

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

生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究

(H18-3 次がん-一般-001)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

津金 昌一郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

分担研究者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科  
溝上 哲也 国立国際医療センター研究所  
若井 建志 名古屋大学大学院医学系研究科  
永田 知里 岐阜大学大学院医学研究科  
田中 恵太郎 佐賀大学医学部  
松尾 恵太郎 愛知県がんセンター研究所  
倉橋 典絵 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

平成20(2008)年4月

## 目次

### I. 総括研究報告

生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究 津金 昌一郎	—————	1
-----------------------------------	-------	---

### II. 分担研究報告

1. 生活習慣改善による全がん予防法の開発に関する研究 津金 昌一郎	—————	1 9
2. 生活習慣改善による胃がん予防法の開発に関する研究 辻 一郎	—————	3 7
3. 生活習慣改善による大腸がん予防法の開発に関する研究 溝上 哲也	—————	4 7
4. 生活習慣改善による肺がん予防法の開発に関する研究 若井 建志	—————	6 1
5. 生活習慣改善による乳がん予防法の開発に関する研究 永田 知里	—————	7 3
6. 生活習慣改善による肝がん予防法の開発に関する研究 田中 恵太郎	—————	8 1
7. 生活習慣改善による食道がん、膵臓がんの予防法の開発 に関する研究 松尾 恵太郎	—————	9 1
8. 生活習慣改善による前立腺がん予防法の開発に関する研究 倉橋 典絵	—————	1 1 5
9. 付表 運動、感染症、野菜・果物以外の食品と全がん、および、主要部位がん（胃、大腸、肺、 乳、肝）との関連に関するサマリーテーブル（表 S-1～S-17） 喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物、その他の食品と食道がん、膵がん、前立腺がんとの関連 に関するサマリーテーブル（表 S-18～S-35）	—————	1 3 3

10. 引用文献リスト	—————	163
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	185
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	—————	187

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)  
総括研究報告書

生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究

主任研究者 津金昌一郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 予防研究部 部長

研究要旨

運動、感染症、野菜・果物以外で関連が示唆されている食品と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連の強さについて、共通基準を用いた総括評価をおこなった。その結果、ヘリコバクターピロリ菌と胃がんは **convincing** な正の関連、肺結核と肺がんは **possible** な正の関連、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)と肝がんはともに **convincing** な正の関連があると判定された。食品については、コーヒーと結腸がんで **possible** な負の関連と判定されたが、その他の食品と各部位がんについては判定するには証拠が不十分であった。

主要部位がんに加えて、食道がん、膵がん、前立腺がんについて、喫煙、飲酒、Body Mass Index (BMI)、野菜・果物、大豆との関連についての疫学研究のレビュー、および、関連の強さについて共通基準を用いた総括評価をおこなった。その結果、喫煙、飲酒と食道がんはともに **convincing** な正の関連、喫煙と膵がんは **probable** な正の関連と判定されたが、飲酒と膵がんは判定するには証拠が不十分であった。大豆と前立腺がんにおいて **possible** な負の関連と判定されたが、喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物と前立腺がんについては判定するには証拠が不十分であった。

共通カテゴリーを用い、飲酒と大腸がんとの関連に関するプール解析を行った。その結果、飲酒量の増加に伴いハザード比は直線的に増加し、欧米人での知見と比較したところ日本人においてより強い関連を認めた。また、野菜・果物と胃がん、及び、肺がんとの関連に関するプール解析を行ったところ、男性で野菜摂取により遠位部胃がんでリスク低下が見られ、また、全野菜+果物および果物(ともにジュース除く)の摂取量と男性肺がん死亡リスクに負の関連を認めた。一方、女性では緑黄色野菜多量摂取者でリスク上昇の傾向がみられた。さらに塩分と胃がんとの関連に関するプール解析を行ったところ関連はみられなかった。理由として各コホートの塩分摂取量の分布の違いが考えられた。

昨年度作成した「現状において日本人に推奨できるがん予防法」について、World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR)による「Food, Nutrition, Physical activity, and the prevention of cancer」報告書、及び、本研究班で行った評価を踏まえ、内容についての見直しを行い修正の必要がないことを確認した。

地域集団、職域集団などにおいて、がん予防をめざした介入研究を開始・進捗させた。都市部住民における食物摂取頻度調査票の開発とその妥当性の評価を行っている。メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象に、大腸がんに予防的な習慣の確立を目指した介入研究を開始した。幼児とその保護者を対象に、生活習慣、食事記録、苦味に対する味覚の認知テストを含んだ調査が進行中である。また、がん予防のための食事・運動習慣改善の介入研究では、緑黄色野菜摂取の増加、それに伴い血清中βカロテン濃度の上昇、及び運動量の増加が認められた。

葉酸代謝に関する遺伝子多型と大腸腺腫リスクについての検討を行った。その結果、飲酒と葉酸代謝遺伝子多型の交互作用が認められた。大腸がんと NKG2D 遺伝子、および、喫煙、飲酒、葉酸摂取、家族歴、BMI、運動との交互作用に関する研究では、NK 活性が高いアレルでリスクの有意な低下が認められた。

分担研究者

辻 一郎・東北大学大学院医学系研究科 教授  
溝上哲也・国立国際医療センター研究所 部長  
若井建志・名古屋大学大学院医学系研究科 准教授  
永田知里・岐阜大学大学院医学研究科 教授  
田中恵太郎・佐賀大学医学部 教授  
松尾恵太郎・愛知県がんセンター研究所 研究員  
倉橋典絵・国立がんセンター がん予防・検診研究センター 研究員

研究協力者

井上真奈美・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長  
笹月 静・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長  
島津 太一・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 研究員

A. 研究目的

わが国では既に、がんを中心とした生活習慣病が疾病構造の中心であり、日常の生活習慣を改善することによる予防の重要性が強く認識されている。欧米では、これまでに、既存の専門誌論文から得られた科学的証拠にもとづくがん予防のための勧告が種々の機関から出されているが、このような勧告では、もとなつた科学的証拠の大部分を、日本人以外、特に欧米人を対象とした集団から得られた結果に依存しており、必ずしもすべての勧告が、現代の平均的な日本人に適用できるわけではない。一方、わが国では、いくつかの指針が示されている程度であり、これらについても、必ずしも日本人集団を対象とした研究から得られた証拠にもとづいているわけではない。したがって、日本人集団を対象とした研究から得られ

た科学的証拠の蓄積と、それらを根拠にした、日本人にとって効果的ながん予防方法の開発が急務である。本研究は、日本人ががんを予防するためにおこなうべき適切な生活習慣を、科学的証拠に基づいて提示するとともに、それを達成するための具体的な方法を開発することを目的とする。最終的には、ここで示されたがん予防法を用いた生活習慣改善により、わが国のがん罹患率の減少をめざす。

この目的を達成するために、今年度は、昨年度に収集した要因以外の、運動、感染、関連が多く示唆されている食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連に関する疫学研究のエビデンスを要約して、本研究班による共通基準によりその関連性の強さを客観的に評価・判定した。また、糖尿病と肝がんとの関連についても文献的なレビューを行った。さらに、今年度は、主要部位がんに加えて、食道がん、膵がん、前立腺がんについての評価も行った。喫煙、飲酒と食道がん・膵がん、また、喫煙、飲酒、Body Mass Index (BMI)、野菜・果物、大豆と前立腺がんとの関連についての疫学研究のレビュー、および、本研究班による共通基準によりその関連性の強さを客観的に評価・判定した。

また、わが国の4つの現行大規模コホート集団を用いて、共通のカテゴリーによる飲酒と大腸がんとの関連、また、野菜・果物と胃がん、および、肺がんとの関連、また、塩分と胃がんとの関連の大きさをプール解析により求め、量的な評価を行った。

昨年度、World Health Organization (WHO)/Food and Agriculture Organization (FAO)の報告書や本研究班における評価をもとに、がん予防の提示の試みとして報告した「現状において日本人に推奨できるがん予防法」について、World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR)から報告された「Food, Nutrition, Physical activity, and the prevention of cancer」、及び、研究班で行った評価を踏まえ、見直しを行った。

同時に、がん予防をめざした生活習慣改善の具

体的方法を開発評価するための研究として、職域集団、地域集団などにおける介入研究を進捗させた。

また、あわせて、生活習慣と遺伝的要因との交互作用を検討し、将来のがん予防につながる候補を探索する分子疫学研究も行った。

## B. 研究方法

I. 共通基準を用いた運動、感染症、野菜・果物以外の食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連の強さに関する総括評価

II. 共通基準を用いた喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物、その他の食品と食道がん、膵がん、前立腺がんとの関連の強さに関する総括評価

米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、1) 運動、感染症、関連が示唆されている野菜・果物以外のその他の食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)の罹患または死亡を結果として分析した疫学研究、2) 喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物、その他の食品と食道がん、膵がん、前立腺がんの罹患または死亡を結果として分析した疫学研究、3) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、の各条件を満たす文献を検索し、これを、要因ごとにエビデンステーブルに要約した。さらに、これらの文献を要約する共通基準として、統計学的有意性も考慮した関連の強さを、**Strong**:0.5 未満または 2.0 より大(統計学的に有意)；**Moderate**:1) 0.5 未満または 2.0 より大(統計学的有意性なし)、または、2) 1.5 より大きく 2 以下(統計学的に有意)、または、3) 0.5 以上 0.67 未満(統計学的に有意)；**Weak**:1) 1.5 より大きく 2 以下(統計学的有意性なし)、または、2) 0.5 以上 0.67 未満(統計学的有意性なし)、または、3) 0.67 以上 1.5 以下(統計学的に有意)；**No association**:0.67 以上 1.5 以下(統計学的有意性なし)の4つに分類した。これを用いて、各要因の基準カテゴリと比較した場合の最小・最大カ

テゴリでのリスクの強さを文献ごとに要約し、さらに、科学的根拠としての信頼性について、研究班のメンバーによる総合的な判断によって **convincing**、**probable**、**possible**、**insufficient** の 4 段階で評価し、最終判定した。

(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。

III. 飲酒と大腸がん、野菜・果物と胃がん、肺がん、塩分と胃がんとの関連に関するプール解析

1. 飲酒と大腸がんとの関連について厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHCI,II)、文部科学省研究班による大規模コホート研究(JACC)、高山スタディ、宮城コホートの5コホート集団で、プール解析を行った。飲酒量は日本酒 1 合に含まれるアルコール量 23g の倍数で区切った他、欧米でのプール解析で用いられた値でも区分した。各コホート集団で、非飲酒者を基準とした場合の各摂取群の相対危険度を求め、その相対危険度及び 95%信頼区間を用いてメタ・アナリシスを行い、飲酒と大腸がんとの関連の推定値を算出した。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、各コホート研究において倫理的手続きに則してすでに収集されたデータを解析するものであり、かつ各コホート研究の担当者によって集計されたデータを、メタアナリシス担当者が2次的に(研究参加者個々のデータにアクセスすることなく)解析することから倫理面での問題はない。

2. 野菜・果物と胃がん、および、肺がんとの関連について厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHCI,II)、文部科学省研究班による大規模コホート研究(JACC)、宮城コホートの4コホート集団で、プール解析を行った。野菜・果物摂取量およびエネルギー摂取量の評価は、各コホート研究の食物摂取頻度調査票により、1日あたりの野菜・果物摂取量(g)およびエネルギー摂取量(kcal)を推定した。野菜・果物摂取量は、1) 全野菜+果物、2) 全野菜

+果物(ジュース除く)、3) 全野菜、4) 全野菜(ジュース除く)、5) 緑黄色野菜、6) 果物、7) 果物(ジュース除く)、の各食品群にわけ、各食品摂取量を、それぞれ残渣法でエネルギー調整し5分位にわけ、最小カテゴリーを基準とした場合の各群の相対危険度を求めた。各コホート集団から算出された相対危険度及び95%信頼区間を用いてメタ・アナリシスを行い、野菜・果物と胃がん、および、肺がんとの関連の大きさの推定値を算出した。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、各コホート研究において倫理的手続きに則してすでに収集されたデータを解析するものであり、かつ各コホート研究の担当者によって集計されたデータを、メタアナリシス担当者が二次的に(研究参加者個々のデータにアクセスすることなく)解析することから倫理面での問題はない。

3. 塩分と胃がんの関連について、厚生労働省研究班による多目的コホート(JPHCコホートI、II)、文部科学省研究班による大規模コホート(JACC)、宮城県コホート(Miyagi)の4コホート集団についてプール解析をおこなった。

塩分・塩蔵食品に関連した項目として、4つのコホートでカテゴリーをそろえることができたナトリウム摂取量、漬物摂取量、みそ汁摂取頻度について胃がん罹患リスクとの検討をおこなった。ナトリウム・漬物摂取量はそれぞれ残渣法でエネルギー調整し5分位にわけた。みそ汁摂取頻度は、1杯未満/日、1杯/日、2杯/日、3杯以上/日の4カテゴリーに分類した。Cox 比例ハザードモデルにより、各コホート集団の、各曝露カテゴリーの最低5分位または最低摂取頻度を基準とした胃がん罹患のハザード比を算出した。コホートごとに算出されたハザード比及び95%信頼区間を用いてメタアナリシスを行い、各カテゴリーの統合ハザード比を推定した。

(倫理面での配慮)

この研究は、各コホート研究において倫理審査を経て収集されたデータを各コホート研究の担当者が集計し、プール解析の担当者が二次的に(研究参加者個々のデータにアクセスすることなく)解析すること

から倫理面での問題はない。

#### IV. がん予防法の提示の試み

昨年度、WHO/FAOの「食物、栄養と慢性疾患の予防」と題する報告書を参考にして、日本人を対象とした個々の研究や複数の研究を統合して本研究班で行った評価を踏まえて、研究班における合議の上になんがん予防法提示の試みとして、「現状において日本人に推奨できるがん予防法」を作成した。2007年にWCRF/AICRより報告された「Food, Nutrition, Physical activity, and the Prevention of Cancer」を踏まえて、内容の修正・追加が必要かを研究班で検討した。

#### V. 生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究

1. 国立がんセンターがん予防・検診研究センター検診受診者を対象に、都市部住民のがん予防法開発のために、食物摂取頻度調査票の開発とその妥当性の評価を、食事記録(週末を含む連続した4日間の秤量法食事記録、デジタルカメラを用いた食事撮影)および生体指標(血液、毛髪、24時間蓄尿)を用いて行っている。

(倫理面での配慮)

本研究計画は、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を受け、各参加者からインフォームド・コンセントを受けて実施している。

2. メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象に、大腸がんに予防的な習慣の確立を目指した行動変容プログラムを作成し、その効果を評価する介入研究を実施する。介入群には、歩数計や行動記録表を渡した上で行動科学的な支援を行う。研究参加1ヵ月後、及び3ヵ月後に追加の指導を行う。初回面談は減量効果が高いと考えられる運動や食行動を中心とした指導を、また追加の面談では適正飲酒、野菜・果物やカルシウム(乳製品)の摂取に関する指導を行う。対照群にはパンフレットに基づく一般的な保健指導を行う。

(倫理面での配慮)

本研究計画は国立国際医療センター倫理審査委員会で承認を得た。参加者から文書で同意を得た。

3. 某幼稚園に通う3-5歳児とその保護者(主に母親)を対象とし、保護者に子の生活習慣や健康状態、および保護者自身の食習慣、食事に関する様について回答を依頼した。幼児の各種栄養素摂取は保護者の記入による3日間食事記録で評価を行った。また普段新しい食品に対してどのような態度をとるかも food neophobia の尺度を用いて評価した。さらに、苦味の認知テストを 6-n-propylthiouracil (PROP) 0.56mmol の溶液を用いて行った。

(倫理面での配慮) 対象者からのインフォームド・コンセントが得られている。岐阜大学大学院医学系研究科倫理審査委員会の許可を得ている。

4. 食事習慣、運動習慣、肥満を改善するためのプログラムの開発を目的とした介入研究を行った。介入内容は、野菜摂取量 350g/日、200g/日、脂肪エネルギー比率 25%未満の食事指導と、週2回以上30分以上の軽度の運動ならびに 10,000 歩/日の運動指導とし、これらを3ヶ月間実施した。介入前に、半定量的食物摂取頻度調査を含む自記式生活状況調査、身体測定、採血を行った。また、介入中の運動量に関しては、加速度計測器を用いた。介入前後の、食物摂取量、運動量、ならび血中のβカロテン濃度を比較した。

(倫理面での配慮)

この研究は、食事・運動習慣を改善する介入研究である。研究計画は、疫学研究に関する倫理指針・臨床研究に関する倫理指針に基づき策定され、愛知県がんセンター倫理審査委員会にて「がん予防のための食事・運動習慣の改善をめざした介入研究」として承認を受け、実施においては研究対象者よりインフォームドコンセントを行った上で安全に実施された。

VI. 生活習慣と遺伝的要因との交互作用を検討する分子疫学研究

1. 大腸腺腫の有無と食物・栄養素摂取、感受性遺伝子多型、内臓脂肪、血漿のバイオマーカーおよびそれらの組み合わせの関連を検討し、大腸腺腫の発生要因を探索する。今年度は、飲酒と大腸腺腫との関連、および、飲酒と葉酸代謝(MTRR, MTR, MTHFR)に関わる遺伝子多型と大腸腺腫との関連について調べた。

(倫理面での配慮)

本研究計画は、国立がんセンター遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を受けている。

2. 愛知県がんセンター中央病院における初診患者を対象に、半定量的食物摂取頻度調査を含む自記式生活習慣を実施し、同時に遺伝子多型検出用の血液の提供を受ける。今年度は、NK活性と強く関連を示すという報告のある NKG2D 遺伝子上にある rs1049174 (C アリル:低NK活性、G アリル:高NK活性)と大腸がんとの関連を検討し、多型によるリスク低下の有無、ならびに、喫煙、飲酒、葉酸摂取、家族歴、BMI、運動との交互作用を検討した。

(倫理面での配慮)

研究は、症例対照研究デザインを用いており、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針・疫学研究に関する倫理指針に基づき研究計画が策定された。研究計画は愛知県がんセンターヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会により、「初診患者を対象としたがん遺伝子多型と環境要因の交互作用の研究」として審査承認を受け、研究対象者に対する詳細なインフォームドコンセントの上実施されている。

## C. 研究結果

I. 共通基準を用いた運動、感染症、野菜・果物以外の食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連の強さに関する総括評価

運動、感染症、野菜・果物以外の食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連



の強さについて、サマリーテーブルに示した(付表 S1~17)。これをもとにおこなった最終判定では(表 A)、感染症の中でも、ヘリコバクターピロリ菌と胃がんは **convincing** な正の関連、肺結核と肺がんは **possible** な正の関連、HBV、HCV と肝がんはともに **convincing** な正の関連があると判定された。食品については、コーヒーと結腸がん、大豆と乳がん **possible** な負の関連と判定されたが、その他の食品と各部位がんについては判定するには証拠が不十分であった。その他の要因(全がんと心理社会的要因、大腸がんと乳製品、乳がんと緑茶、肺がんと運

動)については、判定するには証拠が不十分であった。

また、糖尿病と肝がんとの関連について日本人を対象とした疫学研究のレビューを行った(表 II-1,2)。その結果、一般集団あるいは糖尿病患者を対象としたコホート研究・症例対照研究のほとんどが 2 倍以上の糖尿病による肝癌リスク上昇を示していたのに対して、慢性肝疾患患者を対象とした研究では 2 倍未満のリスク上昇の報告が多かった。

表 A. 運動、感染症および野菜・果物以外の食品とがんとの関連についてのまとめ  
—報告数(CH:コホート、CC:ケース・コントロール)及び判定—

要因							
部位	運動	感染症	心理社会的 的要因	乳製品	コーヒー	緑茶	大豆
全がん			CH3, CC0 Insufficient				
胃がん		ヘリコバク ター・ピロリ菌 CH5, CC14 Convincing					
大腸がん				CH2, CC8 Insufficient	CH4, CC8 Possible (結腸)		
肺がん	CH0, CC1 Insufficient	肺結核 CH7, CC0 Possible					
乳がん						CH2, CC1 Insufficient	CH4, CC3 Possible
肝がん		HBV CH16, CC17 Convincing HCV CH9, CC1 Convincing					

II. 共通基準を用いた喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物、その他の食品と食道がん、膵がん、前立腺がんとの関連の強さに関する総括評価

喫煙、飲酒と食道がん、膵がん、前立腺がん、および、BMI、野菜・果物、大豆と前立腺がんとの関連の強さについて、サマリーテーブルに示した(付表 S18～35)。これをもとにおこなった最終判定では

(表 B)、喫煙、飲酒と食道がんはともに **convincing** な正の関連、喫煙と膵がんは **probable** な正の関連と判定された。また、大豆と前立腺がんにおいて **possible** な負の関連と判定された。その他の要因(膵がんと飲酒、前立腺がんにおける喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物)については、判定するには証拠が不十分であった。

表 B. 喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物、その他の食品と食道がん、膵がん、前立腺がんとの関連についてのまとめ  
—報告数(CH:コホート、CC:ケース・コントロール)及び判定—

部位	喫煙	飲酒	BMI	野菜・果物	大豆
食道がん	CH6, CC10 Convincing	CH5, CC9 Convincing			
膵がん	CH5, CC3 Probable	CH4, CC2 Insufficient			
前立腺がん	CH1, CC4 Insufficient	CH1, CC3 Insufficient	CH3, CC2 Insufficient	CH1, CC4 Insufficient	CH3, CC4 Possible

III. 飲酒と大腸がん、野菜・果物と胃がん、肺がん、塩分と胃がんとの関連に関するプール解析

1. 飲酒と大腸がんの関連については、飲酒量の増加に伴いハザード比は直線的に増加し、1日の飲酒量(エタノール換算)が 69 g 以上では非飲酒者に比べ大腸がんリスクは約 2 倍に達した。多量飲酒に伴うリスクの増大は結腸と直腸でほぼ同様であるが、1日飲酒量 23～45.9 g では結腸でのみ有意なリスクの上昇がみられた。女性でも1日 23 g 以上の摂取群で有意なリスク上昇を認めた。

欧米におけるプール解析と比較すると、いずれの飲酒レベルにおいても大腸がんリスクは日本人の方が明らかに高く、日本人は欧米人に比べ飲酒によって大腸がんリスクが高まりやすいことが示唆された。

2. 野菜・果物摂取と胃がん罹患との関連につい

てプール解析をおこなった結果、男性で、各食品群の摂取量が増えるにしたがって胃がん罹患リスクの点推定値は下がるものの、統計学的に有意な関連はみとめられなかった。女性でも同様の結果であった。

野菜・果物摂取と胃がん罹患との関連を部位別、組織型別に検討したところ、男性では遠位部の胃がんについて、緑黄色野菜、漬物を除く野菜、漬物を除く野菜果物で有意にリスクが低下する傾向がみられたが、女性では同様の傾向はみとめなかった。

野菜・果物摂取と肺がん死亡および罹患をプール解析したところ、男性において喫煙、エネルギー摂取量を調整しない場合には、野菜・果物摂取と肺がんリスクとの負の関連を明らかに認めたが、喫煙、エネルギー摂取量を調整すると関連はかなり弱くなった。ただし喫煙、エネルギー摂取量を調整した場合でも、死亡例については、全野菜+果物(ジュース

除く)および果物(ジュース除く)とリスクとの間に負の関連を認めた。これに対し罹患例では、これら食品群の関連は喫煙、エネルギー摂取量調整後は明らかではなかった。一方、女性では緑黄色野菜多量摂取者で統合ハザード比が高値の傾向がみられた。

3. 塩分と胃がんの関連について、プール解析をおこなったところ、塩分摂取量と胃がん、漬物摂取量と胃がんについて、男性、女性とも明らかな関連はみとめられなかった。各コホートでの個別の結果をみると、男性では、塩分摂取により JPHC コホート I、JACC のみで胃がんリスクの有意な上昇傾向を認めた。漬物摂取については、各コホートの結果でも胃がんリスクとの関連はみられなかった。女性では、塩分摂取量が多くなるにしたがい Miyagi、JACC において胃がんリスクの点推定値が上昇していた。漬物摂取では、Miyagi での胃がんリスクの点推定値上昇がみられた。

みそ汁摂取頻度と胃がん罹患との関連については、男性ではみそ汁摂取頻度が増すと胃がんリスクが上昇する傾向がみられたが、3 年以内の胃がん罹患を除外するとその傾向はみられなくなった。女性では、全体として関連はなかった。

#### IV. がん予防法の提示の試み

昨年度報告した「現状において日本人に推奨できるがん予防法」について、2007年に WCRF/AICR より報告された「Food, Nutrition, Physical activity, and the Prevention of Cancer」を踏まえて、修正の必要性について研究班で検討したが、修正・追加の必要はないことが、研究班の合議で確認された。研究班として「現状において日本人に推奨できるがん予防法」について、以下の 6 項目にまとめ、「科学的根拠に基づくがん予防」([http://ganjoho.ncc.go.jp/pub/prevention\\_screening/prevention/prevention04.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/pub/prevention_screening/prevention/prevention04.html))、国立がんセン

ターがん対策情報センター がん情報サービスにおける一般向け情報のひとつとして公開されている。1) たばこは吸わない。他人のたばこの煙を可能な限り避ける。2) 適度な飲酒。具体的には、1日あたりエタノール量に換算して約 23g以内。飲まない人、飲めない人は無理に飲まない。3) 食事は偏らずバランス良く。4) 定期的な運動の継続を。例えば、ほぼ毎日合計 60 分程度の歩行などの適度な運動、週に1回程度は汗をかくような運動。5) 成人期での体重を維持(太りすぎない、やせすぎない)。具体的には、中年期男性の BMI で 27 を超さない、21 を下まわらない。中年期女性では、25 を超さない、19 を下まわらない。6) 肝炎ウイルス感染の有無を知り、感染している場合はその治療の措置をとる。がんを引き起こすウイルスへの感染を予防する。

#### V. 生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究

1. 検診受診者を対象とした都市部住民における食物摂取頻度調査票の開発とその妥当性の評価に関しては、平成 20 年 3 月までに、11 回の調査を行い、合計 137 名から食事記録が得られ、栄養計算が終了している。12 回目の調査終了を待って、4 日間の食事記録調査からのエネルギー、栄養素の摂取状況と、食事頻度から得られた摂取状況と比較し、妥当性の検討を行う。また、血液から測定された生体指標との関連も検討する。また、再現性の検討として、初回検診の際の頻度法調査票からの摂取状況との比較も行う。あわせて、デジタルカメラで行う食事評価の疫学研究への応用可能性についても検討をすすめる。

2. メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象にした介入研究では、平成 19 年 10 月末にエントリーを開始し、20 年 2 月末までに 49 名が研究に参加

した。そのうち 25 名を介入群に、24 名を対照群に割り付けた。介入群のうち、研究開始直後にエントリーした数名は 3 月後の面談を終了した。

研究参加 6 ヶ月目に生活習慣調査とともに採血・採尿を行い、介入の効果を評価する。6 ヶ月目以降、対照群に対し介入指導を実施する。

3. 幼児とその保護者を対象とした食事や苦味の評価を考慮した栄養教育に関する研究では、450 名(回答率 80.5%)からのデータを収集し(3歳児 142 名、4歳児 131 名、5歳児 173 名)、その結果、ブロッコリー、ほうれん草、アスパラガス、ピーマン、カリフラワーでは 10-20% の幼児が大嫌い/少し嫌いと報告されていた。現在、食事記録を基に栄養計算を行っている。

4. 食事習慣、運動習慣、肥満を改善するためのプログラムの開発を目的とした介入研究では、介入により有意に緑黄色野菜摂取量が増加(介入群: 28.2%増、非介入群: 6.6%増)し、脂肪摂取量が減少(介入群: -15.7%、非介入群: -3.8%)することが示された。また、これに平行して、βカロテンの血中濃度は、有意に介入群で高くなった。加速度計測器による歩数並びに、運動量変化も統計学的に有意に介入群で上昇していた。

## VI. 生活習慣と遺伝的要因との交互作用を検討する分子疫学研究

1. 大腸腺腫と飲酒、および、葉酸遺伝子多型に関する研究では、非飲酒と比較して多量飲酒者(≧エタノール量 300g/週)の大腸腺腫リスクが 1.6 倍と有意な上昇がみとめられた。MTRR, MTR, MTHFR のいずれの遺伝子多型においても大腸腺腫との間に有意な関連はみられなかった。しかし、MTHFR677CC+CT の多型をもつ群では、非飲酒者と比較して飲酒者(≧エタノール量 150g/週)のオ

ッズ比は 1.5 と有意な上昇がみられ、飲酒と葉酸代謝に関わる遺伝子多型に交互作用( $p=0.10$ )がみられた。

2. 大腸がんと NKG2D 遺伝子、および、喫煙、飲酒、葉酸摂取、家族歴、BMI、運動との交互作用に関する研究では、NK 活性が高いアリルでリスクの有意な低下が認められた。性、年齢、飲酒状況、喫煙状況、家族歴、運動、BMI、葉酸摂取を調整したモデルにおいて、CC型に対するCG型、GG型における大腸がんリスクは、0.77 (0.60-0.99), 0.47 (0.31-0.72),  $p\text{-trend}<0.001$  と有意な低下を示した。飲酒、喫煙、家族歴、葉酸、BMI、運動の何れも有意な交互作用は認めなかったが、日常的な運動習慣がある者と無い者では、ある者の方が、本多型の影響が顕著であった( $p\text{-interaction}=0.118$ )。

## D. 考察

### I. 共通基準を用いた運動、感染症、野菜・果物以外の食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連の強さに関する総括評価

感染については、ヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がんとの関連に一致した正の関連を認めた。ヘリコバクター・ピロリ菌感染の評価法が研究によって異なり、IgG で感染を定義した研究の一部で、胃がんとの関連が見られなかったが、その理由として、胃粘膜の萎縮が進行した者ではヘリコバクター・ピロリ菌に感染していても IgG が低くなり陰性と判定された可能性が考えられた。

肝炎ウイルス感染と肝がんについては、健常者(あるいはそれに準ずる者)を対象集団とみなした場合、肝がんと慢性 HBV 感染および慢性 HCV 感染の強さについてはほとんどの研究が強いリスク上昇を示し

ていた。これに対して、慢性肝疾患患者を対象集団とみなした場合、慢性 HBV 感染あるいは慢性 HCV 感染がリスクとなるかどうかについては、必ずしも結果が一致していなかった。これは、健常者の場合は、大半の者が肝炎ウイルスに感染しておらず、肝炎ウイルス感染者と非感染者の対比を反映しているため、肝がんリスクは大きく上昇するものと思われる。一方、慢性肝疾患患者の大部分は肝炎ウイルスに感染しているため、慢性 HBV 感染と慢性 HCV 感染が相対的にどちらが肝がん罹患しやすいかを反映しており、その差があまり大きくないためと推測される。

肺結核と肺がんの関連については、いずれの研究でも moderate または strong な関連が認められ、相当の関連の一致性、量反応関係も認められた。しかし、生物学的なメカニズムが検討されていないこと、肺がん発生に合併して結核が再燃するという因果の逆転の可能性も考えられることから、研究班では日本における肺がんと肺結核の関連に関するエビデンスを possible (可能性あり) と判定した。その他の問題点として、結核患者コホートの一般人口との比較であるため喫煙習慣が考慮されている研究が少ないことも課題として挙げられる。わが国での結核患者の減少に伴い、結核患者コホートによる検討は難しくなってきたと考えられ、実際、本レビューで同定された研究はすべて 1980 年代までに実施されていた。今後はコホート研究や症例対照研究により、喫煙習慣を交絡因子として調整した上で、結核の既往歴と肝がんリスクとの関連を検討することがわが国でも必要と思われる。

コーヒーと大腸がんについては最近の大規模コホート研究のうち 2 つが女性において頻回摂取に伴う結腸がんリスクの低下を見出し、Possible と判定されたが、2007 年に刊行された World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) の報告書では、コーヒー

は「限定的—結論せず(Limited—no conclusion)」とされている。今後もエビデンスの蓄積が求められる。

心理社会的要因と全がん、また、運動と肺がんとの関連については、研究数も少なく、日本人には欠けているエビデンスも多くあることが浮き彫りとなった。

その他の食品摂取と各部位がんとの関連については、扱う要因が部位ごとに特有なものもあり、研究数にもばらつきが見られた。

糖尿病と肝がんの系統的レビューでは、大部分の研究で糖尿病と肝がんリスクの正の関連が観察されていた。ただし、従来から慢性肝疾患患者は二次性糖尿病を合併しやすい事が知られており、一般集団あるいは糖尿病患者集団を対象とした場合、糖尿病患者に慢性肝疾患患者が多く含まれ、その結果として見かけ上肝がんリスクが上昇している可能性がある。一方、慢性肝疾患患者を対象とした場合は、この問題をある程度回避できるものと推測されるが、近年の検討で慢性肝疾患患者でも同様に糖尿病や肥満が肝がんリスクを増大させたとする報告が増えている点は興味深い。今後のさらなる検討が必要である。

II. 共通基準を用いた喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物、その他の食品と食道がん、膵がん、前立腺がんとの関連の強さに関する総括評価

日本人集団において、喫煙は食道がんリスクを確実に上昇させることが、研究デザイン、男女の別なく明らかであった。防煙により、日本人の食道がんが予防されると結論できる。

飲酒も喫煙同様食道がんリスクを確実に上昇させる因子であった。女性における関連の減弱が認められた理由の一つとして、女性の飲酒量が男性と比して低いことが挙げられる。量反応性のリスク上昇から、

節酒が食道がんリスクの低下につながる可能性が示唆される。

また、喫煙は膵臓がんリスクをほぼ確実に上昇させることが示された。防煙により、日本人の膵臓がんが予防されると結論できる。

一方、飲酒と膵臓がんの関連は明確ではなかった。研究の数が少なく、結論を出すには不十分な状況であると言える。今後のさらなるエビデンスの蓄積が必要と言える。

前立腺がんについても、喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物のいずれにおいても、研究数が少なく、関連を判定するには不十分であった。

大豆については、WCRF/AICR 報告書によると、が **Limited-suggestive** にあげられている。日本人は、欧米人と比較して大豆摂取量が多く、その食習慣により、欧米と比べて日本人の前立腺がん罹患率が低いのではないかと考えられている。動物実験などでは、大豆に多く含まれるイソフラボンのエストロゲン作用により、前立腺がんリスク低下と関連することが示唆されているが、ヒトを対象とした疫学研究では結論が得られていない。今回レビューした日本人での研究では、大豆・イソフラボン摂取と前立腺がんの負の関連を示唆する研究がみられたが、研究数はいまだ少ないのが現状である。今後も、研究結果の蓄積が必要である。

### Ⅲ. 飲酒と大腸がん、野菜・果物と胃がん、肺がん、塩分と胃がんとの関連に関するプール解析

日本人において、飲酒が大腸がんのリスク上昇と関連していることが示されたが、欧米におけるプール解析と比較すると、いずれの飲酒レベルにおいても大腸がんリスクは日本人の方が明らかに高く、日本人は欧米人に比べ飲酒によって大腸がんリスクが高まりやすいことが示唆された。今回観察された関連が

飲酒によって引き起こされたものと仮定すると、日本人男性に発生した大腸がんのうち約4分の1に飲酒が寄与する。飲酒との強い関連が日本人の遺伝的体質によるものなのか、あるいは環境要因によるものかは明確でないが、飲酒を控えることは日本人男性において優先度が高い大腸がん予防策といえよう。

野菜または果物と胃がんリスクとの関連について検討した先行研究では、コホート研究よりも症例対照研究でリスク低下があきらかであった。症例対照研究では思い出しバイアスの影響を受ける可能性があるため、リスク低下を過大評価している可能性が考えられる。2007年の世界がん研究基金による報告書では、統合可能なコホート研究についてメタアナリシスをおこなっており、1日あたり50gの緑黄色野菜の摂取により19%のリスク低下がみられたが、他の野菜の分類では統計学的に有意な関連をみとめなかった。果物についてもコホート研究からは、有意でない胃がんリスクの低下が示唆されている。

詳細部位別の検討では、男性でのみ野菜摂取による遠位部胃がんリスクの低下が有意に認められた。男性の野菜摂取でのみ関連がみられた理由は不明であるが、遠位部の胃がんはヘリコバクター・ピロリ菌（ピロリ菌）感染と関連が強いことが知られているため、野菜がピロリ菌による発がんのメカニズムに何らかの影響をあたえている可能性も考えられた。

野菜・果物と肺がんとの関連について、男性では喫煙とエネルギー摂取量の調整により、野菜・果物摂取と関連した統合ハザード比の低下はかなり小さくなった。野菜・果物摂取と肺がんリスクに関する初期の研究では、喫煙やエネルギー摂取量の残余交絡のために、これら食品摂取によるリスク減少効果が過大評価された可能性が考えられる。

喫煙、エネルギー摂取量調整後も肺がんリスクとの間に負の関連を認めたのは、男性死亡例について

の全野菜+果物(ジュース除く)および果物(ジュース除く)であった。これらはいずれも果物を含んでおり、もし野菜・果物摂取に肺がんリスク低下効果があるとするならば、果物の方がその可能性が大きいと考えられる。このことは本研究班におけるわが国の研究のレビュー結果(エビデンスは野菜摂取が **insufficient**、果物摂取が **possible**)や国際的なレビューの結果(野菜摂取が **limited—suggestive**、果物摂取が **probable**(WCRF/AICR, 2007)と矛盾しない。「ジュース除く」の食品群で関連がみられたことには、野菜・果物摂取量を重量で評価するため、ジュースを含めた摂取量は生物学的な効果を反映しにくいかもしれない。男性罹患例では上記の関連は弱まったが、死亡をエンドポイントとした場合と罹患をエンドポイントとした場合とでは解析対象者や追跡期間が異なるため、単純に罹患の結果を重視して負の関連は弱いとすることはできないであろう。

女性において、緑黄色野菜の多量摂取者で統合ハザード比が高かったことは予期しない所見であった。しかし女性非喫煙者に多い、EGFR 受容体変異を伴う肺がんの危険因子は変異を伴わないものとは異なることが指摘されていることから、他のコホート研究、症例対照研究のデータにより、この所見を検証することが望まれる。

今回の検討では塩分摂取と胃がん罹患とのあいだに関連がみられなかった。その理由として考えられるのは、今回プール解析をおこなった4コホートにおける塩分摂取量の分布が異なることである。これらのなかでも JPHC コホート I、JACC は対象地域が日本全国にまたがっており、とくに塩分摂取量の多い東北地方を含んでいる。そのため、コホート内における塩分摂取量の差が大きくなり関連を捉えやすかった可能性が考えられた。一方、Miyagi は平均的な塩分摂取量は高いが、集団内での差があまりなかったのではないかと考えられた。個人レベルの塩分摂取

量の絶対値を考慮した解析方法による検討が今後必要と考えられた。

#### IV. がん予防法の提示の試み

昨年度、作成した「現状において日本人に推奨されるがん予防法」の見直しを行い、更新の必要はないことを確認したが、WCRF/AICR(2007)の報告で関連の可能性が指摘された要因で、まだ本研究班で検討していない要因について、日本人を対象とした疫学研究を系統的にレビューする必要がある。

#### V. 生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究

検診受診者を対象とした都市部住民における食物摂取頻度調査票の開発とその妥当性の評価の研究、および、メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象にした介入研究は、現在進行中である。

野菜・果物の摂取を高めることは成人、小児でも将来のがんや生活習慣病を防ぐために重要と考えられ、とくに小児では野菜・果物への嗜好がその摂取量を定める大きな要因とされている。PROPを用いたテストでは苦味を感じ得る者(**taster**)とそうでない者(**nontaster**)が、比較的明確に識別でき、またこの分布も人種により異なることが古くからの研究で明らかにされている。欧米では **nontaster** は約30%とされている。日本では14.3%との報告がある。この苦味に対する識別が野菜・果物摂取量と関連する可能性がある。最近の米国におけるBellらの研究では、PROP テストを行った3-4歳児にブラックオリーブ、きゅうり、にんじん、赤ピーマン、生ブロッコリーの5種類の野菜を自由に好きなだけ摂取させたところ **nontaster** がより多くの野菜を摂取し、また苦味のより強い野菜(オリーブ、きゅうり、ブロッコリー)を摂取した。本研究では食事記録より推定される野菜摂取

量、ビタミン摂取量に taster と nontaster に差異があるかを評価する。もし、差があるならば、幼児を対象に栄養指導を行う上で、味覚を考慮した指導法が有効かもしれない。

食事習慣、運動習慣、肥満を改善するためのプログラムの開発を目的とした介入研究では、比較的簡便な食事指導、運動指導により、短期的に食事習慣・運動習慣の改善が認められた。指導方針はシンプルなものであり、本介入の実施可能性は比較的高いと考えられる。長期的な維持が可能であるか否かの評価が必要であるが、今後のがん予防の個人における実践において一つの成果を示せたと考えられる。

## VI. 生活習慣と遺伝的要因との交互作用を検討する分子疫学研究

大腸腺腫と飲酒、および、葉酸遺伝子多型に関する研究では、飲酒と葉酸代謝遺伝子多型の交互作用が認められた。飲酒と大腸腺腫発生とを関連づけるメカニズムはまだ明らかになっていないが、エタノール及びその代謝産物であるアセトアルデヒドを介する直接的な経路だけでなく、葉酸代謝を介する間接的な経路が考えられている。これまでの知見で、飲酒により葉酸代謝が阻害されることが知られている。一方、葉酸代謝は、DNA の合成および DNA のメチル化という 2 つの重要な系に関与している。葉酸代謝における key enzyme である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) の遺伝子多型研究から、大腸腺腫発生には DNA のメチル化がより重要である可能性が示唆されている。今回の結果では、飲酒と葉酸代謝遺伝子多型の交互作用が認められた。アルコールと大腸腺腫との関連は、葉酸代謝を介する可能性が示唆される。

大腸がん NKG2D 遺伝子、および、喫煙、飲酒、葉酸摂取、家族歴、BMI、運動との交互作用に関する研究では、NK 活性が高い方が大腸がんリスクが低い、という知見を得た。また、統計学的有意ではないものの、運動との関連を得たことは、運動の大腸がんリスクに対するメカニズムを考える上で示唆的と考えられる。今後、他がんでの結果を踏まえた上で更なる検討が期待できると考える。

## E. 結論

運動、感染症、野菜・果物以外で関連が示唆されている食品と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連の強さについて、共通基準を用いた総括評価をおこなった。その結果、ヘリコバクターピロリ菌と胃がんは convincing な正の関連、肺結核と肺がんは possible な正の関連、B 型肝炎ウイルス(HBV)、C 型肝炎ウイルス(HCV)と肝がんはともに convincing な正の関連があると判定された。食品については、コーヒーと結腸がん possible な負の関連と判定されたが、その他の食品と各部位がんについては判定するには証拠が不十分であった。

主要部位がんに加えて、食道がん、膵がん、前立腺がんについて、喫煙、飲酒、Body Mass Index (BMI)、野菜・果物、大豆との関連についての疫学研究のレビュー、および、関連の強さについて共通基準を用いた総括評価をおこなった。その結果、喫煙、飲酒と食道がんはともに convincing な正の関連、喫煙と膵がんは probable な正の関連と判定されたが、飲酒と膵がんは判定するには証拠が不十分であった。大豆と前立腺がんにおいて possible な負の関連と判定されたが、喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物と前立腺がんについては判定するには証拠が不十分であった。

共通カテゴリーを用い、飲酒と大腸がんとの関連に



関するプール解析を行った。その結果、飲酒量の増加に伴いハザード比は直線的に増加し、欧米人での知見と比較したところ日本人においてより強い関連を認めた。また、野菜・果物と胃がん、及び、肺がんとの関連に関するプール解析を行ったところ、男性で野菜摂取により遠位部胃がんでリスク低下が見られ、また、全野菜+果物および果物(ともにジュース除く)の摂取量と男性肺がん死亡リスクに負の関連を認めた。一方、女性では緑黄色野菜多量摂取者でリスク上昇の傾向がみられた。さらに塩分と胃がんとの関連に関するプール解析を行ったところ関連はみられなかった。理由として各コホートの塩分摂取量の分布の違いが考えられた。

昨年度作成した「現状において日本人に推奨できるがん予防法」について、WCRF/AICRによる「Food, Nutrition, Physical activity, and the prevention of cancer」報告書、及び、本研究班で行った評価を踏まえ、内容についての見直しを行い修正の必要がないことを確認した。

地域集団、職域集団などにおいて、がん予防をめざした介入研究を開始・進捗させた。都市部住民における食物摂取頻度調査票の開発とその妥当性の評価を行っている。メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象に、大腸がんに予防的な習慣の確立を目指した介入研究を開始した。幼児とその保護者を対象に、生活習慣、食事記録、苦味に対する味覚の認知テストを含んだ調査が進行中である。また、がん予防のための食事・運動習慣改善の介入研究では、緑黄色野菜摂取の増加、それに伴い血清中βカロテン濃度の上昇、及び運動量の増加が認められた。

葉酸代謝に関する遺伝子多型と大腸腺腫リスクについての検討を行った。その結果、葉酸代謝遺伝子多型との関連はみられなかったが、飲酒と遺伝子多型の交互作用が認められた。大腸がんと NKG2D

遺伝子、および、喫煙、飲酒、葉酸摂取、家族歴、BMI、運動との交互作用に関する研究では、NK活性が高いアイルでリスクの有意な低下が認められた。

これらの結果は、本研究班において開設したホームページ ([http://epi.ncc.go.jp/can\\_prev/](http://epi.ncc.go.jp/can_prev/)) で公開し、広く国民に還元している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

- 1) Kobayashi M, Tsugane S, et al. Validity of a self-administered food frequency questionnaire in the assessment of heterocyclic amine intake using 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) levels in hair. *Mutat Res.* 2007;630:14-9.
- 2) Luo J, Tsugane S, et al. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. *Cancer Causes Control.* 2007;18:603-12.
- 3) Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tsugane S, et al. Alcohol drinking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:168-74.
- 4) Tsuchiya M, Tsugane S, et al. Interaction

- between cytochrome P450 gene polymorphisms and serum organochlorine TEQ levels in the risk of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2007;13:399-404.
- 5) Lee KJ, Tsugane S, et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer.* 2007;121:1312-8.
- 6) Tsuchiya M, Tsugane S, et al. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology.* 2007;18:402-8.
- 7) Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007;10:75-83.
- 8) Ishihara J, Tsugane S, et al. Low intake of vitamin B-6 is associated with increased risk of colorectal cancer in Japanese men. *J Nutr.* 2007;137:1808-14.
- 9) Tsuchiya M, Tsugane S, et al. Breast cancer in first-degree relatives and risk of lung cancer: assessment of the existence of gene sex interactions. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:419-23.
- 10) Otani T, Tsugane S, et al. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Br J Cancer.* 2007;97:446-51.
- 11) Machida-Montani A, Tsugane S, et al. Atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, and colorectal cancer risk: a case-control study. *Helicobacter.* 2007;12:328-32.
- 12) Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Tsugane S, et al. Alcohol drinking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:568-74.
- 13) Inoue M, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tsugane S, et al. Alcohol drinking and total cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:692-700.
- 14) Kurahashi N, Tsugane S, et al. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2008;167:71-7.
- 15) Ishiguro S, Tsugane S, et al. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Causes Control.* 2008;19:33-41.
- 16) Takachi R, Tsugane S, et al. Fruit and Vegetable Intake and Risk of Total Cancer and Cardiovascular Disease: Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Epidemiol.* 2008;167:59-70.
- 17) Kurahashi N, Tsugane S, et al. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: A prospective study. *Int J Cancer.* 2008;22:653-7.
- 18) Otani T, Tsugane S, et al. Plasma folate and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Causes Control.* 2008;19:67-74.
- 19) Luo J, Tsugane S, et al. Green tea and coffee intake and risk of pancreatic cancer in a

- large-scale, population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:542-8.
- 20) Iwasaki M, Tsugane S, et al. Secular trends in cancer mortality among Japanese immigrants in the state of São Paulo, Brazil, 1979-2001. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17:1-8.
- 21) Shimazu T, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsugane S, et al. Alcohol drinking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:8-25.
- 22) Sasazuki S, Tsugane S, et al. Plasma Tea Polyphenols and Gastric Cancer Risk: A Case-Control Study Nested in a Large Population-Based Prospective Study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:343-351.
- 23) Akhter M, Tsuji I, et al. Alcohol consumption is associated with an increased risk of distal colon and rectal cancer in Japanese men: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer* 2007; 43: 383-390.
- 24) Naganuma T, Tsuji I, et al. Coffee consumption and the risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in Japan. *Int J Cancer* 2007; 120: 1542-1547.
- 25) Akhter M, Tsuji I, et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer among men: a prospective study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 102-107.
- 26) Takahashi H, Tsuji I, et al. Time spent walking and risk of colorectal cancer in Japan: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 403-408.
- 27) Kakizaki M, Tsuji I, et al. Personality and body mass index: A cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Psychosom Res* 2008; 64: 71-80.
- 28) 佐藤文美, 辻 一郎, 他. 日本における魚摂取と前立腺癌罹患に関する前向きコホート研究. *日本泌尿器科学会雑誌* 2008; 99:14-20.
- 29) Kimura Y, Mizoue T, et al. Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci* 2007; 98: 590-7.
- 30) Mizoue T, et al. Body mass index and oxidative DNA damage: A longitudinal study. *Cancer Sci* 2007; 98: 1254-8.
- 31) Yin G, Mizoue T, et al. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci* 2007; 98: 1248-53.
- 32) Ide R, Mizoue T, et al. A Prospective study of green tea consumption and oral cancer incidence in Japan. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 821-26.
- 33) Pham TM, Mizoue T, et al. Mortality attributable to cigarette smoking in a cohort study in Japan. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 599-605.
- 34) Yoshida D, Mizoue T, et al. Colorectal polypectomy and risk of colorectal cancer by subsite: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 597-602.

- 35) Oba S, Nagata C, et al. Consumption of vegetables alters morning urinary 6-sulfatoxymelatonin concentration. *J Pineal Res* (in press).
- 36) Wakai K, et al. Psychological attitudes and risk of breast cancer in Japan: a prospective study. *Cancer Cause Control* 2007; 18: 259-267.
- 37) Wakai K, et al. Dietary fiber and risk of colorectal cancer in the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 668-675.
- 38) Hara M, Tanaka K, et al. Case-control study on cigarette smoking and the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Sci* 2008; 99: 93-97
- 39) Suzuki T, Matsuo K, et al. One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of head and neck squamous cell carcinoma: case-control study. *Cancer Sci* 2007;98: 1439-1446.
- 40) Furue H, Matsuo K, et al. Decreased risk of colorectal cancer with the high Natural-Killer (NK)-cell activity NKG2D genotype in Japanese. *Carcinogenesis*, 2008;29:316-320.
- 41) Furue H, Matsuo K, et al. Opposite Impact of NKG2D Genotype by Lifestyle Exposure to Risk of Aerodigestive Tract Cancer among Japanese. *Int J Cancer*, in press.
- 42) Hosono S, Matsuo K, et al. Reduced risk of endometrial cancer by alcohol drinking in Japanese. *Cancer Sci*, in press.
- 43) Hiraki A, Matsuo K, et al. Teeth loss and the risk of cancer at 14 common sites in Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, in press.
- 44) Matsuo K, et al. Soy consumption reduces the risk of non-small-cell lung cancers with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutations among Japanese. *Cancer Sci*, in press.

## 2. 学会発表

- 1) 岩崎基、津金昌一郎他：生理・生殖要因、体格と乳がんの関連：厚生労働省研究班による多目的コホート研究より、がん予防大会 in Tokyo 2007(第30回日本がん疫学研究会)、平成19年7月12-13日、東京都
- 2) 岩崎基、津金昌一郎他：イソフラボン摂取、エストロゲン受容体遺伝子多型と乳がんの関連、平成19年度がん特定若手研究者ワークショップ、平成19年8月29日－9月1日、長野県
- 3) 津金昌一郎：Epidemiology of gastrointestinal tract cancers、第66回日本癌学会学術総会シンポジウム、平成19年10月3－5日、神奈川県
- 4) 岩崎基、津金昌一郎他：Secular Trends in Cancer Mortality among Japanese Immigrants in the State of Sao Paulo, Brazil, 1979-2001、第66回日本癌学会学術総会シンポジウム、平成19年10月3－5日、神奈川県
- 5) 井上真奈美、津金昌一郎他：Green tea and coffee intake and risk of pancreatic cancer in a large-scale population-based cohort study (JPHC study)、第66回日本癌学会学術総会シンポ