

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 18 年度～20 年度 総合研究報告書

研究代表者

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

平成 21(2009)年4月

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 18 年度～20 年度 総合研究報告書

研究代表者

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

平成 21(2009)年4月

目次

I. 総合研究報告	
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
III. 研究成果の刊行物・別刷	31

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)
総合研究報告書

生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究

研究代表者 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

日本人ががんを予防するために行うべき適切な生活習慣を、科学的証拠に基づいて提示し、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して研究を進めた。平成15年度からの研究を継続し、日本人における喫煙・飲酒・食物などの生活習慣とがんに関する文献レビューとその要約と総括評価を行った。コーヒーと肝がん・大腸がんはそれぞれ probable・possible な負の関連、塩と胃がんは probable な正の関連、加工肉と大腸がんは possible な正の関連、大豆と乳がんは possible な負の関連、BMIと大腸がん・閉経後乳がんはそれぞれ probable・convincing な正の関連、ヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がん、肝炎ウイルス(HBV・HCV)感染と肝がんはともに convincing な正の関連、結核感染と肺がんは possible な正の関連、糖尿病と肝がんは probable な正の関連、授乳と乳がんは probable な負の関連、喫煙と食道がん・膵がんはそれぞれ convincing・probable な正の関連、飲酒と食道がんは convincing な正の関連、野菜・果物と食道がんはともに probable な負の関連、大豆と前立腺がんは possible な負の関連と判定した。新たなエビデンスの構築と関連の強さを量的に推定するため、BMI・野菜・果物・塩分・緑茶・飲酒について、日本における現行コホートのプール解析を行った。BMIと全がんでは、21未満の男性で1.3-1.5倍の死亡リスク上昇(23-24.9を基準)、大腸がんでは、25以上の男性で1.2-1.5倍の罹患リスク上昇(25未満を基準)、乳がんでは、27以上の女性で1.3-1.6倍の罹患リスク上昇を認めた。全野菜+果物および果物(果物はジュース除く)で、喫煙・エネルギー摂取量調整後も男性肺がん死亡リスクとの間に負の関連を認めた。男性の遠位部胃がんと野菜・果物摂取でリスクの低下傾向を認めた。塩分と胃がんでは男女とも関連を認めなかったが、緑茶では、1日5杯以上の飲用で女性の胃がん罹患リスクの低下を認めた。飲酒と肝がん・大腸がんでは、ともに、飲酒量と罹患リスクに正の関連を認めた。これらの本研究班で行った評価、及び、国際的な評価を踏まえ「日本人のためのがん予防法」を提示した。喫煙・飲酒・BMIの組み合わせでがん罹患割合を予測モデルで推計したところ、3要因の1つでも健康的な要素を持つ人の罹患割合は低かった。野菜・果物摂取と減塩の食事指導では、関連の栄養素摂取量が増加しその効果が3-4年後も維持されることが示唆された。メラトニン高含有野菜摂取介入研究では、2ヵ月後介入・コントロールの両群で、介入前後の尿中メラトニン代謝物に統計学的有意な変化を認めた。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た。食生活・運動習慣に関する職域介入研究では、6ヵ月後介入群で体重減少と運動時間の増加を認めた。食事・運動の個別・集団指導では、3ヵ月後介入群で緑黄色野菜の摂取量増加、運動量増加を認めた。幼児の苦味の感受性と食習慣の把握を行ったところ、苦味の感受性と食品群・栄養素の摂取量に関連はなかった。生活習慣によるがんの予防可能性をより適切に伝えていくための手法を開発していくと同時に、がん予防情報の蓄積を積極的に行い、結果について本研究班についてのホームページ(http://epi.ncc.go.jp/can_prev/)で公開し、国民への還元を図っている。

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 室長
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
佐藤 文美・東北大学大学院公衆衛生学分野
西野善一・宮城県立がんセンター研究所疫学部
上席主任研究員

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。

これを達成するために、以下の研究を実施した。

- I. 共通基準を用いた野菜・果物以外の食品摂取・体格・運動・感染症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・野菜・果物・体格・野菜果物以外の食品摂取と食道・膵・前立腺がんとの関連の強さに関する総括評価

日本人にとって主要な生活習慣であり、現在までに日本人を対象とした科学的証拠の比較的多い喫煙・飲酒、体格、運動、感染症、食品摂取などと全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連に関する疫学研究からの知見を文献レビューにより整理、要約する。それをもとに、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、必要に応じてメタ・アナリシスにより量的に提示する。

- III. BMIと全がん・大腸がん・乳がん、野菜・果物と肺がん・胃がん、食塩と胃がん、緑茶と胃がん、および、飲酒と肝がん・大腸がんとの関連に関するプール解析

わが国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り、BMI と全がん・大腸がん・乳がん、野菜・果物と肺がん・胃がん、食塩と胃がん、緑茶と胃がん、および、飲酒と肝がん・大腸がんとの関連の大きさをプール解析により求め、エビデンスの構築、

および、量的な評価を行う。

IV. がん予防法の提示の試み

World Health Organization (WHO)/ Food and Agriculture Organization (FAO)、World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR)の報告書や本研究班における評価をもとに、がん予防法の作成・提示を試みる。

V. 予測モデルを用いた、生活習慣の組み合わせによるがん・循環器疾患発症割合

健康的な生活習慣への行動変容を促進させる一つの手段として、生活習慣、特に、喫煙・飲酒・Body Mass Index (BMI)のそれぞれの要因や組み合わせを持つ人の、10年以内にがん・循環器疾患を発症する割合について予測モデルを用いて検討する。

VI. 生活習慣改善のための具体的方法の開発をめざした介入研究

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介入研究として、職域集団、地域集団、高危険集団などにおける介入研究を開始・進捗させる。

VII. 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

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を行う。

B. 研究方法

I. 共通基準を用いた野菜・果物以外の食品摂取・体格・運動・感染症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・野菜・果物・体

格・野菜果物以外の食品摂取と食道・膵・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)体格、運動、感染症、野菜果物以外の食品摂取を要因、全がん及び日本人に主要ながんである胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、肝がんについて、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、体格、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、の条件を満たす文献を検索した。これをもとにエビデンステーブルを作成し、サマリーテーブルに要約した。

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ーと比較した場合の最小・最大カテゴリー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。

さらに、convincing と判定した要因については、各文献の相対危険度及び 95%信頼区間を用いてメタ・アナリシスを行い、関連の強さの代表値を量的に推定した。

(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. BMIと全がん・大腸がん・乳がん、野菜・果物と肺がん・胃がん、食塩と胃がん、緑茶と胃がん、および、飲酒と肝がん・大腸がんとの関連に関するプール解析

BMIと全がん・大腸がん・乳がん、野菜・果物と肺がん・胃がん、食塩と胃がん、緑茶と胃がん、および、飲酒と肝がん・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(JPHC)、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、(緑茶については三府県コホートの宮城・愛知分も)、高山コホートのわが国における4~6つの大規模コホート集団についてプール解析をおこなった。

BMIについては全がんでは標準付近の23-24.9を基準とした場合の19未満、19-20.9、21-22.9、及び25-26.9、27-29.9、30以上の相対危険度を求めた。大腸がん及び乳がんについては25未満を基準とした場合の25-26.9、27-29.9、30以上のグループでの相対危険度を求めた。

野菜・果物と肺がん、および、胃がんとの関連について、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、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。

塩分と胃がんの関連について、塩分・塩蔵食品に関連した項目として、各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。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相対危険度を求めた。

緑茶と胃がんとの関連について、各コホート別、男女別に、緑茶飲用を1日1杯未満、1日1-2杯、1日3-4杯、1日5杯以上の4群にわけ、1日1杯未満の群を基準とした各群の相対危険度を求めた。

飲酒と肝がんとの関連について、男性では、非飲酒、現在飲酒(週1回未満、0.1-22.9、23.0-45.9、46.0-68.9、69.0-91.9、92.0-[エタノールg/日])、女性では、非飲酒、現在飲酒(週1回未満、0.1-22.9、23.0-[エタノールg/日])のカテゴリーに分類し、週1回未満を基準とした各群の相対危険度を求めた。

飲酒と大腸がんとの関連について、飲酒量を日本酒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、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た。

各コホート解析担当者が手順書に沿ってリスク解析を行い、各コホート集団で得られた各摂取群の相対危険度及び95%信頼区間を用いてメタ・アナリシスを行い、BMIと全がん・大腸がん・乳がん、野菜・果物と肺がん・胃がん、食塩と胃がん、緑茶と胃がん、および、飲酒と肝がん・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無い。

IV. がん予防法の提示の試み

WHO/FAO、WCRF/AICR、World Health Organization (WHO)、および、International Agency for Research on Cancer (IARC)による報告書や、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行った本研究班の評価を踏まえて、研究班における合議の上にごん予防法の作成・提示を試みた。

V. 予測モデルを用いた、生活習慣の組み合わせによるがん・循環器疾患発症割合

厚生労働省研究班による多目的コホート研究 (JPHC 研究)において、1990-93 年に実施された、9 保健所管内に居住の40-69歳の男女のベースライン調査で、喫煙、飲酒、BMI に関する情報がある96,592人を解析対象者とした。自記式質問票のデータから、喫煙は1日あたりの本数より4群(0本/日、1-19本/日、20-39本/日、40本/日以上)、飲酒は1週間あたりのエタノール量により5群(飲まない、時々飲む、1-150g/週、150-300g/週、300g/週以上)、BMIは身長(m)と体重(kg)から算出し、7群(19未満、19-21、21-23、23-25、25-27、27-30、30以上)にわけ、性別および5歳ごとの年齢階層別に、各個人のもつ、各リスク要因の組み合わせでグループ分けし(4×5×7通り)、その後10年間で何らかのがん、または、循環器疾患を発症する割合を求める予測モデルを作成した。また、各リスク要因が、集団に及ぼす大きさを明らかにするために、生活習慣を仮想的に変化させたデータを作成し、がん、循環器疾患になる割合、がんにも循環器疾患も発症せず生存する割合を求めた。

(倫理面での配慮)

本研究計画については、国立がんセンター倫理審査委員会において承認を得ている(承認番号13-21、16-59)。データは全て匿名化して解析している。

VI. 生活習慣改善のための具体的方法の開発をめざした介入研究

1. 高危険地域における胃がん予防をめざした食事介入研究

胃がんの高危険地域において、栄養士による野菜・果物の高摂取と減塩に関する食事指導介入を行った。1998年4月に、参加者を無作為に2群に分類し、半数を前期指導群として1年目に1年間の指導(介入)を、半数を後期指導群として2年目に1年間の指導(介入)を実施した。食事指導の効果がど

の程度持続しているか検討することを目的として、指導4年(前期指導群)あるいは3年(後期指導群)後の追跡調査の結果について検討した。

(倫理面での配慮)

参加者には口頭及び書面によって研究計画を説明し、文書での同意を得ている。また、追跡調査についても、健診結果の利用に関する同意を含めて、改めて署名にて同意を得ている。

2. 野菜摂取とメラトニンに関する研究

実験研究からがん予防の可能性が示唆されているメラトニンを多く含むことが知られている野菜を多く摂取することにより、実際、尿中のメラトニン代謝物が増加するのかを調べるため、介入研究をおこなった。一般女性97名を対象に、2ヶ月間メラトニン含有野菜を摂取する群とこれらの摂取を避けてもらうコントロール群に無作為割付し、各群で尿中のメラトニン代謝物として6 sulfatoxymelatonin (aMT6-s)を測定した。

(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。岐阜大学医学部倫理審査委員会の許可を得ている。

3. がん予防のための食事・運動習慣の効率的で効果的な改善のための指導方法開発をめざした介入研究

効果的ながん予防法の開発を目的に、名古屋市在住の35-69歳の女性を対象にした介入研究を行った。参加者の半数を即時介入群及び3ヵ月後介入群に無作為に割り付けた。食事・運動の個別及び集団指導を行い、食物摂取頻度調査票及び加速度計によりそれぞれ食生活及び身体活動量を評価した。

(倫理面での配慮)

研究参加者には、研究目的、方法(無作為に2群に割り付けること、介入の内容、協力を依頼する調査、検査内容)、個人情報保護、研究参加・撤回の自由、研究参加者の利益・不利益、研究の責任者について十分に説明し、文書にて同意を得た。本研究の

研究計画は、愛知県がんセンターの倫理審査委員会にて承認されている。

4. 都市住民を対象とした食物摂取頻度調査票の開発と妥当性の評価

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、都市部住民におけるがん予防のための個別の食事指導を可能にすることを目的として、地域住民を対象に開発された食物摂取頻度調査票 (FFQ) を用いて、FFQ 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) を用いて行った。

(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。

5. 大腸がん予防対策を取り入れた生活習慣改善に関する介入研究

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 ヶ月後、及び 3 ヶ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。6 ヶ月目以降、保健サービスのバランスを図るため、対照群に対しても介入指導を実施した。介入による効果を評価するため、研究参加 6 ヶ月目に生活習慣調査と採血・採尿を行った。

(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にて承認を得た。参加者から文書で同意を得た。

6. 幼児を対象とした食習慣の把握

がん予防に有効と考えられる野菜摂取を中心に食習慣を把握するとともに、野菜摂取に関連する因子を明らかにし、がん予防のための介入方法の考案に役立てるために、幼児を対象とした食習慣の把握を行った。某幼稚園に通う3-5歳児とその保護者 (主に母親) を対象に、アンケートを用い、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、食事に関する親 (Parental control over feeding) について回答を依頼した。子供の行動や社会性の評価は Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) を用い、保護者の食習慣は成人用の妥当性を既に評価してある食物摂取頻度調査票を用いた。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。ただし 3 日中 2 日は平日を指定し、幼稚園での給食は各幼児の残食を回収し、その量を調べた。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。また、苦味に対する感受性を評価するために、6-n-propylthiouracil (PROP) 0.56mmol, 10ml の溶液を用い、この苦味を認知できるかどうかをテストし、苦味を感じ得る者 (taster) とそうでない者 (nontaster) に分類した (Keller et al)。いくつかの野菜については幼児の好き嫌いを保護者に尋ねた。(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。

7. 食事・運動習慣の改善を目指した介入研究に参加した閉経後女性における血清女性ホルモン濃度に関する横断研究

食事・運動習慣の改善を目指した介入研究に参加した閉経後女性における、ベースライン時の血清女性ホルモン濃度に関する横断研究を行った。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。ベースライン時の血清を用い、血清エストロン (E1) および血清エストラジオール (E2) を測定した。質問票に含まれる項目、身体測定からは、体重、BMI、腹部周囲長、腰部

周囲長を検討項目とした。血清濃度と、各検討項目間を、Mann-Whitney 検定あるいは Kruskal-Wallis 検定を用いて検討した。

(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の一部として実施した。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。

VII. 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. 大腸腺腫の遺伝・環境要因の症例・対照研究—遺伝・環境相互作用を中心に—

国立がんセンター検診受診者を対象に、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野関連を検討し、大腸腺腫の発生要因を探索する。本研究では、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. 大腸がんの生活習慣と遺伝的要因との交互作用

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討用の血液の提供を受ける。本研究では、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. 共通基準を用いた野菜・果物以外の食品摂取・体格・運動・感染症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

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、日本人の疫学的知見のレビューを行い、エビデンステーブル及びサマリーテーブルを作成し、これをもとに最終判定をおこなった。肝がんとコーヒーは、コホート研究 3 件すべて、症例対照研究 3 件中 2 件で負の関連を報告し、probable な関連と判定した。胃がんと塩及び塩蔵食品は、コホート研究 11 件中 5 件、症例対照研究 9 件中 5 件で正の関連を報告し、probable な関連と判定した。大腸がんと加工肉は、コホート研究 5 件中 2 件、症例対照研究 12 件中 3 件で正の関連を報告し、possible な関連と判定した。大腸がんとコーヒーは、コホート研究 4 件中 3 件、症例対照研究 8 件中 4 件で負の関連を報告し、possible な関連と判定した。乳がんと大豆製品は、コホート研究 4 件中 2 件、症例対照研究 3 件中 1 件で負の関連を報告し、possible な関連があると結論づけた。その他の要因(全がん・胃がん・乳がん・緑茶、肺がん及び肝がんと大豆製品、大腸がん・乳がんと魚、大腸がん・乳がんと乳製品、大腸がんと肉、大腸がんと食物繊維、乳がんと脂肪・肉)については、判定するには証拠が不十分であった。

BMI については、大腸がんにおいて、コホート研究 4 件中すべてで、症例対照研究 2 件中 1 件で、正

の関連を報告し、probable な関連と判定した。閉経後乳がんにおいて、コホート研究 2 件中 2 件で、症例対照研究 7 件中すべてで正の関連を報告し、convincing な関連があると判定した。その他の部位（全・肺・肝・胃）については判定するには証拠は不十分であった。

感染症については、感染症の中でも、ヘリコバクターピロリ菌と胃がんは、コホート研究 5 件中すべてで、症例対照研究 14 件中 12 件で弱～強い正の関連を報告し、convincing な関連と判定した。ヘリコバクターピロリ菌と胃がんの関連について、刊行研究のコホート研究（コホート内症例対照研究 2 件を含む）は 5 件、症例対照研究は 10 件での統合解析の可能性を検討した。対象となったすべての研究から統合した HP 抗体陰性者に対する陽性者の胃がんリスク（95% 信頼区間）は、2.9（1.9-4.1）であったが、研究間の異質性が認められ、統合解析は困難であると考えられた。肺結核と肺がんはコホート研究 7 件すべてで中等度以上の正の関連を報告し（症例対照研究はなし）、possible な関連と判定した。HBV と肝がんは、コホート研究 16 件中 13 件、症例対照研究 17 件中 16 件で正の関連を報告し、また、HCV と肝がんは、コホート研究 9 件中すべてで、症例対照研究 11 件中 10 件で正の関連を報告し、ともに convincing な関連があると判定した。

その他、糖尿病と肝がんはコホート研究 11 件中 9 件で、症例対照研究 4 件中すべてで正の関連を報告し、probable な関連と判定した。授乳と乳がんは、コホート研究は 0 件だったが、症例対照研究 5 件すべてで負の関連を報告し、probable な関連と判定した。それ以外の要因（心理社会的要因と全がん、高身長と大腸がん）については判定するには証拠は不十分だった。

さらに、すでに判定を終えた要因について、継続的に文献レビューをおこなったところ、野菜・果物と胃がんについては、すでに報告されていた 2 つのコホート研究について、追跡期間延長などにより更新され、1 つのコホート研究で重複が見られたために除外された。野菜と胃がんに関するコホート研究は 8 件、

果物と野菜に関するコホート研究は 8 件となった。野菜と胃がんに関しては、追加された 2 研究において関連の強さが追加前と変わらず、除外した 1 研究も関連なしであったので、総合判定は変わらず「possible」のままとした。果物と胃がんについては、平成 17 年度の判定で、コホート研究において弱い負の関連を示す研究が 4 件あり「probable」となったが、そのうち 2 件が更新され関連なしとなり、1 件が除外された。したがって、今回の判定では弱い負の関連をしめすコホート研究が 1 件のみとなり、判定は「possible」に変更した。また、飲酒と大腸がんの関連については、本研究においてプール解析を行った文献が追加され、飲酒量の増加に伴いハザード比は直線的に増加し、また、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。この報告に加えて、WCRF/IARC の報告も考慮にいれ、飲酒と大腸がんの関連を「probable」から、「convincing」に変更した。

現在までの評価について、表 A に示す。

II. 共通基準を用いた喫煙・飲酒・野菜・果物・体格・野菜果物以外の食品摂取と食道・膵・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、日本人の疫学的知見のレビューを行い、エビデンステーブル及びサマリーテーブルを作成し、これをもとにおこなった最終判定では、喫煙と食道がんは、コホート研究 5 件中すべてと、症例対照研究 9 件中 8 件で正の関連を報告し、また、飲酒と食道がんは、コホート研究 4 件中すべてと、症例対照研究 8 件中 7 件で正の関連を報告し、ともに convincing な関連と判定した。喫煙と膵がんは、コホート研究 4 件中すべてと、症例対照研究 3 件中 1 件で正の関連を報告し、probable な関連と判定した。また、野菜と食道がんは、コホート研究 3 件中 2 件で、症例対照研究 5 件中 4 件で負の関連を報告し、果物

と食道がんは、コホート研究 2 件と症例対照研究 5 件のすべてで負の関連を報告し、ともに、probable な関連と判定した。大豆と前立腺がんにおいて、コホート研究 3 件中 1 件、症例対照研究 4 件中すべてで負の関連を報告し、possible な関連と判定した。その他の要因(膵がんと飲酒、前立腺がんと喫煙、飲酒、BMI、野菜・果物・乳製品・カルシウム・緑茶)については、判定するには証拠が不十分であった。

現在までの評価について、表 A に示す。

III. BMIと全がん・大腸がん・乳がん、野菜・果物と肺がん・胃がん、食塩と胃がん、緑茶と胃がん、および、飲酒と肝がん・大腸がんとの関連に関するプール解析

BMIと全がんについては、23-24.9を基準とした場合、21 未満のやせの男性で全がん死亡について 1.3-1.5 倍のリスク上昇が見られたのに対し、全がん罹患や女性においては同様の傾向がみられるものの有意な関連は見られなかった。また、BMIと大腸がんについては、BMI25 未満を基準とした場合、25 以上の男性で大腸がんの 1.2-1.5 倍のリスク上昇がみられ、この結果は結腸がんでより明らかであった。また、BMIと乳がんについては、27 以上の女性で乳がんの 1.3-1.6 倍のリスク上昇が見られた。この結果は閉経後の乳がんでより明瞭であった。

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・果物摂取により肺がんリスクが 20-30%低下する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(それぞれの最低5分位を基準とした最高5分位の fixed effect model による統合ハザード比は 0.80,95%CI=0.66-0.97、0.84,95%CI=0.70-1.02)。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

菜多量摂取者で肺がん死亡の統合ハザード比が高値の傾向(HR=1.38, 95%CI=0.98-1.95)がみられた。

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。さらに、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(それぞれの最低5分位を基準とした最高5分位の fixed effect model による統合ハザード比は 0.81,95%CI=0.66-1.00、0.87,95%CI=0.71-1.08、0.82,95%CI=0.66-1.02)が、女性では同様の傾向はみとめなかった。

塩分と胃がんの関連については、塩分摂取量と胃がん、漬物摂取量と胃がんについて、男女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。一方、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(P for trend=0.08)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。

緑茶と胃がんの関連については、男性では関連はみられなかったが、女性では緑茶飲用が1日5杯以上で胃がんリスクの低下が認められた(HR=0.79, 95%CI=0.65-0.96)。さらに、部位別にみると、女性の遠位部胃がんで負の関連が認められた。

飲酒と肝がんの関連については、男女とも現在飲酒者において飲酒と肝がん罹患リスク上昇との間に

正の関連をみとめた。週1日未満の飲酒者にたいし、男性ではエタノール量 68.0-91.9 g/日、91.9 g/日以上で肝がん罹患の相対危険度はそれぞれ 1.8、1.7、女性では 23.0 g/日以上で 3.6 と有意に上昇していた。

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はほぼ同様であるが、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。欧米におけるブ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。

IV. がん予防法の提示の試み

WHO/FAO、WCRF/AICR、World Health Organization (WHO)、および、International Agency for Research on Cancer (IARC)による報告書や、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、さらに、がん以外の他疾患との関連も考慮し、喫煙、飲酒、食事、身体活動、体形、感染について、以下の 6 項目にまとめ、目標も提示した。この内容は、「日本人のためのがん予防法」として、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 (http://ganjoho.ncc.go.jp/public/pre_scr/prevention/evidence_based.html)。

日本人のためのがん予防法

1) 喫煙

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。

目標

たばこを吸っている人は禁煙をしましょう。吸わない人も他人のたばこの煙をできるだけ避けましょう。

2) 飲酒

飲むなら、節度のある飲酒をする。

目標

飲む場合は1日あたりアルコール量に換算して約 23g 程度まで(日本酒なら1合、ビールなら大瓶1本、焼酎や泡盛なら1合の 2/3、ウィスキーやブランデーならダブル1杯、ワインならボトル 1/3 程度)。飲まない人、飲めない人は無理に飲まない。

3) 食事

偏らずバランスよくとる(塩蔵食品、食塩の摂取は最小限にする。野菜や果物不足にならない。加工肉、赤肉(牛・豚・羊など)はとりすぎないようにする。飲食物を熱い状態で取らない)。

目標

食塩は1日あたり男性 10g、女性 8g 未満、特に、高塩分食品(たとえば塩辛、練りうりなど)は週に1回以内に控えましょう。

野菜・果物を1日 400g(たとえば野菜を小鉢で 5 皿、果物1皿くらい)はとりましょう。

ハム・ソーセージ・ベーコンなどの加工肉、牛・豚・羊などの赤肉の摂取は控えめにしましょう。

飲食物を熱い状態でとらないようにしましょう。

4) 身体活動

日常生活を活動的に過ごす。

目標

たとえば、ほとんど座って仕事をしている人なら、ほぼ毎日合計 60 分程度の歩行などの適度な身体活動に加えて、週に1回程度は活発な運動(60 分程度の早歩きや 30 分程度のランニングなど)を加えましょう。

5) 体形

成人期での体重を適正な範囲に維持する(とりすぎない、やせすぎない)。

目標

中高年期男性のBMI(体重(kg)/身長(m)²)で 21~27、中高年期女性では 19~25 の範囲内になるように体重を管理する。

6) 感染

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。

目標

地域の保健所や医療機関で、一度は肝炎ウイルスの検査を受けましょう。

V. 予測モデルを用いた、生活習慣の組み合わせによるがん・循環器疾患発症割合

喫煙・飲酒・BMI の各要因の組み合わせで、がんにも循環器系疾患にもならず生存する人の割合が最も低くなった、最も不健康な組み合わせは、男性では、「喫煙 40 本/日以上・飲酒 300g エタノール/週以上・BMI 30kg/m²以上」であり、逆に最も高くなった、最も健康的な組み合わせは「喫煙 なし・飲酒 時々・BMI 25-27kg/m²」であった。

また、がんについて、最も不健康な組み合わせとその他の組み合わせの値を比べると、3つのリスク要因のうち1つでも健康的な要素(喫煙しない、または飲酒時々、または BMI25-27)を持っている人では、がんになる人の割合が低くなった。循環器疾患についても、同様の結果であった。さらに、要因別にみると、がんでは喫煙と飲酒の効果が、循環器疾患では喫煙と肥満の効果が大きく、病気の発症の割合を減少させる効果が、3つのリスク要因で異なることが認められた。生活習慣を仮想的に変化させたデータを作成し、がん、循環器疾患になる割合、がんにも循環器疾患も発症せず生存する割合を求めた結果、平均的なリスクを持つ群と比較して、禁煙した場合と飲酒量を減らした場合に、生存する割合が高くなった。しかし、BMI30以上の肥満を23-27に落とした場合では、結果はあまり変わらなかった。

VI. 生活習慣改善のための具体的方法の開発をめざした介入研究

1. 高危険地域における胃がん予防をめざした食事介入研究

胃がんの高危険地域に実施した栄養士による食事指導により、ナトリウム、ビタミン C、カロテンそれぞれの栄養素について、追跡調査での摂取量は指導終了直後のそれと比較すると有意差は見られなかった

が、指導前の摂取量と比較すると有意な差が認められた。つまり、指導を終了して3-4

年が経過しても食事介入の効果は持続していたことが分かった。

2. 野菜摂取とメラトニンに関する研究

メラトニン高含有野菜摂取介入研究については、介入期間を終え、尿中メラトニン代謝物の介入前後での変化を両群で比較した。介入前の尿中 aMT6-s 値は介入群で 48.1 ng/mg CRE、コントロール群で 55.5 ng/mg CRE。介入後、それぞれ 49.6 ng/mg CRE、50.8ng/mgCRE であった。両群での介入前後の尿中 aMT6-s 値の変化には、統計的に有意差が認められた。

3. がん予防のための食事・運動習慣の効率的で効果的な改善のための指導方法開発をめざした介入研究

効果的ながん予防法の開発を目指した介入研究では、食事・運動の個別及び集団指導により緑黄色野菜の摂取量が介入群で観察群に比べて有意に増加していた。歩数、運動量、4METs 以上の運動についても介入群で観察群に比べて有意に増加していた。また、身体計測値ではウエストが観察群のほうは介入群よりも有意に大きく増加していた。

4. 都市住民を対象とした食物摂取頻度調査票の開発と妥当性の評価

平成 21 年 4 月までに、12 回の調査を行い、合計 143 名から食事記録が得られた。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、FFQ から得られた摂取状況と比較し、妥当性の検討を行った。その結果、FFQ による摂取量の食事記録との順位相関係数は、栄養素(45 項目の中央値)は男性 0.50、女性 0.39、食品群(44 項目の中央値)は男性 0.44、女性 0.35 であった。この値は、地域住民を対象とした妥当性(多目的コホート研究の結果)とほぼ同等か、上回る結果であった。

5. 大腸がん予防対策を取り入れた生活習慣改善に関する介入研究

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行ったところ、平成19年10月末から20年2月末までに109名が研究に参加した。55名を介入群、54名を対照群に割り付けた。6ヶ月目までに5名が中途脱落した。平成21年2月までに6ヶ月調査を完了した101名について解析した。6ヶ月間の平均体重減少は介入群・対照群それぞれ2.0kg、0.3kgと、介入群は対照群に比べ有意な増加を認めた(t検定、 $p=0.002$)。生活習慣では、週当たりの平均運動時間の増加は介入群61.1分、対照群4.6分と、介入群が対照群に比べ有意に増加していた(Wilcoxon検定 $p=0.0035$)。野菜、果物、乳製品の摂取頻度、飲酒量には両群で差を認めなかった。

6. 幼児を対象とした食習慣の把握

幼児を対象とした苦味の感受性、および、食習慣の把握を行ったところ、PROPによるtasterは193名(68.7%) nontasterは88名(31.3%)であり、nontasterはピーマン、ネギを嫌う割合が高かったが、野菜および野菜に多く含まれるビタミンやカロチンの摂取量はtasterとnontasterに差はなかった。PROP感受性は果物その他の食品群、栄養素とも関連性はなかった。Food neophobiaのスコア、SDQスコアとも野菜の摂取量に関連はなく、Parental control over feedingとの関連性が認められ、親が子供の食事に対しコントロールが高いと野菜の摂取量が高かった。また子供の野菜摂取量は母親の野菜摂取量と相関が認められた($r=0.23$)。

7. 食事・運動習慣の改善を目指した介入研究に参加した閉経後女性における血清女性ホルモン濃度に関する横断研究

閉経後女性の血清中E2に関して、体重、腰部周囲長、体脂肪率で、これらの値が高いほど、E2濃度が有意に高いことが示された。また、出産経験の有

無、あるいは出産数に関しても有意な関連が認められた。出産数がある、また出産数が多いほどE2濃度が低い傾向が認められた。BMIに関しては有意な関連は認めなかった。一方E1に関しては、出産数に関してのみ有意な関連を認めた。出産数が多いほどE1値が低い傾向であった。食物摂取頻度調査に基づくエネルギー、死亡、大豆製品摂取量とE1/E2との間には関連は認められなかった。

VII. 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. 大腸腺腫の遺伝・環境要因の症例・対照研究—遺伝・環境相互作用を中心に—

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、非飲酒者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. 大腸がんの生活習慣と遺伝的要因との交互作用

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。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. 共通基準を用いた野菜・果物以外の食品摂取・体格・運動・感染症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

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。BMIについては評価カテゴリーが文献によって異なっていた。

運動については胃がんと肝がんについてのエビデンスがない一方で、感染についてはこの2つの部位にしきエビデンスがない、という特徴が見られた。また、運動の指標も研究ごとでばらつきがあり、正しく暴露要因を評価することの困難さも伺えた。

感染について、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。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、結核の既往歴と肺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 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。

食物繊維と大腸がんの関連については、2007年の WCRF/AICR の報告書ではメタ分析の結果が加味して「ほぼ確実」とされた。しかしながら、より多く摂取はすることでさらにリスクが低下するのかわどうかははっきりせず、ひとつのメタ分析ではある程度以上の摂取でさらなるリスク低下は認めていない。日本における2つの大規模コホートにおいて観察された予防的な関連も、量-反応関係については一致しておらず、さらなる知見の蓄積が求められよう。

高身長と大腸がんについては、WCRF/AICR の報告書では、高身長は大腸がんのリスクを高めることが「確実」な要因に分類されている。日本の3つのコホート研究の結果は一致していなかった。強い関連を認めた研究の調査対象地域は限定されているのに対し、関連を認めなかった研究では調査地域は全国各地にわたっている。地域に偏在する他のより強いリ

スク要因による交絡が疑われる。または、身長を決定する要因の大腸がんリスクへの関与の度合いが日本と欧米では異なることを考えることもできる。

肺がんとBMIの関連については、日本でのエビデンスが不足しているが、男性ではやせが肺がんリスクを高める可能性が示唆される。また女性では肺がんとBMIの間にU字型の関連があるかもしれない。しかし喫煙者のやせによる交絡が否定できず、さらに追加の研究が必要である。

大豆製品摂取と肺がんリスクとの関連については、味噌汁では正の関連、豆腐では負の関連と、食品により異なる傾向が認められたが、現時点では両食品による肺がんリスクの相違を説明する要因は明らかではない。今後、生物学的機序の解明が必要である。その点で、EGFR変異を伴う非小細胞がん症例において、とくに大豆製品摂取量が肺がんリスクと負に関連していることは、EGFR変異を伴う非小細胞がんのリスクとエストロゲン曝露の関連を示唆する疫学的所見とともに、大豆中イソフラボンの抗エストロゲン作用が一部肺がんの発生を抑制する可能性を示すものとして注目される。

乳製品と乳がんの関連については、乳製品には飽和脂肪酸やIGF-1・農薬・殺虫剤などがリスクを高めると考えられるような物質から、逆にカルシウムやビタミンDなどリスク低下の期待できる栄養素も含まれている。本レビューでも4研究のうち相反する結果が認められたが、他国で行われている研究でも乳がんとの関連性は一致していない。乳製品と乳がんリスクに関するコホート研究は日本ではいまだ報告されておらず、現段階でまとまった評価は困難である。日本における乳製品摂取量は食習慣の変化に従い増加してきたものの欧米に比べ低い。乳製品が多様な物質を含むことと合わせ、populationにより乳がんリスクとの関連性が異なることも考えられ、日本人におけるデータの蓄積が必要である。

魚と乳がんの関連については、実験研究では魚類に多く含まれるlong-chain EPAやDHAが乳腺の細胞増殖を阻害することが示されているが、一方、がん化に関わるような重金属や有機化学物質の汚染

の影響も懸念されている。魚の摂取が乳がんリスクを低下させるのかは日本人に限らず疫学研究の結果は明確でない。

糖尿病と肝がんの関連について、今回の評価では、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る事が明らかとなり、結果の一貫性が高い事が判明した。しかし、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、糖尿病患者集団あるいは一般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、上記の様にリスク上昇の程度は糖尿病患者集団あるいは一般集団を対象とした場合よりも小さく、また一部の研究では関連が明らかでなかった。したがって、糖尿病と肝がんの正の関連が本当に因果関係であるかどうかは慎重に解釈する必要があるものと判断した。

II. 共通基準を用いた喫煙・飲酒・野菜・果物・体格・野菜果物以外の食品摂取と食道・膵・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べ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。

大豆と前立腺がんについて、WCRF/AICR 報告書によると、Limited-suggestive にあげられている。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。

野菜・果物と食道がんの関連について、日本人集団において、野菜・果物摂取は食道がんリスクをほぼ確実に低下させることが、示された。この結果は、WCRF/AICR の報告と全く矛盾しない。日本人においても野菜・果物摂取により、食道がんが予防されるであろうとほぼ結論できる。

野菜・果物と膵臓がんの関連について、野菜摂取と膵臓がんの関連は、WCRF/AICR の報告では十分な評価がなされていない。一方、果物摂取との関連に関しても、示唆的ではあるが十分な知見はないと結論されている。日本人集団において、野菜・果物摂取と膵臓がんリスクの間の関連はデータ不十分であるという結果が得られた。

乳製品・カルシウムと前立腺がんについて、WCRF/AICR 報告書でも、乳製品は前立腺がんのリスクを上げる可能性のある要因とされている。また、カルシウムは前立腺がんのリスクを、ほぼ確実に上げる要因とされている。しかし、今回、日本人を対象にした研究で、乳製品およびカルシウムと前立腺がんリスクとの関連を整理したが、一致した結果はみとめられず、また、研究数が少なく関連を判定するには不十分であった。

緑茶と前立腺がんについて、WCRF/AICR 報告書によると、Limited no conclusion とされている。日本人は、欧米人と比較して緑茶摂取量が多く、また、実験

研究では、緑茶に含まれるカテキンによる前立腺がん抑制効果が示されており、その予防効果が期待されている。しかし、日本人を対象にした研究で、緑茶飲用と前立腺がんリスクとの関連を整理したが、研究数が少なく関連を判定するには不十分であった。

III. BMIと全がん・大腸がん・乳がん、野菜・果物と肺がん・胃がん、食塩と胃がん、緑茶と胃がん、および、飲酒と肝がん・大腸がんとの関連に関するプール解析

評価カテゴリーを統一することにより、日本人におけるBMIと全がん、大腸がん、乳がんとの関連がより明確に示された。BMI についてはおおむね個々の研究で得られた結果と一致する傾向であったが、特に全がんや乳がんでは現行コホート4つすべてに基づいた推定値の解析により、より安定した結果が期待できるであろう。

野菜または果物と胃がんリスクとの関連について、2007年のWCRF/AICRによる報告書では、野菜・果物は胃がんリスクを下げる可能性があるとして報告している。本研究でプール解析の結果では、詳細部位別の検討で、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。女性において、緑黄色野菜の多量摂取者で肺がんの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。

本研究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、今回ブ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いるため、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。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。

緑茶と胃がんの関連について、ブール解析をおこなったところ、男性では関連はみられなかったが、女性では緑茶飲用が1日5杯以上で胃がんリスクの低下が認められた。さらに、部位別にみると、女性の遠位部胃がんで負の関連が認められた。今後、本研究で認められた、性差や部位別の効果の差を解明していくことが、胃がんの病因のメカニズムを明らかにすることになると考えられた。

飲酒と肝がんとの関連についてのブール解析をおこなったが、男女とも飲酒習慣が、週1回未満、23.0 エタノール g/日未満でもっとも肝がん罹患リスクが低くなっており、飲酒量が増加するにしたがい肝がん罹患リスクが増加していた。また、非飲酒者では肝がん罹患リスクの上昇がみられた。ウイルス性肝炎から肝がんに至る経過は長いいため、非飲酒者での肝がん

罹患リスクの上昇は何らかの理由で飲酒できなくなった肝がんのハイリスク集団を観察していると考えられた。また、現在飲酒者であってもベースライン時点で慢性肝炎に関連した症状があり飲酒量を減らしている可能性もあり、その場合には飲酒による肝がん罹患リスクを過小評価している可能性が考えられた。

飲酒と大腸がんの関連を明らかにするためのブール解析では、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。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。欧米におけるブ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が1合以上の飲酒に寄与することになる。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な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であろう。

IV. がん予防法の提示の試み

「日本人のためのがん予防法」を提示したが、今後も、日本人を対象とした疫学研究の系統的なレビューを継続し、必要に応じて、随時、修正・追加する必要がある。

V. 予測モデルを用いた、生活習慣の組み合わせによるがん・循環器疾患発症割合

予測モデルを用いて、喫煙、飲酒、BMIの3因子の組み合わせにより得られる各群の中で、10年以内に何らかのがん、または、循環器疾患を発症する割合を求めた結果、個人レベルでは、3つの要因のうち、1つでも健康的な要素をもっていると、がん・循環器疾患にもならず生存割合が高くなる可能性が示された。一方、集団レベルでは、禁煙と節酒により生

存割合が高くなったが、BMI30以上の肥満を改善した場合では、結果はあまり変わらなかった。

日本の中老年層の肥満度の分布を欧米人と比較してみると、BMIが30以上の肥満の人は、ヨーロッパで約15-20%、米国で約30%であるが、日本人では2-3%と肥満の割合が非常に少ない。本研究の結果と日本での肥満者の割合から考察すると、日本で肥満を対象とした健康政策をすすめた場合、あてはまる対象者が少ないために日本人全体の病気の減少にはつながらない可能性が考えられる。したがって、がんや循環器疾患を減少させるには、まず禁煙・節酒の健康政策を推進し、その次に対象者を肥満度の高い集団に絞って肥満度を下げる政策をすすめることが、より効果的な予防につながると考えられた。

VI. 生活習慣改善のための具体的方法の開発をめざした介入研究

1. 高危険地域における胃がん予防をめざした食事介入研究

胃がんの高危険地域における食事介入では、もともと伝統的に食べられている食品については介入の効果が持続しやすいという特徴が見られた。地域の特性を考慮に入れた介入も重要である可能性がある。

2. 野菜摂取とメラトニンに関する研究

メラトニン高含有野菜摂取介入研究では、介入群では尿中aMT6-s値は介入前後で変化がなく、コントロール群で介入後有意にその値が減少した。尿中aMT6-s値の高い者が偶然コントロール群に選択され、regression to the meanの現象が見られている可能性は否定できないが、本研究は日照時間が減少する期間に行われており、日照時間の体内メラトニンへの影響も考えられる。

3. がん予防のための食事・運動習慣の効率的で効果的な改善のための指導方法開発をめざした介入研究

効果的ながん予防法の開発を目指した介入研究

では運動指導により身体活動の増加が図れることが分かった。また、食事についても、運動ほど明確ではないが、緑黄色野菜の摂取が増加する可能性が示唆された。問題点としては、健康意識の高い人が参加者に含まれること、季節変動の影響、加速度計の使用法の徹底の困難さ、加速度計を装着すること自体による介入効果などが挙げられる。

4. 都市住民を対象とした食物摂取頻度調査票の開発と妥当性の評価

都市部住民を対象とした妥当性は、地域住民を対象とした妥当性とほぼ同等か、上回る結果であった。今後は、血液から測定された生体指標との関連も検討する。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する。

5. 大腸がん予防対策を取り入れた生活習慣改善に関する介入研究

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行ったところ、介入群で、体重減少と平均運動時間の増加がみられ、野菜、果物、乳製品の摂取頻度、飲酒量には両群で差を認めなかった。メタボリック症候群の男性において、行動変容型の保健指導は、大腸がんに関連する要因のうち、肥満・運動に対して好ましい効果があることがわかった。一方、飲酒、野菜・果物、牛乳といった嗜好品・食習慣については両群間で差を認めなかった。

6. 幼児を対象とした食習慣の把握

幼児を対象とした苦味の感受性、および、食習慣の把握を行った。PROPを用いた苦味感受性テストでは、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%との報告があるが、本研究では31.3%と比較的高率であった。苦味に対する感受性が低い