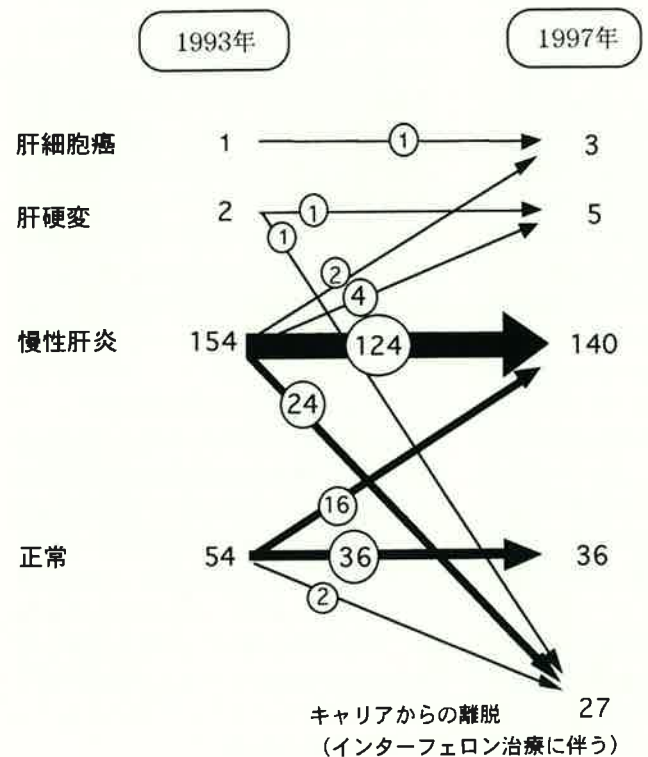


図6 1993年と1997年の時点で臨床診断の集計が可能であった211例の臨床診断の変化 <広島肝炎調査研究会>



成果をもとに、過去5年以上にわたる試行錯誤を経て完成したものであり、HCVキャリアの全てを落とすことなく発見できることが確認されている。また、「繰り返し受診」が必要ないことは、前項で述べたHCVキャリアの新規発生はほとんど無いか、あっても極めて稀に存在するにすぎないとの疫学的調査・知見結果に基づいている。

4. 健常者集団内に潜在するHCVキャリアの肝病態

—HCV検診の必要性の再確認—

図-5は、広島県赤十字血液センターにおいて、献血時のスクリーニング検査時にHCVキャリアであることがわかり、県下の肝臓専門医を受診した計920例の初診時の臨床診断をまとめたものである。590例(64%)が慢性肝炎と診断され、さらに肝硬変5例、肝がん1例が発見されていることは注目に値する。さらに、1993年と1997年の時点での診断が確定している211例について、この間の経過中の病態(病期)の変化をみると、1993年の時点で慢性肝炎と診断されている154例中4例が肝硬変へ、2例が肝がんへと病期が進展していた。一方、本人の希望と主治医の判断によりIFN治療を施された27例がキャリア状態からの離脱をはたしている(図-6)。

この成績は、自覚症状がないまま、健常者集団の中に潜在しているHCVキャリアを積極的に見出し、抗ウイルス治療を含めた健康管理を組織的に行なう必要性を示すものであると言える。

おわりに

これまで述べて来た内容を

- (1) 厚生省「新興・再興感染症研究」非A非B型肝炎肝炎の疫学と予防に関する研究班、
- (2) 厚生省「老人保険事業推進費等補助金」肝がん、肝炎検診の有効性評価に関する研究班

により、現在も進行中のものである。特に(2)の研究班は、積極的介入による肝がん死亡の減少を目ざすものであり、今後、数理モデルを導入することによりその有効性の評価結果を示すことを目ざしている。この研究班は、日野邦彦 聖マリアンナ医科大学臨床検査部教授、熊田博光 虎の門病院消化器科部長、田中英夫 大阪府成人病センター疫学調査係長、橋本修二 東京大学医学部疫学・生物統計学助教授、田中純子 広島大学医学部衛生学講師の5名の先生方の協力の下に行われていることを付記する。

老人保健法に基づく基本健康審査に組み込んだ形で、対象地区の40歳以上の全住民を対象とすることを旨とする。

検査は、感度、特異度共に確立した検出系(ELISA法、RIA法、R-PHA法など)により、HBs抗原の検出を行う。

2) HCV検診実施の実際

HBV検診と同様の形式で、40歳以上の全住民を対象とすることを旨とする。

検査は、図-4に示す標準化された方法により、1住民1回受診を原則とし、安易かつ安価な検査法による経年的な「繰り返し受診」は避けるよう、当該地区自治体の担当者及び住民に周知することが大切である。なお、図-4に示す簡便、特異的、かつ安価なHCVキャリア発見までに至る検査法は、これまでに得られているHCVについての研究

発がんの代謝的遺伝素因と がん予防

木原 正博

(神奈川県立がんセンター臨床研究所研究第三科)



はじめに

第5回のがん予防研究会（仙台）のシンポジウムで、「薬物代謝酵素の遺伝子多型と、呼吸器、尿路系悪性腫瘍の発がんリスク」というタイトルで、発表する機会を与えていただいたことにまず感謝申し上げたいと思います。本稿では、ご依頼をいただいたように私たちの研究で得られた知見の概略をご紹介しますが、その前に、ニュースレターということに甘えて、私たちが遺伝子多型の研究に至ったプロセスとその意義付けをどのように考えているかを少し説明させていただきたいと思います。

多型研究を始めるまで

私が多型研究の存在を知ったのは、まだ厚生省に在籍していた1990年で、当時国立がんセンターの渡辺昌先生（現東京農業大学）が主催しておられた臨床病理疫学セミナーで、埼玉県立がんセンターの田頭学先生がCYP1A1 遺伝子多型の肺がん発がん素因としての意義をご発表になったときでした。これは、大変な衝撃で、その時すでに神奈川県立がんセンターに行くことを決めておりましたので、是非、遺伝子多型と発がん素因の研究をしたいという意気込みで神奈川県に赴任いたしました。もともと、以前、高血圧性疾患の疫学的研究をしていた時代に、“遺伝素因”というブラックボックスに手も足も出せないことに強いもどかしさを感じて、疫学から動物実験、さらに細胞生物学へと転じた経験がありましたので、わくわくするような思いで多型研究を開始したわけです。とは言え、遺伝子など扱ったこともない私たちでした

ので、DNAの抽出方法、サンプルの保存方法、PCRの条件の決定には、相当手こずりましたが、“Where there is a will, there is a way.”で、(我々にとっての) 荒馬も次第に乗りこなすことができるようになり、現在に至っています。

遺伝子多型研究の意義

以上のような理由で、遺伝子多型の研究には、個人的にこのほか思い入れがありますが、研究分野として客観的にみても、遺伝素因の研究には、2つの意義があると考えています。第一は、発がんのメカニズムに関する情報が得られること、第二はがん予防行動の自己決定を補助する情報として重要であるということです。以下、話が分散しないように、薬物代謝酵素の遺伝子多型に限定して話を進めますが、同様の議論は、発がん感受性に関わる遺伝子 (susceptible gene) の多型一般にもあてはまります。

発がんメカニズムの面では、薬物代謝酵素の発現型に関連する遺伝子多型の発がんリスクを研究することによって、その酵素の基質となる物質と発がんとの関連を推論することが可能になります。例えば、今回、発表したCYP1A1とGSTM1、GSTP1はいずれも多環芳香族炭化水素 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) を共通の基質とするため、得られた関連は、PAHsが発がんに関与することを示唆する知見となります。これまで、喫煙関連がんに焦点を当てて研究をすすめてきましたが、予想通り、我々を含め数多くの研究者によってこれらの多型と喫煙関連がんの間に有意の関連が見出され、たばこ煙中のPAHsが発がんに関与することが改めて強く示唆されることになりました。しかし、喫煙関連がんと代謝酵素遺伝子多型の研究は、こうした、いわば“折り込み済み”の関連をただ確認するために行われているわけではありません。代謝酵素遺伝子の多型は、いわば内在化されたリスクファクターであり、それらのリスクファクターの重ね合わせによる発がんリスクの修飾を知ることによって、これまでブラックボックスとされてきた、喫煙によって発がんしやすい素因の本態に少しずつ光を当てるのが本来の目的です。CYP1A1、GSTM1、GSTP1の遺伝子多型の組み合わせと肺がん、膀胱がんとの関連に関する研究では、ほぼ理論通り (biological plausibilityの高い) の成績が得られていますが、利用できる遺伝子多型が今後増えるにつれて、さらに正確な像が描かれていくものと思われ、私たちもその方向

で研究を進めています。しかし、多型研究の意義はそれだけにとどまりません。CYP1A1、GSTM1、GSTP1の遺伝子多型の組み合わせがPAHsの代謝能と関連の深いマーカーであることが確かめられれば、次にはそれをプローベとして、PAHsの代謝能と関連するがんを探索することが可能となります。まだ原因のわからないがん、わからない部分を含むがんは数多くありますから、このプローベを用いてPAHsが関与しているがん、あるいは、がんのサブタイプは他にないかどうかを探索して行くことができます。こうしたとり組みの中から、意外ながん、あるいはがんのサブタイプにPAHsが関与していることが明らかになるかも知れません。私たちの経験では、肺腺がんがPAHs-dependentなものとして大別できるような印象があり、その最終の詰めを急いでいます。また、喫煙習慣とは関連がないとされている前立腺がんについても、PAHs-dependentな部分が検出されそうで、近く論文の形で世に問いたいと考えています。

次に、がん予防との関係では、そもそもがん予防行動は基本的に自己決定の問題であり、それもインフォームド・デジジョンの問題であるという意味から、素因に関する情報にはそれを補助する効果が期待されます。例えば、アルコールについては、アルデヒド脱水素酵素 (ADLH) の活性に個体差がありアルコールを効率的に代謝できない人がいますが、いまや、一部の大学ではその簡易テスト (パッチテスト) を導入し、本人が自分の体質を知ることによって、急性アルコール中毒 (いわゆる“一気飲み”) の発生を予防する行動を促そうとする試みがなされています。人にはどうしても、「まさか自分が」という強い観念があり、予防行動の妨げになっていますが、体質がわかれば、その「まさか」の観念は大きく揺らがざるをえません。実際、私自身が、自分のCYP1A1とGSTM1の遺伝子多型を測定して、最も感受性の高いタイプであることを知ったときには、あっと驚き、次の瞬間、家族や親戚に発がん者が多いという事実が急に特別な重みをもって感じられるようになりました。そして、どうしてもやめられなかった喫煙からあっさりと縁を切ることができました。これを、「分子禁煙」などとうそぶいていますが、この研究に救われた思いがします。現在予防の戦略は、もっぱら「生活習慣」という環境要因の側からなされていますが、発がんが環境要因と遺伝素因の相互作用によるもので

あることを考えれば、少なくとも、こうした遺伝素因の情報、しかも日本人固有の遺伝素因の情報を着実に蓄積してゆくという科学的プロセスを欠くことはできません。こうしたプロセスを欠いてしまえば、将来、健康管理において、欧米人には自分の遺伝素因を知るというオプションが用意されているのに、日本人にはないという事態を招いてしまうことになるでしょう。欧米では、近年、毎年多数の論文がこの分野で出版されています。中には、明らかに統計的パワーが不足している、首を傾げたくするような論文も少なくありませんが、10年来のコホートを使った見事なネステッド・ケースコントロール研究の成績や、見事なレビューやメタアナリシスの論文も相次いで発表されており、欧米の疫学研究の力を見せつけられる思いがしています。これに比べて、日本は、埼玉県立がんセンターのグループが、CYP1A1の研究で先駆的研究を行ったにもかかわらず、その後日本から発表される論文は私たちのものを含めて毎年数えるほどしかありません。しかし、その一方で、最近のレビュー論文では、日本の研究成果の信頼性が高いことが評価されていますので、この分野での研究者の輪が一層広がることを願わずにはられません。研究の便宜の面からみても、日本は、欧米よりも人種の多様性が少ないため、ノイズの少ない研究が可能であること、CYP1A1の変異遺伝子の遺伝子頻度が高いため、PAHs感受性素因の研究には、欧米よりパワーの高い研究が可能というメリットもありますから、このアドバンテージを生かすべきでしょう。

ところで、CYP1A1やGSTM1の単独の相対リスクが低いことから、その意義が過小に評価されることがあります。しかし、この議論には、一般の発がん素因がそもそも多因子遺伝であるという視点が欠落しています。突出した単一の遺伝素因によるがんはどんどん解明が進んでいますが全体のごく一部であり、大多数のがんの発がん素因は多因子遺伝と考えられます。多因子遺伝の場合、ひとつひとつの因子の寄与度は比較的小さく、簡単に発がん素因の本態を解明するというわけにはいきません。つまり、一般の発がん素因の本態は、多数の因子の組み合わせであり、したがって、この分野の研究は、大発見を期待するというよりも、堅固な研究デザインに基づいて、徐々に確かな知見を蓄積していくという性格を本来有しています。こうしたタイプの研究は測定そのものが高価である上に、扱

う因子が増えるにつれて、(適切な統計的パワーを保つために)相当多数の症例を要することから、研究者の入れ替わりも多い分野ですが、戦略的研究として、日本に根付かなければならない研究のひとつであることは間違いないと思います。

発がん素因の研究が進み、それが予防医学的に活用されていくことには、社会戦略としても意義の大きいものがあります。喫煙者全員に、喫煙の害を説くことの重要性は、喫煙の及ぼす健康影響の多様さから考えれば、当然のことですが、がん予防という観点からは、それに加えて、発がん素因の高い人に喫煙をさける行動をとってもらうこと (targeted prevention) ができれば、効率の高い一次予防を実現することが期待できるからです。

薬物代謝酵素の遺伝子多型と肺がんの発がん素因

では、私たちの研究を中心に、研究成績を紹介させていただくことにしましょう (発表文献は文末に掲載しました)。

肺がんを中心に紹介し、その他のがんについても、随時触れたいと思います。図1は研究の概念を示したものです。前発がん物質は、一般に第一相で活性化され、第二相で不活性化されます。ちょうど湯船の蛇口と排水口のような関係にあり、活性化能が高く、不活性化能が低いと、活性化によって生じたDNA障害性の中間代謝産物の細胞内濃度 (internal dose) が上昇しやすく、ひいては発がんもしやすくなります。PAHsの代謝は、第一相では、主にチトクローム P4501A1 (CYP1A1) によって、第二相では、グルタチオン S-

トランスフェラーゼの Mu と Pi によって担われていますから、これらの酵素の代謝能に個人差があれば、発がん感受性にも個体差が生じることが予想されるわけです。この発想 (仮説) は、1970年代初期から、白血球中の酵素活性を調べるという手法で試され、aryl hydrocarbon や trans-stilbene oxide の分解能をがん患者と対照で比較するというケースコントロール研究の結果が発表されるようになりました。第1相と第2相の組み合わせという発想も、1988年には試されています。しかし、こうした酵素活性を用いた研究は、活性の個体内変動、試料の保存状態による変動、酵素活性測定不安定さなどの問題が大きく、大きな発展を見るには至りませんでした。研究が大きく展開するようになったのは、関連する遺伝子多型の測定が可能となった、1990年以後のことで、その先駆を切った埼玉県立がんセンターの業績は大きく、今でも数多くの論文に引用されています。

図2は、CYP1A1とGSTM1の遺伝子多型による個人の遺伝子タイプの分類を示したものです。CYP1A1の変異 allele (3'

図1

薬物代謝機構の模式図

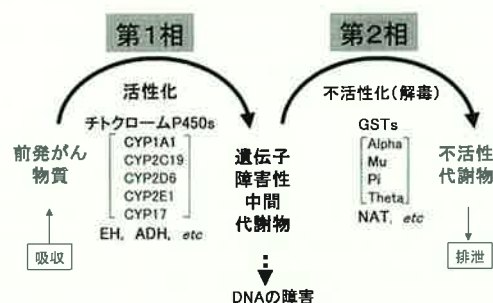


図2

CYP1A1/GSTM1 遺伝子変異の組み合わせによる遺伝子タイプの分類

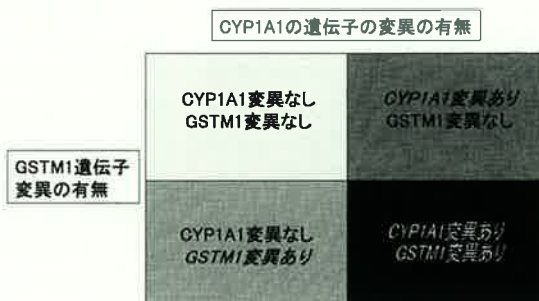


図3

CYP1A1とGSTM1の遺伝子多型の組み合わせによる発がんリスク

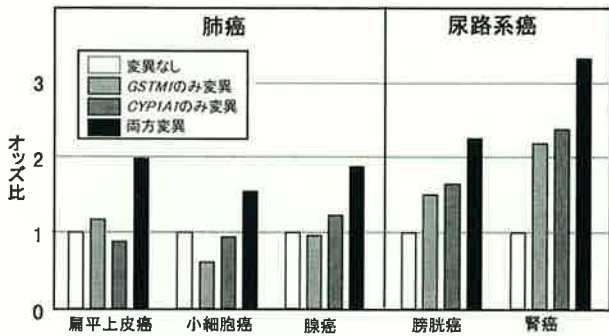
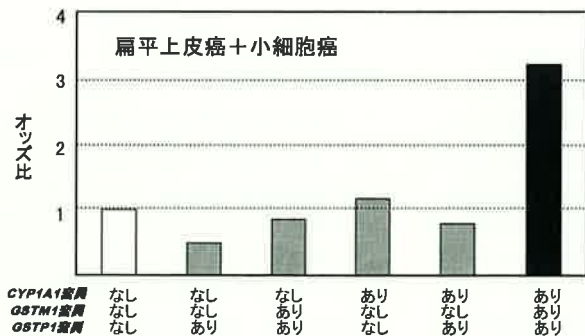


図4

CYP1A1、GSTM1、GSTP1の遺伝子多型の組み合わせによる肺がん発がんリスク



下流の *MspI* 多型) をひとつでも有する場合は“CYP1A1 遺伝子変異あり”、GSTM1 遺伝子をホモで欠損する場合を“GSTM1 遺伝子変異あり”とすると、日本人は、大まかに4等分されることとなります。CYP1A1の遺伝子多型と表現型の問題はまだ決着の付かない部分が残っていますが、それはさておき、ここでは2つの遺伝子変異が共存する場合が、PAHsの代謝上もっとも不利と仮定し、その仮定が正しければ、代謝の不利な個体ほど発がんしやすい、つまりケースコントロール研究では、喫煙するがん患者で、この“共存タイプ”のオッズ比が高いという結果が期待できることとなります。それを示したのが、図3です。予想どおり、肺がんでは、組織型(扁平上皮がん、小細胞がん、膵がん)を問わず、“共存タイプ”でオッズ比(=CYP1A1とGSTM1遺伝子が共に“変異なし”の場合を1とした時)が相対的に高くなっています。肺がんの場合は、いわゆる相乗効果で、2つの因子の共存下で強くリスクが上昇していますが、尿路系の腫瘍では相乗効果はみられず、同じく喫煙関連

とはいっても、発がんに至るメカニズムに微妙な差があることが伺われます。データは示していませんが、喫煙量との関係でも、肺がんでは、“共存タイプ”のリスクは、喫煙量の増加に比例して上昇するのに比べ、膀胱がんでは、喫煙量の低めの群で突出するなどの違いを認めています。

次に、GSTP1の遺伝子多型を加えて(注: コドン105の *A1w26I* 多型を有する allele をひとつでも有する場合を“GSTP1 遺伝子変異あり”とする)、CYP1A1とGSTM1と3つの遺伝子多型の組み合わせと肺がん発がんとの関係を調べてみました。すると図4のように、今度は、3つの遺伝子変異が共存する場合にのみリスクが上昇することがわかりました。これは、“共存タイプ”以外では、喫煙によるリスクがないということではなく、喫煙による発がんリスクは、“共存タイプ”の人が抜き出ていることを意味するものです。

以上のことから、遺伝子タイプによって、発がんリスクに有意の差があることがわかりました。ところで、前述したように、発がんリスクは、環境要因と遺伝要因を総合したものであることから、今度は、遺伝子タイプによって、喫煙の影響がどのように修飾されるかという角度でデータを分析してみました(図5)。原稿の締め切り期日との関係で、ここにお示しできるのは、CYP1A1とGSTM1遺伝子多型の共存タイプの効果だけです。非喫煙者の発がんリスクを1とするとき、発がんリスクはどの遺伝子タイプでも量一反応的に上昇しますが、ヘビースモーカーでかつ“共存タイプ”の人では、リスクが18倍にも高まることが示されています。このように、遺伝要因と環境要因が相互作用することが確認され

たわけです。興味深いことに、1996年に埼玉がんセンターのGotohらは、Coxの比例ハザードモデルを用いて非小細胞性肺がん患者の予後を遺伝子タイプ別に分析し、CYP1A1とGSTM1遺伝子多型が共存するタイプで、予後が有意にかつもっとも悪いことを発表しています。共存タイプ”では、発がんしやすいばかりか、発がんした場合の予後もわるいということになり、こうした人が喫煙をさけることの意義は一層明確になりました。おそらくこのタイプでは、DNAへの“爆撃”の頻度が高く、発がんに至るまでに他の関連部位を含め、相当DNAに深手を負ってしまっているということなのでしょう。

CYP1A1、GSTM1、GSTP1の遺伝子多型頻度の民族差

以上、CYP1A1、GSTM1、GSTP1の遺伝子多型と肺がん発がんリスクに関する知見を紹介させていただきましたが、これらの遺伝子多型には、実は民族差があります。それを図6に示しておきました。GSTM1がもっとも広く調べられていますが、GSTM1遺伝子の欠損は西太平洋諸島の住民の90%から、黒人の30%と大きな開きがあり、進化論的にも興味を持たれますが、日本人と白人はほぼ同じで50%で欠損しています。これに対し、CYP1A1とGSTP1遺伝子では白人と日本人で多型の分布が異なっており、CYP1A1遺伝子の *MspI* 変異は日本人に高頻度で、逆にGSTP1遺伝子の変異は白人に多くなっています。こうしたことから、白人と日本人の結果は必ずしも一致せず、外国の結果をそのまま日本人に適用するというわけにはいきません。これが、日本独自でのデータの蓄積を欠くことができない所以です。

最後に

さて、最後に、こうした遺伝情報の今後の利用について若干私見を述べたいと思います。素因の研究は、恐らくほとんどエンドレスのプロセスであり、素因は、代謝能のみならず、遺伝子修復能、免疫能さらには、細胞増殖の制御能と様々な要因から複雑に構成されているものと思われます。従って、その全てが解明されてから、予防医学に利用するというのでは、結局利用しないといっていることと変わらず、全く利用しないか、あるレベルで利用に踏み切るかの判断が迫られることになるものと思われます。現実的には、喫煙による発がんメカニズムがほとんど解明されていない時代から、

図5

CYP1A1とGSTM1遺伝子多型の共存する個体における喫煙による肺がんリスク

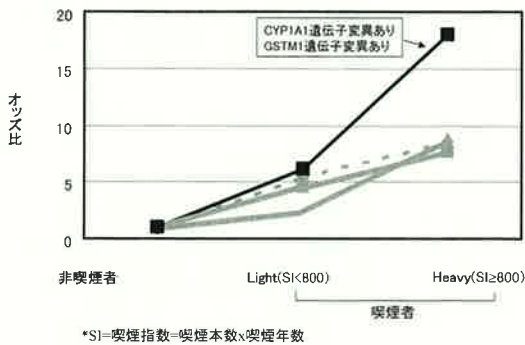
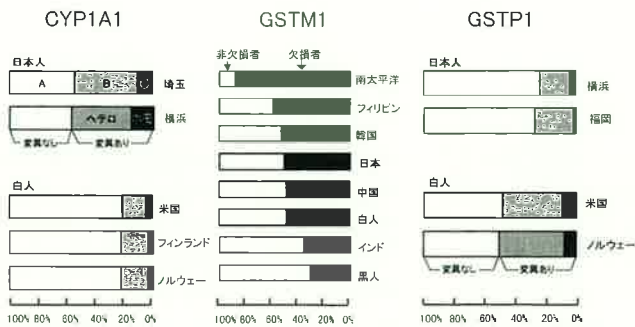


図6

一般集団におけるCYP1A1, GSTM1, GSTP1の遺伝子多型の分布の人種差



禁煙ががん予防の重要な戦略として採用されてきたように、遺伝子多型の情報も、あるレベルでがん予防に取り込んでいくプラクティカルな判断が求められるときが来るのではないかと考えられます。少なくとも、欧米では、その動きが先行するかもしれません。

しかし、「遺伝子」という言葉に決定論的な響きがあることから、このような遺伝子検査の結果の意味が2元論（がんになる、ならない）的に解釈されるという懸念があります。こうした誤解を生じないためには、発がん素因に関わる遺伝子が、single geneとsusceptible geneに分けて考えられていること、後者が決定論的な因子ではなく、リスクを多少高める程度のものでしかも環境要因との相互作用によって初めて効果を発揮するということが、検査する側とされる側双方によって十分な理解されていない可能性があります。今後、がんの分野に限らず、循環器その他の分野においても、利用できる遺伝情報がますます増加していくことは必至の情勢であり、susceptible geneの情報を医学的にどのように取り扱い、利用す

るかについて、社会的論議を開始し、理論的準備を整えておくことが必要であると思われます。

発表文献

1. Kihara M, Kihara M, Noda K, Okamoto N. Increased risk for lung cancer in Japanese smokers with class mu glutathione S-transferase gene deficiency. *Cancer letter* 71:151-155, 1993
2. Kihara M, Kihara M, Noda K. Lung cancer risk of *GSTM1* null genotype is dependent on the extent of tobacco smoke exposure. *Carcinogenesis* 15 : 415-418, 1994.
3. Kihara M, Noda K, Kihara M. Distribution of *GSTM1* null genotype in relation to gender, age and smoking status in Japanese lung cancer patients. *Pharmacogenetics*, 5 : s74-s79, 1995).

4. Kihara M, Kihara M, Noda K. Risk of smoking for squamous and small cell carcinoma of the lung modulated by combination of CYP1A1 and GSTM1 gene polymorphisms in a Japanese population. *Carcinogenesis* 16 : 2331-2336, 1995.
5. Kihara M, Kihara M, Kubota A, Furukawa M, Kimura H. *GSTM1* gene polymorphism as a possible marker for susceptibility to head and neck cancers among Japanese smokers. *Cancer let.* 112 : 257-262, 1997
6. Kihara M, Kihara M, Noda K. Lung cancer risk of *GSTM1* null genotype is enhanced in the presence of *GSTP1* mutated genotype in male Japanese smokers. *Cancer letter* (in press) .

去る10月1日に日本がん予防研究会事務局が平川邦夫氏から田中隆文氏へ代わりましたことをこの場を借りてお知らせいたします。

遺伝性非ポリポージス大腸癌 (Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer : HNPCC)

牛尾 恭輔

(国立病院九州がんセンター)



はじめに

人体に生じる腫瘍のうちで、家族性・遺伝性の腫瘍はその一分野を占め、腫瘍の発生機構の観点から注目を集めてきた。また家族性・遺伝性腫瘍の多くは、がんを伴う事が多く、また良性腫瘍でも悪性腫瘍に移行したりする率が高いことから、がんの高危険群とみなされるものが多い。これらの理由により家族性・遺伝性腫瘍は、腫瘍の発生の仕組みのみならず悪性化への視点からみても、重要な疾患である。

消化管の遺伝性腫瘍であり、しかもがんが必発な疾患としては、家族性大腸ポリポージス（大腸腺腫症）と遺伝性非ポリポージス大腸癌（Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer : HNPCC）がある。また、遺伝性を示すPeutz-Jeghers症候群とCowden病および若年性ポリポージスも、一般の健常人に比して消化管のがんが合併する傾向があり、がんの高危険群とみなさる。これらの疾患の多くは、原因となる遺伝子が相次いで見つかり、現在、世界中の臨床医や基礎の研究者の熱い視線を浴びている。

通常、家族性・遺伝性の腫瘍では、(1)腫瘍は全身的に多発する（多発性）、(2)腫瘍は若くして認められる（若年性）、(3)腫瘍の他に色々な症候が認められる（症候性）、という特徴をしめす。したがってこれらの特徴をよく知ることは、家族性・遺伝性腫瘍の早期発見と早期診断に結びつく。また、家族性・遺伝性腫瘍の患者の経過観察において、どのような臓器や器官に注意を払うかについての指針をあたえてくれる。

家族性・遺伝性の腫瘍のうちで、遺伝性非ポリポシス大腸癌（Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer、以下HNPCCと略す）は、1993年以降その原因遺伝子として、これまで5つのミスマッチ修復遺伝子が次々とクローニングされ、また臨床の診療の場でしばしば経験される疾患である。そこで以下このHNPCCについて、その特徴を述べる。

1. HNPCCの概念と病態

家族性大腸ポリポシスとは別に、消化管ポリポシスを伴わないで、遺伝性、家族集簇性に認められる大腸癌がある。この事実は長い間、臨床家の間では次第に認識され、cancer family syndromeと呼ばれてきた。この大腸癌に対しては、最近、世界的な関心が高まり、Amsterdamで開かれた国際会議において本症の名称として、hereditary nonpolyposis colorectal cancer（HNPCC）と呼称することが望ましく、“cancer family syndrome”と呼ぶことは、不適當であるとみなされた。

HNPCCは、常染色体性の優性遺伝を示し、一般の大腸癌に比して、①大腸癌の発症年齢が若い、②40歳以下の患者が多い、③大腸多発癌の率が高い、④大腸以外の他の臓器との重複癌の率も高い、⑤右側結腸（盲腸、上行結腸、横行結腸）の癌の率が高い、という特徴を示す。

1) 多発性・多臓器性

HNPCCでは大腸以外の臓器との重複癌として、子宮体癌（腺癌）と卵巣癌を持つ頻度が高い。また泌尿器系の癌や悪性リンパ腫もしばしば好発する。すなわち表は、Amsterdamのcriteriaを満たした16家系の第1近親等内（親、同胞、子供）において、大腸癌以外の悪性腫瘍の種類を示したものである。大腸癌以外の悪性腫瘍の頻度は、胃癌8例（30.8%）、子宮体癌5例（19.2%）、卵巣癌4例（15.4%）、泌尿器系癌2例（7.7%）、悪性リンパ腫2例（7.7%）、その他の悪性腫瘍5例（19.2%）であった。とくに胃癌と子宮体癌および卵巣癌が好発していることがわかる。なお、HNPCCは大腸癌とは別に、他に部位に大腸腺腫を伴う率も高い。しかも背の低い扁平な腺腫（flat adenoma）を伴いやすいという特徴がある。

HNPCCにおいては、大腸癌は主病変として同時にまたは異時に、多発して認められることが多い。また一つの臓器・器官にとどまらず、ほかの臓器・器

官にも腫瘍性の病変が好発する。図1の例は、HNPCCの患者で、45歳時に直腸癌（左上）、49歳時に横行結腸癌（右上）で切除術を受け、61歳時には卵巣癌（左下）にさらに65歳時には胃癌（右下）で手術を受けている。すなわち、20年間に4つの癌が発生している。なお、腫瘍は患者に多発するのみならず患者の家族にも多発する。したがって、臨床の上では、常に多くの臓器・器官に目をむけておかねばならない。

2) 若年性

HNPCCは、すでに通常の人に比べて遺伝的に異常を持っている。そのため、腫瘍の発生および臨床的に現れてくる腫瘍は、若くして認められる。ただ、家族性・遺伝性腫瘍の患者のなかには、孤発性といってその患者が最初の家族性・遺伝性腫瘍となることがある。そしてそれ以降、この疾患は子孫に伝わっていく。HNPCCでも孤発性の場合、その両親と同胞には、上述したような特徴を持った腫瘍の発生を欠くので注意を要する。ゆえに、少しでも孤発例が疑われる例では、遺伝子診断を行うことが大切である。不幸にして、臨床的、遺伝子学的にみてHNPCCであると診断された場合には、以後、次の世代の

家系員の検査と診療が必要となる。一方、そうでないと診断された場合は、家系員を定期的に診療する必要はなくなる。

2. 時間学からみた家族歴の推移

家系図でみられる腫瘍の発生、手術歴や死亡などは年月と共に、変化してゆく。したがって家族歴の聴取も、定期的にチェックしてゆくことが大切である。図2は3世代にわたるHNPCCの代表的

(NCC, 1995)

対象	16家計の第1近親等
大腸癌	59
胃癌	8 (30.8%)
子宮体癌	5 (19.2%)
卵巣癌	4 (15.4%)
泌尿器系癌	2 (7.7%)
悪性リンパ腫	2 (7.7%)
その他 (1例ずつ)	5 (19.2%)
計	26 (100%)

図1

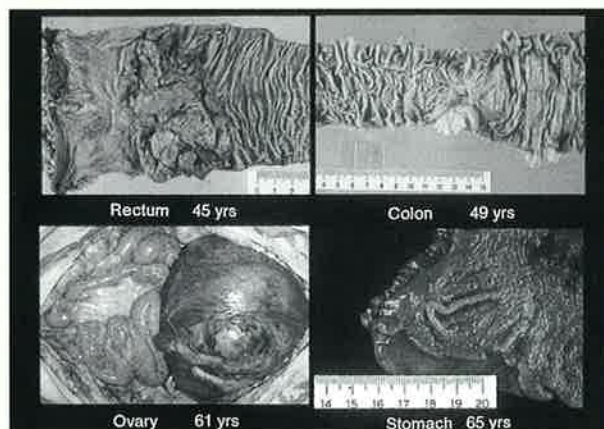
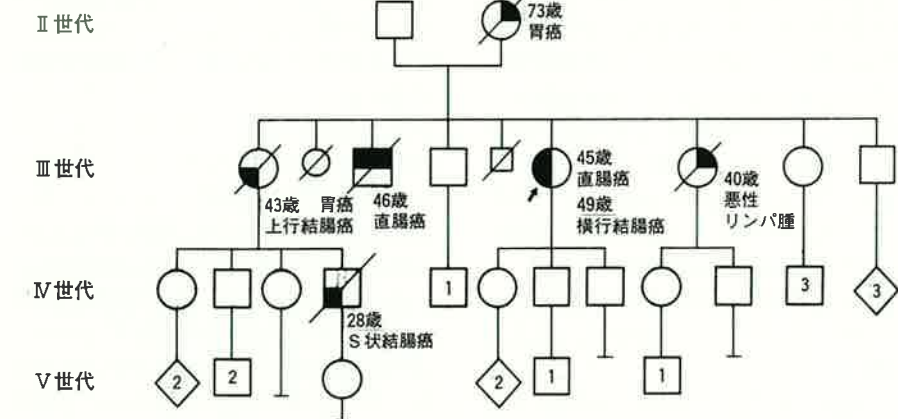


図2-A

T.A. 家系

1 1978年



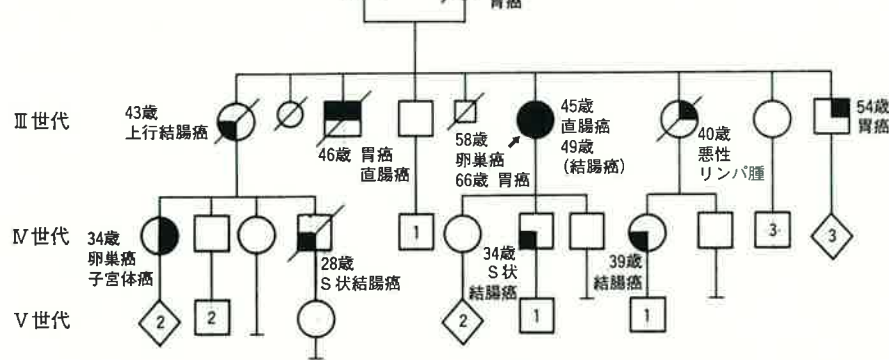
初診時における家系図

図2-A

T.A. 家系

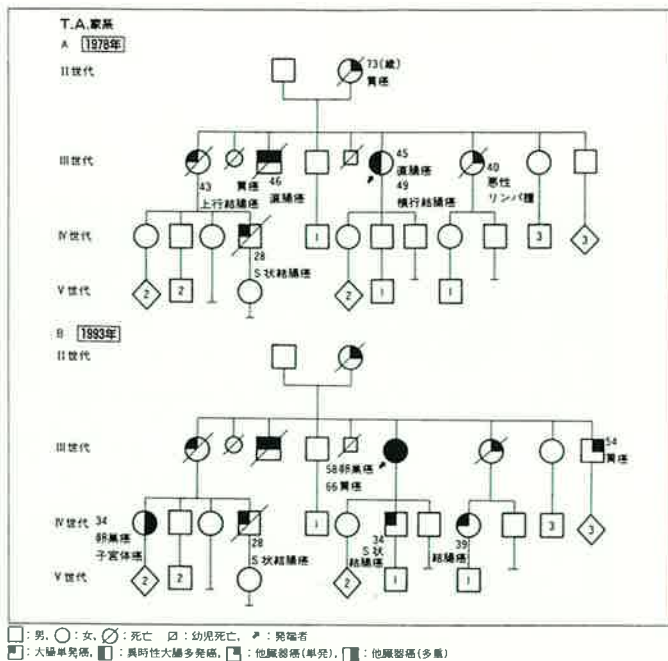
2 1993年

II 世代



初診時より15年後の家系図と新たに発生した悪性腫瘍

図2



経年的にみた HNPCC 家系内の大腸癌と他臓器癌の発生推移

上段は、1978年の時点で判明した悪性腫瘍名を示している。下段はそれより15年後の1993年の時点で判明した悪性腫瘍のみを記入している。15年間に、新たに多くの悪性腫瘍(大腸癌、子宮体癌、卵巣癌、胃癌)が発生していることがわかる。

な1家系について、大腸癌と多臓器癌の発生の推移を、初回(A)と15年後(B)についてみたものである。年月を経るとともに大腸癌や卵巣癌、子宮体癌、胃癌などが発生している。この事実からもわかるように、家系図もchronology(時間学)の視点に立って、定期的に聴取しチェックすることが大切である。

ところで図2の家系図で示したように、HNPCCでは世代を経るにつれて悪性腫瘍の出現が若年化している。このような現象は家族性の乳癌や甲状腺癌でも認められている。したがって家系図の推移をみることによって悪性腫瘍の出現

の解明が進んだ。この成果をふまえて、大腸以外の遺伝性腫瘍や家族性の腫瘍性疾患にたいする関心が高まり、今までに比して臨床と基礎の共同研究の大切さが再認識されている。いずれにしても、家族性・遺伝性腫瘍に関する研究は、最近における腫瘍遺伝子学の進歩とともに、今後、ますます重要視されるであろう。

ところで、家族性・遺伝性腫瘍疾患の患者と家族は“癌”と“遺伝”という二重の苦悩に直面している。ゆえに外科医、内科医のみならず精神科医、心理学者、メディカルソーシャルワーカーなどによるカウンセリングシステムの整備が

ある程度、予測出来るので、家系員の検査の時期の決定に役立つ。

おわりに

家族性・遺伝性腫瘍疾患については、家族性大腸ポリポーシスやHNPCCのように、まず臨床側によつて、その本態、特徴が明らかにされた。その後、基礎側の研究から大腸腫瘍の発生には、遺伝子の異常が関与することが明らかにされ、一挙に大腸腫瘍の発生と大腸癌の発育・進展へ

急務である。また患者の家系調査、家系員の遺伝子診断、カウンセリングなどは、倫理的、法律的、社会的な保護が行える体制づくりが必要である。

〈編集後記〉

今回のNewsletterには、樋野先生からご寄稿いただいた「ヒト多段階発癌研究の戦略」と題する骨太の研究俯瞰図を最初に掲載させていただいた。今後のがん予防研究の方向を考える上で大いに示唆に富む論文で、私のような公衆衛生サイドの人間にとってもわかりやすく啓発されるところが多かった。ところで、公衆衛生の立場からわが国の今後のがん予防をみると、予後不良の肺がんや肝がんの防止が最重要課題である。そこで、まず、津熊秀明先生に今年の日本癌学会のワークショップ「がん研究における疫学の役割」で発表された内容をもとに、大阪府がん登録データによりわが国のがんの実態を紹介し、さらにこれらのデータが示す今後のがん予防の方向について寄稿していただいた。そして、富永祐民先生にわが国のたばこ対策の現状と今後の方向について、吉澤浩司に肝がん対策への提言について、ご寄稿いただくようお願いした。現在、厚生省では来るべき本格的な少子高齢社会の21世紀を健康で活力あるものとするために、一次予防の重視と高度な生活の質の維持が必要であるとして「健康日本21計画」を策定中であるが、この計画の中でたばこ対策の進展とインターフェロンによる肝がん予防の普及が実現することが望まれる。実現へ向けて本研究会会員の先生方のご協力、ご支援をお願いします。さらに、今回のNewsletterには第6回日本がん予防研究会での発表演題の中から渡辺民朗会長先生のご推薦を得て木原正博先生と牛尾恭輔先生からのご寄稿も寄せられた。お二人の先生のライフワークともいえるべき興味ある研究の紹介である。

(大島明)

発行 Japanese Society For Cancer Prevention
日本がん予防研究会
会長 渡辺民朗
(岩手県立大学教授・東北大学名誉教授)
編集委員(本号担当者※)
※大島 明 垣添 忠生
小林 博 富永 祐民
西野 輔翼 (50音順)

事務局:札幌市中央区大通西6
北海道医師会館内
TEL 011-241-4550 FAX 011-222-1526
問い合わせ、入会のご希望などは事務局へ