

References author	Study time year	Study subjects Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Hirose et al.	2003 1988-1999	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free	2,032 1,004 pre, parous	17,848 10,024 pre, parous	<20.0	1.00		Adjusted for: Age, first-visit year, age at menarche, menstrual regularity in the 20s, and family history.	
						20-22	1.15 (0.99-1.33)			
						22<=	0.99 (0.82-1.19)	0.65		
Hirose et al.	2003 1988-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free	125 pre-nulligravid 804 post, parous	1,202 pre, nulligravid 6,092 post, parous	<20.0	1.00			
						20-22	1.40 (0.92-2.12)			
						22<=	0.82 (0.47-1.42)	0.88		
Hirose et al.	2003 1988-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free	98 post, nulligravid 2,385 1,332 premenopausal	512 post, nulligravid 19,013 11,943 premenopausal	<20.0	1.00			
						20-22	0.95 (0.56-1.59)			
						22<=	0.73 (0.41-1.29)	0.29		
Hirose et al.	2003 1988-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free	1,039 postmenopausal	6,932 postmenopausal	<22	1.00		Adjusted for: Age and visit year	
						22-25	1.01 (0.89-1.15)			
						>=25	1.05 (0.88-1.27)			
Hirose et al.	2003 1988-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free	1,039 postmenopausal	6,932 postmenopausal	<22	1.00			
						22-25	1.19 (1.02-1.39)			
						>=25	1.88 (1.60-2.23)			

生活習慣改善による大腸がん予防法の開発と評価

分担研究者 溝上哲也 九州大学大学院

研究要旨

日本人における、野菜・果物・魚の摂取及び肥満と大腸がんに関する分析疫学研究の知見を整理した。野菜・果物・魚が大腸がんに予防的に働くことを示唆する一致した結果は得られていない。一方、肥満はいずれの前向き研究でも大腸がんリスクの高まりと関連していた。

大腸がんに予防的な生活習慣の確立をめざし職域介入研究を実施した。野菜・果物・乳製品の摂取量及び血清βカロテン値の12ヶ月後の変化を介入群と対照群とで比較したが、明らかな差は認めなかった。介入群で運動量が増加する傾向を認めたものの、対照群との差は統計的に有意でなかった。

介入研究のデータを用い、発がんのバイオマーカーのひとつである酸化DNA損傷(尿中8-OHdG)と生活習慣との関連を検討した。喫煙者ではBMIが小さいほど8-OHdG値が低い傾向を認めた。喫煙関連がんは痩せによって発症のリスクが高まるという疫学的知見を生物学的に支持する知見である。

I. 日本人における野菜・果物、魚、肥満と大腸がんに関する疫学的知見のレビュー

A. 研究目的

大腸がんは日本において急激に増加し、現在、世界的に最も高い水準に達している。食生活を含む生活習慣の欧米化がその背景にあると考えられている。野菜の摂取は大腸がんのリスクを下げるものが「確実」な要因として分類されていたが、最近の前向き研究により関連を否定する結果が相次いでいることを受け、2003年、IARC/WHOの報告書では「ほぼ確実」とひとつ下にランクされた。これとは対照的に大腸がんのリスクを増大させることを支持する一致した研究結果が追加された肥満については、「確実」なリスク要因に分類された。日本人が日常的に食する魚には

実験的研究により大腸がん予防効果があることが示唆され、がん予防の観点から注目されているものの、疫学的知見は十分ではない。以上の国際的な評価の根拠には日本での研究が含まれるものの主に欧米における研究結果に基づいたものである。欧米人とは体格や食文化が大きく異なる日本人に、欧米で得られた知見がそのままあてはまるかどうかは疑わしい。近年、日本でも生活習慣と発がんに関する大型の前向き研究の結果が相次いで発表されており、これらを含めこれまでの知見をまとめることにより、日本人における大腸がん予防の根拠を明らかにすることに役立つであろう。

本研究では、野菜・果物・魚の摂取及び肥満と大腸がんとの関連について日本で行われた分析疫学研究をレビューする。このことにより、日本人における

大腸がん予防対策の策定に役立てる。

B. 研究方法

野菜・果物および魚の摂取と大腸がんとの関連について、日本人を対象に行われた疫学研究論文を収集した。文献検索にあたっては、英語文献は米国国立図書館のデータベース PubMed、日本語文献は医学中央雑誌 Web 版を用いた。検索した文献に引用されている関連論文や、本研究班分担班員が著者となっている印刷中の論文についても収集した。著者、発行年、対象者数、オッズ比(症例対照研究)または相対危険度(コホート研究)、リスク推定値の95%信頼区間をエビデンス・テーブルに整理した。大腸がんとしてではなく、結腸がんと直腸がんに分けて解析されている場合が多いため、大腸全体と併せ、結腸・直腸別についても整理した。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

野菜についてはコホート研究 6 件、症例対照研究 13 件、果物についてはコホート研究 5 件、症例対照研究 11 件、魚についてはコホート研究 3 件、症例対照研究 11 件、肥満についてはコホート研究 4 件、症例対照研究 1 件を検索し得た。

1) 野菜(付表 S-7、8)

大腸がんによる死亡をエンドポイントとした 3 つの大規模コホート研究のうち、ひとつの研究では野菜の頻回摂取が結腸がんのリスク低下と、また他の研究では葉の青い野菜の頻回摂取が男の直腸がんリスクの低下と関連しているが、他の 2 つの研究では大腸がんリスクの低下との明確な関連は認められない。2005 年に発表された、り患をエンドポイントする 2 つ

の前向き研究でも、野菜摂取と大腸がんリスクとの関連を認めていない。

症例対照研究では、有意なリスク低下を認めた研究が 6 件ある一方、有意なリスク上昇と関連していた研究が 3 件あった。多品目の野菜について分析が行われた結果、偶然に関連性が認められたとも考えられる。そこで野菜または緑黄色野菜といった、まとめの分析項目を含む 10 つの症例対照研究に限定してみると(表 S-8)、6 つがリスク低下を示しており、1 つがリスク上昇を認めた(男の遠位結腸)。リスク低下を認めた 6 つの研究のうち 4 つは部位別の結果が示されているが、そのうち 3 つは直腸がん、他のひとつは結腸がんに関連していた。組織型別に解析した研究では、高分化型がんにおいて、より強い関連性を認めている。

2) 果物(付表 S-9、10)

大規模な 4 つのコホート研究のうち 3 つは果物摂取との関連を認めない。他の 1 つの大規模研究では、女において果物の頻回摂取は直腸がんリスクの低下と関連する一方、結腸リスクの上昇と関連しており、関連の方向が異なる。

症例対照研究では、リスク低下と関連していた研究が 2 件、リスク上昇と関連していた研究が 2 件、結腸と直腸で異なる結果である研究が 1 件あった。

3) 魚(表 I-1、2)

3 つのコホート研究のうち 2 件の大規模研究のいずれも魚摂取との関連を認めていないが、小規模コホート研究では焼き魚・塩魚によるリスクの高まりを認めている。

11 件の症例対照研究では、魚の摂取は大腸がんリスクの低下と関連する報告が 5 件あった。一方、リスク上昇と関連する研究も 2 件あった。これらのほとんどが弱い関連である。結腸・直腸の両方でリスク上昇

との関連を認めた研究は干し魚・塩魚との関連をみたものである。

4) 肥満(表 I-3, 4)

4 件の大規模コホート研究のいずれもが肥満と大腸がんリスクとの間に正の関連を認めている。しかし、男女別・部位別にみると必ずしも結果は一致していない。男でのみ関連を認める研究が 2 つあるのに対し、他の 2 つの研究のうちひとつは女でのみ関連を認め、もうひとつは男にも弱い関連を認めるものの女でより明確な関連を認めている。部位別にみると、直腸より結腸での関連が強く、一貫しているようにみえる。結腸を近位と遠位に分けて解析した 2 件の研究では近位での相対危険がやや高いが、症例数が少なく解釈には注意が必要である。肥満についての症例対照研究が 1 件あったが省略した。

D. 考察

野菜・果物と大腸がんについて日本人における大規模な前向き研究の結果が 2005 年、2 件追加されたが、いずれも大腸がんのリスクとは意味のある関連性は認めていない。このことは以前に発表された研究結果に沿うものであり、また関連を認めないという諸外国の前向き研究の結果とも一致する。最近の日本の研究では、妥当性や再現性が検証された食品頻度摂取調査票が使用されており、その点、研究の質が確保されている。従来、症例対照研究の結果より確実と考えられていた野菜の大腸がん予防効果は、それほど大きくはないのかもしれない。

一方で、前向き研究で予防的関連を見出せないことに関連し、食品頻度摂取調査票の妥当性が議論されている。例えば、真の摂取量と推定摂取量との相関係数が 0.3 である場合、本来 2 倍のリスク上昇を示す要因であっても、調査データからのリスク推定値は 1.1 と過小評価される。最近の日本の研究で用いられ

ている調査票は妥当性が検証されているとはいえ、食事記録との相関は必ずしも高くはなく、この点は結果を解釈するにあたって注意を要する。

魚に多く含まれる n-3 系脂肪酸は、実験動物では大腸の腫瘍増殖を抑制する効果があることが示されており、ヒトでのがん予防効果が期待されている。しかしながら日本人での魚の摂取と大腸がんリスクに関する研究を概観すると、いくつかの症例対照研究で弱い予防的関連をみとめているものの、2 つの大規模な前向き研究の結果は関連を認めていない。むしろ干し魚や塩魚の摂取によりリスクが高まるという報告も散見される。日本では魚を様々な形態で保存し、調理する。この際、例えば焼き魚では発がん物質であるヘテロサイクリックアミンが生成されることや、酸化されやすい n-3 系不飽和脂肪酸は生体内で活性酸素を通じて生体損傷を誘起するといった機序により、大腸がんのリスクを高めることも考えられる。また日本人での前向き研究で、魚の頻回摂取に特徴づけられる伝統的食パターンは女の大腸がん(結腸がん)リスクを高めることを示唆する報告もある(Kim et al., *Int J Cancer*, 2005)。さらに魚を多食する日本人の大腸がん発生率は今や世界的に高いという事実は、生態学的にも魚摂取によるがん予防効果を支持しない。しかし欧州の EPIC Study をはじめ海外では予防的関連を認めている研究もある。保存・調理の方法や、関連する食習慣を考慮した分析が課題であろう。

肥満と大腸がんとの関連は欧米の疫学研究で一致して観察されており、肥満に関連した大腸がんの相対危険は、男 1.6、女 1.3 と推定されている。2002 年、IARC は、肥満を避けることは結腸がんの予防に「十分な証拠がある」と結論づけた。一方、直腸がんは研究結果が一致していないため「証拠不十分」としている。レビューした日本の 4 つの大規模コホート研究も結腸がんに関連性を認めており、この点では欧米での研究と一致している。しかしながら欧米の

研究では女より男において明確な関連が認められているのに対し、日本の4つの研究のうち2件はむしろ女でより明確な関連がみられている。研究間で一致がみられない理由には、喫煙の影響が取り除けていない可能性があること、肥満度の区分方法が異なること、さらに日本人で高度肥満者が少ないことなどが挙げられよう。日本人男性における肥満度は上昇し続けており、大腸がんへの肥満の寄与は今後、より明確になるかもしれない。

E. 結論

日本人において、野菜・果物および魚の摂取については大腸がんとの予防的な関連性を支持する一致した結果は得られていなかった。肥満度については大規模前向き研究で大腸がんリスクを高める方向での一致した関連を認めた。

II. 大腸がん予防をめざした職域介入研究

A. 研究目的

日本人における大腸がんの一次予防をめざし、好ましい生活習慣を身につけるための行動変容プログラムを作成し、そのプログラムを職域介入研究により評価する。1年後、両群間で食生活と運動についての改善の度合いを比較することによって本プログラムを評価する。血清中 β カロテンを測定し、野菜摂取量の客観指標とする。また発がんのバイオマーカーとして酸化 DNA 損傷の指標である尿中 8-hydroxy-deoxyguanosine (以下、8-OHdG) を測定し、介入にともなう変化を検討する。

B. 研究方法

「食生活とがん予防に関する報告書」「食生活指針」(世界がん研究基金・米国がん研究財団, 1997年)、及びそれ以降に発表された大腸がんの疫学論

文やレビュー論文にあたり、大腸がんの予防に関連していることが示唆される改善可能な生活習慣を選定した。運動の実践と、野菜・果物・乳製品(カルシウム)の摂取増大を大腸がん予防介入における主な結果指標とした。

北九州市職員から参加者を募り、3日間の食事記録、生活習慣調査、採血・採尿、身体計測を行った。参加者の半数を無作為に選び、目標とする生活習慣について管理栄養士と運動指導者が集団教育を行った。肥満者には減量を勧めた。取り組みを促すため、介入群には、食事・運動に関する健康資料、生活習慣記録用紙、歩数計を渡し、またニュースレターやeメールでのサポートを行った。4ヶ月後に簡易な追跡調査を、また1年後には初回とほぼ同様の内容の追跡調査を行った。

応募者 186 名を男女ごとにブロック化無作為法(4名のブロック)により介入群と対照群に割り付けた。このうち6名が調査への参加を取り消し、残る180名が3日間の食事記録、生活習慣調査票への記入および身体計測、採尿、採血を含むベースライン調査に参加した。その後、データの使用を拒否し離脱した1名を除き、179名を解析対象とした。

食事記録の内容は、管理栄養士が不明点を本人に確認した後、市販の栄養診断ソフト(コアクリエイト社製)に入力し、エネルギーや食品・栄養素ごとの摂取量を計算した。栄養摂取量は総摂取エネルギーを考慮し、1000 kcal あたりの摂取量に換算した。運動習慣については生活習慣調査票により過去1ヶ月に行った運動(最大4種目まで)の種類、頻度、実施時間を尋ねた。これらの質問より週当たりの運動時間(分)及び運動量 [metabolic equivalent (MET) - 時間] を計算した。血清中の β カロテンはHPLC法により測定した。4ヶ月後・12ヶ月後の調査を受けなかった人や、調査は受けたものの食事記録がなされなかった人については、初回のデータ値をそれぞれの時

点でのデータ値として代入した。統計解析では、介入前後での各群における変化は Wilcoxon Signed-Rank Test にて検定し、両群間の変化は Wilcoxon Rank-Sum Test で検定した。解析には SAS を用いた。

(倫理面での配慮)

本研究計画は九州大学倫理委員会にて承認を得た。参加者からは文書で同意を得た。

C. 研究結果(表Ⅱ)

各時点における、野菜・果物・乳製品・カルシウムの摂取量、血清βカロテン値、余暇の運動習慣を表に示した。研究開始前、介入群の運動習慣が低い傾向であることを除き、両群ほぼ同様であった。野菜・果物の摂取量は両群ともベースライン時から12ヶ月後の変化はほとんどみられなかった。乳製品は対照群でやや増加する傾向を認めたが($P < 0.1$)、群間の差は統計的に有意ではなかった。カルシウムの変化はわずかであった。運動については、4ヶ月後及び12ヶ月後に介入群で増加する傾向を認めたが(4ヶ月後の運動量の変化: $P < 0.1$)、対照群との差は統計的に有意でなかった。

D. 考察

生活習慣への介入によって対照群と比較し明らかな行動変容は認めなかった。その理由について考えてみたい。まず介入を行ったのが健康な男性勤労者であるという対象集団の特性が挙げられる。自分で料理を作る機会が少ないことや、食内容を変える差し迫った健康上の理由がないため、食生活の改善に結びつきにくかったのかもしれない。仕事が多忙となり、取り組んでいた生活習慣の改善が元に戻ってしまった事例もあった。第2番目は介入の方法である。栄養士による集団教育を計2回行い(1回は対照群と合同)、その中で野菜や果物の目標摂取量につい

ても絵入りの資料を用いて説明したが、摂取量の把握は参加者に難しいことのようにであった。米国でのサービングのように誰にでもわかりやすい単位を導入し、摂取した野菜・果物の量を容易にした上で食指導を行う必要がある。行動変容を促すため、介入群には隔月ごとにニュースレターとEメールを送付し、野菜・果物・乳製品(カルシウム)の摂取の重要性やその摂取方法について情報を提供した。しかしある段階で達成度を評価し、その結果に基づき目標を修正することや、参加者の意向を取り入れ指導内容を調整するなど、双方向的で柔軟な介入手法の開発が必要と思われた。また男性職員に対しては配偶者を対象に含めることで介入効果が高まったかもしれない。がん予防のための食教育プログラム作成にあたっては以上のような点を考慮することが求められよう。

運動も個人間での意識の差が大きく、一律に目標設定をすることは難しい。このため既に運動を行っている人にはその効用を強調した上で運動を継続することを助言し、また運動を行っていない人にはまずは通勤などの日常場面で積極的に歩くことを勧めた。歩数計を渡したことは歩行習慣についての自己意識を高めることに役立つことがアンケートなどから伺える。調査時に行った体脂肪の測定は、肥満者には運動の動機づけに有用と思われた。4ヶ月後、介入群で運動指標に改善傾向がみられ、それは12ヶ月後もほぼ維持されていた。習慣として定着を図るには、運動の持続を支援する継続的な介入が必要であろう。

E. 結論

食生活及び運動習慣に関する職域介入研究を行った。4ヶ月後、介入群で運動量が増加する傾向を認めたが、12ヶ月後の評価において介入の効果は明らかでなかった。

表Ⅱ. 介入前後の生活習慣およびβカロテンの変化: 数値は平均値(分散)

		介入前	介入後 4ヵ月	介入後 12ヶ月	介入前後 の変化	群間 検定*
食事摂取量 (/1000 kcal・1日)						
野菜, g	介入群	98 (47)	—	98 (48)	0 (43)	0.35
	非介入群	97 (46)	—	102 (47)	5 (40)	
果物, g	介入群	31 (37)	—	34 (54)	3 (48)	0.69
	非介入群	29 (37)	—	30 (39)	1 (39)	
乳製品, g	介入群	54 (60)	—	57 (60)	3 (57)	0.38
	非介入群	50 (53)	—	57 (59)	7 (46)†	
カルシウム, mg	介入群	219 (84)	—	224 (84)	5 (81)	0.58
	非介入群	225 (84)	—	235 (88)	10 (73)	
血清濃度						
βカロテン, ng/ml	介入群	436 (341)	—	485 (395)	49 (358)	0.64
	非介入群	411 (333)	—	465 (449)	54 (243)	
余暇の運動						
実施時間, 分/週	介入群	87 (117)	111 (152)	113 (169)	29 (132)	0.56
	非介入群	123 (156)	117 (133)	143 (176)	26 (126)	
強度×時間, MET-時間/週	介入群	6.5 (9.6)	8.4 (11.2)†	8.0 (11.6)	1.6 (8.4)	0.32
	非介入群	9.7 (12.3)	9.2 (11.9)	10.8 (14.3)	1.1 (13.8)	

* Wilcoxon Rank-Sum Test

† Wilcoxon Signed-Rank Test: 0.05 < P < 0.1

Ⅲ. 痩せ及び喫煙と酸化的 DNA 損傷との関連

A. 研究目的

肥満度とがんリスクは J 字型ないし U 字型の関連を示すが、特に肺がん・口腔咽頭がん・食道がんなどの喫煙関連がんは痩せに伴うリスクの高まりが顕著である。しかし両者の関連性は、潜在がんにより痩せが引き起こされることによる見かけ上のもものかもしれない。本研究の目的は、喫煙による酸化的 DNA 損傷が、肥満度によって修飾を受けるかどうかを明らかにすることである。

B. 研究方法

調査対象は前述の職域介入研究に参加した 179 名である。初回調査時の身体計測及び生活習慣調査のデータを用いた。酸化的 DNA 損傷の指標として尿中 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) を測定し、クレアチニンで補正した。肥満度がはずれ値と判断した 2 名を除いた 177 名について解析した。

C.D. 研究結果及び考察

8-OHdG 値は非喫煙者に比べ喫煙者で高く、また肥満度とは負の関連を示した。喫煙習慣で分けたと

ころ、喫煙者では痩せているほど尿中 8-OHdG が高いという明らかな傾向を認めたのに対し、非喫煙者でははっきりした関連はみられなかった。以上の結果は、性別、年齢、飲酒、運動を調整してもほぼ同じであった。喫煙関連がんのリスクは痩せによって高まるという観察研究の知見は生物学的に妥当であること、またその機序として酸化 DNA 損傷が関与していることが示唆された。

E. 結論

喫煙者における痩せは酸化 DNA 損傷の増大と関連していた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 溝上哲也. 肥満と大腸癌. アディポサイエンス 2005; 2: 2162-2167

- 2) Mizoue T, et al. Tobacco smoking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol 2006; 36:25-39.
- 3) Mizoue T, et al. Leanness, smoking, and enhanced oxidative DNA damage. Cancer Epidemiol Biomaker Prev 2006; 582-585.

2. 学会発表

- 1) 溝上哲也、他. 喫煙者における痩せは酸化 DNA 損傷の増大と関連する. がん予防研究会総会. 岐阜 2005 年 7 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 I-1. 魚と大腸がんとの関連についてのコホート研究

References	Study period	Sex	Study population				Magnitude of association*			
			Number of subjects	Ranged age	Event	Number of incident cases or deaths	Colon	Rectum	Colorectum	Colorectum
Khan et al. 2004	1984-2002	Men	1,524	40 + yr	Death	15	NA	NA	NA	↑
		Women	1,634	40 + yr	Death	14	NA	NA	NA	↑
Kojima et al. 2004	1988-1999	Men	45,181	40-79 yr	Death	254	—	—	—	NA
		Women	62,643	40-79 yr	Death	203	—	—	—	NA
Kobayashi et al. 2005	1990-1999	Men	42,525	40-69 yr	Incidence	454	—	—	—	NA
		Women	46,133	40-69 yr	Incidence	251	—	—	—	NA

NA, not available

* ↑ ↑ ↑ or ↓ ↓ ↓, strong; ↑ ↑ or ↓ ↓, moderate, ↑ or ↓, weak; —, no association

表 I-2. 魚と大腸がんとの関連についてのケースコントロール研究

References	Study period	Sex	Study subjects		Magnitude of association*			
			Ranged age	Number of cases	Number of controls	Colon	Rectum	Colorectum
Kondo 1975	1967-1973	Men and women	Not specified	205	408	—	↓	NA
Watanabe et al. 1984	1977-1983	Men and women	Not specified	203 (M:110, F:93)	203 (M:110, F:93)	↓	↑	NA
Tajima et al. 1985	1981-1983	Men	40-79 yr	52	111	↑	↑↑	NA
Kato et al. 1990	1986-1990	Men and women	Not specified	223	578	—	—	NA
Hoshiyama et al. 1993	1984-1990	Men and women	40-69 yr	181 (M:98, F:83)	653 (M:343, F:310)	—	↓	NA
Kotake et al. 1995	1992-1994	Men and women	Not specified	363 (M:214, F:149)	363 (M:214, F:149)	↓	↓	NA
Inoue et al. 1995	1988-1992	Men Women	Not specified Not specified	257 175	8,621 23,161	—	—	NA NA
Nishi et al. 1997	1987-1990	Men and women	Not specified	330 (M:171, F:159)	660 (M:342, F:318)	—	—	NA
Ping et al. 1998	1986-1994	Men and women	40-84 yr	100 (M:77, F:23)	265 (NA)	—	—	NA
Murata et al. 1999	1989-1997	Men	Not specified	267	395	—	—	NA
Yang et al. 2003	1998-1999	Men Women	40-79 yr 40-79 yr	976 639	14,601 32,285	↓	—	NA NA

NA, not available

* ↑↑ ↑ or ↓↓ ↓, strong; ↑ ↑ or ↓ ↓, moderate, ↑ or ↓, weak; —, no association

表 I -3. 肥満と大腸がんとの関連についてのコホート研究

References	Study period		Study population		Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments					
	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths											
Shimizu et al. 2003	1993-2000	29 051 (13 392 men, 15 659 women)	Residents in Takayama city	Incidence	Colon	104 men	BMI (kg/m ²)								
								<21.2	26	1.00		Age, body height, alcohol consumption,			
								21.3-22.4	35	1.57 (0.92-2.68)		smoking, years of education, and physical activity			
								23.6-	43	2.11 (1.26-3.53)	0.0005				
								<21.6	28	1.00					
								21.7-23.0	25	1.02 (0.55-1.91)					
			23.1-	36	1.22 (0.69-2.15)	0.48									
					Rectum	58 men	<21.2	24	1.00						
							21.3-22.4	18	0.80 (0.41-1.55)						
							23.6-	16	0.83 (0.42-1.64)	0.59					
					Rectum	41 women	<21.6	14	1.00						
							21.7-23.0	12	0.84 (0.36-1.99)						
							23.1-	15	0.83 (0.35-1.99)	0.68					
Tamakoshi et al. 2004	1988-1999	10 1946 (43 171 men, 58 775 women)	JACC Study (45 municipalities through Japan)	Death	Colon	127 men	BMI (kg/m ²)								
								<20	16	0.44 (0.21-0.93)		Age, smoking, alcohol drinking, exercise, meat intake, green leafy vegetable intake, and family history of colon cancer			
								20-<22	42	1.00 (reference)					
								22-<24	33	0.63 (0.35-1.11)					
								24-<26	22	0.65 (0.33-1.27)					
								26-<28	12	0.73 (0.28-1.90)					
								28-	2	0.64 (0.15-2.69)	0.97				
										Colon	122 women	<20	24	1.61 (0.73-3.56)	
												20-<22	23	1.00 (reference)	
												22-<24	23	1.28 (0.59-2.79)	
												24-<26	26	2.23 (1.06-4.68)	
												26-<28	12	2.27 (0.96-5.35)	
												28-	14	3.41 (1.44-8.06)	0.01

References	Study period	Study population		Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects followed						
Kuriyama et al. 2005	1984-1992	27,539 (12,485 men, 15,054 women)	3 municipalities of Miyagi Prefecture	Colorectum	BMI (kg/m ²)				
				155 men	18.5-24.9	114	1.00		Age, smoking, alcohol drinking, consumptions of meat, fish, fruits, green or yellow vegetables,
					25.0-27.4	25	1.04 (0.67-1.60)		bean-paste soup, type of health insurance, and additionally in women
					27.4-29.9	11	1.58 (0.85-2.94)		menopausal status, parity, age at menarche, and age at end of first pregnancy
					30.0-	5	1.78 (0.73-4.38)	0.10	
				115 women	18.5-24.9	73	1.00		
					25.0-27.4	22	1.11 (0.69-1.80)		
					27.4-29.9	11	1.28 (0.68-2.43)		
					30.0-	9	2.06 (1.03-4.13)	0.06	
				Colon					
				88 men	18.5-24.9	64	1.00		
					25.0-27.4	18	1.39 (0.82-2.37)		
					27.4-29.9	4	1.12 (0.40-3.08)		
					30.0-	2	1.30 (0.32-5.37)	0.37	
				72 women	18.5-24.9	46	1.00		
	25.0-27.4	12	0.96 (0.51-1.83)						
	27.4-29.9	8	1.60 (0.75-3.43)						
	30.0-	6	2.25 (0.95-5.33)	0.06					
			Proximal colon						
			34 men						
			18.5-24.9	24	1.00				
			25.0-27.4	7	1.55 (0.65-3.67)				
			27.4-29.9	2	1.54 (0.36-6.65)				
			30.0-	1	1.71 (0.23-12.92)	0.29			
			28 women						
			18.5-24.9	16	1.00				
			25.0-27.4	5	1.20 (0.43-3.30)				
			27.4-29.9	6	3.60 (1.36-9.54)				
			30.0-	1	1.03 (0.13-8.01)	0.11			
			Distal colon						
			42 men						
			18.5-24.9	31	1.00				
			25.0-27.4	8	1.29 (0.59-2.84)				
			27.4-29.9	2	1.18 (0.28-4.98)				
			30.0-	1	1.41 (0.19-10.52)	0.54			

References	Study period		Study population		Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments	
	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths							
Ortani et al. 2005	1990-2001	102,949 (49,158 men, 53,791 women)	JPHC study (cohort I : 5 prefectures, cohort II : 6 prefectures), residential registry	Incidence	Colorectum	35 women	18.5-24.9	24	1.00		
							25.0-27.4	6	0.88 (0.36-2.17)		
							27.4-29.9	1	0.36 (0.05-2.64)		
							30.0-	4	2.86 (0.98-8.37)	0.48	
					Rectum		18.5-24.9	50	1.00		
							25.0-27.4	7	0.67 (0.30-1.49)		
							27.4-29.9	7	2.38 (1.07-5.30)		
							30.0-	3	2.41 (0.74-7.85)	0.09	
					42 women		18.5-24.9	27	1.00		
							25.0-27.4	10	1.34 (0.65-2.80)		
							27.4-29.9	3	0.88 (0.27-2.90)		
							30.0-	2	1.21 (0.29-5.14)	0.77	
		Colorectum	626 men	BMI (kg/m ²)							
				<25	438		1.0 (reference)		Age, family history of colorectal cancer, body mass index, alcohol consumption, physical exercise, and area		
				25-26.9	113		1.2 (0.98-1.5)				
				27-29.9	58		1.4 (1.04-1.8)				
				30-	17		1.5 (0.9-2.5)	0.004			
				<25	245		1.0 (reference)				
				25-26.9	72		1.3 (0.97-1.7)				
				27-29.9	33		0.9 (0.6-1.4)				
				30-	10		0.8 (0.4-1.5)	0.94			
				Colon							
				424 men	291		1.0 (reference)				
				<25	80		1.3 (1.02-1.7)				
				25-26.9	41		1.5 (1.08-2.1)				
				27-29.9	12		1.4 (0.7-2.8)	0.003			
				30-							

References	Study period		Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
	Study population	Study population						
	Number of subjects for analysis	Source of subjects followed	Event followed	Number of incident cases or deaths				
		229 women						
				<25	155	1.0 (reference)		
				25-26.9	48	1.3 (0.9-1.8)		
				27-29.9	21	0.9 (0.6-1.4)		
				30-	5	0.5 (0.2-1.4)	0.73	
		Proximal colon						
		165 men						
				<25	110	1.0 (reference)		
				25-26.9	34	1.7 (1.1-2.5)		
				27-29.9	17	1.8 (1.1-3.0)		
				30-	4	1.8 (0.7-5.0)	0.003	
		112 women						
				<25	79	1.0 (reference)		
				25-26.9	21	1.1 (0.7-1.8)		
				27-29.9	10	0.8 (0.4-1.6)		
				30-	2	0.5 (0.1-2.1)	0.47	
		Distan colon						
		244 men						
				<25	169	1.0 (reference)		
				25-26.9	44	1.2 (0.8-1.6)		
				27-29.9	23	1.4 (0.9-2.1)		
				30-	8	1.3 (0.5-3.2)	0.13	
		108 women						
				<25	70	1.0 (reference)		
				25-26.9	26	1.6 (0.98-2.5)		
				27-29.9	9	0.9 (0.4-1.8)		
				30-	3	0.6 (0.1-2.5)	0.87	
		Rectum						
		202 men						
				<25	147	1.0 (reference)		
				25-26.9	33	1.0 (0.7-1.5)		
				27-29.9	17	1.2 (0.7-1.9)		
				30-	5	1.6 (0.6-3.9)	0.40	
		131 women						
				<25	90	1.0 (reference)		
				25-26.9	24	1.2 (0.8-2.0)		
				27-29.9	12	1.0 (0.5-1.8)		
				30-	5	1.3 (0.5-3.1)	0.56	

表 I -4. 肥満と大腸がんとの関連についてのコホート研究 (サマリテーブル)

References	Study period	Sex	Number of subjects	Study population			Magnitude of association*			
				Age	Event	Number of incident cases or deaths	Colon	Rectum	Colorectum	
Shimizu et al. 2003	1993-2000	Men	13,392	35+ yr	Incidence	162	↑ ↑ ↑	—	—	NA
		Women	15,659	35+ yr	Incidence	130	—	—	—	NA
Tamakoshi et al 2004	1988-1999	Men	43,171	40-79 yr	Death	127	—	—	NA	NA
		Women	58,775	40-79 yr	Death	122	↑ ↑ ↑	—	—	NA
Kuriyama et al. 2005	1984-1992	Men	12,485	40+ yr	Incidence	155	—	↑ ↑	—	↑
		Women	15,054	40+ yr	Incidence	115	↑ ↑	—	—	↑ ↑ ↑
Otani et al. 2005	1990-2001	Men	49,158	40-69 yr	Incidence	626	—	—	↑	↑
		Women	53,791	40-69 yr	Incidence	360	—	—	—	—

NA, not available

* ↑ ↑ ↑ or ↓ ↓ ↓, strong; ↑ ↑ or ↓ ↓, moderate, ↑ or ↓, weak; —, no association

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

生活習慣改善による肝がん予防法の開発と評価

分担研究者 田中 恵太郎 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 教授

研究要旨

わが国における肝がん野菜・果物・コーヒー・大豆食品の関連を検討した疫学的研究の文献検索を行い、一定の基準によりその関連性の強さを評価した。野菜については、一つのコホート研究が果物と肝がんの軽度の負の関連を報告していたが、その他二つの研究では関連がなかった。果物については、一つのコホート研究のみの報告があった(関連なし)。コーヒーについては、2005年に三つのコホート研究が中等度以上の負の関連を報告し、また二つの症例対照研究(未刊行)が同じく負の関連を報告し、結果に一貫性が見られた。大豆食品については、一つのコホート研究と一つの症例対照研究が負の関連を報告し、残り一つの症例対照研究では関連がなかった。これらの食品についてはエビデンスが不足しており、今後特に肝炎ウイルス感染を考慮した疫学的研究が望まれる。

また、肝がん飲酒およびアルコール/アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)の遺伝子多型との関連を症例対照研究により検討した。全体としては日本酒三合/日以上多量飲酒者のみでリスク上昇が観察された。しかし、ALDH2が不活性型(ALDH2*1/*2)の者では少量から中量量の飲酒でもリスク上昇が観察された。

I. わが国における肝がん野菜・果物・コーヒー・大豆食品に関する疫学的研究の総括

A. 研究目的

わが国における肝がん死亡は、肺がん・胃がんに次いで第3位の部位別がん死亡の原因となっている。わが国の肝がんの危険因子として最も重要なのは肝炎ウイルス感染であり、C型肝炎ウイルス(HCV)感染が約8割、B型肝炎ウイルス(HBV)が2割弱に関与している。これらの肝炎ウイルス感染者に対して、肝がん罹患に促進的あるいは防御的に作用する生活習慣要因を呈示する事ができれば、肝がん予防の観点から有益と考えられる。本研究では、日本人における野菜・果物・コーヒー・大豆食品と肝がんの関連に関する研究結果を総括して、わが国における肝がん

予防に資する事を目的とした。

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、文献検索を行った。検索の対象とした文献は、1) 肝がん野菜・果物・コーヒー・大豆食品に関する研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、3) コホート研究、症例対照研究などの分析疫学研究的手法を用いた研究とした。なお、同一の対象者を含む研究(コホート研究では追跡期間の延長による再解析、症例対照研究では対象者数を増やしての再解析など)が複数の論文として報告されている場合は、最新の研究結果に関する文献のみに限定した。また、男女別の解析結果が呈示してある場合は、それぞれを一つの研究結果としてカウントした。

各研究において最も暴露が高い水準の相対危険 (relative risk, RR) とその統計学的有意性の有無 (statistically significant, sig. または non-significant, n.s.) から、"Strength of association" を以下の様に "Strong", "Moderate", "Weak", "No association" の 4 カテゴリーに分類した。

・Strong (↓↓↓ または ↑↑↑ で表示)

RR < 0.5 (sig.) または RR > 2.0 (sig.)

・Moderate (↓↓ または ↑↑ で表示)

1) RR < 0.5 (n.s.) または RR > 2.0 (n.s.)

2) 0.5 ≤ RR < 0.67 (sig.) または 1.5 < RR ≤ 2 (sig.)

・Weak (↓ または ↑ で表示)

1) 0.5 ≤ RR < 0.67 (n.s.) または 1.5 < RR ≤ 2 (n.s.)

2) 0.67 ≤ RR ≤ 1.5 (sig.)

・No association (— で表示)

0.67 ≤ RR ≤ 1.5 (n.s.)

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 野菜および果物と肝がんに関する疫学的研究 (付表 S-19-S-21)

野菜と肝がんに関するコホート研究は 2 つが検索されたが (付表 S-19)、1 つの研究では no association であり、もう 1 つの研究では負の weak association (↓) が見られていた。どちらの研究も肝炎ウイルス感染は考慮されていなかった。野菜と肝がんについての症例対照研究は 1 つのみであったが (付表 S-20)、有意な関連は観察されていなかった。

果物と肝がんについてはコホート研究が 1 つのみであったが (付表 S-21)、no association であった。

2. コーヒーと肝がんに関する疫学的研究 (表 1, 2, 5, 6)

3 つのコホート研究が検索された (表 1, 5)。男女別に Strength of association を見ると、↓↓↓ が 3 つ、↓↓ が 1 つ、↓ が 1 つであった。ただし、どのコホート研究も肝炎ウイルス感染が考慮されていなかった。症例対照研究は、未刊行のものが 2 つあり (表 2, 6)、ど

ちらも肝炎ウイルス感染を考慮していた。1 つでは↓↓↓、もう 1 つの研究では対照群により結果が異なっていたが (住民対照群↓↓↓、病院対照群↑↑、慢性肝疾患群↓)、負の関連を支持するものと考えられた。全体として、コーヒー飲用と肝がんの負の関連には一貫性が見られた。

3. 大豆食品と肝がんに関するコホート研究 (表 3, 4, 7, 8)

味噌汁摂取に関するコホート研究が 1 つ検索され、moderate association (↓↓) が観察されていた (表 3, 7)。この他、豆腐摂取に関する症例対照研究が 2 つ (どちらも no association)、味噌汁摂取に関する症例対照研究が 1 つ (weak association, ↓) 検索された (表 4, 8)。

D. 考察

近年、肝発がんにおける酸化ストレスの関与が注目されており、カロテノイドやビタミン C などの抗酸化物質を含有する野菜や果物の摂取が肝がんリスクを下げる可能性が考えられる。残念ながら、世界的に見てもこの関連に関する疫学的研究は少なく、わが国の研究では 1 つのコホート研究が野菜摂取と肝がん罹患との弱い負の関連を示したのみである。肝がん患者や慢性肝疾患患者では最近の食習慣が病気に対する配慮から変化している可能性があり、症例対照研究での検討には困難が伴う。コホート研究や特定の栄養素 (カロテノイドなど)・食品を用いた介入研究が望まれる。

コーヒーと肝がんの関連については、2005 年に大規模なコホート研究の結果が三つ報告され、いずれの研究でもコーヒー飲用者に肝がんリスクが低下している事が観察されていた。ただし、肝炎ウイルス感染が考慮されておらず、その意味で解釈の制約 (交絡の可能性など) がある。また、未刊行ではあるが、肝炎ウイルス感染を考慮した症例対照研究が 2 つ学会で報告され、どちらの研究でもコーヒー飲用者における肝がんリスク低下が観察されていた。コーヒー飲用は肝機能検査値の低下と関連する事が一貫して報告されており、肝がんリスク低下との関連についても

蓋然性がある。コーヒーにはクロロゲン酸などの抗酸化物質が多量に含まれており、酸化ストレスを減少させる事により、肝がん罹患率を低下させる可能性が考えられる。

大豆食品中のイソフラボンがホルモン関連がん(前立腺がん、子宮体がん、乳がん)のリスクを低下せるとする報告がある。肝がんは男性に多い癌であり、またホルモン剤の使用・生殖歴(妊娠歴、閉経年齢など)・血中ホルモン濃度が肝がんリスクと関連するとする報告がある。この意味で大豆食品と肝がんの関連には興味を持たれるが、この関連についての研究は少ない。今回の検討では、みそ汁の摂取が肝がんリスクを低下せるとする報告が2つ検索された。この関連がイソフラボンの効果によるものかどうかは明らかでないが、今後の検討が必要である。

E. 結論

わが国の分析疫学的研究の結果を総括すると、食事と肝がんリスクの関連に関する研究は特に少なく、また関連を検出した研究でも肝炎ウイルス感染が考慮されていない場合が多い。このため十分な評価を行えないのが現状であり、今後特に肝炎ウイルス感染を考慮した疫学研究(特にコホート研究・介入研究)が望まれる。2005年に報告が集中したコーヒー飲用と肝がんの負の関連には一貫性があり、*biological mechanism* も含めた今後の検討が注目される。

II. 飲酒およびアルコール脱水素酵素(*ADH2*)・アルデヒド脱水素酵素(*ALDH2*)遺伝子多型と肝がん罹患リスクに関する症例対照研究

(詳細については巻末添付文献参照: Sakamoto, T., et al. Influence of alcohol consumption and gene polymorphisms of *ADH2* and *ALDH2* on hepatocellular carcinoma in a Japanese population. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 1501-7)

A. 研究目的

わが国における肝がんの大部分に肝炎ウイルス感

染が関与しているが、飲酒も危険因子である事が知られている。飲酒が肝がんに関与するメカニズムとしてエタノールの中間代謝産物であるアセトアルデヒドの関与が疑われており、体内におけるアセトアルデヒドの生成に大きく関わる *ALDH2*・*ADH2* 遺伝子多型と肝がんの関連が検討されてきた。しかし、現在までに一貫した結果が得られていない。本研究では、飲酒および *ALDH2*・*ADH2* 遺伝子多型が肝がんリスクに及ぼす影響を症例対照研究の手法により検討した。

B. 研究方法

対象者は全て、調査時点で年齢が40~79歳の佐賀県居住者に限定した。症例群は、2001年1月~2004年3月に確定診断を受けた初発の肝細胞がん患者209名であり、佐賀医科大学代謝内分泌科と佐賀県立病院好生館内科の入院・外来患者から選定した(協力率92%)。対照群は、1)病院対照群(一般外来受診者)275名、2)慢性肝疾患群(肝がんの合併のない者)381名の二群からなる。病院対照群は、2001年5月~2003年4月に佐賀医科大学総合外来を受診した者(新患)であり、肝がん患者は除外し、年齢分布が症例群にできる限り近づく様に選定した(協力率73%)。慢性肝疾患群は、2001年9月~2004年3月に症例群と同じ診療科を受診した慢性肝炎患者298名と肝硬変患者83名であり、肝がんを合併している者および特殊型(胆汁性・自己免疫性・寄生虫性・うっ血性・代謝性など)の者は除外した(協力率96%)。調査員(看護師)が自記式調査票と面接により飲酒・喫煙などの生活習慣に関する調査を行い、また採血してHBs抗原(CLIA法)と第二世代抗HCV抗体(EIA法)を測定した。*ALDH2*・*ADH2*の遺伝子多型(*ALDH2*: Glu487Lys, *ADH2*: Arg47His)はpolymerase chain reaction with confronting two-pair primers(PCR-CTPP)法で決定した。データ解析はunconditional logistic regression modelを用いて、性、年齢(40-49, 50-59, 60-69, 70-79)、喫煙歴(非喫煙、既往喫煙、現在喫煙)、HBs抗原、抗HCV抗体を補正して、オッズ比(OR)

と95%信頼区間(CI)を推定した。

(倫理面での配慮)

研究計画は、佐賀医科大学および佐賀県立病院好生館の倫理審査委員会の承認を受けた。また、調査員が説明文書を用いて研究参加に関する諸条件に関する説明を行い、対象者からあらかじめ書面による研究参加の同意を得た上で、調査を実施した。

C. 研究結果

中央年齢は症例群69歳、病院対照群61歳、慢性肝疾患群61歳であった。現在飲酒者の割合は、男性では症例群53.2%、病院対照群50.6%、慢性肝疾患群45.9%、女性では症例群8.8%、病院対照群11.6%、慢性肝疾患群9.7%であった。

全体としては、日本酒換算一日三合以上の者で肝がんリスクの上昇が見られた(病院対照群との比較: OR = 13.5, 95% CI 3.3-54.3; 慢性肝疾患群との比較: OR = 7.0, 95% CI 2.5-19.2)が、三合未満の少量・中等量飲酒者でのリスク上昇は観察されなかった。一方、ALDH2 および ADH2 遺伝子型の分布に症例群と病院対照群あるいは慢性肝疾患群の間で差は見られなかった。

ALDH2 遺伝子多型と飲酒の交互作用について検討を行った結果、三合未満の少量・中等量飲酒と ALDH2*1/*2 型(不活性型)の間に交互作用が観察された(病院対照群 P = 0.03, 慢性肝疾患群 P = 0.13)。すなわち、ALDH2*1/*2 型(不活性型)の者では少量・中等量飲酒でも肝がんリスクが上昇していたのに対して(病院対照群: OR = 4.5, 95% CI 1.2-16.5; 慢性肝疾患群: OR = 2.0, 95% CI 0.9-4.3)、ALDH2*1/*1 型(活性型)の者では少量・中等量飲酒によるリスク上昇は見られなかった(病院対照群: OR = 0.8, 95% CI 0.3-2.2; 慢性肝疾患群 OR = 1.0, 95% CI 0.5-1.8)。しかし、三合以上の多量飲酒については、この様な交互作用は観察されなかった。

三合未満の少量・中等量飲酒者において ALDH2 と ADH2 遺伝子型の影響について検討した結果、ALDH2*1/*2(不活性型)かつ ADH2*2/*2(活性型)の者の肝がんリスクは、ALDH2*1/*1(活性型)かつ

ADH2*1/*1・ADH2*1/*2(不活性型)の者に比べて約3倍上昇していた(病院対照群: OR = 3.3, 95% CI 0.5-23.5; 慢性肝疾患群 OR = 2.8, 95% CI 0.9-8.3)。

D. 考察

本研究では、全体として、一日三合以上の多量飲酒は肝がんリスクを上昇させるが、三合未満の少量・中等量の飲酒はリスクを上昇させない傾向が観察された。この結果は、過去の一部の報告と一致している。しかし、ALDH2 が不活性型(ALDH2*1/*2)の者では、少量・中等量飲酒でも肝がんリスクが上昇する事が示唆された。また、少量・中等量飲酒者の中でも、理論的にアルデヒドが生成されやすいと考えられる ALDH2*1/*2(不活性型)かつ ADH2*2/*2(活性型)の者で最もリスクが高かった。この事は、少量・中等量飲酒による肝がんリスク上昇にアセトアルデヒド生成が関与している可能性を示唆している。

過去の研究では、ALDH2・ADH2 遺伝子多型と肝がんの関連について明らかな関連を認めていない研究も多いが、この理由の一つとして、他の研究では飲酒量を考慮してこれらの遺伝子多型との関連を検討していない事が考えられる。特に、ALDH2 遺伝子多型は飲酒習慣と強く関連し、ALDH2*1/*2 型(不活性型)の人には非飲酒者が多く含まれるため、この遺伝子型のリスクは見かけ上低くなる事が推測される。この研究では、飲酒量を少量・中等量という一定レベルの人に限定した結果、ALDH2*1/*1 型(活性型)と比較した場合の ALDH2*1/*2 型(不活性型)のリスク上昇が明らかとなった。

一方、多量飲酒と ALDH2・ADH2 遺伝子多型との間に交互作用が関連されなかった点については、多量飲酒の場合、アセトアルデヒド以外の他の重要な機序(MEOSの誘導による発がん物質の代謝活性化の促進、免疫抑制など)が優位になってくるのではないかと推測している。今後の検討が必要である。

E. 結論

全体としては、三合以上の多量飲酒が肝がんの罹患リスクを著名に上昇させるが、ALDH2*1/*2 型(不

活性型)の者では少量・中等量の飲酒でもリスクが上昇し、この機序としてアセトアルデヒドの生成が関与している事が示唆された。多量飲酒については、アセトアルドヒド生成以外の機序が優位に関与している可能性があり、この点については今後の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sakamoto T, Tanaka K, et al. Influence of alcohol consumption and gene polymorphisms of *ADH2* and *ALDH2* on hepatocellular carcinoma in a Japanese population. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 1501-7

2. 学会発表

1) Tanaka K, et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular

carcinoma: a case-control study in Japan. XVII IEA World Congress of Epidemiology, Bangkok, Thailand, August 23, 2005.

2) Sakamoto T, Tanaka K, et al. A case-control study on the interaction between alcohol intake and polymorphisms of alcohol and acetaldehyde dehydrogenase on hepatocellular carcinoma in a Japanese. XVII IEA World Congress of Epidemiology, Bangkok, Thailand, August 23, 2005.

3) Hara M, Tanaka K, et al. Dietary habits and risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. XVII IEA World Congress of Epidemiology, Bangkok, Thailand, August 24, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし