

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：日米医学協力計画を基軸にした、環境ゲノミックスによる疾患要因の解明に資する研究
2. 研究開発代表者：中釜 斉（国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究所）
3. 研究開発の成果

医療分野に関する研究開発を目的とし、環境ゲノミックス・疾病専門部会では、環境因子等とがんを中心とした疾病の関連を検討する。日米医学協力計画 50 周年式典において、米国側との情報交換を行い、アジア諸国に蔓延するがんを含む疾病の減少のために、新たな日米医学協力のあり方を提言することを目的とする。また、がんを含む疾病の減少のために、アジア地域に特徴的な新規の環境要因及びアジア人に特徴的な遺伝的素因を明らかにし、環境要因によるがんを含む疾病の発生病機を解明する。更に、感染症及び炎症とがんの関連を検討する。これらの知見を元に、新規のがん予防法の開発や、アジア人に特徴的な遺伝的素因に基づく高危険度群の推定によるがん発生の減少を目指す。加えて、日本以外のアジア地域で顕在化しているがんの病因も、日米両国では環境の違いから、主たる病因の陰に潜んでいる可能性があり、本研究で解明されるアジア地域特有な病因の除去により、環境要因特異的ながん発生の低減化を日米両国でも実現できることが期待される。

日米医学協力計画に基づく、新たな日米医学協力のあり方の提言として、50 周年記念式典に併せて開催された GED パネル（Cancer パネル）会議において、次年度以降の研究テーマ及び協力体制に関する意見交換を行った。感染症及び炎症関連がんに関しては日米両国においても極めて重要なテーマであることを確認し、感染症及び炎症関連がんは、がんの要因、感染経路、臓器特異性などに地域特性があることや、マイクロビームとがんとの関連に関しても両国の協力体制を組むことの重要性が指摘された。

環境要因及び遺伝的素因の解析では、環境要因の外的要因として、黄砂を含む長距離輸送性大気汚染及びその健康影響に関し、北京市及び京都市で捕集した大気粉塵の解析から、北京市におけるイオン、エンドトキシン及びタンパク質濃度は高く、又、京都市でも黄砂の観測日にこれらが高く、大気汚染物質が黄砂とともに日本へ移行し、健康影響が出る可能性が示唆された。大気粉塵の生物活性を測定する細胞系も作成した。病理検体の DNA 付加体では、adductome 解析により、ヒト肺及び胃の剖検例と手術例の組織から 174 種類の DNA 付加体を同定・評価可能であった。内的要因として、生体内の活性カルボニル化合物の蓄積と疾病との関連性に関して、老化促進モデルである SAMP8 マウスの大脳及び肝臓中の活性カルボニル化合物を解析し、加齢により、これらの数及び含量が増加し、SAMP8 マウスでは、加齢に伴い、組織に活性カルボニル化合物等による酸化障害が蓄積して老化が促進されることが示唆された。膵がんでの環境要因及び遺伝的素因では、候補遺伝子アプローチとして、肥満、糖尿病関連遺伝子の多型の影響を検討するための症例対照データセットの準備や測定 SNP を選定中であり、更に、ゲノム網羅的アプローチとして、膵がん全ゲノム関連分析を行っている。これらの要因の発がんへの影響を解析するための、正常上皮由来 3 次元 (3D) 培養細胞を用いた *in vitro* 発がんモデルの開発では、既存のハイスループットな細胞生存性試験を、3D 培養細胞が応用可能であり、細胞生存性への影響の観点から、化学物質暴露のための用量を設定可能であることを示唆する基礎的データを得た。

これらの成果を踏まえて、次年度以降、日米両国及び近隣のアジア地域における感染症・炎症関連がんの要因、感染経路、臓器特異性等の地域特性を把握するために、ゲノムデータやマイクロビームデータの国際的な比較、*in vitro* における子宮頸がん及び炎症関連発がんモデルの開発、オミックス解析による要因探索などを行う予定である。