

平成22年 6月25日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17015040

研究課題名（和文） 東南アジア諸国における消化管がんの宿主・環境要因の研究

研究課題名（英文） Host and environmental factors of gastro-intestinal cancers in Southeast Asian countries.

研究代表者 徳留 信寛 (TOKUDOME SHINKAN)

独立行政法人国立健康・栄養研究所・理事長

研究者番号：00037441

研究成果の概要（和文）：東南アジア諸国において、胃がんおよび大腸がん注目した国際エコロジカル研究を行ったが、特に、インドネシア6地区で胃がん罹患率が低いのは、ピロリ菌感染率が低いことによると考えられた。コンケンでの胃がん症例対照研究では、野菜・果物摂取が予防要因であった。大腸がん症例対照研究では、家族歴、肉の摂取がリスク要因であり、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子多型と飲酒、肉の摂取との間に交互作用が観察された。

研究成果の概要（英文）：We conducted international ecological and case-control studies for gastric and colorectal cancers in Southeast Asian countries, including Vietnam, Thailand and Indonesia. International ecological studies in Indonesia have suggested that very low incidence of stomach cancer in six areas, in particular, may be due to low prevalence of *Helicobacter pylori*. The present case-control study for stomach cancer in Khon Kaen indicated that consumption of fruit and vegetables was a preventive factor. The study for colorectal cancer revealed that family history and consumption of red meat were risk factors. There were interactions between methylene tetra-hydro folate reductase genetic polymorphisms at codon A1298C and consumption of alcohol and red meat.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	10,900,000	0	10,900,000
2006年度	13,100,000	0	13,100,000
2007年度	13,100,000	0	13,100,000
2008年度	11,700,000	0	11,700,000
2009年度	11,700,000	0	11,700,000
総計	60,500,000	0	60,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：東南アジア諸国、胃がん、大腸がん、宿主要因、環境要因、国際エコロジカル研究、症例対照研究

1. 研究開始当初の背景

東南アジア諸国における消化管がん（特に、胃がんと大腸がん）には、地域差が大きい。その理由に関わる宿主要因、環境要因の関与を究明する。

2. 研究の目的

東南アジア諸国において、胃がんおよび大腸がんに関する国際エコロジカル研究および症例対照研究を実施し、東南アジアおよび世界の当該がんの予防・コントロールに資する。本調査の遂行を通して、当該地区への疫学研究に関する技術移転を図る。

3. 研究の方法

(1) 国際エコロジカル研究としては、ベトナムのハノイとホーチミン市、タイのコンケン、インドネシアのジョグジャカルタなど6地区の一般住民を対象とし、生活習慣調査票

(LSQ) および食物摂取頻度調査票 (FFQ) 調査を実施し、呼気を用いてウレアーゼテスト、血液はピロリ菌抗体、ペプシノゲン、抗酸化物質などを分析し、尿は塩分、カリウムなどの排泄量分析などを行った。白血球層を用いてヒト組織適合性抗原 (HLA) (特に、クラス II の HLA)、ピロリ菌感染・炎症サイトカインなどに関する遺伝子多型 (CD14, IL1 β , IL4, IL8, TNF α , PTPN11) を解析し、宿主要因の関与および宿主要因と環境要因 (生活習慣要因) との交互作用について調べた。

(2) 東南アジア3地区 (ハノイ、コンケン、ジョグジャカルタ) において、胃がんおよび大腸がんに関する症例対照研究を行った。す

なわち、ハノイ (胃がん症例 544 例 vs. 対照群 542 例および大腸がん症例 417 例 vs. 対照群 414 例)、コンケン ((胃がん症例 101 例 vs. 対照群 202 例および大腸がん症例 253 例 vs. 対照群 253 例)、ジョグジャカルタ (大腸がん症例 91 例 vs. 対照群 333 例) に対して、LSQ および FFQ 調査を行い、血液試料を用いてピロリ菌抗体、各種遺伝子多型を解析し、宿主要因と環境要因 (生活習慣要因を含む) との交互作用について検討している。

4. 研究成果

(1) 東南アジア諸国のうち、ベトナムのハノイ、ホーチミン市およびタイのコンケンで胃がん罹患率が高いのは、ピロリ菌感染率が高いことで説明できよう。インドネシア6地区で胃がん罹患率が低いのは、ピロリ菌感染率が低いことによると示唆された。ピロリ菌感染群と非感染群の HLA、各種遺伝子多型分析を行ったところ、ピロリ感染群が非感染群に比較して、HLA-DQB1*0301 (ハノイ [ピロリ菌高感染地区])、DQB1*0401 (マタラム [ピロリ菌低感染地区]) が多かった。この差異が両地区におけるピロリ菌感染率の差異の一部を説明できるかも知れない。さらに、細菌感染・炎症サイトカイン・薬物代謝関連遺伝子多型に関する統計学的解析を加え、現在、インドネシアでピロリ菌感染率が低いことに対する宿主要因、生活習慣要因、両者の交互作用を検討している。

(2) コンケンでの胃がん症例対照研究では、野菜・果物摂取が予防要因であることが認められた。大腸がん症例対照研究では、家族歴、

肉の摂取がリスク要因であること、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 A1298C と飲酒・肉の摂取との交互作用があることが観察された。なお、ハノイでの胃がんおよび大腸がんの症例対照研究はデータ解析中である。インドネシアの大腸がんに関する症例対照研究は、対象者の収集を継続している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

- (1) Promthet, S.S., Pientong, C., Ekalaksananan, T., Wiangnon, S., Poomphakwaen, K., Songserm, N., Chopjitt, P., Moore, M.A. and Tokudome, S. Risk factors for colon cancer in Northeast Thailand: interaction between the *MTFHR* codon 677 and 1298 polymorphisms and environmental factors. *J. Epidemiol.* (査読あり) (in press).
- (2) Wang, J.W., Zhao, Y., Jiang, J., Gajalakshmi, V., Kuriki, K., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H., Suzuki, S., Nagaya, T., and Tokudome, S. Polymorphisms in DNA repair genes XRCC1, XRCC3 and XPD, and colorectal cancer risk: a case-control study in an Indian population. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* (査読あり) (in press).
- (3) Xiang, J., Nagaya, T., Huang, X.-E., Kuriki, K., Imaeda, N., Tokudome, Y., Sato, J., Fujiwara, N., Maki, S., and Tokudome, S. Sex and seasonal variations of plasma retinol, α -tocopherol, and carotenoid concentrations in Japanese dietitians. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* (査読あり) 9: 2008, 413-416.
- (4) Ngoan, L.T., Khan, N.C., Mai, L.B., Anh, N.T., Huong, T.H., Thu, N.T., Lua, N.T., Hang, L.T., Ngoc, B.N., Hieu, N.V., Quyet, H.V., Tai, L.T., Van, D.D., Moore, M.A., Tokudome, S., and Yoshimura, T. Development of a semi-quantitative frequency questionnaire for dietary studies - Focus on vitamin C intake. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* (査読あり) 9: 2008, 427-432.
- (5) Ngoan, L.T., Anh, N.T., Huong, N.T., Thu, N.T., Lua, N.T., Hang, L.T., Bich, N.N., Hieu, N.V., Quyet, H.V., Tai, L.T., Van, D.D., Khan, N.C., Mai, L.B., Tokudome, S., and Yoshimura, T. Gastric and colo-rectal cancer mortality in Viet Nam in the Years 2005-2006. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* (査読あり) 9: 2008, 299-302.
- (6) Lee, K.M., Kang, D., Clapper, M.L., Ingelman-Sundberg, M., Ono-Kihara, M., Kiyohara, C., Min, S., Lan, Q., Le Marchand, L., Lin, P., Lung, M.L., Pinarbasi, H., Pisani, P., Srivatanakul, P., Seow, A., Sugimura, H., Tokudome, S., Yokota, J., and Taioli, E. CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms, smoking, and lung cancer risk in a pooled analysis among Asian populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (査読あり) 17: 2008, 1120-1126.
- (7) Ghadimi, R., Kuriki, K., Tsuge, S., Takeda, E., Imaeda, N., Suzuki, S., Sawai, A., Takekuma, K., Hosono, A., Tokudome, Y., Goto, C., Esfandiary, I., Nomura, H., and Tokudome, S. Serum concentrations of Fatty acids and colorectal adenoma risk: a case-control study in Japan. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* (査読あり) 9: 2008, 111-118.
- (8) Suwanrungruang, K., Sriamporn, S., Wiangnon, S., Rangsrakajee, D., Sookprasert, A., Thipsuntornsak, N., Satitvipawee, P., Poomphakwaen,

- K., and Tokudome, S.
Lifestyle-related risk factors for stomach cancer in Northeast Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* (査読あり) 9: 2008, 71-75.
- (9) Yoshida, S., Okazaki, Y., Yamashita, T., Ueda, H., Ghadimi, R., Hosono, A., Tanaka, T., Kuriki, K., Suzuki, S., and Tokudome, S. Analysis of human oral mucosa ex vivo for fatty acid compositions using Fourier-transform infrared spectroscopy. *Lipids* (査読あり) 43: 2008, 361-372.
- (10) Sriamporn, S., Wiangnon, S., Suwanrungruang, K., Rungsrikaji, D., Sukprasert, A., Thipsuntornsak, N., Sativipawee, P., Poomphakwaen, K., and Tokudome, S. Risk factors for colorectal cancer in Northeast Thailand: lifestyle related. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* (査読あり) 8: 2007, 573-577.
- (11) Tokudome, S., Ando, R., Ghadimi, R., Tanaka, T., Hattori, N., Yang, Z., Marumoto, M., Agawa, H., Arakawa, K., Osaka, Y., Tanaka, H., Hosono, A., and Moore, M.A. Are there any real *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer in Asia. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* (査読あり) 8: 2007, 462-463.
- (12) Ghadimi, R., Taheri, H., Suzuki, S., Kashifard, M., Hosono, A., Esfandiary, I., Moghadamnia, A.A., Ghadimi, R., and Tokudome, S. Host and environmental factors for gastric cancer in Babol, the Caspian Sea Coast, Iran. *Eur. J. Cancer Prev.* (査読あり) 16: 2007, 192-195.
- (13) Tokudome, S., Ghadimi, R., Suzuki, S., Hosono, A., Tanaka, T., Arakawa, K., Zhao, Y., Hattori, N., Agawa, H., Marumoto, M., Ando, R., and Moore, M.A. *Helicobacter pylori* infection appears the prime risk factor for stomach cancer. *Int J Cancer* (査読あり) 119: 2006, 2991.
- (14) Raimondi, S., Paracchini, V., Autrup, H., Barros-Dios, JM., Benhamou, S., Boffetta, P., Cote, ML., Dialyna, IA., Dolzan, V., Filiberti, R., Garte, S., Hirvonen, A., Husgafvel-Pursiainen, K., Imyanitov, EN., Kalina, I., Kang, D., Kiyohara, C., Kohno, T., Kremers, P., Lan, Q., London, S., Povey, AC., Rannug, A., Reszka, E., Risch, A., Romkes, M., Schneider, J., Seow, A., Shields, PG., Sobti, RC., Sorensen, M., Spinola, M., Spitz, MR., Strange, RC., Stucker, I., Sugimura, H., To-Figueras, J., Tokudome, S., Yang, P., Yuan, JM., Warholm, M., and Taioli, E. Meta-and pooled analysis of GSTT1 and lung cancer: a huge-GSEC review. *Am. J. Epidemiol.* (査読あり) 164: 2006, 1027-1042.
- (15) Tokudome, S., Hosono, A., and Suzuki, S. Population attributable fractions for gastric cancer risk factors - the necessity to focus on *H pylori* infection. *Gastric Cancer* (査読あり) 9: 2006, 240-241.
- (16) Tokudome, S., Hosono, A., Suzuki, S., Ghadimi, R., Tanaka, T., Ichikawa, H., Miyata, M., Marumoto, M., Agawa, H., Arakawa, K., Ando, R., Hattori, N., Shibata, K., Zhao, Y., and Moore, M.A. *Helicobacter pylori* infection and stomach cancer. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* (査読あり) 7: 2006, 163.
- (17) Jiang, J., Wang, J.W., Suzuki, S., Gajalakshmi, V., Kuriki, K., Zhao, Y., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H., and Tokudome, S. Elevated risk of colorectal cancer associated with the AA genotype of

- the *cyclin D1* A870G polymorphism in an Indian population. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* (査読あり) 132: 2006, 193-199.
- (18) Wang, J. W., Gajalakshmi, V., Jiang, J., Kuriki, K., Suzuki, S., Nagaya, T., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H., and Tokudome, S. Associations between 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 genetic polymorphisms and environmental factors with reference to susceptibility to colorectal cancer: a case-control study in an Indian population. *Int. J. Cancer* (査読あり) 118: 2006, 991-997.
- (19) Tokudome, S., Samsuria, W. D., Soeripto, Triningsih, FX. E., Suzuki, S., Hosono, A., Triono, T., Wijaya, I., Sarjadi, Miranti, I. P., Ghadimi, R. and Moore, M. A. *Helicobacter pylori* infection appears essential for stomach carcinogenesis: observations in Semarang, Indonesia. *Cancer Sci.* (査読あり) 96: 2006, 873-875.
- (20) Moore, M. A., Sobue, T., Kuriki, K., Tajima, K., Tokudome, S., and Kono, S. Comparison of Japanese, American-Whites and African-Americans - pointers to risk factors to underlying distribution of tumours in the colorectum. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* (査読あり) 6: 2005, 412-419.
- (21) Jiang, J., Gajalakshmi, V., Wang, J., Kuriki, K., Suzuki, S., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H., and Tokudome S. Influence of the C161T but not Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on colorectal cancer in an Indian population. *Cancer Sci.* (査読あり) 96: 2005, 507-512.
- (22) Jiang, J., Suzuki, S., Xiang, J., Kuriki, K., Hosono, A., Arakawa, K., Wang, J., Nagaya, T., Kojima, M., Katsuda N., and Tokudome, S. Plasma carotenoid, α -tocopherol and retinol concentrations and risk of colorectal adenomas: a case-control study in Japan. *Cancer Lett.* (査読あり) 226: 2005, 133-141.
- (23) Yamazaki, S., Kato, S., Matsukura, N., Ohtani, M., Ito, Y., Suto, H., Yamazaki, Y., Yamakawa, A., Tokudome, S., Higashi, H., Hatakeyama, M., and Azuma, T. Identification of *Helicobacter pylori* and the *cag A* genotype in gastric biopsies using highly sensitive real time PCR as a new diagnostic tool. *Immunol Med. Microbiol.* (査読あり) 44: 2005, 261-268.
- (24) Tokudome, S., Soeripto, Triningsih, FX. E., Ananta, I., Suzuki, S., Kuriki, K., Akasaka, S., Kosaka, H., Ishikawa, H., Azuma, T., and Moore, M. A. Rare *Helicobacter pylori* infection as a factor for the very low stomach cancer incidence in Yogyakarta, Indonesia. *Cancer Lett.* (査読あり) 219: 2005, 57-61.
- (25) Tokudome, S., Suzuki, S., Kojima, M., and Hosono, A. Is the proportion of infection-related cancers much greater than generally appreciated? *Int. J. Cancer* (査読あり) 113: 2005, 509.

[学会発表] (計 件) (紙面の都合上省略)

[図書] (計 3件)

- (1) 徳留信寛. 東南アジア三国における胃がんの特徴. pp. 78-82, がん予防

の最前線(下)－最新の研究成果と
予防戦略. 田島和雄監修. 徳留信寛・
古野純典・中地敬 編. 昭和堂, 京
都. 2005.

- (2) 徳留信寛. 東南アジア3国における
消化管がんの宿主・環境要因の研究.
pp. 29-37, がん研究のいま ④がん
の疫学. 田島和雄・古野純典 編.
東京大学出版会, 東京. 2006.
- (3) Tokudome, S. Gastric cancer. in
Cancer Report 2010 (edited Tuncer,
A.M.), Asian Pacific Organization
for Cancer Prevention, New Hope in
Health Foundation, Ankara,
Turkey. 2010

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生
学分野

<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/kouei.dir/index.html>

独立行政法人 国立健康・栄養研究所

<http://nih.go.jp/eiken/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳留 信寛 (TOKUDOME SHINKAN)

研究者番号: 00037441

(2) 研究分担者

鈴木 貞夫 (SUZUKI SADA0)

研究者番号: 20226509

(3) 研究協力者

細野晃弘¹, 田中勤¹, レザ・ガディミ¹, 栗
木清典², 赤阪進³, 小坂博³, 石川秀樹⁴,
吉村健清⁵, Do Duc Van⁶, Nguyen Cong Khan⁷,
Le Bach Mai⁷, Ho Thu Mai⁷, Nguyen Thi Thu⁸,
Le Tran Ngoan⁸, Hoang Hoa Hai⁹, Le Ngoc

Hung⁹, Tran Thi Minh Hanh¹⁰, Supanee
Promthet¹¹, Surapon Wiangnon¹¹, Chamsai
Pientong¹¹, Soeripto¹², FX. Ediati
Triningsih¹², Teguh Triono¹², Witjitra D.
Samsuria¹³, Moestikaningish¹⁴, I. Ketut
Mulyadi¹⁴, Suwignyo Sumoharjo¹⁵, E.Y.
Wenny Astuti¹⁵, Pengarapen Tarigan¹⁶,
Franciscus Ginting¹⁶, Sharifdin Wahid¹⁷,
Upki A. Miskad¹⁷, Cahyono Kaelan¹⁷, and
Malcolm A. Moore¹⁸

(¹名古屋市立大学大学院医学研究科, ²愛知
県がんセンター, ³大阪府立公衆衛生研究所,
⁴京都府立大学大学院医学研究科, ⁵福岡県
保健環境研究所, ⁶Viet Duc Hospital,
Hanoi, Vietnam, ⁷National Institute of
Nutrition, Hanoi, Vietnam, ⁸Hanoi
Medical University, Hanoi, Vietnam, ⁹Cho
Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam,
¹⁰Ho Chi Minh City Nutrition Center, Ho
Chi Minh City, Vietnam, ¹¹Khon Kaen
University, Khon Kaen, Thailand, ¹²Gadjah
Mada University, Yogyakarta, Indonesia,
¹³Tugurejo Hospital, Semarang, Indonesia,
¹⁴Udayana University, Denpasar,
Indonesia, ¹⁵Mataram General Hospital,
Mataram, ¹⁶Herna Hospital, Medan,
Indonesia, ¹⁷Ibnu Sina Hospital, Makassar,
Indonesia, and ¹⁸Asian Pacific
Organization for Cancer Prevention,
Bangkok, Thailand)