

# NEWS LETTER

## No.69

2011 Sep.

日本がん予防学会 Japanese Association for Cancer Prevention(JACP)

### CONTENTS

- 01 第18回日本がん予防学会報告  
(酒井 敏行)
- 02 特別寄稿：  
わが国のNCD対策への警告  
—前車の轍を踏まめために—  
(大島 明)
- 07 特別寄稿：  
エピジェネティック異常の  
がん予防における有用性  
—新たながん予防の作用点として、  
また、予防効果のマーカーとして  
(牛島 俊和)
- 08 がん一次予防としての  
長期がん原性試験  
(黒岩 有一)
- 09 甲状腺被膜内浸潤がんは血漿ヒアル  
ロンタン結合タンパク質 (PHBP)  
を発現し、それがラック色素のが  
ん浸潤抑制標的となりうる  
(製持 明)
- 09 化学物質誘発肝発がんにおける  
活性酸素の関与について  
(出羽 康明)
- 10 酵素処理イソクエルシトリンに関  
する最近の話題  
(西村 次平)
- 10 トコトリエノールの大腸癌抑制作用  
(和田小依里)
- 11 ハプロタイプ頻度の推定方法  
(東端 孝博)
- 12 西洋化したシンガポールのがん  
(小林 博)
- 13 私のがん予防  
(酒井 敏行)
- 14 平成23年評議員会議事要旨
- 15 日本がん予防学会会則  
(平成23年6月21日改訂)
- 16 編集後記

## 第18回 日本がん予防学会報告



酒井 敏行  
京都府立医科大学分子標的癌予防医学

本年度の第18回日本がん予防学会は、大阪府立成人病センターの津熊秀明先生が会長の第34回日本がん疫学・分子疫学研究会と合同で、「がん予防大会2011 京都」として、6月20日と21日に京都府立医科大学で開催された。今年は東北大地震の影響で一時は開催さえ危ぶまれたが、幸い例年通りの参加者もあり、無事執り行われた。

特別講演として大島明先生と牛島俊和先生が素晴らしい講演をされ、皆おおいに感銘を受けた。これらの特別講演は疫学と実験医学のそれぞれ最先端の研究者の講演であったことから、本がん予防大会の趣旨である、種々の分野の研究者が互いに協力しあい、がん予防を実践することの重要性を再確認できたように感じる。

その他の各ワークショップ、シンポジウム、一般口演、ポスターも全て非常に意欲的で、若い研究者による発表も多く、今後のがん予防研究に期待感を持たせるに十分であった。

がん研究は、予防、診断、治療、その他多岐に渡るが、やはりがんに罹患しないこと以上に素晴らしいことはないことから考えても、本学会の意義の大きさは、今更ではあるが非常に大きい。



学会の運営に尽力して下さったスタッフ達

それに関わらず、この分野が難しいのは、診断、治療に比べても、実際の成果を得るまでには多くの努力だけではなく、極めて長い時間を要することではな

いだろうか。したがって、私達はこのような学会活動を通して、若い研究者の育成もはかり、世代を超えて、長期にわたり、粘り強く研究を遂行していくこ

とが、何にもまして肝要であると信じる。そのためにも、本学会のさらなる発展を心から祈念しつつ学会報告にかえさせていただくことにする。

## 特別寄稿——第18回日本がん予防学会 特別講演より

### わが国のNCD対策への警告 —前車の轍を踏まぬために—



大島 明

大阪府立成人病センターがん相談支援センター

1967年6月に大阪府立成人病センター調査部に就職して2007年3月に定年退職するまではほぼ40年間、一貫してがん予防の現場に身を置き少しは頑張ってきたつもりではあるが、がんの統計指標で見る限り何ら成果を挙げることは出来なかった。年寄りの繰り返しや「正統的な」がん疫学研究からの脱落者の戯言の域を出るものではないが、少しは日本がん予防学会NEWS LETTERの読者の皆さまのお役に立つこともあるかと考え、2011年6月20日の京都でのがん予防大会2011での講演をもとに、失敗ばかりの来し方を振り返って雑文を書くこととする。

ご承知の通り、2011年9月には、国連においてNCDサミットが開催される。NCD（非感染性疾患）とは、がん、心臓病・脳卒中、糖尿病、慢性肺疾患で、日本では従来は成人病、最近では生活習慣病といわれるものに相当する。発展途上国では、感染症に加えてNCDが大きな問題となりつつあり、これがミレニアム開発目標の達成の障碍となっている。このため、発展国での経験（とくにたばこ対策の成功体験）と資金を活用しようとするものであると私は理解している。しかし、日本は発展国であり、WHOたばこ規制枠組み条約の締約国でありながら、さらにFCTC締約国会議の予算の相当部分を負担しなが

ら、日本国内のたばこ規制の取り組みは世界標準から大きく立ち後れたものとなっている。NCD対策においても、国際協力の観点からお金は出すものの、たばこ対策の成功体験がないままでは国内のNCD対策も後れをとるおそれが十分あると考える。

#### 「がん予防の決め手は早期発見・早期治療」か？

##### ●がん検診研究班事務局末端としての関与

1967年6月に大阪府立成人病センター調査部に就職すると、調査部では厚生省がん研究助成金「がんの予防医療体系の研究班」(1965～67年)、同「がん予防に関する組織的活動の研究班」(1968～70年)（班長：関悌四郎大阪大学医学部公衆衛生学教授兼大阪府立成人病センター調査部長、事務局長：藤本伊三郎大阪府立成人病センター調査課長）の活動が熱心に行われており、筆者は胃がん検診の日常業務に関わりながら研究班事務局の末端として研究班活動にも関与することとなった。すでに、この研究班では、胃がん早期発見のためのCancer Detection Center-Cancer Detection Clinic構想を打ち出していた。1965年には全がん死亡数106,536人のうち胃がん46,385人と半数近くを占めており、当時すでに胃がんの早期診断の技術は開発さ

れていたにもかかわらず、病院で患者が来るのを待っていたのでは進行がんが大半という状況があった。研究班の班会議でしばしば語られた黒川利雄先生の「山に向かって歩こう」の考えには筆者も大いに共鳴した。

保健所に保管の死亡小票から胃がん死亡者を把握し遺族を訪問して受療経過等を把握する調査が関班の一環として実施されたが、その集計分析に関与する中で、胃がん死亡者では胃集検受診歴のあるものが少ないことに加えて、胃集検受診歴のあるものの中に偽陰性の疑いのあるものが存在することを知ることができた。そこで、大阪府立成人病センターの実施した胃集検受診者を手作業で生年月日順に並べて大阪府がん登録と照合して偽陰性例を把握するという作業を行った。その後大阪府がん登録が電算化されたので、作業は容易かつ正確に行うことができるようになった。関班に関与する中で、胃がん予防の決め手は早期発見であることを信じて疑わず、精度の高い胃集検と精検を実施し、実施された検診の精度管理をおこなうCancer Detection Center-Cancer Detection Clinic構想を大阪で実現することがこれからの任務であると考えていた。

##### ●たまたま図書室で見つけた論文による衝撃と国際ワークショップに参加しての衝撃

しかし、ハッピーな時間はあまり続かなかった。図書室で、Feinleib and ZelenのSome pitfalls in the evaluation of screening programsというタイトルの論文<sup>1)</sup>を見つけたときの衝撃は今でもはっきり記憶している。この論文は、生存率を尺度とする検診の評価にはlead time bias、length biasという偏りが入りこむこと、従って、検診で早期発見できる

とか検診発見がんの生存率が高いだけでは、がん検診の有効性の証拠とはならない、当該のがん死亡率の減少を指標として評価すべきだということを、検診漬けの毎日を過ごしていた筆者にもわかるように示していた。

この論文を読んだ後、日常業務として従事している胃がん検診の有効性はどのようにすればきちんと評価できるのだろうかと思ましい日々が何年も続いたが、なかなか実行可能な解決方法を見出すことは出来ず、結局、子宮頸がん検診の有効性評価の研究の先行事例を参考として、胃がん検診のケース・コントロール研究と早期胃がんの自然史の研究を行い、論文にまとめることが出来たのは、1980年代半ばになってからであった<sup>2), 3)</sup>。

そして、この2つの研究成果をもって、消化管がんの検診に関する UICC 国際ワークショップ（1985年11月、スウェーデン・イエテボリ）に参加した<sup>4)</sup>。そこでまとめられた、胃がん検診に関する結論は「胃がん検診が高価であること、またその効果についてなお不確かさが残っていることを考えると、日本以外の国で胃がん検診を公衆衛生上の施策として勧告することはできない」であった。この結論は、自分なりに納得できたが、この結論よりも、衝撃を受けたのは、便潜血検査による大腸がん検診の RCT が進行中で施策に取り入れるのはその結果を待ってからとされ、がん検診の施策への採用の国際的なハードルが高いことを改めて知ったことである。帰国してから、がん検診の RCT の必要性を機会ある度に主張してきたが、この主張がいつ最近まで採用されることがなかったのはさらに衝撃であった。

### ●日本におけるがん検診の歴史

表1に、日本におけるがん検診の歴史の概要を示した。検診の有効性を確認しないまま事業に導入されたが、その後有効性がないことが判明して事業中止となったものとして、視触診による乳がん検診と神経芽腫マスキリングがある。この2つの失敗から学んで今後新しいがん

検診の導入においては、RCTの実施による有効性の確認を必須の要件とするべきだと考える。便潜血検査による大腸がん検診は、ケース・コントロール研究による有効性を示唆するデータを待って1992年度から事業化された。なお、1987年度から導入された肺がん検診は、当時 Mayo Lung Project のネガティブな結果が示されていたにもかかわらず、結核検診のり

メークとして強引に事業化されたものである。後にケース・コントロール研究により有効性を示す結果が得られたのではあるが、同じ1987年東京でたばこ健康世界会議が開催され、肺がん予防のためにたばこ対策を推進しようというメッセージを市町村や保健所等の担当者に届ける絶好の機会であったにもかかわらず、老人保健事業への導入によって肺がんも検診で対処できるという誤ったメッセージを届けることとなったのは、返す返すも残念なことであった。

### ●過剰診断の害

1998年 Ajiki は、大阪府がん登録のデータを用いて、神経芽腫の罹患率、生存率、死亡率の推移を調査し、スクリーニングによる過剰診断の存在を明確な形（スクリーニング導入とともに生存率は向上、罹患率は増加、死亡率はほぼ不変）で示した<sup>5)</sup>。今やスクリーニングによる過剰診断が、がんをはじめ多くの分野において見られることが明らかにされている<sup>6)</sup>。スクリーニングは、少数の例外を除いては、国民の健康への便益が当初の期待よりは小さく、害が当初考えていたよりも大きいということ肝に銘じなければならない。がん予防においては、2次予防の検診という従来路線から、生活習慣の改善による1次予防にシフトすることの重要性を、政策決定者やがん予防の現

表1. 我が国におけるがん検診の歴史

1960年代	胃がん検診と子宮頸がん検診が都道府県への補助事業として開始
1982年度	老人保健法に基づく保健事業にがん検診（胃がん検診、子宮頸がん検診）を導入（市町村が実施主体）。
1985年	乳児に対する神経芽腫マスキリング開始
1987年度	肺がん検診、視触診による乳がん検診を老人保健事業に導入
1992年度	便潜血検査による大腸がん検診を老人保健事業に導入
1998年3月	がん検診の有効性評価研究班報告書公表（2001年3月には最新の文献をレビューして新しい報告書に更新）
1998年度	がん検診補助事業が一般財源化される
2003年7月	神経芽細胞腫マスキリング検査のあり方に関する検討会 事業の休止の報告書をまとめる
2004年3月	がん検診に関する検討会 視触診単独による乳がん検診中止の報告書をまとめる
2003年度	がん検診祖父江班発足（2005年3月にガイドライン作成手順をまとめ、その後大腸がん検診、胃がん検診、肺がん検診、前立腺がん検診、子宮頸がん検診のガイドラインを作成）
2007年	乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験開始
2009年	大腸内視鏡検診の有効性評価のためのランダム化比較試験開始

場の担当者に理解するよう働きかけることが、研究者としての今後重要な役割であると考えている。日本では、1992年近藤 誠氏が文藝春秋に「がん検診百害あって一利なし」と題する論文を発表して、「がんもどき」という表現でがん検診による過剰診断の問題提起をしたが、既成の学会・研究者は「がんもどきはおでんのなかにしかない」とこの問題提起を無視ないし軽視し、建設的な議論につながらなかったのは、まことに残念なことであった。

### がん対策の評価をめぐる議論

1986年がん対策の評価に関する Bailar 論文<sup>7)</sup>が発表された。その要旨は、「がん対策の成果の単一の指標として最適なものは全がんの年齢調整死亡率である。1950～82年における全がんの年齢調整死亡率は上昇しており、我々は1971年の National Cancer Act 以降開始したがん制圧の戦いに敗れつつある。実質的ながん制圧の進歩をめざすとすれば、がん対策の重点を治療から予防に移す必要がある」というものであった。日本よりはるかにたばこ対策など1次予防に力を入れて来た米国においてもこのような議論があるのかと衝撃を受けた。そして、この論文を巡って、朝日新聞社の雑誌「モダンメディスン」でこれからのがん対策について

座談会が開催された。筆者は、たばこ対策を中心とする1次予防を軸に見直すべきと主張した。

そして、1996年米国NCIは1990年まで増加していたがん年齢調整死亡率（1970年人口で調整）が1991-95年に2.6%減少したと報告したが、これに対してBailarは、年齢調整の標準人口を1970年ではなく1990年人口とすると1.0%減少（1991年から1994年）にとどまるとして、がんに対する戦争にまだ負けている、治療ではなく予防に重点をおくべきであると再度強調した<sup>8)</sup>。Bailar博士は、(財)がん研究振興財団の招きで来日し、1997年2月28日大阪府立成人病センターにて講演をおこなった。この講演を受けて筆者は、がん予防研究会NEWS LETTER No.14, 1997に「バイラー博士の論文を読んで」を寄稿した。この寄稿で「大阪府がん登録のデータによると、胃がんの罹患率は減少しており、胃がん死亡率の減少はごく最近まで罹患率の減少に並行していた。すなわち、わが国の胃がん死亡率は、特別の対策により減少したのではなく、食生活の変化（等）に伴って、いわば自然に減少したとみるべきである」、「わが国のがん予防対策は、1966年の胃がん検診への国庫補助の開始に始まった。ほぼ時期を同じくする胃がん死亡率の減少がそのまま早期発見・早期治療の努力の成果であると多くのものが勘違いしたことが、その後がん検診に偏ったがん予防対策へとミスリードした」、「米国では、1960年代後半からの種々のたばこ対策の推進により、国民のたばこ離れを促進し、これに伴って、まず男性の若年層で、次いで女性の若年層で肺がん死亡率が減少し、最近になって男性の高齢層でも肺がん死亡率は減少し始めている」、「今後、さらに年数が経つにつれて、たばこ対策の成果ははっきりとがん死亡率の減少となって現れてくるものと予想される」と述べた。

その後、米国では2000年人口を標準人口としたがん年齢調整罹患率も死亡率もはっきりと減少しがん対策の成果が現れたと評価されている。2011年のReport to the nationでは、

女性の肺がん死亡率の減少も初めて報告された。このように米国では、1960年代後半からのたばこ対策の成果が最近になって統計資料に着々と現れてきている。

これに対して、日本では1971年の米国のNational Cancer Actに35年遅れで2006年がん対策基本法が成立し、これに基づき2007年6月にはがん対策推進基本計画が閣議決定された。しかし、がんの予防においては、未成年者の喫煙率0%という到底実現不可能な目標が設定されただけで、成人喫煙率の数値目標とこれを実現するための手段・プロセスは示されていない。また、75歳未満の男女計のがん年齢調整死亡率（標準人口は1985年モデル人口）の推移から、1990年から2005年までの回帰直線では年1%減少している、これを種々のがん対策によって年2%の減少とし、10年間で20%のがん死亡率減少を達成するという目標を立てているが、これは従来のがん対策を追認し、その延長線上でものごとを考えるとという限界を示すものである。なお、1990年からではなく1995年から2005年までの75歳未満の男女計のがん年齢調整死亡率の回帰直線をみると年に2%減少となっており、対策開始以前から既に達成していたものを目標として設定する甘さも指摘しなければならない。

日本のがん対策推進計画とその評価に対してBailar博士に倣って批判

し、たばこ対策を中心とする1次予防に重点を置くよう見直しを主張したつもりであったが、力不足で何ら反応がなかったのは、誠に残念であった。

## たばこ対策の推進に向けて

大阪府がん登録から、肺がん死亡率と罹患率の推移を見ると、罹患率と死亡率はほぼ並行しており、最近では増加傾向が止まっている。また、成人喫煙率の推移を見ると、男性では2005年に40%を切り、2009年には38.2%となった。しかし、現在までのたばこ対策の延長で成人男性喫煙率が今後順調に減少し、いずれ肺がん罹患率・死亡率も米国のように減少すると期待するのは楽観的に過ぎると考える。生年別に見ると、1937年前後出生のものに肺がん罹患率・死亡率のノッチが認められる。この世代のものは、戦後の困窮期に青春を迎え、たばこを吸いたくても吸えなかったのである。現在の喫煙状況が大きく変わらなければ、1942年以降出生の世代が肺がん好発年齢を迎えるときに、肺がん死亡率は反転増加するおそれがある。これを避けるためには、現在喫煙者に対する強力な禁煙の働きかけが必要である。

たばこ規制における国際的な取り組みの推移を表2に示した。たばこ規制の取り組みは、2005年2月27日に発効したWHOたばこ規制枠組条約(FCTC)により、国際的には飛躍

表2. たばこ規制における国際的な取り組みの推移

1. 喫煙による健康影響の情報提供
2. 喫煙防止教育・禁煙支援など個人に対する働きかけ
3. 広告の禁止、警告表示の強化、職場・公共の場所の禁煙、たばこ税・価格の引き上げなど法的規制を含む環境に対する働きかけ
4. 多国籍たばこ会社の国際戦略に対抗するためたばこ規制を国際協調のもとで推進  
2003年5月世界保健機関「たばこ規制枠組条約」(FCTC)を全会一致で採択、2005年2月27日発効(2011年7月29日現在、締約国数は174)  
第1回締約国会議(2006年2月、ジュネーブ) 2006/7年予算801万ドルを承認。  
2004年6月に批准した日本はその22%の約176万ドルを負担。  
第2回締約国会議(2007年6月、バンコク)  
「たばこの煙にさらされることからの保護に関するガイドライン」(「第8条履行のためのガイドライン」、以下同じ)が採択された。  
第3回締約国会議(2008年11月、ダーバン)  
「公衆衛生政策のたばこ産業の利益からの擁護に関するガイドライン(第5条3項)」、「たばこ製品の包装及びラベルに関するガイドライン(第11条)」、「たばこの広告、販売促進及び後援に関するガイドライン(第13条)」が採択された。  
第4回締約国会議(2010年11月、プンタデルエステ、ウルグアイにて開催)  
「教育、情報の伝達、訓練及び啓発(第12条)」、「禁煙治療・支援(第14条)」、「たばこ製品の含有物に関する規制、たばこ製品についての情報開示(「第9条、10条履行のためのガイドライン暫定版)」が採択された。
5. 2011年7月 WHO Report on the Global Tobacco Epidemic (MPOWER) 2011年版が、2008年版、2009年版に引きつぎ発表された。

的に進みつつある。なお、第1回FCTC締約国会議において日本は締約国会議予算の22%を負担することが決められている。また、これまで4回開催された締約国会議において、7つのFCTC履行のためのガイドラインが採択されている。これに対して、わが国の2004年のFCTC批准以降の主な取り組みは、2006年度からニコチン依存症管理料の新設により禁煙治療の保険適用が認められたこと、2010年10月たばこ税の大幅引き上げが実施されたことの2つだけである。

2011年7月に、WHOは「世界のたばこ流行に関する報告」(MPOWERというニックネームがついている)2011年版を公表した<sup>9)</sup>。日本のたばこ規制の取り組みの評価は、MPOWERのM(Monitor tobacco use and prevention policies、喫煙率調査)では4段階評価の最高レベル、P(Protect people from tobacco smoke、受動喫煙防止)では5段階評価の最低レベル、O(Offer help to quit tobacco use、禁煙治療・禁煙支援の提供)では4段階評価の上から2番目、W(Warn about the dangers of tobacco)ではたばこ包装の警告表示が4段階評価の下から2番目、政府による反たばこメディアキャンペーンは4段階評価の最低レベル、E(Enforce bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship、たばこ広告等の禁止)では4段階評価の最低レベル、R(Raise taxes on tobacco、たばこ税の引き上げ)では4段階評価の上から2番目と評価されていた。

Mの喫煙率調査に関して評価が高いのは発展国として当然のことである。Rのたばこ税に関しては、2010年10月の引き上げにより最も売れ筋の紙巻きたばこの小売価格の中で税の占める割合が63%となったため、上から2番目の評価となった。しかし、日本のたばこ小売価格は、英国などに比べて依然安く、大幅引き上げの継続が必要である。ちなみにRの最高レベルの評価は最も売れ筋の紙巻きたばこの小売価格の中で税の占める割合が75%超の場合であり、英国では77%、フランスで80%である。

Oの禁煙支援・禁煙治療はFCTC批准以降の日本の取組みとしてRと並んで評価できる数少ないものであるが、日本には無料の電話相談の仕組み(quitline)がないため最高レベルの評価ではなく、上から2番目の評価にとどまっている。今後、無料の電話相談の仕組みを作ること、そして地域や職域で広く実施されている検診・健診の場に禁煙支援を導入することができれば、日本の取組みはOにおけるベスト・プラクティスとなることができる。

残念なのは、Pにおいて日本が最低レベルの評価にとどまっていることである。受動喫煙による肺がんリスクは、平山 雄先生が世界で最初に1981年に報告し、今や「平山報告は時の試練に耐えた」と評価されており<sup>10)</sup>、国際がん研究機関(2004年)、カリフォルニア州環境保護庁(2005年)、米国公衆衛生長官報告書(2006年、2010年)などのレビューによって、受動喫煙による肺がんや心筋梗塞などの健康障害に関するエビデンスは既に確立している。

MPOWER 2011によると、7.39億人超(世界人口の約11%)を有する31カ国において、公的な場所(医療施設、大学以外の教育施設、大学、政府施設、屋内の事務所・職場、レストラン、バー・パブ、公共交通機関)における受動喫煙は法律によって包括的に禁止されている。これに対して、わが国における受動喫煙防止対策の推移をみると、2002年に成立した健康増進法の第25条で受動喫煙防止が施設管理者の努力義務とされた後、2009年3月に屋内施設における受動喫煙防止のための初めての罰則付きの条例である「神奈川県公共的施設における受動喫煙防止条例」が成立し、2010年4月から施行された。国レベルでは、2010年2月25日の健康局長通知「受動喫煙防止対策について」において、「今後の受動喫煙防止対策の基本的な方向性として、多数の者が利用する公共的な空間については、原則として全面禁煙であるべきである」とした。また、2010年12月22日に労働政策審議会会長が厚生労働大臣あてに提出した「今後の

職場における安全衛生対策について」(建議)には、「本年6月18日に閣議決定された新成長戦略における成長戦略実行計画(工程表)においては、2020年度までに実施すべき成果目標として(中略)、『受動喫煙の無い職場の実現』が設定された」との記載があるが、ここに示された内容は、空間分煙を認め罰則は付さないとし、さらに空間分煙に対する財政的支援を行うべきとするものとなっている。これらは、「FCTC第8条(受動喫煙防止)履行のためのガイドライン」に示された、

- 100%禁煙以外の措置(換気、喫煙区域の使用)は、不完全である、
- すべての屋内の職場、屋内の公共の場及び公共交通機関は禁煙とすべきである、
- たばこの煙にさらされることから保護するための立法措置は、責任及び罰則を盛り込むべきである、

に照らしてみると、国際標準から程遠いといわざるを得ない。

このような状況を変える上で、たばこの害をよく知る医師の果たす役割は大きい。日本においても医師の喫煙率は一般国民に比し低く、quit ratio(過去喫煙者/(現喫煙者+過去喫煙者))は高く、医師はたばこ離れを率先垂範している。今後、医師をはじめとする保健医療専門職が喫煙者に対して禁煙を働きかける→禁煙試行者が増える→有効な禁煙治療を受ける→禁煙者が増加し、喫煙者が絶対少数者となる→たばこ税・価格の継続引き上げや受動喫煙防止のため法的規制などの環境整備が実現できる→喫煙者が禁煙に動機づけられ、禁煙試行者が増える、という好循環が回り出すことが期待できる。このような考えのもと、日本禁煙推進医師歯科医師連盟では、J-STOP(Japan Smoking cessation Training Outreach Project、責任者：中村正和 大阪府立健康科学センター健康生活推進部長)を立ち上げ、ニコチン依存症管理料算定医療機関(2011年7月現在12,700超)における禁煙治療の質の維持・向上と禁煙治療へのアクセスの向上を目指して、eラーニン

グによる指導者トレーニングプログラムを開発した。4学会による「禁煙治療標準手順書」に準拠した禁煙治療版は大阪(29施設53名)、全国(711施設932人)での評価により有効性を確認済みで、2011年度後半には本格的普及のフェーズに入る予定である。さらに2011年度中には、日常診療の場において短時間でできる禁煙の動機づけや情報提供のための禁煙治療導入版や、検診・健診の場において用いる禁煙支援版を完成して、有効性の評価をおこなう予定である。

しかし、禁煙治療が他の保健医療技術に比して費用効果が優れていることは確立しているとしても、たばこ規制の手段として政府によるメディアを用いての反たばこキャンペーンなどに比較すると費用効果比は劣っている、また公平性の点から問題がある、さらに禁煙治療の提供はmedicalisationであり、“You need help and are unlikely to succeed alone”というメッセージは喫煙者が独力で禁煙しようとする力をそぐもの、実際には多くの喫煙者が独力で禁煙に成功している、とするChapman教授らの議論<sup>11)</sup>があることを肝に銘じておく必要がある。

### メタボリックシンドローム対策に思う

2010年度から、メタボリックシンドローム(以下、メタボ)にのみ焦点を当てた特定健診・特定保健指導事業が保険者を実施主体として開始された。導入前から、この事業の有効性に関して多くの批判が寄せられたが、がん検診での2つの失敗から学ぶことなく、事前の有効性確認のためのトライアルのステップを踏むことなしにいきなり全国展開するという間違いをまたも犯してしまったのは残念でならない。

The Emerging Risk Factors Collaborationは、「各種のリスク因子(性別、年齢、喫煙状態、最高血圧、糖尿病の病歴、総コレステロール、HDLコレステロール)の情報がある場合に、3つの肥満度の指標(BMI、腹囲、waist/hip比)のいずれを加えても、心血管疾患の発症の予測能力

の改善はないかごく僅かだった」としており<sup>12)</sup>は、特定健診・特定保健指導事業の決定的欠陥を示している。手順を無視して拙速な制度設計に関与した関係者と現在の国レベルの本事業所管関係者には、「過ちては則ち改むるに憚ることなかれ」と申し上げたい。

さらに残念なのは、地域や職域で広く実施されている健診の場で、禁煙支援を普及する絶好のチャンスであったのに、またもや禁煙よりはメタボ対策の方が重要との誤ったメッセージを現場の担当者に伝えてしまったことである。NIPPON DATA 90の15年間の追跡調査<sup>13)</sup>によると、男性の循環器疾患死亡の人口寄与危険度割合は、メタボなし喫煙者で40.9%、メタボあり合計で8.5%(メタボあり非喫煙者で0.3%、同過去喫煙者で1.1%、同喫煙者で7.1%)であった。女性では、メタボなし喫煙者で11.9%、メタボあり合計で5.0%であった。循環器疾患予防の観点からも、メタボにのみ焦点を当てるのではなく、メタボのない喫煙者に禁煙支援すべきことは明らかである。日本においても肥満が問題となりつつあるが、まずは喫煙対策に取り組み環境改善を含む対策で成果を取めた後、この成功体験に基づき肥満問題に取り組むようにすべきだと考える<sup>14)</sup>。

### おわりに

私の失敗を踏まえて、今後のがん予防について思うところをまとめると、次の3点となる。

1. 「がん予防の決め手は早期発見」の呪縛から早く脱し、2次予防の検診から1次予防に対策の重点を移すよう、研究者から行政に働きかけること。そのためには、リスク要因解明やメカニズム志向の研究に加えて、対策につなぐための研究と対策の評価の研究など対策志向の研究もあわせおこなうこと。
2. がん、循環器疾患、糖尿病、COPDはNCDとして共通のリスク要因をもつので、がん予防という枠にとらわれず、循環器疾患予防などを含むNCDのコントロールと

いう広い視野で、関連の研究者・学会と協同して取り組むこと。

3. NCDの1次予防として多くの国で成果が実証されているたばこ規制の推進に取り組むこと。

### 参考文献

1. Feinleib M and Zelen M: Some pitfalls in the evaluation of screening programs. Arch. Environ Health 19: 412-415, 1969
2. Tsukuma H, Oshima A et al. Prospective study of early gastric cancer. Int J Cancer 31: 421-426, 1983
3. Oshima A et al. Evaluation of a mass screening program for stomach cancer with a case-control study design. Int J Cancer 38: 829-833, 1986
4. Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Miller AB, Prorok PC. UICC workshop of the project on evaluation of screening programmes for gastrointestinal cancer. Int J Cancer 37(3): 329-334, 1986
5. Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, Kawa K. Effects of mass screening for neuroblastoma on incidence, mortality, and survival rates in Osaka, Japan. Cancer Causes Control. 9(6): 631-6, 1998
6. Welch GW, Schwartz LM, and Woloshin S. Overdiagnosed. Making People Sick in the Pursuit of Health. Beacon Press, Boston, 2011
7. Bailar JC III, Smith EM. Progress against cancer? N Engl J Med 314: 1226-32, 1986
8. Bailar JC III, Gornik HL. Cancer undefeated. N Engl J Med 336: 1569-1574, 1997
9. WHO. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011: Warning about the dangers of tobacco. WHO, Geneva, 2011
10. Ong E and Glanz SE. Hirayama's work stood the test of time. Bulletin of the World Health Organization. 78 (7): 938-942, 2000

11. Chapman S. The inverse impact law of smoking cessation. *Lancet* 373: 701-703, 2009
12. The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular

disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 377 March 26, 2011

13. Takashima N et al for the NIPPON DATA 90 Research Group. Attributable fraction of smoking and metabolic syndrome on cardiovascular

disease mortality in Japan: a 15-year follow up of NIPPON DATA90. *BMC Public Health* 10: 306, 2010

14. 大島 明. 喫煙体躯と肥満対策に思う. *公衆衛生* 25 (1) : 2-3, 2011

特別寄稿——第18回日本がん予防学会 特別講演より

エピジェネティック異常の  
がん予防における有用性  
—新たながん予防の作用点として、  
また、予防効果のマーカーとして



牛島 俊和  
国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野

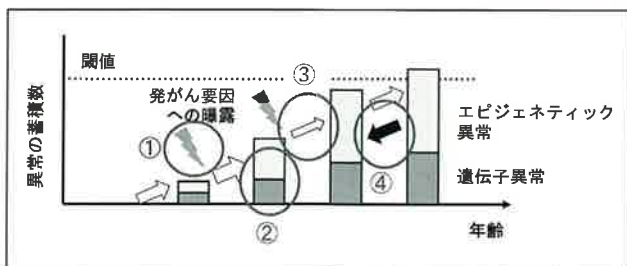
がんの発生と進展には、遺伝子突然変異のみならず DNA メチル化異常を始めとするエピジェネティック異常も重要であることが、最近、広く認識されるようになった。生理的には、エピジェネティック修飾は体細胞分裂を経ても保存され、細胞の種類に応じて遺伝子の On / Off を決定するという重要な役割をもつ。それ故に、一度エピジェネティック異常が誘発されると、その異常は細胞分裂後も継承され、発がんの原因となり得る。一方で、エピジェネティック修飾は書き換えが可能であり、が

ん予防という観点からは、誘発された遺伝子異常の解除という新たな作用点を提供する (図の④)。

我々は、胃がん患者の非がん部胃粘膜には DNA メチル化異常が既に蓄積しており、その量は胃がんリスクと相関すること、また、ピロリ菌感染者の胃粘膜は高い DNA メチル化レベルを示すことを、見出してきた<sup>1)</sup>。また、最近、スナネズミモデルを用いて、ピロリ菌感染が DNA メチル化異常誘発の原因であること、同時に、ピロリ菌自体よりもその感染により惹起された炎症が DNA メチル化異常誘発に必須であることを示した<sup>2)</sup>。胃

のみならず、大腸、食道、肝臓、乳腺、膀胱等でも、DNA メチル化異常の蓄積と発がんリスクが相関することが知られており、「エピジェネティックな発がんの素地」が形成されていると考えられる<sup>3)</sup>。このことを利用して、エピジェネティック異常の蓄積量を指標として、がん抑制物質等の効果を測定することが可能となると予測される。

エピジェネティックな異常の抑制により、発がん抑制が可能であることが、既に、大腸、肺、前立腺などで示されている (表)。しかし、感染による DNA メチル化異常の抑制の効果については、未だ報告がない。そこで、我々は、ピロリ菌感染スナネズミに DNA 脱メチル化剤 5-aza-2'-deoxycytidine (5-aza-dC) を投与、胃がん抑制効果を検討した。その結果、胃がんの発生率がほぼ半分に抑制できること、また、その抑制作用には胃粘膜上皮での DNA メチル化異常抑制と炎症抑制の両者が関与する可能性が高いことが示された [Niwa et al, manuscript in preparation]。



ヒトの一生の間に、様々な発がん要因 (稲妻印) に曝露し、エピジェネティック異常、突然変異が蓄積し、一定数以上が同一の細胞に蓄積すると臨床的な発がんが誘発されると考えられる。がん予防の標的として、①発がん要因の除去、②異常が蓄積した細胞の細胞死誘導や免疫系による排除の促進、③発がん要因に曝露した際の遺伝子異常の誘発防止などがある。エピジェネティクスの視点を取り入れることにより、④一旦蓄積したエピジェネティック異常を解除することによるがん予防も、新たな戦略として見えて来た。

表 エピジェネティック異常を標的としたがん予防の報告

	エピジェネティック変化の抑制法	効果	文献
DNA 脱メチル化			
大腸微小腺腫 (Min マウス)	DNMT1 KO, 5-aza-dC	増加	4)
大腸肉眼腫瘍 (Min マウス)	DNMT1 KO, 5-aza-dC	減少	5, 6)
肝腫瘍 (Min マウス)	DNMT1 KO	増加	7)
肺腫瘍	DNMT1 KO	減少	8)
前立腺腫瘍	DNMT1 KO, 5-aza-dC	減少	9, 10)
ヒストン脱アセチル化阻害			
大腸腫瘍 (Min マウス)	Sulforaphane	減少	11)
大腸腫瘍	Sodium butyrate	減少	12)

DNMT1 KO, DNMT1 の活性を低下させたマウス。

以上、エピジェネティック変化は、がん予防効果のサロゲートマーカーとして、また、いったん誘発された遺伝子異常の解除が可能である新しいがん予防の作用点として、有望と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Maekita T, *et al.* High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 989-95.
- 2) Niwa T, *et al.* Inflammatory processes triggered by *Helicobacter pylori* infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 2010; 70: 1430-40.
- 3) Ushijima T. Epigenetic field for cancerization. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 142-50.
- 4) Gaudet F, *et al.* Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation. *Science* 2003; 300: 489-92.
- 5) Laird PW, *et al.* Suppression of intestinal neoplasia by DNA hypomethylation. *Cell* 1995; 81: 197-205.
- 6) Eads CA, *et al.* Complete genetic suppression of polyp formation and reduction of CpG-island hypermethylation in Apc(Min/+) Dnmt1-hypomorphic Mice. *Cancer Res* 2002; 62: 1296-9.
- 7) Yamada Y, *et al.* Opposing effects of DNA hypomethylation on intestinal and liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13580-5.
- 8) Belinsky SA, *et al.* Inhibition of DNA methylation and histone deacetylation prevents murine lung cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 7089-93.
- 9) McCabe MT, *et al.* Inhibition of DNA methyltransferase activity prevents tumorigenesis in a mouse model of prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 385-92.
- 10) Zorn CS, *et al.* 5-aza-2'-deoxycytidine delays androgen-independent disease and improves survival in the transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate mouse model of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2136-43.
- 11) Myzak MC, *et al.* Sulforaphane inhibits histone deacetylase in vivo and suppresses tumorigenesis in Apc-minus mice. *The FASEB journal* 2006; 20: 506-8.
- 12) Lu R, *et al.* Folic acid and sodium butyrate prevent tumorigenesis in a mouse model of colorectal cancer. *Epigenetics* 2008; 3: 330-5.

## がん一次予防としての 長期がん原性試験



黒岩 有一  
株式会社ポリリサーチセンター 御殿場研究所

環境中の発がん物質を見つけだすことは、がんの一次予防において重要である。我々は、受託試験機関として、これまでに医薬品、食品添加物、工業用化学物質など多くの化合物のがん原性試験を実施してきた。

長期がん原性試験では投与期間が動物の一生(2年間)にわたることから、様々な不測の事態や解釈が困難な事象が発生する可能性がある。

使用するラットやマウスについては、各系統の長所と短所(生存率や自然発生腫瘍の傾向等)を考慮して化合物に合った系統を選択することが望ましく、十分な背景データも不可欠である。また、長期試験では途中で多くの動物が死亡するため、死後変化等で病理組織検査が不能とならないように適切に瀕死期剖検を行う必要があり、動物の状態を見極めるス

キルと経験が重要となる。また、長期投与で被験物質の予期せぬ作用が現れ、試験途中で投与量を下げざるを得なかったり、中途剖検したりすることもしばしば経験する。常に迅速な対応がとれるように、試験に関与する各分野の専門家や多くの技術者との間での密な連携の構築に注力している。

近年では、がん原性の評価において Mode of Action が重要視されており、がん原性試験で陽性結果が得られてもヒトのリスクに結びつかないと考えられる例も多数存在する。受託試験施設として、評価の基礎となる正確なデータ採取に務めるとともに、がん原性評価に関する試験法の展開にも注目して行きたい。