

課題番号 36 アルコール代謝酵素と食道多発がん・
他臓器重複がんとの関連性および発症予防に関する研究

武藤 学 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

わが国における食道癌の罹患数は約 17,500 人 (2005 年) で、その大部分 (90%以上) が扁平上皮癌である。また、年間 11,500 人以上が死亡し (2007 年)、罹患症例の 3 人に 2 人が命を落とす難治性癌である。最近では内視鏡診断技術の進歩により食道癌の早期発見が可能になり臓器温存が可能な内視鏡治療で根治が期待できる症例も増えつつある。しかし、食道癌症例は、フィールド癌化現象といわれる食道内多発癌の発生や他臓器重複癌 (特に頭頸部癌) の発生リスクが高いため、予後向上には異時性多発癌の早期発見とその予防が重要である。

2009 年に世界保健機構 (WHO) の下部機関である国際がん研究機関 (IARC) は、アルコール飲料に含まれるエタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドが食道癌の明らかな発癌物質であると認定した。その主な理由は、不活性型アルデヒド脱水素酵素 2 型 (ALDH2) をもつ黄色人種において (日本人含む)、アルコール飲料摂取後のアセトアルデヒドの蓄積が食道癌のリスクと極めて強く相関することが明らかにされたためである。また、アセトアルデヒドは、フィールド癌化現象とも強く関与することが明らかにされている。しかし、アセトアルデヒドがなぜこれらの癌に関係するかはまだ十分解明されていない。そのため、本研究では、アルコールおよびアセトアルデヒドが原因とされる食道扁平上皮癌の発生メカニズムを明らかにし、食道内多発癌と他臓器重複癌の発生のリスク評価を行い、それらの早期発見と予後の改善を目的とする。

平成 23 年度研究経費

10,280 千円

研究班の組織

武藤 学	京都大学医学研究科消化器内科学講座・消化器内科学 (消化器内科学講座) ・准教授	1) アルコールによる field cancerization メカニズムの解明。2) 食道癌 EMR 症例におけるヨード不染帯をバイオマーカーにした多発がん発生リスクと多発がん発生までの期間の検討に関する多施設共同前向きコホート研究
金子 和弘	国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科・副科長	食道表在癌の背景上皮においてヨード不染帯別にみた発癌機序の臨床的・分子的比較
横山 顕	国立病院機構久里浜アルコール症センター・臨床研究部・部長	食道癌の高危険群における食道ヨード染色検診に関する研究
松田 知成	京都大学大学院工学研究科附属流域圏総合環境質研究センター・准教授	ヨード不染帯の形成メカニズムの考察

小山 倫浩	兵庫医科大学先端医学研究所細胞・遺伝子治療部門 非常勤講師	ALDH2ノックアウトマウスを用いたアルコール関連発がんメカニズムの解明
横山 徹爾	国立保健医療科学院生涯健康研究部・部長	食道癌EMR症例におけるヨード不染帯をバイオマーカーにした多発がん発生のリスクと多発がん発生までの期間の検討に関する多施設共同前向きコホート研究
堅田 親利	北里大学病院消化器内科・助教	食道癌EMR症例におけるヨード不染帯をバイオマーカーにした多発がん発生のリスクと多発がん発生までの期間の検討に関する多施設共同前向きコホート研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

本研究では、早期食道癌内視鏡治療例の臨床病理学的情報を健常人と比較検討し、食道におけるアルコール関連発癌に至る過程を明らかにすることを目的とする。本研究により、前癌病変とされる異型上皮（ヨード不染域）の発生にかかわる臨床的因子とそのメカニズム、さらには多発癌および他臓器重複癌の発生頻度と期間が明らかになれば、食道癌発生の予防と内視鏡治療後の2次癌発生予防と早期発見プログラムの構築に大いに役立ち、食道癌患者の予後とQOLの向上に大きくつながることが期待される。

また、これまでの疫学研究成果により、WHO-IARCはアセトアルデヒドをグループ1（明らかな）発癌物質に認定したが、なぜ、アセトアルデヒドが食道癌を引き起こすかはまだ十分に解明されていない。本研究では、食道扁平上皮がアセトアルデヒドに暴露された際の分子生物学的変化を明らかにすることにより、予防法や早期発見法の開発につながることを期待される。

全期間

（目的と到達目標）

- 1) 食道癌の罹患率の減少と、ハイリスク群における効果的な早期発見のために食道におけるアルコール関連発癌メカニズムの解明を行う。
- 2) 食道癌内視鏡治療後の多発癌、他臓器重複癌の発生の予防と効果的なサーベイランス法を確立するため、フィールド癌化といわれる食道内多発癌の発生と他臓器重複癌発生のメカニズムを明らかにし、その予防へつなげる。

第2年次

（到達目標）

- 1 前述のコホート試験登録例（331例）の臨床病理学的背景の情報を、以前、がん研究助成金12-12（主任研究者：横山顕）で実施した多施設共同症例・対象研究の登録例、健常者1042名と比較し、食道背景粘膜の異型上皮の程度と検討する。
- 2 ALDH2欠損マウスを用いて、ALDH2活性の違いによるアルコールおよびアセトアルデヒド暴露後の各臓器のDNA損傷の程度、炎症の程度、遺伝子変化などを検討する。

（年次評価時点の実績要点）

1. 本研究で実施しているコホート試験と以前の症例・対象研究の登録症例における臨床病理学的背景を比較し、食道背景粘膜における異型上皮の数が多くなるにつれ、飲酒量が多い、強い酒類をストレートで飲む、累積喫煙量が多い、緑黄色野菜を食べない、熱いものを好む、が有意な危険因子であることが明らかになった。異型上皮の程度別に不活性型ALDH2に関連する少量飲酒後の顔面紅潮（フラッシング反応）の有無と飲酒量の組み合わせを多変量解析すると、異型上皮の程度が強くなるにつれ、飲酒量の増加に伴うリスクが顕著に増加した。また同一飲酒量であれば、フラッシング反応を呈するひと（不活性型ALDH2遺伝子型）でのリスクが大きく、異型上皮が多発している場合では強い相関が見られた。
2. ALDH2欠損マウスに8%エタノールを1年間長期摂取させると食道から順番に、口側の舌から肛門側の大腸へDNA障害を受けやすいことが明らかとなり、口腔、食道では大腸に比較して損傷の程度は強かった。このことより、ALDH2不活性型の人において、長期間の飲酒で食道、頭頸部のDNA障害を受けやすく、癌を発症する可能性が高くなることが考えられ、飲酒の習慣を改善する必要性が強く示唆された。

研究成果と考察

第2年次評価時点

【食道癌内視鏡治療後の多発癌、他臓器重複癌の発生に関する研究】

- ① ヨード不染帯が顕著な群 (A<B<C) ほど、飲酒量が多く、強い酒類をストレートでよく飲み、AUDIT 高得点 (≥ 12) が多く、累積喫煙量が多く、緑黄色野菜を食べず、MCV が大きいというトレンドがあった。また、症例群は、熱い飲食物を好み、果物摂取が少なく、フラッシングの頻度も異なっていた。施設判定・中央判定ともに同様の結果であった。ヨード不染帯が顕著なほど、飲酒、フラッシング、喫煙等との関連が強いことが明らかになる一方、A 群ではこれら以外のリスク因子の存在が示唆された。
- ② 3名の判定医間の判定の一致度は、1回目 $\kappa=0.43$ 、2回目 $\kappa=0.32$ で moderate~fair な一致であった。同じ判定医内の再現性は、3名平均で $\kappa=0.71$ で substantial な再現性であった。一致度、再現性ともに、C 群で高く (一致度 1回目 $\kappa=0.57$ 、2回目 $\kappa=0.48$ 、再現性 $\kappa=0.78$)、A 群で低かった (同様に $\kappa=0.33$ 、 0.22 、 0.67)。中央判定との一致度は $\kappa=0.43\sim 0.58$ 、施設判定との一致度は $\kappa=0.28\sim 0.47$ で前者との一致度が高かった。
- ③ 91例を4-158ヶ月 (中央値42ヶ月) の経過で追跡検診し、24例から CIS/SCC を診断した。食道 CIS/SCC は17例、頭頸部 CIS/SCC は19例、両者の重複 CIS/SCC は9例であった。長径10mm以上、多発不染帯の存在、より高度の異型度、p53免疫染色強陽性、アルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2) のヘテロ欠損型がリスク因子であり、多変量解析では長径10mm以上、より高度の異型度、ALDH2ヘテロ欠損型が独立したリスク因子であった。長径10mm以上、多発不染帯、異型度、p53陽性、ALDH2ヘテロ欠損型は相互に関連し交絡効果によって3因子が独立因子として残ったが、臨床ではALDH2の遺伝子解析は通常行われないが簡易フラッシング質問紙法で90%の精度で予測可能であり、不染帯長径や多発不染の有無を評価し、p53染色性も参考に生検組織の異型度診断を行えばより危険な患者を特定でき、重点的な追跡検診を行うことができると考えられた。
- ④ 健常女性156名に対して、ヨード散布による色素内視鏡を行い、ALDH2遺伝子多型の解析を行った。ヨード多発不染帯を2例に認め、HGINを2例認めたが、HGINの2例とも多発不染帯を呈していなかった。65%の健常者は飲酒および喫煙歴は全くなく、飲酒・喫煙併用者は12%であった。また、1日10杯以上 hot drink を摂取する健常者を7%に認めた。ALDH2遺伝子多型は、ホモ型57%、ヘテロ型39%であった。HGIN2例を含む同時期の女性食道癌患者7例の検討では、飲酒・喫煙併用者は2例 (29%) であったが、hot drink (10杯/日) が3例 (43%) に認められた。Hot drink 摂取者の3例とも飲酒・喫煙歴はなかった。ALDH2の遺伝子多型は通常70%がヘテロ型といわれているが、全例ヘテロ型であった。p53遺伝子変異は、通常40%にみられるが、全くみられなかった。女性食道癌患者は、男性とは異なった危険因子をもち、分子学的にも異なる可能性が示唆された。

【アセトアルデヒドによる発がんメカニズムに関する研究】

- ① 8%エタノール摂取群において、舌・食道・胃・小腸・大腸の全てのN2-ethylidene-dG 数は、野生型マウスに比べ Aldh2KO マウスで有意に高値を示した。水摂取群においても、舌・食道・胃・大腸のN2-ethylidene-dG 数は、野生型マウスに比べ Aldh2 KO マウスで有意に高値を示した。また、8%エタノール摂取群において、野生型・Aldh2 KO マウスのN2-ethylidene-dG 数は食道が最も高値を示し、続いて口側の舌から肛門側の大腸へと低値となっていく傾向を示した。Aldh2 KO マウスは長期間エタノールを摂取すると食道から順番に、口側の舌から肛門側の大腸へと低値にDNA障害を受けやすいことが明らかとなった。このことより、ALDH2不活性型の人において、長期間の飲酒で食道、舌のDNA障害を受けやすく、癌を発症する可能性が高くなることが考えられ、飲酒の習慣を改善する必要性が強く示唆された。
- ② ヒト食道癌症例においても背景食道粘膜内にアセトアルデヒド由来のDNAアダクト:N2-ethylidene-dGが検出され、コホート試験で定義した異型上皮の程度が悪化するにつれ (A<B<C) 有意に食道内のN2-ethylidene-dGが多かった。

倫理面への配慮

研究で実施する臨床試験に関わるすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施し、被験者の人権保護に努める。また平成21年度に全面改正された臨床研究指針に従って実施する。インフォームドコンセントは、各参加施設の倫理審査委員会の承認を得た試験の同意説明文書を被験者本人に渡し、試験の内容を口頭で詳しく説明したうえで、被験者本人より同意への署名を取得する。登録は患者のカルテ番号、登録番号とイニシャル、生年月日を用いて行われるが、個人情報外部に漏洩しないよう厳重に管理する。遺伝子解析に関しては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省合同による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。動物実験に関しても施設の倫理審査委員会の承認を得てから実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

【2012年】

(英文)

1. **Tsunehiro Oyama**, Hidetaka Uramoto, Norio Kagawa, Takashi Yoshimatsu, Toshihiro Osaki, Ryoichi Nakanishi, Hisao Nagaya, Kazuhiro Kaneko, **Manabu Muto**, Toshihiro Kawamoto, Fumihiro Tanaka, Akinobu Gotoh. Cytochrome P450 in non-small cell lung cancer related to exogenous chemical metabolism. *Frontiers in Bioscience S4*, 1539-1546. 2012

【2011年】

(英文)

1. Tomonori Yano, **Manabu Muto**, Keiko Minashi, Junko Iwasaki, Takashi Kojima, Nozomu Fuse, Toshihiko Doi, **Kazuhiro Kaneko**, Atsushi Ohtsu. Salvage treatment of photodynamic therapy (PDT) for local failure after chemoradiotherapy (CRT) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) A phase II study. *Int J Cancer*. 2011 (Epub)
2. Tatematsu N, Ezoe Y, Tanaka E, **Manabu Muto**, Sakai Y, Tsuboyama T. Impact of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness, physical activity and health-related quality of life of patients with resectable esophageal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011 (Epub)
3. Yuki Asada, **Manabu Muto**, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. Successful Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Squamous Cell Carcinoma together with a Lipoma. *Hepato-Gastroenterology*. 58(110-111):1595-1597. 2011
4. **Manabu Muto**, Hironaga Satake, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Ryuichi Hayashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Ryo Asato, Ichiro Tateya, Akihiko Yoshizawa, Tsutomu Chiba. Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc*. 74(3):477-84. 2011
5. **Manabu Muto**, Hirokazu Higuchi, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shin-ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Differences of image enhancement in image-enhanced endoscopy: narrow band imaging versus flexible spectral imaging color enhancement. *J Gastroenterol*. 46(8):998-1002. 2011
6. Kazuhiko Aoyagi, Keiko Minashi, Hiroyasu Igaki, Yuji Tachimori, Takao Nisimura, Norikazu Hokamura, Akio Ashida, Hiroyuki Daiko, Atsushi Ochiai, **Manabu Muto**, Atsushi Ohtsu, Teruhiko Yoshida, Hiroki Sasaki. Artificially induced epithelial mesenchymal transition in surgical subjects: its implications in clinical and basic cancer research. *PLoS ONE*. 6(4):e18196. 2011
7. Hiroki Matsuba, **Chikatoshi Katada**, Takashi Masaki, Meijin Nakayama, Tabito Okamoto, Noboru Hanaoka, Satoshi Tanabe, Wasaburo Koizumi, Makito Okamoto, **Manabu Muto**. Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers by narrow band imaging with magnifying endoscopy. *Laryngoscope*. 121(4):753-759. 2011
8. Yasumasa Ezoe, **Manabu Muto**, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shini-ichi Miyamoto, Mochizuki Satoshi, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Efficacy of Preventive Endoscopic Balloon Dilatation for Esophageal Stricture After Endoscopic Resection. *J Clin Gastroenterol*. 45(3):222-227. 2011
9. Chia-Hung Tu, **Manabu Muto**, Takahiro Horimatsu, Keisei Taku, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 24(4):274-278. 2011
10. Yasumasa Ezoe, **Manabu Muto**, Noriya Uedo, Yoji Takeuchi, Hisashi Doyama, Yoshibumi Kaneko, Ichiro Oda, Kenshi Yao, **Kazuhiro Kaneko**, Yoshiro Kawahara, Chizu Yokoi, Yasushi Sugiura, Hideki Ishikawa, Yutaka Saito. Magnifying Narrow-band Imaging for Accurate Diagnosis of Gastric Mucosal Cancer. *Gastroenterology* 141: 2017-2025. 2011
11. **K. Kaneko**, M Nagai, Y Murakami, M Kogo, **T Oyama**, T Kojima, A Ohtsu, M Imawari. TS gene tandem repeats in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy *Front Biosci* 16, 1036-1043. 2011

12. Aida J, Yokoyama A, Izumiyama N, Nakamura K, Ishikawa N, Poon SS, Fujiwara M, Sawabe M, Matsuura M, Tomio A, Takubo K. Alcoholics show reduced telomere length in the oesophagus. *J Pathol* 223: 410-416. 2011
13. Nakagawa Y, Yokoyama A, Nagai T, Hitoshi Okawara H, Nakashima H, Soga K, et al. Difference between urban and rural regions in Japan in estimated risk of esophageal cancer based on a health risk appraisal model that includes an alcohol flushing questionnaire. *Esophagus* 8: 97-105. 2011
14. Yokoyama A, Tanaka Y, Yokoyama T, Mizukami T, Matsui T, Maruyama K, Omori T. p53 protein accumulation, iodine-unstained lesions, and alcohol dehydrogenase1B and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese alcoholic men with esophageal dysplasia. *Cancer Lett* 308: 112-117. 2011
15. Yokoyama A, Hirota T, Omori T, Yokoyama T, Kawakubo H, Matsui T, Mizukami T, Mori S, Sugiura H, Maruyama K. Development of squamous neoplasia in esophageal iodine-unstained lesions and the alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes of Japanese alcoholic men.. *Int J Cancer* (in press)
16. Koyama N, Matsuda T, Honma M, et al. Genotoxicity of acrylamide in vitro: Acrylamide is not metabolically activated in standard in vitro systems. *Environ Mol Mutagen* 52:12-19, 2011
17. Koyama N, Matsuda T, Honma M, et al. Acrylamide genotoxicity in young versus adult gpt delta male rats. *Mutagenesis* 26(4):545-549. 2011
18. Shimizu Y, Sakai A, Menuki K, Mori T, Isse T, Oyama T, Kawamoto T, Nakamura T. Reduced bone formation in alcohol-induced osteopenia is associated with elevated p21 expression in bone marrow cells in aldehyde dehydrogenase 2-disrupted mice. *Bone* 48(5):1075-86. 2011
19. Yu H-S, Oyama T, Matsuda T, Isse T, Tanaka M, Kawamoto T. Formation of N2-ethylidene-dG adduct in aldehyde dehydrogenase 2 knockout mice due to ethanol drinking. *Tox Lett* 205:S83. 2011

(和文)

1. 横山 顕: 飲酒とがん. 診断と治療 98: 2027-2031, 2011
2. 森朱夏、横山 顕、松井 敏史, 丸山 勝也, 大森 泰, 川久保 博文, 佐藤 靖夫 アルコール依存症者の咽頭展開法とヨード染色法を用いた内視鏡による頭頸部・食道癌検診. *日本消化器内視鏡学会雑誌* 53: 1426-1434, 2011
3. 横山 顕 食道表在癌の危険因子. *胃と腸 増刊号 46 食道表在癌* 2011: 561-570, 2011
4. 横山 顕 食道扁平上皮がんのハイリスク群の設定. *日本臨床 増刊号 6 食道癌—基礎・臨床研究の進歩—* 42-47, 2011
5. 横山 顕 食道扁平上皮癌の発癌メカニズムを解明する. *Frontiers in Gastroenterology* 16: 2011-2014
6. 横山 顕 消化器 Q&A お酒に弱い人は食道がんになりやすいというのは、ほんとうですか? *消化器 Now* 54: 6, 2011

【2010年】

(英文)

1. Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, Ichiro Oda, Satoru Nonaka, Tai Omori, Hitoshi Sugiura, Kenichi Goda, Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki Ishikawa, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu Watanabe, Hisao Tajiri, Daizo Saito. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 28(9):1566-1572. 2010
2. Chikatoshi Katada, Satoshi tanabe, Wasaburo Koizumi, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizumoto Azuma, Natsuya Katada, Takashi Masaki, Meihjin Nakayama, Makito Okamoto, Manabu Muto, Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy.* 42(3):185-190. 2010
3. Tomonasa Hayashi, Manabu Muto, Ryuichi Hayashi, Toru Ugunori, Seiji Kishimoto, Satoshi Ebihara. Usefulness of Narrow Band Imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol.* 40 (6):537-541. 2010
4. Satoshi Fujii, Manabu Yamazaki, Manabu Muto, Atsushi Ochiai. Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesion and correlate with subepithelial invasion of superficial type

pharyngeal squamous cell carcinoma. Histopathology. 56(4):510-522. 2010

5. Tsunehiro Oyama, Haruna Nagayoshi, Tomonari Matsuda, Megumi Oka, Toyohi Isse, Hsu-Sheng Yu, Thi-ThuPhuong Pham, Masayuki Tanaka, Norio Kagawa, Kazuhiro Kaneko, Toshihiko Kawamoto. Effects of acetaldehyde inhalation in mitochondrial aldehyde dehydrogenase deficient mice (Aldh2^{-/-}). Front Biosci E2; 1344-1354, 2010
6. Kazuhiro Kaneko, Yoshitaka Murakami, Atsushi Katagiri, Kazuo Konishi, Yutaro Kubota, Takashi Muramoto, Miki Kushima, Atsushi Ohtsu, Michio Imawari. Does daily alcohol and/or cigarette consumption cause low-grade dysplasia, a precursor of esophageal squamous cell carcinoma? J Clin Gastroenterol; 44:173-179, 2010
7. Kaneko Kaneko, Kumekawa Y, Makino R, Nozawa H, Hirayama Y, Kogo M, Konishi K, Katagiri A, Kubota Y, Muramoto T, Kushima M, Ohmori T, Oyama T, Kagawa N, Ohtsu A, Imawari M. EGFR gene alterations as a prognostic biomarker in advanced esophageal squamous cell carcinoma Front Biosci 15; 65-72. 2010
8. Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and a new strategy for prevention and screening for cancer in the upper aerodigestive tract in East Asians. Keio J Med 59: 115-130. 2010
9. Yokoyama A, Tsustsumi E, Imazeki H, Suwa Y, Nakamura C, Yokoyama T. Polymorphisms of alcohol dehydrogenase 1B and aldehyde dehydrogenase-2 and the blood and salivary ethanol and acetaldehyde concentrations of Japanese alcoholic men. Alcohol Clin Exp Res 34; 1246-1256, 2010
10. Yang SJ, Yokoyama A, Yokoyama T, Huang YC, Wu SY, Shao Y, Niu J, Wang J, Lui Y, Zhou XQ, Yang CX. Relationship between genetic polymorphisms of ALDH2 and ADH1B and esophageal cancer risk: A meta-analysis. World J Gastroenterol 16; 4210-4220, 2010
11. Hayashida M, Iwao-Koizumi K, Murata S, Yokoyama A, Kinoshita K. Genotyping of polymorphisms in alcohol and aldehyde dehydrogenase genes by direct application of PCR-RFLP on dried blood without DNA extraction. Analytical Science 26; 503-505, 2010
12. Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T. Past and current tendency for facial flushing after a small dose of alcohol is a marker for increased risk of upper aerodigestive tract cancer. Cancer Sci 101; 2497-2498, 2010
13. Matsuda T. Anticipated Mutation Assay Using Single-molecule Real-time (SMRT TM) Sequencing Technology. Genes and Environment 32(2):21-24. 2010

(和文)

1. 横山 顕, 大森 泰, 横山 徹爾, 佐藤 靖夫, 川久保 博文, 森朱夏, 松井 敏史, 丸山 勝也. 中・下咽頭領域の表在癌の危険因子—アルコール依存症男性の内視鏡検診に基づく症例対照研究. 胃と腸 45; 180-189, 2010
2. 細川 裕子, 横山 顕, 横山 徹爾, 和田 則仁, 森朱夏, 松井 敏史, 水上 由紀, 真栄里仁, 丸山 勝也. アルコール依存症男性における飲酒・喫煙・食生活と body mass index との関わりについて. 日本アルコール薬物医学会雑誌 45;25-37, 2010
3. 横山 顕. アルコールとがん. Current Therapy 28;79, 2010
4. 横山 顕. アセトアルデヒドと食道癌の発癌リスク. 日本医事新報 4507; 83-84, 2010
5. 横山 顕. 酒類別のアセトアルデヒド産生の差. 日本医事新報 4509; 79-80, 2010

(学会発表)

【2011 年】

(国内学会のみ)

1. 竹内、松田 知成 BN/SDS-PAGE を用いた MLH1 複合体の解析. 日本環境変異原学会 第 40 回大会 2011
2. 宋, 松田 知成, 葛西 フリーラジカル機構を介した発がんプロモーター cumene hydroperoxide によるマウス皮

膚 DNA のメチル化. 第 70 回 日本癌学会学術総会 2011

3. **小山 倫浩, 松田 知成** エタノール摂取によるアルデヒド脱水素酵素2ノックアウトマウスの体重変動と生存率
第 70 回 日本癌学会学術総会 2011
4. **加藤, 松田 知成** ラットを用いた骨髄小核試験における DNA アダクトーム解析. 日本環境変異原学会 (JEMS)
第 40 回大会 2011

【2010 年】

(国内学会)

1. 湯河 良之, 真下 陽子, 堀 貴美子, 堀松 高博, 江副 康正, 森田 周子, 宮本 心一, **武藤 学**, 千葉 勉
食道多発ヨード不染帯は可逆性か?—化学療法による多発癌発生予防介入の可能性—第 48 回日本癌治療学会学術集会 口演
1(OS001-5) 2010
2. 湯河 良之, 堀 貴美子, 江副 康正, 宮本 心一, **武藤 学, 松田 知成**, 千葉 勉, Aldh2 欠損および p53 欠損とアセトアルデヒド由来
DNA アダクト形成との関連性との検討 第 69 回日本癌学会学術総会 (0-277) 2010
3. 堀 貴美子, **武藤 学, 松田 知成**, 湯河 良之 アセトアルデヒド由来 DNA アダクトの安定性に関する検討
第 69 回日本癌学会学術総会 ポスター(P-0200) 2010
4. **松田 知成** 質量分析器、次世代 DNA シーケンサーの変異原研究への応用可能性. 日本環境変異原学会 第 39 回
大会 2010
5. **堅田 親利, 武藤 学, 金子 和弘**, 小田 一郎, 清水 勇一, 田辺 聡, 小池 智幸, 土山 寿志, **横山 徹爾**, 石川
秀樹, 食道癌 EMR/ESD 症例のヨード不染帯をバイオマーカーにした発癌に関するコホート研究. 第 64 回日本食道
学会「食道疾患に対する前向き比較試験, 多施設研究, 全国登録報告」2010

(国際学会)

1. **C Katada**, S Tanabe, T Masaki, M Nakayama, T Ae, K Ishido, K Nakatani, M Azuma, T Sasaki, K Higuchi, M
Okamoto, W Koizumi. Narrow band imaging (NBI) for detecting superficial squamous cell carcinoma of the
head and neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. The 9th Japan-Korea Joint Symposium
on Gastrointestinal Endoscopy 2010
2. **C Katada**, S Tanabe, K Higuchi, T Masaki, M Nakayama, M Okamoto, W Koizumi. Narrow band imaging (NBI) for
detecting superficial squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with esophageal squamous
cell carcinoma. 12th World congress of the international society for diseases of the esophagus 2010

(書籍)

【2011 年】

1. 長南 明道, 田中 信治, **武藤 学** (編集) 改定第 3 版 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像 上部消化管・下部消化管
日本メディカルセンター 東京 2011
2. **武藤 学**, 八尾 健史, 佐野 寧 (編集) 「NBI 内視鏡アトラス」南江堂 東京 2011
3. **堅田 親利**, NBI 内視鏡アトラス, 南江堂, 東京, 2011

【2010 年】

1. **横山 顕** アルコールの心と体への影響. 消化管. 石井裕正編 アルコールと健康に関する保健指導マニュアル.
太平社 pp 59-69, 2010
2. **Yokoyama A** (共著) IARC, Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate, IARC Monographs on the Evaluation of
Carcinogenic Risks to Humans. Vol 96. IARC, Lyon. 2010

(知的財産権) 特になし

(政策提言 (寄与した指針等)) 特になし

(その他)

1. **横山 顕** 飲酒で赤くなる体質などの食道・頭頸部癌の危険因子と検診 up MD+ (インターネット講座) 2011