

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17015052
 研究課題名（和文）日・中・韓三国で増加するがんの環境・宿主要因に関する
 民族疫学的研究
 研究課題名（英文）EPIDEMIOLOGICAL STUDY ON ENVIRONMENTAL AND HOST-SPECIFIC FACTORS
 FOR INCREASING CANCERS IN JAPAN, CHINA AND KOREA
 研究代表者
 田島 和雄 (TAJIMA KAZUO)
 愛知県がんセンター(研究所)・所長
 研究者番号：30150212

研究成果の概要（和文）：

乳・大腸がんは日・中・韓三国で増加しつつあり、その環境・宿主要因を分子疫学的に解明し、三国における予防対策に寄与することを本研究課題の主目的と定め、平成 17 年度より五年計画で第二次三国共同研究を推進した。乳・大腸がんの三国における一般的増加要因を確認し、さらに、乳がんでは十分な大豆製品や葉酸の摂取が危険度を下げ、遺伝的に FGFR2 の過剰発現群では肥満傾向や月経早期開始などの影響が大きいことなどを鮮明にした。

研究成果の概要（英文）：

Breast and colorectal cancers are increasing in three countries, Japan, Korea and China. The main purpose of the present study is to clarify their environmental and host-specific factors by molecular epidemiologic studies and to contribute cancer control program in three countries. We conducted the second step KOJACH study for 5 years since 2005 and confirmed general risk factors for breast and colorectal cancers. Furthermore we clarified sufficient intake of soybean products and folate reduced risk of breast cancer and people with higher EGFR activity showed higher risk for breast cancer by obese and early menarche.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	32,400,000	0	32,400,000
2006 年度	27,800,000	0	27,800,000
2007 年度	27,800,000	0	27,800,000
2008 年度	27,800,000	0	27,800,000
2009 年度	27,600,000	0	27,600,000
総計	143,400,000	0	143,400,000

研究分野：疫学

科研費の分科・細目：特定領域研究 がん診断と疫学

キーワード：乳・大腸がん、民族疫学、環境・宿主相互作用、がん予防、国際研究交流

1. 研究開始当初の背景

アジア太平洋地域のがん対策に資するため、北東アジア三国（日・中・韓国）が協力し、三国で増加しつつある乳・大腸がんを焦点を当てた民族疫学研究を展開すること国際社会的にも意義は大きい。特に遺伝的要因を共有するアジア諸民族の日・中・韓国民を対象とした民族疫学的研究は国際的に重要な情報を提供する。近年における分子生物学を駆使した科学技術の進展により疫学研究の方法論も進化した。すなわち、環境・宿主要因の交互作用、環境暴露に対する個々の遺伝的感受性の解明など、次世代の疫学研究を可能とし、それはアジア諸国が共通の難敵であるがんと闘うための国際共同研究、さらにアジア諸国が共存するための社会的知恵を産み出す基盤研究になると考えられる。

2. 研究の目的

アジア諸国で増加傾向を示している乳がん、および大腸がん（平成 12～16 年度研究の継続）に焦点を当て、その環境・宿主要因を分子疫学的研究手法により解明し、今後の予防対策の策定に寄与する。研究計画の前半（平成 17～19 年度）では、乳がん、大腸がんの増加要因と考えられる欧米型食生活習慣（脂質主体型食生活と高エネルギー摂取）の実態を把握し、一方ではアジア系民族に共通した乳がんと大腸がんの宿主要因、特に脂質代謝機能、内分泌機能、免疫機能などに関連した遺伝子性の特異性、および血液中の脂肪酸分画など生化学的指標などを解明する。後半（平成 20～21 年度）には三国に共通した乳がんと大腸がんの総合的な予防情報を構築し、三国の文化的背景に特化した予防指針を作成し、その有用性について疫学的に検

討する。

3. 研究の方法

第一に、日・中・韓三国共同による乳がんの症例対照研究の実施、第二に、大腸がんの環境・宿主要因の探索研究（平成 12～16 年度）を継続する。日本での研究を推進すると同時に、中・韓国の研究を支援し、三国間の研究調整を図りながら、以下のような研究展開を推進し、最終的に、三国のがん予防対策に必要な生活指導ガイドラインを共同で作成するため、具体的には以下の要領で研究計画を実施していく。

(1) SQFFQ の妥当性の検討：食文化の異なる三国間で生活習慣調査票の内容を統一することは不可能であるが、がん関連要因を相互比較するために各地域で開発した SQFFQ による各種栄養摂取量の調査結果の妥当性を間歇的に検討する。そのため、中国と韓国で栄養調査を担当する研究協力者と交流を図り、疫学研究における食生活調査の方法論と SQFFQ の妥当性について検討する。

(2) 乳がんの症例対照研究：各国で乳がん患者 60 例（閉経前 300 例、閉経後 300 例）、性・年齢・地域をマッチさせた同数の対照群の生活習慣調査を実施する。基本的な方法論は平成 12～16 年度に開発した大腸がんの症例対照研究の標準プロトコールに準じて実施し、中国と韓国の症例対照研究にかかる経費の一部は本研究費で負担する。また、本領域の分子疫学コーホート研究支援班の方法に準じ、各症例・対照者の血清、および DNA を採取・保存する。国際共同研究では検体の収集・保存方法の標準化が重用となるので、中国と韓国でも日本で開発した標準プロトコールを用いる。

(3) 生化学検査と遺伝子解析：脂肪酸分画などの血液生化学検査については各国で実施される検査結果の整合性と再現性を保つため、常に日本の試料を用いたモデル検査により各国の結果を評価する。DNA 材料を用いた各種酵素（代謝・解毒酵素、ホルモン代謝酵素、免疫機能関連酵素など）の遺伝子型については愛知県がんセンターと韓国ソウル大学の研究分担者で共通解析を試み、その解析結果に基づいて中国の分担研究者も解析する。

(4) 研究総括（平成 21 年度）：乳がん、および大腸がんの主要な生活習慣要因と遺伝子型の関連性について総合的にまとめ、民族疫学的視点から北東アジア三国における乳がん和大腸がんの予防対策の策定に寄与するための情報構築を図り、生活指導用のガイドラインを作成する。

4. 研究成果

(1) SQFFQ の妥当性については、食文化の異なる三国間で生活習慣調査票の内容を統一することは不可能であったが、三国間で栄養摂取量などの相対的評価は可能であり、それに準じて各要因のリスクの検討ができた。一方、喫煙・飲酒習慣などは同一基準で検討できるので合わせ検討した。また、各地域で開発した SQFFQ による各種栄養摂取量（実摂取量の 9 割以上把握）の調査結果の妥当性を間歇的に検討するため、日本と中国（江蘇省南京市）と韓国（ソウル市）で栄養調査を担当する研究協力者が一堂に集まり、疫学研究における食生活調査の方法論と SQFFQ の妥当性について検討することができた。

(2) 乳がんの症例対照研究については日本、韓国、中国の三国でそれぞれ乳がん患者 1,806 例、690 例、669 例（閉経前・後が各半数）、性・年齢・地域をマッチさせた対照群 3,606 例、1,380 例、682 例の生活習慣調査を実施できた。一般的な解析結果により、乳がんの三

国において共通した一般的増加要因（早い初潮、遅い閉経、未婚・未産・未授乳など）が明らかになった。また、食生活要因としては大豆製品や葉酸の摂取量が少ないと乳がんの危険度が高くなり、飲酒習慣は三国に共通して乳がんのリスクを高める要因であることが明らかになった。

(3) 血液試料の解析については、数ヶ月前の食生活習慣を反映する赤血球膜の脂肪酸分画の特性（n6/n3 比）については日本でのみ実施し、大腸がんと同様に高不飽和脂肪酸の高い群で乳がんの危険度低下が見られた。血清脂質に関する解析結果では、韓国において中性脂肪が高く、HDL コレステロールが低い群で乳がんの危険度が高くなるという知見が得られた。一方、日本では血清インシュリンの高い群で乳がんの危険度が高くなった。

葉酸代謝酵素やアルコール一連の代謝酵素など十数個の乳がん関連遺伝子について遺伝子型を検討し、乳がんの危険度に影響する遺伝子型もいくつか解明されたが、そのインパクトは予測していたほど大きくない。また、葉酸代謝酵素については大腸がんの危険度とは逆方向の傾向を示すなど、それらの解析結果については複雑な理論に基づく解釈が求められた。しかし、国際的に乳がんの危険度を高めると言われてきた FGFR 活性に関連する遺伝子型の解析結果によると、日本人でも FGFR 高活性群で乳がんの危険度が高くなり、その傾向は肥満傾向を示す群（BMI>25）や月経開始年齢が早い群（12 歳以下）など乳がんの一般的な高危険群でより著明（3~5 倍）になった。

大腸がんについては自然免疫に関与する natural killer 細胞の活性に関連した遺伝子型などの解析も試みたが、免疫力の低い群では健康運動習慣が乏しいと大腸がんの危険度を高めるなどの知見が得られた。このよう

な遺伝子解析に関する研究はまだまだ不十分であり、三国で収集した資・試料を有効に活かすため、今後も可能な限り相互に協力しながら国際共同研究を継続していく。

最後に、研究総括として乳がん、および大腸がんの主要な生活習慣要因や遺伝子型との関連性について総合的にまとめながら、民族疫学的視点から北東アジア三国における乳がん和大腸がんの予防対策の策定に寄与するための情報構築を図り、三国でがん予防を目指した生活指導用のガイドラインやリーフレットの作成を試みた。まず、日本では「がん予防への案内」を作成し、すでに10万人以上の愛知県民に配布しており、ホームページなどでも内容を公開している。韓国の共同研究者は大腸がん予防のための食生活指導を目指し、本研究結果をまとめた一般国民向けの本「抗がん食生活計画」を韓国語で発刊した。中国でも「乳がん、大腸がんの予防指針」の作成準備に取りかかっている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (83件)

1. Ito H, Matsuo K, Hosono S, Watanabe M, Kawase T, Suzuki T, Hirai T, Yatabe Y, Tanaka H, Tajima K. Association between CYP7A1 loci and the risk of proximal colon cancer., *Int J Mol Epi Genet*, in press, 2010.
2. Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hiraki A, Watanabe M, Iwata H, Tanaka H, Tajima K. FGFR2 intronic polymorphisms interact with reproductive risk factors of breast cancer: Results of a case control study in Japan. *Int J Cancer*, 125(8): 1946-1952, 2009.
3. Matsuo K, Suzuki T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Shitara K, Komori K, Kanemitsu Y, Hirai T, Yatabe Y, Tanaka H, Tajima K. Association between an 8q24 locus and the risk of colorectal cancer in Japanese. *BMC Cancer*, 9: 379, 2009.
4. Yang H, Zhou Y, Zhou Z, Liu J, Yuan X, Matsuo K, Takezaki T, Tajima K, Cao J. A novel polymorphism rs1329149 of CYP2E1 and a known polymorphism rs671 of ALDH2 of alcohol metabolizing enzymes are associated with colorectal cancer in a southwestern Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(9): 2522-2527, 2009.
5. Gao CM, Tajima K, Ding JH, Tang JH, Wu JZ, Li SP, Cao HX, Liu YT, Su P, Qian Y, Chang J, Takezaki T. Body size, physical activity and risk of breast cancer - A case control study in Jiangsu Province of China. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 10: 1-6, 2009.
6. Gao CM, Tang JH, Cao HX, Ding JH, Wu JZ, Wang J, Liu YH, Li SP, Su P, Matsuo K, Takezaki T, Tajima K. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake and breast cancer risk in Chinese woman. *J Hum Genet*, 54(7): 414-418, 2009.
7. Suzuki T, Matsuo K, Hirose K, Hiraki A, Kawase T, Watanabe M, Yamashita T, Iwata H, Tajima K. One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17: 2742-2747, 2008.
8. Suzuki T, Matsuo K, Tsunoda N, Hirose K, Hiraki A, Kawase T, Yamashita T, Iwata H, Tanaka H, Tajima K. Effect of soybean on breast cancer according to receptor status: a case-control study in Japan. *Int J Cancer*, 123: 1674-1680, 2008.
9. Cao HX, Gao CM, Takezaki T, Wu JZ, Ding JH, Liu YT, Li SP, Su P, Cao J, Hamajima N, Tajima K. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and susceptibility to colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 9(2): 203-208, 2008.
10. Gao CM, Takezaki T, Wu JZ, Chang XM, Cao HC, Ding JH, Liu YT, Li SP, Cao J, Matsuo K, Hamajima N, Tajima K. Polymorphisms of alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 and colorectal cancer risk in Chinese males. *W J Gastroenterol*, 14: 5078-5083, 2008.
11. Hirose K, Matsuo K, Iwata H, Tajima K. Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci*, 98: 1431-1438, 2007.

12. Kuriki K, Hirose K, Wakai K, Matsuo K, Ito H, Suzuki T, Hiraki A, Saito T, Iwata H, Tatematsu M, Tajima K. Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese. *Int J Cancer*, 121: 377-385, 2007.
13. Furue H, Matsuo K, Kumimoto H, Hiraki A, Suzuki T, Yatabe Y, Komori K, Kanemitsu Y, Hirai T, Kato T, Ueda M, Ishizaki K, Tajima K. Decreased risk of colorectal cancer with the high Natural-Killer (NK)-cell activity NKG2D genotype in Japanese. *Carcinogenesis*, 29: 316-320, 2007.
14. Gao CM, Takezaki T, Wu JZ, Chen MB, Liu YT, Ding JH, Sugimura H, Cao J, Hamajima N, Tajima K. CYP2E1 Rsa I polymorphism impacts on risk of colorectal cancer associated with smoking and alcohol drinking *World J Gastroenterol*, 13(43): 5725-5730, 2007.
15. Kuriki K, Wakai K, Hirose K, Matsuo K, Ito H, Suzuki T, Saito T, Kanemitsu Y, Hirai T, Kato T, Tatematsu M, Tajima K. Risk of colorectal cancer is linked to erythrocyte compositions of fatty acids as biomarkers for dietary intakes of fish, fat and fatty acids. *Cancer Epidemiol. Biomarker Prev*, 15: 1791-1798, 2006.
16. Kuriki K, Hirose K, Matsuo K, Wakai K, Ito H, Kanemitsu Y, Hirai T, Kato T, Hamajima N, Takezaki T, Suzuki T, Saito T, Tanaka R, Tajima K. Meat, milk, saturated fatty acids, the Pro12Ala and C161T polymorphisms of the PPARgamma gene and colorectal cancer risk in Japanese. *Cancer Sci*, 97: 1226-1235, 2006.
17. Kuriki K, Tajima K. The Increasing incidence of colorectal cancer and the preventive strategy in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*, 7: 495-501, 2006.
18. Matsuo K, Ito H, Wakai K, Hirose K, Saito T, Suzuki T, Kato T, Hirai T, Kanemitsu Y, Hamajima H, Tajima K. A gene-gene interaction between ALDH2 Glu487Lys and ADH2 His47Arg polymorphisms regarding the risk of colorectal cancer in Japan. *Carcinogenesis*, 27: 1018-1023, 2006.
19. Wakai K, Hirose K, Matsuo K, Ito H, Kuriki K, Suzuki T, Kato T, Hirai T, Kanemitsu Y, Tajima K. Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study. *J Epidemiol*, 16: 125-135, 2006.
20. Ito H, Matsuo K, Wakai K, Saito T, Kumimoto H, Okuma K, Tajima K, Hamajima N. An intervention study of smoking cessation with feedback on genetic cancer susceptibility. *Prev Med*, 42: 102-108, 2006.
21. Lee KM, Park SK, Hamajima N, Tajima K, Choi JY, Noh DY, Ahn SH, Yoo KY, Hirvonen A, Kang D. Genetic polymorphisms of interleukin-1 (IL-1B) and IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) and breast cancer risk in Korean women. *Breast Cancer Res Tr*, 96: 197-202, 2006.
22. Kuriki K, Hamajima N, Chiba H, Kanemitsu Y, Hirai T, Kato T, Saito T, Matsuo K, Koike K, Tokudome S, Tajima K. Relation of the CD36 gene A52C polymorphism to the risk of colorectal cancer among Japanese, with special reference to the aldehyde dehydrogenase 2 gene Glu487Lys polymorphism and drinking habit. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 6: 62-68, 2005
23. Kuriki K, Hamajima N, Chiba H, Kanemitsu Y, Hirai T, Kato T, Saito T, Matsuo K, Koike K, Tokudome S, Tajima K. Increased risk of colorectal cancer due to the interaction between meat consumption and the CD36 gene A52C polymorphism among Japanese. *NUTR CANCER*, 51: 170-177, 2005.
24. Hirose K, Imaeda N, Tokudome Y, Goto C, Wakai K, Matsuo K, Ito H, Toyama T, Iwata H, Tokudome S, Tajima K: Soybean products and reduction of breast cancer risk: a case-control study in Japan. *Brit J Cancer*, 93: 15-22, 2005.
25. Matsuo K, Ito H, Wakai K, Hirose K, Saito T, Suzuki T, Kato T, Hirai T, Kanemitsu Y, Hamajima H, Tajima K. One-carbon metabolism related gene polymorphisms interact with alcohol drinking to influence the risk of colorectal cancer in Japan. *Carcinogenesis*, 26: 2164-2171, 2005.
26. Tokudome Y, Goto C, Imaeda N, Hasegawa T, Kato R, Hirose K, Tajima K, Tokudome

- S. Relative validity of a short food frequency questionnaire for assessing nutrient intake versus three-day weighed diet records in middle-aged Japanese. *J Epidemiol*, 15: 135-145, 2005.
27. Song F-Y, Takezaki T, Li K, Yu P, Lin X-K, Yang H-L, Deng X-L, Zhang Y-Q, Huang X-E, Tajima K. Development of a semi-quantitative food frequency questionnaire for middle-aged inhabitants in the Chaoshan area, China. *World Gastroenterol*, 11: 4078-4084, 2005.
28. Lee K M, Park S K, Hamajima N, Tajima K, Yoo K Y, Shin A, Noh D Y, Ahn S H, Hiroven A, Kang D. Genetic polymorphism of TGF- β 1 & TNF- β and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 90: 149-155, 2005.

[学会発表] (計 120 件)

1. Tajima K. Sufficient folate intake and possible risk reduction of colorectal and breast cancer in Asia. 15th Charies Heidelberger International Symposium in Cancer Research, 2010.1.18, Phitsanulok, Thailand.
2. Tajima K. The role of cancer research in cancer control program. 第 68 回日本癌学会学術総会、2009.10.3, 横浜.
3. 田島和雄. ゲノム疫学の光と陰. 第 18 回日本疫学会学術総会, 2008.1.25, 東京.
4. Tajima K. Asian cancer etiology and prevention. *Asian Medical Forum The Lancet* 2007, 2007.4.21, Singapore.
5. Tajima K. Advantages and disadvantages of comparative ethnopedemiologic studies on increasing colorectal and breast cancers focusing on Korea, Japan and China (KOJACH study). 3rd APOCP General Assembly Conference, 2006.11.4, Bangkok, Thailand.
6. Tajima K. Epidemic patterns and prevention strategies for GI tract cancers in the Asian Pacific. 3rd Regional Conference of APOCP, 2005.4.25, Rasht, Iran.

[その他]

ホームページ

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/400/420/421/421-01.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田島 和雄 (TAJIMA KAZUO)
愛知県がんセンター研究所・所長
研究者番号: 30150212

(2) 研究分担者

田中 英夫 (TANAKA HIDEO)
愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・部長 (研究期間;H20, 21)
研究者番号: 60470168

松尾 恵太郎 (MATSUO KEITARO)
愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・室長 (研究期間;H17-21)
研究者番号: 80393122

川瀬 孝和 (KAWASE TAKAKAZU)
愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・主任研究員 (研究期間;H19-21)
研究者番号: 30463194

嶽崎 俊郎 (TAKEZAKI TOSHIRO)
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授 (研究期間;H21)
研究者番号: 50227013

広瀬 かおる (HIROSE KAORU)
愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・主任研究員 (研究期間;H17)
研究者番号: 00393124

伊藤 秀美 (ITO HIDEMI)
愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・研究員 (研究期間;H17)
研究者番号: 90393123

徳留 裕子 (TOKUDOME YUKO)
名古屋文理大学・健康生活学部・教授 (研究期間;H17, 18)
研究者番号: 90132472

千葉 仁志 (CHIBA HITOSHI)
北海道大学・教授 (研究期間;H17-19)
研究者番号: 70197622

若井 建志 (WAKAI KENJI)
名古屋大学大学院医学系研究科・准教授 (研究期間;H18)
研究者番号: 50270989

平木 章夫 (HIRAKI AKIO)
愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・室長 (研究期間;H18, 19)
研究者番号: 70443455

鈴木 勇史 (SUZUKI TAKESHI)
愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・主任研究員 (研究期間;H19, 20)
研究者番号: 70416163

増井 徹 (MASUI TOHRU)
医薬基盤研究所・主任研究員 (研究期間;H19→H20:連携研究者)
研究者番号: 50150082