201019005A

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

(H22-3 次がん-一般-003)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書


研究代表者

津金 昌一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター

研究分担者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科

玉腰 暁子 愛知医科大学医学部

溝上 哲也 国立国際医療研究センター研究所

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

伊藤 秀美 愛知県がんセンター研究所

笹月 静 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター



平成 23(2011)年3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

(H22-3 次がん-一般-003)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

津金 昌一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター

研究分担者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科

玉腰 暁子 愛知医科大学医学部

溝上 哲也 国立国際医療研究センター研究所

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

伊藤 秀美 愛知県がんセンター研究所

笹月 静 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター

平成 23(2011)年3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 ―――― 1
津金昌一郎

Ⅱ．分担研究報告

1．生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究 ―――― 21
津金　昌一郎

2．生活習慣改善による子宮・卵巣がん予防法の開発に関する研究 ―――― 33
辻　一郎

3．生活習慣改善によるがん予防法の開発のためのプール解析へのデータ提供と研究結果 ―――― 47
玉腰暁子

4．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 ―――― 51
溝上　哲也

5．生活習慣改善による肺がん予防法の開発に関する研究 ―――― 59
若井　建志

6．生活習慣改善による乳がん予防法の開発に関する研究 ―――― 69
永田　知里

7．生活習慣改善による肝がん予防法の開発に関する研究 ―――― 77
田中　恵太郎

8．生活習慣改善による食道・膵臓がん予防法の開発に関する研究 ―――― 97
伊藤　秀美

9．生活習慣改善による胃などのがん予防法の開発に関する研究 ―――― 109
笹月　静

１０．付表 ―――― 119
サマリーテーブル(表 S1～S65)

肉・魚・乳製品と全がん(表 S1-3)
穀類・食パターンと大腸がん(表 S4-7)
穀類・乳製品・魚・肉・葉酸と肺がん(表 S8-16)
穀類・乳製品・食パターンと乳がん(表 S17-21)
食品群と肝がん(表 S22)
BMI・葉酸・肉・魚・穀類・乳製品と食道がん(表 S23-29)
BMI・肉・魚・穀類・乳製品と膵がん(表 S30-32)
肉・魚・穀類・乳製品・食パターンと胃がん(表 S33-41)
葉酸・肉・魚・穀類と前立腺がん(表 S42-48)

喫煙・飲酒・BMI と子宮頸がん(表 S49-53)
喫煙・飲酒・BMI と子宮内膜がん(表 S54-59)
喫煙・飲酒・BMI と卵巣がん(表 S60-65)

１１．引用文献リスト
食品群・食パターンとがんとの関連に関する引用文献リスト ―――― 141
喫煙・飲酒・BMI と子宮・卵巣がんとの関連に関する引用文献リスト ―――― 152

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ―――― 157

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷 ―――― 159

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

研究代表者 津金昌一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 予防研究部 部長

研究要旨

栄養素（葉酸）・穀類、牛乳・乳製品、肉、魚、食パターンと全がん及び主要部位がん（胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺）との関連について、日本人を対象とした疫学研究を収集・総括し、共通基準を用いた評価を行った。その結果、米と胃がんについて possible な関連と判定したが、その他の部位については、判定するには証拠が不十分であった（保存肉と大腸がんはすでに possible と判定済み）。また、新たに検討部位に加わった子宮・卵巣のがんについて、喫煙・飲酒・BMI との関連を同様に評価した。その結果、子宮頚・子宮体部・卵巣のがんでそれぞれ喫煙は convincing, insufficient, insufficient、飲酒は insufficient, insufficient, insufficient、BMI は insufficient, possible, insufficient との評価であった。さらに、受動喫煙、心理社会要因、糖尿病、メタボリックシンドローム、および IARC が Group1 発がん物質としてあげている要因についても各臓器別に分析疫学研究のエビデンスを整理した。また、エビデンスの集積に伴い、喫煙と膵臓がんとの関連の評価を probable から convincing に更新した。評価を総括したガイドライン「日本人のためのがん予防法」については、食事指針の改訂による食塩の目標値の改訂（男性 10g→9g、女性 9g→7.5g）および、日本におけるエビデンスの見直しにより加工肉・赤肉の項目の取り下げを行った。

大腸がんと肥満の関係を検討するため、肥満の指標として Body-mass-index (BMI)を用い、日本国内で実施された8コホート研究のデータを用いプール解析を実施した。大腸がんと BMI の関連は、男女とも傾向有意を示し、特に高い 25-26.9, 27-29.9、30 以上の群は有意な関連を示した。また部位別の検討において、結腸の方が直腸よりも肥満の影響が低いBMIのレベルから認められた。BMI25 以上の寄与危険度割合は男性では、計 3.62%(95%CI: 1.91-5.30)、女性では、計 2.62% (0.74-4.47)であることが示された。

検診集団、地域集団などにおいて、がん予防をめざした介入研究及びそのための基礎的検討を開始・進捗させた。都市部住民における食物摂取頻度調査票(FFQ)の開発とその妥当性の評価に関する研究では「みそ汁の味付け」への回答と実測したみそ汁濃度および食卓での醤油の使用頻度との関係から、FFQ におけるみそ汁の味付けへの回答が、総塩分摂取の代理指標となり得る可能性が示唆された。検診受診者を対象とした大腸腺腫の研究では、男性において C-peptide および IGF-I は正の、IGFBP-1 は負の関連を示した。一方で女性においては特に関連はみられず、肥満の大腸腺腫との関わりにおいて、男女差があることが示唆された。小児期の食習慣は成人におけるがんの発症にも関わることから、小児の各種栄養素摂取量の推定を可能とする食物頻度調査票を開発し、妥当性、再現性の評価を行った。また、幼児を対象に海藻摂取量と尿中ホルモン値の関連を評価し、女児において海藻摂取量と女性ホルモン値について負の相関を認めた。また、ビタミン D による大腸腫瘍予防効果を検証するため、大腸腺腫及び早期大腸がん既往者を対象にビタミン D サプリメントを用いた無作為比較試験を計画し、開始した。

エビデンスの収集・統合に際して、各個別研究におけるエビデンスの構築及び進捗が前提となる。日本人における授乳方法と性ホルモン関連がん罹患リスクとの関連について大崎コホート研究において検討したところ、人工栄養のみで授乳した女性と比べて母乳のみで授乳した女性では、乳がん罹患、子宮

内膜がん罹患の各リスクが低下することが示唆された。佐賀市民約12,000人を対象として実施しているコホート研究のベースラインデータを用い、がん罹患と関連する事が報告されている血中高感度 CRP と食事パターンの関連を検討した。この結果、野菜・果物摂取が多い healthy pattern の人に CRP が低下する傾向を認め、healthy pattern が炎症の抑制と関連している可能性が示唆された。JACC Study においては、日本人における生活習慣別の平均余命を検討し、健康的な生活習慣のもので平均余命が長いこと、生活習慣の中でも喫煙の影響が大きいことを明らかにした。また、食道がん・頭頸部がんに対する表現型としての飲酒後の発赤反応の意義を検討する研究では、*ALDH2* 多型が頭頸部・食道がんに有意な関連を示し、且つ飲酒との有意な遺伝子環境要因が認められる一方で、飲酒後の発赤反応に関しては、明確な関連は認められず、表現型としての発赤反応は、現時点では *ALDH2* 遺伝子型に優らないことが明らかとなった。さらに、歯磨き回数と頭頸部・食道がんリスクとの関連を検討する症例対照研究では、飲酒、喫煙、野菜・果物摂取、BMI、職業歴、残存歯数等の交絡要因を考慮した上でも、歯磨回数が2回以上であることは1回の場合よりも統計学的に有意な関連が認められた。今後前向き研究による検証が待たれる。

web 上での複数項目への回答により10年間でがんおよび循環器疾患を発症するリスクを算出するツールを開発し、運用を開始した。今後、使用してみての反応を確認のうえ、さらに個別がんにおいても同様のツールを開発する予定である。

分担研究者
辻　一郎・東北大学大学院医学系研究科　教授
玉腰暁子・愛知医科大学医学部公衆衛生学教授
溝上哲也・国立国際医療研究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系研究科　教授
田中恵太郎・佐賀大学医学部　教授
伊藤秀美・愛知県がんセンター研究所　室長
笹月静・国立がん研究センター　がん予防・検診研究センター　室長

研究協力者
井上真奈美・国立がん研究センターがん予防・検診研究センター　室長
澤田典絵・国立がん研究センターがん予防・検診研究センター　研究員
島津　太一・国立がん研究センターがん予防・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、もととなっ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、栄養素(葉酸)、食品群(肉・魚・穀類・乳製品)、食パターン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、また、喫煙、飲酒および BMI と子宮・卵巣のがん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、その他の要因として、受動喫煙、心理社会要因、糖尿病、メタボリックシンドローム、およびIARCがGroup1発がん要因としてとしてあげているものと各がんとの関連についてエビデンスを収集した。

また、すでに関連の強さについて判定を終えた喫煙と膵がんについて、新たな知見の追加を受けて評価を見直し、最終判定を行った。

さらに、わが国の8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BMIと大腸がんについて、そ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、量的な評価を行った。

また、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、検診集団、地域集団などにおける介入研究を進捗させた。

さらに、エビデンスの収集、総括には、個別の研究の進捗が前提であり、不可欠であるが、これら個別研究自体の進捗を促した。

がん予防の知見を知識にとどまらず実践に結びつけるために、web 上での複数項目への回答により10年間でがんおよび循環器疾患を発症するリスクを算出するツールを開発し、運用を開始した。

B. 研究方法

Ⅰ. 共通基準を用いた生活習慣要因と全がんおよび部位別がんとの関連のレビュー

1. 栄養素(葉酸)、食品群(肉・魚・穀類・乳製品)、食パターンと全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連の強さに関する総括評価

2. 受動喫煙、心理社会要因、糖尿病、メタボリックシンドローム、および IARC が Group1 発がん要因としてあげているものと全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連に関する研究の収集

3. 喫煙、飲酒および BMI と子宮・卵巣の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) 栄養素(葉酸)、食品群(肉・魚・穀類・乳製品)、食パターンと全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)、また、喫煙・飲酒・BMI と子宮・卵巣のがんの罹患または死亡を結果として分析した疫学研究、2) 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する作業を継続して行った。また、すでに関連の強さについて最終判定を行ったものについても、必要に応じて新たな文献をエビデンステーブルに要約する作業を行った。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。

(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。

II. 日本における生活習慣要因とがんリスクに関するプール解析

1. BMI と大腸がんリスクに関するプール解析

厚生労働省研究班による多目的コホート(JPHCI、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-I)、三府県コホート宮城(MIYAGI-II)、三府県コホート愛知、高山コホート、大崎コホートの8コホートを対象とし、BMI が 14-/19-/21-/23-(基準)/25-/27-/30-の各カテゴリーにおけるハザード比(HR)と 95% 信頼区間(CI)を交絡要因を補正の上、Cox 比例ハザードモデルにより算出した。コホートごとに算出された推定値を用いて、random effect モデルにより統合解析をおこな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。

III. 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. 都市部住民における食物摂取頻度調査票(FFQ)の開発とその妥当性の評価に関する研究:

国立がんセンターがん予防・検診研究センター(以下予・検センター) において、2004 年 1 月～2006 年 7 月の間に受診した 40～69 歳の対象者のうち、東京都、埼玉県、千葉県、神奈川県在住で、がん、循環器疾患の既往がない者のうち、初回受診季節ごとに性・年齢階級別に無作為に対象者を抽出、同意が得られ調査を完了した 144 名を対象者とした。2007 年 5 月より、週末を含む連続した 4 日間の秤量法食事記録調査 (4day-DR) を実施するとともに FFQ への回答を依頼した。みそ汁の味付け「かなり薄い、やや薄い、ふつう、やや濃い、かなり濃い」群ごとの平均値・分布を analysis of covariance for age-adjusted means 及び Cochran-Mantel-Haenszel test for age-adjusted proportions により比較した。

(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。

2. 検診受診者を対象とした大腸発がんにかかわる要因を探索する研究:

平成 16 年 2 月から平成 17 年 2 月末までの大腸内視鏡検診受診者 3,212 人から、大腸腺腫や大腸がんの既往者を除いた 2,234 人のうち腺腫を持つ 782 人(男性 526 人、女性 256 人)を症例とした。一方、腺腫を持たない 1,452 人のうち、さらに過形成性ポリープを持たない 482 人の男性と、同じく過形成性ポリープを除外して、症例の年齢と検診時期で層別サンプリング(1:1)した女性 256 人の計 738 人を対照とした。これらの計 1520 人について、血漿の C-peptide、IGF-I、IGFBP-1 および 3 を測定し、ロジステイックモデルを用いて大腸腺腫との関連について検討した。

（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。

3. 1)小児を対象とした食習慣の把握に関する研究:

既に成人用に開発し、高山スタディで用いられているFFQを基に小児用に食品項目やポーションサイズを追加、変更した。合計 162 項目の料理、食品、飲料について過去6ケ月の子供の平均的な摂取頻度とポーションサイズについて母親あるいは保護者に尋ねるものである。FFQの妥当性・再現性評価は、5－6歳児の母親を対象としたが、参加者の子供の年齢はすべて6歳で計47名、全員が幼稚園・保育園あるいは小学校に通っている。6ヶ月の研究期間の最初と最後にFFQ、この間に2ヶ月ほどの間隔で3日間食事記録を依頼した。妥当性は2回目のFFQと2回の3日間食事記録から推定される各栄養素摂取量の比較により、再現性は2つのFFQからの推定量の比較により評価した。

2) 幼児を対象としたがん予防法の開発に関する研究:

某幼稚園に通う3－6歳児とその保護者（主に母親）を対象とした。アンケートを用い、保護者に子の生活習慣や健康状態を尋ねた。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。自宅での早朝尿の採取も合わせ依頼し、当日幼稚園にて回収した。男児 223 名、女児 194 名が研究に参加した。幼児における尿中ホルモン（estrone, estradiol, testosterone, DHEA, 5-androstene-3$\beta$, 17$\alpha$ diol）の値は小さく高感度の LC-MS/MS 法でこれらを測定した。

（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. ビタミン D サプリメントによる大腸腫瘍再発予防介入試験:

対象者は、さいたま赤十字病院消化器内科の受診者のうち、過去 3 年以内に大腸腺腫または早期大腸がんと診断され、過去 3 カ月以内にクリーンコロンが確認された患者である。ビタミン D 1,200 国際単位及びカルシウム 400 mg、あるいはカルシウム 400mg のいずれかを含んだ 2 種類のサプリメントを無作為に割り付けた。

（倫理面での配慮）

研究計画については国立国際医療研究センター及び実施施設における倫理員会での承認を得た。参加者には研究内容を説明したうえで、研究参加について署名入りの同意書を得た。

IV. エビデンス構築のための個別研究

1. 授乳方法と性ホルモン関連がん罹患リスクに関する前向きコホート研究:

大崎国保コホート研究の対象者（1995 年1月1日から2005年12月31日までの11年間追跡）で、出産経験があり、授乳についての質問に回答した女性 19,848 人を解析対象とした。解析では、授乳方法のカテゴリーを「人工栄養のみ」「母乳＋人工栄養」「母乳のみ」の3群に分け、「人工栄養のみ」を基準としたとき、他の群の性ホルモン関連がん罹患の多変量調整ハザード比を Cox モデルを用いて算出した。

（倫理面での配慮）

本研究は、対象者の同意に基づいて行われている。厚生労働省等「疫学研究に関する倫理指針」を遵守するとともに、個人情報の厳重な保護と対象者の人権尊重を最大限に行うべく、必要な措置を講じている。本研究は東北大学大学院医学系研究科倫

理審査委員会で承認されている。

2. 食事パターンと高感度 CRP の関連に関する研究:

対象者は、日本多施設共同コーホート研究(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study, J-MICC Study)－佐賀地区－のベースライン調査への参加者である。旧佐賀市(2005 年 10 月 1 日の周辺町村との合併前)に現住所をおく者で、調査参加時の年令が40 才から69 才までの男女を対象とした。ベースライン調査は、2005 年 11 月から 2007 年 12 月にかけて実施した。全体として 61447 名に協力依頼を行い、最終的に 12078 名(男性 5081 名、女性 6997 名)の参加を得た(協力率 19.7%)。食習慣・飲酒・喫煙などの生活習慣は、調査当日に調査員(看護師など)が自記式調査票(あらかじめ記入して持参してもらう様に対象者へ依頼)と面接により確認した。調査当日に採血を行い、-80℃にて凍結保存した血清を用いて高感度 CRP を測定した。不適格者を除いた 9545 名(男性 3905 名、女性 5640 名)を解析の対象とした。まず、因子分析により男女共 5 つの食事パターンを抽出した。さらに、共分散分析により、年令、飲酒、喫煙、身体活動量(加速度計から推定)、body mass index(BMI)を補正して、各食事パターンスコアの五分位別に高感度 CRP の補正平均値を推定すると共に、重回帰分析により傾向性の検定を行った。なお高感度CRPは分布が右に偏っていたため、対数変換値を結果変数として用い、このため補正平均値は幾何平均値として表した。

(倫理面での配慮)

研究計画は、佐賀大学医学部および名古屋大学医学部(J-MICC Study 全体研究としての承認を必要とするため)の倫理審査委員会の承認を受けた。また、J-MICC Study－佐賀地区－の研究責任者および研究担当者(全て佐賀大学医学部教員)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。

3. JACC Studyにおける生活習慣の組み合わせによる全死亡への影響評価の検討:

1988-90年にJACC Studyのベースラインで収集された調査票より6つの生活習慣(喫煙、飲酒、運動、睡眠、緑黄色野菜の摂取、肥満)について、健康的な習慣(非喫煙または禁煙、非飲酒または1回1合以内の飲酒、1日1時間以上の歩行、1日6.5-7.4時間の睡眠、緑黄色野菜の毎日摂取、BMI(体重(kg)/身長(m)$^2$)18.5-24.9)に1、不健康な習慣に0を与え合計してライフスタイルスコアを作成した。スコアは0-6点に分布し、点数が高いほど健康的な生活習慣であることを示す。こららのスコア別に、40歳時の平均余命を算出した。また、生活習慣の中でも喫煙の影響が大きいことが知られていることから、喫煙習慣別に喫煙以外の5習慣について、同様に点数を与え合計した。対象はこれら情報がすべて得られた62,106名(男27,582名、女34,524名)とした。

(倫理面への配慮)

原則として対象者から個別に同意を得たが、一部の地区では、地域の代表者の了解をもって研究を実施している。研究は愛知医科大学医学部倫理審査委員会の承認を得ている。

4. 1)食道がん・頭頸部がんリスクに対する表現型としての飲酒後の発赤とアルデヒド脱水素酵素 ALDH2 の遺伝子多型影響を比較する症例対照研究:

研究対象者は、愛知県がんセンターで実施されている大規模病院疫学研究に血液試料提供も含めて参加し、頭頸部がん、食道がんと診断された 585 名の患者と同時期に同研究に参加し非がんであることが判明している 1,170 名の対照である(性・年齢に関して頻度分布により適合)。飲酒後の発赤に関して

は、自記式質問票により「少量(ビールコップ一杯以下)のお酒を飲んだ時に、顔やからだが赤くなるか？」という質問による回答により聴取した。また、*ALDH2* 遺伝子多型は研究参加時にインフォームドコンセントを得て採取された末梢血サンプルを用い、TaqMan 法により測定した。発赤反応、*ALDH2* 多型と疾病との関連は、ロジスティック回帰分析によるオッズ比により検討した。飲酒状況との交互作用は、モデルに交互作用項を入れることにより判定した。

(倫理面での配慮)

この研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析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のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会にて「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。

2) 歯みがき回数と頭頸部・食道がんリスクとの関連に関する検討:

研究対象者は、愛知県がんセンターで実施されている大規模病院疫学研究に参加し、計959名の頭頸部がん、食道がん(口腔278、中咽頭 75、下咽頭79、喉頭 93、食道 434)と診断された患者と同時期に同研究に参加し非がんであることが判明している2,696 名の対照である(性・年齢に関して頻度分布により適合)。自記式質問票への回答から歯磨の回数は、起床時、朝食後、昼食後、間食後、夕食後、就寝前に関しての有無情報に基づき、磨かない、1日1回、1日2回以上に分類した。歯の本数に関しては21本以上、9から20本、1から8本の3カテゴリからの回答を得た。歯磨回数と疾病との関連は、ロジスティック回帰分析によるオッズ比により検討した。調整因子は、飲酒、喫煙、エネルギー調整野菜・果物摂取量、BMI, 社会経済指標としての職業(事務系、労働系、その他)歯の本数、熱い飲食物の摂取(1日に3回以上、未満)とした。

(倫理面での配慮)

この研究は愛知県がんセンターの倫理審査委員会にて「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。

V. 生活習慣の組み合わせによるがん・循環器疾患発症割合-Web 上での自己のリスク算出の試み-

Web 上での3つの要因(喫煙・飲酒・BMI)への回答により個人のがん・循環器疾患およびこれらにその他の原因で亡くなるリスクを合計した割合が算出されるツールを開発し、運用を開始した。結果変数は①10 年間でがんを発症する割合、②10 年間で循環器疾患を発症する割合、③10 年間でがん・循環器疾患になる、あるいはその他の原因で死亡する割合とし、参考値として同年代集団の平均値、あるいはベストシナリオ(最もリスクが低い組み合わせ)・ワーストシナリオ(最もリスクが高い組み合わせ)のときのリスク値を併記した。

C. 研究結果(付表S1-S65 )

Ⅰ. 共通基準を用いた生活習慣要因と全がんおよび部位別がんとの関連のレビュー

1. 栄養素(葉酸)、食品群(肉・魚・穀類・乳製品)、食パターンと全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連についてサマリーテーブルに示した(付表 S1-S48)。これをもとに米と胃がんについてpossibleな関連と判定したが、その他の部位については、判定するには証拠が不十分であった(保存肉と大腸がんはすでにpossibleと判定済み)。

2. 受動喫煙、心理社会要因、糖尿病、メタボリックシンドローム、および IARC が Group1 発がん物質としてとしてあげている要因と全がん及び主要部位がんに関する疫学研究のエビデンスを整理した。その結果、受動喫煙に関してはがん全体および胃でコホート研究が各1件、肺でコホート研究、症例・対照研究が各5件、乳がんでそれぞれ3件および1件見出された。心理社会要因に関してがん全体、肝、食道、胃の各がんにおいてコホート研究がそれぞれ 7、5、1、3 件抽出された。肺、乳房の各がんにおいてコホート研究、症例・対照研究がそれぞれ1・1、3・1件であった。糖尿病及び関連要因に関しては、がん全体、膵臓、前立腺の各がんにおいてコホート研究、症例・対照研究がそれぞれ3・1件であった。肺、肝、大腸、乳房の各がんにおいてはそれぞれ1・1、14・4、5・1、3・2件であった。メタボリックシンドローム関連要因に関してはがん全体、大腸、前立腺、胃の各がんにおいてコホート研究が1件見られ、大腸においては加えて症例・対照研究が4件抽出された。また、IARC が Group1 発がん物質として定めた要因に関してはアスベストと肺がんとの関連においてコホート研究が 4 件、症例・対照研究が 2 件、Epstein-var-virus と胃がんとの関連においてコホート研究が1件それぞれ見出された。

3. 子宮頸がんにおいて、喫煙に関してコホート研究、症例対照研究ともに 3 件の報告があり、いずれも、喫煙者ではリスクが増加する傾向が示されたため、判定は convincing となった。飲酒に関してはコホート研究、症例対照研究ともに 2 件が報告されていた。症例対照研究のうち 1 件の報告で、飲酒量が増加すると、リスクが増加する傾向を示したが、他の研究報告では関連が認められず、判定はinsufficientとなった。BMI に関しては、コホート研究が1件のみ報告されていたが、BMI との関連性は認められず、判定は insufficient となった。

また、子宮内膜がんにおいて、喫煙に関してコホート研究 1 件、症例対照研究 2 件が報告されているが、結果は一致せず、判定は insufficient となった。飲酒に関しても、コホート研究1件、症例対照研究 2 件の報告があった。症例対照研究の 1 件では、1 週間あたりの飲酒量増加にともない、子宮内膜がんリスクが減少する傾向が認められたが、他の研究報告では関連が認められず、判定は insufficient となった。BMI に関してはコホート研究、症例対照研究ともに 2 件が報告され、うちコホート研究 1 件と症例対照研究 2 件で BMI および体重の増加とリスク増加に直線的な関連性が認められた。判定は possible となった。

卵巣がんにおいては、喫煙に関するコホート研究 4 件、症例対照研究 3 件の結果は、喫煙本数の増加でリスクが増加する報告もあるが、関連の強さは弱く、また、研究結果も一致していないため、判定は insufficient となった。飲酒に関してはコホート研究 2 件、症例対照研究 3 件が報告されていた。症例対照研究の 2 件で、日常的な飲酒習慣でリスクが減少する傾向が認められたが、コホート研究の結果は一致せず、判定は insufficient となった。BMI に関してはコホート研究3件、症例対照研究2件の報告があった。コホート研究 1 件、症例対照研究 1 件で、BMI が 25 以上でリスクが増加する報告があったが、その他の研究結果では関連性が認められず、判定は insufficient となった。

平成 21 年までに判定を終えた要因についても、継続的に文献レビューを行ったところ、新たなエビデンスの追加などにより、喫煙と膵がんとの関連は probable から、convincing に変更した。

今年度の結果を含めた、現在までの評価について、表 A に示す。

II. 日本における生活習慣要因とがんリスクに関する

プール解析

1. BMI と大腸がんリスクに関するプール解析

大腸がん全体の解析では、BMI 23-24.9 を基準とした場合の年齢、地域、喫煙、飲酒調整オッズ比は 27-29.9 で 1.21(95%CI: 1.05-1.40)、30 以上で 1.50 (1.15-1.96)であった。これは、より詳細な調整を行った5コホートの解析と殆ど変わらない値であった。傾向解析においても、BMI 1kg/m2 増加に対するオッズ比も統計学的に有意な上昇を示した。BMI 23 未満の群はオッズ比は1よりも低い値を示すが殆ど有意差を示すものは無かった。BMI の影響が低い値から見えるのは近位結腸で、遠位結腸、直腸と遠位側になるにつれ、有意な関係が認められる BMI のレベルが高い傾向が認められた。女性の結果は大腸がん全体としては関連の傾向は男性とほぼ同様であったが、オッズ比の点推定値は男性よりも若干低い値を示した。部位別の検討では、結腸は傾向有意をしめしたが、直腸では有意な関連は認められなかった。これらの結果を元に、BMI 25 以上の男女における寄与危険度割合を計算した。男性では、25-26.9 において 1.56%、27-29.9 で 1.42%、30 以上で 0.64%、計 3.62%(95%CI: 1.91-5.30)であった。一方女性では、0.89% (25-26.9)、0.91% (27-29.9)、0.83% (30 以上)、計 2.62% (0.74-4.47)であった。

III. 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. 都市部住民における食物摂取頻度調査票(FFQ)の開発とその妥当性の評価に関する研究:

みそ汁の味付けごとの実測のみそ汁濃度平均値は、かなり薄味と回答した群が 0.66%, やや濃いと回答した群では 0.87% (trend p=0.06) と、濃いと回答する者は、実際に濃い濃度で摂取する傾向が見られた。さらに、4day-DR による総ナトリウム摂取量平均値も、かなり薄味と回答した群が 3611mg/d, やや濃いと回答した群では 5,004mg/d (trend p=0.04) と、濃いと回答する者において、総塩分摂取量も多い傾向が見られた。また、FFQ による食卓でのしょうゆの使用頻度の高い者の割合も、みそ汁の味付けが濃い群で高い傾向が見られた。

2. 検診受診者を対象とした大腸発がんにかかわる要因を探索する研究:

男性において C-peptide および IGF-I は正の(それぞれのトレンド p<0.001、p=0.02)、IGFBP-1 は負の(トレンド p=0.002) 関連を示した。第4群における C-peptide, IGF-I ,IGFBP-1 それぞれの点推定値は 2.62, 1.63, 0.49 で、いずれも統計学的に有意であった。一方で女性においては特に関連はみられず、男女差について C-peptide で有意(交互作用 p=0.03)、IGF-I および IGFBP-1 で境界域有意(交互作用それぞれ P=0.14、P=0.12)であった。

3. 1)小児を対象とした食習慣の把握に関する研究:

妥当性の指標である Spearman 相関係数はαトコフェロール 0.05 からレチノール 0.59 の範囲で、中央値は 0.40 であった。一価不飽和脂肪酸、ビタミン C,D,E は 0.30 以下の相関係数値となった。再現性の指標である intraclass correlation はすべての栄養素について 0.50 以上であった。

2) 幼児を対象としたがん予防法の開発に関する研究:

男児では、海藻類摂取量と各尿中ホルモン値との有意な関連性は認められなかったが、女児において尿中エストロン値と弱いものの有意な負の関連が認められた。男女とも同時に測定した血圧との関連で、摂取量の多い者に有意に低い血圧値が認められた。

4. ビタミン D サプリメントによる大腸腫瘍再発予防介

入試験:

平成 23 年 2 月末時点で、対象者基準を満たした患者 8 名を研究に登録した。ベースライン調査のあと、順次、サプリメントの配布を開始した。

IV. エビデンス構築のための個別研究

1. 授乳方法と性ホルモン関連がん罹患リスクに関する前向きコホート研究:

「人工栄養のみ」と比較し、「母乳＋人工栄養」、「母乳のみ」による授乳では、授乳者の乳がん罹患の多変量調整ハザード比は 0.83(95%信頼区間: 0.67-1.02)、0.81 (0.70-0.94)、P for trend=0.008 と有意に低下した。また、子宮内膜がん罹患も同様に 0.73(0.46-1.16)、0.68 (0.49-0.93)、P for trend =0.017 と有意なリスク低下が認められた。授乳方法と卵巣がん罹患リスクに関連は認められなかった。

2. 食事パターンと高感度 CRP の関連に関する研究:

5 つの食事パターン(healthy, Western, seafood, bread, dessert)で因子負荷量が高かった食品は以下の通りである: 1) healthy pattern: 野菜、果物、魚、豆腐など; 2) Western pattern: 肉、卵、マヨネーズ、揚げ物など; 3) seafood pattern: 貝類、いか、たこ、エビ、カニ、魚卵、魚など; 4) bread pattern: パン、マーガリン、コーヒーなど; 5) dessert pattern: 菓子類、果物など。男性においては healthy pattern (傾向性 P = 0.01)、bread pattern (P = 0.06)、dessert pattern (P < 0.01)と高感度 CRP の間に負の関連が見られたのに対し、seafood pattern では正の関連が観察された(P = 0.02)。一方、女性においては、healthy pattern で負の関連(P = 0.06)が見られたのに対して、Western pattern では正の関連(P = 0.06)が観察された。

3. JACC Studyにおける生活習慣の組み合わせによる全死亡への影響評価の検討:

ライフスタイルスコアが高いほど平均余命は長く、男では 0-2 点群は 39.9 年、6 点満点群は 50.2 年と 10.3 年、女では同様に 46.5 年、54.8 年と 8.3 年の差を認めた。40 歳時点の平均余命は、男性喫煙者 40.1 年、非喫煙者 44.2 年、女性喫煙者 44.9 年、非喫煙者 49.7 年と、いずれも非喫煙者の方が長かった。ライフスタイルスコア別にみると、男性喫煙者でライフスタイルスコアが 5 点満点(喫煙以外はすべてよい生活習慣)のものの 40 歳時点の平均余命は 41.4 年と、男性非喫煙者でライフスタイルスコアが 0-1 点(喫煙はしないがその他の生活習慣は悪い)ものの平均余命 43.4 年より短かった。女では男にくらべ差は小さいものの、同様の傾向を認めた。さらに、ライフスタイルスコアのよいもの(5 点満点)と悪いもの(0-1 点)の 40 歳時点の平均余命の差は、男性喫煙者で 2.4 年、2.2 年に対し、非喫煙者では 6.8 年、7.0 年と長くなっていた。

4. 1)食道がん・頭頸部がんリスクに対する表現型としての飲酒後の発赤とアルデヒド脱水素酵素 ALDH2 の遺伝子多型影響を比較する症例対照研究:

飲酒後の発赤反応ありの頭頸部・食道がん全体に対する調整オッズ比は 0.96 (0.76-1.21)であった。食道がん、頭頸部がん別の検討においても、1.22 (0.83-1.79)、0.87 (0.62-1.22)と全く統計学的に有意な関連を認めなかった。一方 *ALDH2* 多型においては、ヘテロ型の遺伝子型は頭頸部・食道がんリスクに対して 2.51 (1.97-3.20)と有意な関連を示した、頭頸部がん、食道がん別の解析でも同様であった。飲酒状況との交互作用の検討において、発赤反応の有無は全く交互作用を示さなかった一方、ALDH2 Lys アリルは明確な交互作用を示した(p<0.001)。*ALDH2*遺伝子型別に飲酒状況と発赤反応の関連を

検討したところ、特にヘテロの遺伝子型の人で、飲酒量が増えるほど、発赤反応が減る傾向が認められ、症例で顕著であることが認められた。また Glu アリルのホモ型の人でも発赤が20%程度は認められることが示され、必ずしも発赤反応の有無が完全な遺伝子型の推測に寄与していないことが示された。

2)歯みがき回数と頭頸部・食道がんリスクとの関連に関する検討:

1日1回磨く人を基準にした場合、2回以上磨く人の頭頸部・食道がん全体に対するオッズ比は 0.82 (95%CI: 0.68-0.99)であった。この傾向は、頭頸部がん、食道がん別の解析でも概ね同様の傾向であった。一方、磨かない人のオッズ比は頭頸部・食道がん全体で1.79 (0.79-4.05)であった。この関連は口腔がんで顕著であった[6.11 (1.35-27.6)]。各種調整要因別による層別化解析でも、一貫して2回以上磨く人は1回磨く人よりも1より低い点推定値を示し、特に残存歯数での層別化においても同様の傾向を示した。

V. 生活習慣の組み合わせによるがん・循環器疾患発症割合-Web 上での自己のリスク算出の試み-

説明文書、質問項目への入力、入力した内容の確認、結果の表示、シミュレーション、全年齢層でのリスク表一覧の6段階で構成した。

D. 考察

I. 共通基準を用いた生活習慣要因と全がんおよび部位別がんとの関連のレビュー

1. 栄養素(葉酸)、食品群(肉・魚・穀類・乳製品)、食パターンと全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連の強さに関する総括評価

2. 受動喫煙、心理社会要因、糖尿病、メタボリックシンドローム、および IARC が発がん物質として Group1 としてあげている要因と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連に関する研究の収集

3. 喫煙、飲酒および BMI と子宮・卵巣のがんとの関連の強さに関する総括評価

1、2:レビューを行った食事要因に関してはいずれも報告数が限られており、研究間である程度一致した関連がみられたのは米と胃がん(possible)のみであった。この関連のメカニズムにはすでに possible と判定済みの糖尿病と胃がんとの関連が関与している可能性がある。食事を正しく把握可能な質の高い研究の蓄積が今後も望まれる。一方、糖尿病については、先に挙げた胃がんのほか肝臓がん(probable と判定済み。新たな文献の追加でコホート 14 件、症例・対照研究 4 件)や今回新たに検討された中では大腸がん(コホート 5 件、症例・対照研究1件)など、エビデンスの蓄積が進行しつつある。糖代謝障害に伴うがんリスクの上昇には今後も注視していく必要があろう。

3:子宮頚がんのリスク要因としては、ヒトパピローマウィルス感染が確立した要因であることを除けば、食習慣を含めた生活習慣との関連は十分明らかとなっていない。喫煙と子宮頚がんリスクの関連については、いずれの研究結果もリスクが増加すると報告していることから、判定は convincing となった。一方、飲酒習慣や BMI とは関連性が認められなかった。今後は、感染症や栄養との関連についても分析が必要であると考える。子宮内膜がんのリスク因子として、一般的に高エストロゲン環境となる要因が示唆され、肥満がその一要因と考えられている。今回のレビューにより BMI および体重増加と子宮内膜がんリスクの増加に直線的な関連が認められ、生活習慣の欧米化による肥満が子宮内膜がんリスクに寄与することが示唆された。卵巣がんのリスク要因としては、卵巣がん家族歴以外に確立したものはない。しかし、近年、卵巣がん

罹患率が増加していることから生活習慣との関連についても指摘されている。喫煙、飲酒、BMI と卵巣がんの関連性については結果が一致せず、判定は insufficient となった。今後は、感染、遺伝要因、栄養との関連について、さらにレビューが必要であると思われる。

II. 日本における生活習慣要因とがんリスクに関するプール解析

1. BMI と大腸がんリスクに関するプール解析

今回の研究は BMI と大腸がんリスクとの関連についてプーリングにより検討したアジアで最大級の研究である。およそ 30 万人の日本人を対象とし、BMI が大腸がんのリスク上昇と関連することを示した。関連は女性に比して男性、また、直腸に比して結腸のがんにおいて強いものであった。これらの知見は欧米の研究を中心に行われたメタ・アナリシスの結果とも矛盾しない。過体重の寄与危険割合は欧米のそれと比して低いものだったが、今後増加していく可能性はある。アジアにおけるがん予防施策立案において重要な資料となりえる。

III. 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. 都市部住民における食物摂取頻度調査票(FFQ)の開発とその妥当性の評価に関する研究:

食事調査における塩分摂取量の把握は調味料からの摂取の把握、塩分量測定、いずれの観点からも困難が伴う。実測の濃度に基づき、味付けの好みに応じた係数を用いることにより、より正確に塩分摂取量を把握することが可能となるかもしれない。

2. 検診受診者を対象とした大腸発がんにかかわる要因を探索する研究:

C-peptide の結果にみられる男女差は、コホート内症例・対照研究や近年のメタ・アナリシスの結果に一致するものである。一方、IGF 関連マーカーについて男女別に検討した研究はこれまでに2研究しかなく、いずれも男女差は観察されていない。外来性の女性ホルモンなど、今回調整しなかった要因による交絡の影響による可能性もあるが、これだけでは説明できないであろう。

3. 1) 小児を対象とした食習慣の把握に関する研究:

5－6歳児のトータルダイエットを把握するFFQの妥当性に関する研究は海外で5つであった。成人用の WillettFFQや BlockFFQを基にしたものが、このうち4つである。どれも妥当性の標準として食事記録あるいは 24 時間思い出し法を用い比較している。期間の設定が1ケ月から1年など条件も異なり、妥当性の結果は様々であるが、概して成人に比べ低い相関しか得られていない。小児では成長に伴い食生活の変化が大きく、概して栄養摂取の把握は困難と思われる。

2) 幼児を対象としたがん予防法の開発に関する研究:

実験研究に見られる海藻の抗酸化作用や抗変異原性から、海藻摂取が乳がんリスクを下げるという仮説があるものの疫学研究は極めて少ない。乳がんに中心的な役割を果たすエストロゲンとの関連は重要であろうが、これも研究は少なく、小児における研究の報告は見当たらない。幼児期におけるホルモン値のその後のがんなどの生活習慣病への関与は明確にされていないものの、今回の横断研究から得られた結果が因果関係を伴うものであるかは興味深い。海藻摂取による血圧低下作用も示唆されたので、介入研究を行い、同時に尿中ホルモンへの影響も評価する価値がある。

4. ビタミン D サプリメントによる大腸腫瘍再発予防介入試験:

今後は、研究エントリーの体制を整え、長期にわた

るサプリメント服用のコンプライアンスを高める方策を検討する。

IV. エビデンス構築のための個別研究

1. 授乳方法と性ホルモン関連がん罹患リスクに関する前向きコホート研究:

一般的に、子宮内膜がんの発がんのメカニズムには内因性エストロゲンの関与が示唆されている。プロゲステロンの関与がなく、エストロゲンレベルが高い状況下では子宮内膜細胞の有糸分裂が活性化されて、発がんが促進されると考えられる(エストロゲン単独刺激仮説)。授乳期間中は、内因性エストロゲンレベルが低い状態にあり、この結果として、発がんが抑制される可能性がある。

本研究結果では「人工栄養のみ」と比較して「母乳＋人工栄養」、「母乳のみ」で有意に子宮内膜がん罹患リスクが減少した。この結果は、エストロゲン単独刺激仮説を支持するものであると考えられた。

2. 食事パターンと高感度 CRP の関連に関する研究:

男女共に観察されたhealthy patternと高感度CRPの負の関連は、従来の結果と一致するものである。また、女性において観察されたWestern patternと高感度 CRP の正の関連は、海外での幾つかの研究においても観察されている。一方、男性において観察されたseafood patternと高感度CRPの正の関連は予期しないものであったが、先に日本において行われた 1 つの研究においても、同様な傾向が観察されている。Bread pattern は男性で高感度 CRP の低下と関連する傾向があったが、bread pattern はエネルギー摂取量の低下と関連する傾向があり、この事が関与している可能性がある。Dessert pattern は、男性のみにおいて高感度CRPの低下と強く関連していた。Dessert pattern は果物の摂取と相関しており、果物中の何らかの栄養素が関与している可能性が考えられる。

3. JACC Studyにおける生活習慣の組み合わせによる全死亡への影響評価の検討:

生活習慣の組み合わせと総死亡との関連は今までにも報告されているが、平均余命は直観的に理解しやすい指標である。日本人を対象とした研究によりこのような数字を示すことで、健康的な生活習慣に改善したいと考えている個人や保健指導に携わる者が、より意欲的に取り組むことができるかもしれない。なお、どの生活習慣から改善してもよいが、影響の大きさを考えると、喫煙者には、まず喫煙をやめることが推奨される。

4. 1)食道がん・頭頸部がんリスクに対する表現型としての飲酒後の発赤とアルデヒド脱水素酵素ALDH2 の遺伝子多型影響を比較する症例対照研究:

飲酒後の発赤反応という表現型は、簡便な質問票で評価出来るものであり、*ALDH2* 遺伝子型検査よりも容易に住民レベルに適応が可能なアプローチである。本研究では遺伝子型に対する表現型の限界を示すとともに、ALDH2 遺伝子多型の圧倒的な有効性を示した。理由として、表現型のみでは、*ALDH2* 遺伝子型が正確に決定は出来ない、つまり誤分類が発生することがあげられる。

2)歯みがき回数と頭頸部・食道がんリスクとの関連に関する検討:口腔衛生状況と頭頸部・食道がんリスクとの関連に関する明確なメカニズムは明らかではないが、口腔内常在菌による発がん機序につながる作用を低減させることが、一つ考えられる。口腔内常在菌叢の違いにより酸化ストレス物質の産生量が異なる等の報告もある。また口腔内常在菌でのアルコール発酵が行われていることも知られており、この酸化によるアセトアルデヒド曝露が影響している可能性も考えられる。また、歯みがきに付随する行為である含嗽は、当該部位で発生する発がん物質等の洗浄効果をもたらす可能性があり、歯みがき自体の効果で

はない可能性も否定出来ない。

E. 結論

栄養素(葉酸)・穀類、牛乳・乳製品、肉、魚、食パターンと全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連について、日本人を対象とした疫学研究を収集・総括し、共通基準を用いた評価を行った。その結果、米と胃がんについてpossible な関連と判定したが、その他の部位については、判定するには証拠が不十分であった(保存肉と大腸がんはすでに possible と判定済み)。また、新たに検討部位に加わった子宮・卵巣のがんについて、喫煙・飲酒・BMI との関連を同様に評価した。その結果、子宮頚・子宮体部・卵巣のがんでそれぞれ喫煙は convincing, insufficient, insufficient、飲酒は insufficient, insufficient, insufficient、BMI は insufficient, possible, insufficient との評価であった。さらに、受動喫煙、心理社会要因、糖尿病、メタボリックシンドローム、およびIARCがGroup1発がん物質としてあげている要因についても各臓器別に分析疫学研究のエビデンスを整理した。また、エビデンスの集積に伴い、喫煙と膵臓がんとの関連の評価をprobable から convincing に更新した。評価を総括したガイドライン「日本人のためのがん予防法」については、食事指針における食塩の推奨量の改訂による食塩の目標値の改訂(男性 10g→9g、女性 9g→7.5g)および、日本におけるエビデンスの見直しにより加工肉・赤肉の項目の取り下げを行った。

大腸がんと肥満の関係を検討するため、肥満の指標としてBody-mass-index (BMI)を用い、日本国内で実施された8コホート研究のデータを用いプール解析を実施した。大腸がんと BMI の関連は、男女とも傾向有意を示し、特に高い 25-26.9, 27-29.9、30 以上の群は有意な関連を示した。また部位別の検討において、結腸の方が直腸よりも肥満の影響が低いBMI のレベルから認められた。BMI25 以上の寄与危険度割合は男性では、計 3.62%(95%CI: 1.91-5.30)、女性では、計 2.62% (0.74-4.47)であることが示された。

検診集団、地域集団などにおいて、がん予防をめざした介入研究及びそのための基礎的検討を開始・進捗させた。都市部住民における食物摂取頻度調査票(FFQ)の開発とその妥当性の評価に関する研究では「みそ汁の味付け」への回答と実測したみそ汁濃度および食卓での醤油の使用頻度との関係から、FFQにおけるみそ汁の味付けへの回答が、総塩分摂取の代理指標となり得る可能性が示唆された。検診受診者を対象とした大腸腺腫の研究では、男性においてC-peptide および IGF-I は正の、IGFBP-1 は負の関連を示した。一方で女性においては特に関連はみられず、肥満の大腸腺腫との関わりにおいて、男女差があることが示唆された。小児期の食習慣は成人におけるがんの発症にも関わることから、小児の各種栄養素摂取量の推定を可能とする食物頻度調査票を開発し、妥当性、再現性の評価を行った。また、幼児を対象に海藻摂取量と尿中ホルモン値の関連を評価し、女児において海藻摂取量と女性ホルモン値について負の相関を認めた。また、ビタミン D による大腸腫瘍予防効果を検証するため、大腸腺腫及び早期大腸がん既往者を対象にビタミン D サプリメントを用いた無作為比較試験を計画し、開始した。

エビデンスの収集・統合に際して、各個別研究におけるエビデンスの構築及び進捗が前提となる。日本人における授乳方法と性ホルモン関連がん罹患リスクとの関連について大崎コホート研究において検討したところ、人工栄養のみで授乳した女性と比べて母乳のみで授乳した女性では、乳がん罹患、子宮内膜がん罹患の各リスクが低下することが示唆された。佐賀市民約 12,000 人を対象として実施して

いるコホート研究のベースラインデータを用い、がん罹患と関連する事が報告されている血中高感度CRP と食事パターンの関連を検討した。この結果、野菜・果物摂取が多い healthy pattern の人に CRP が低下する傾向を認め、healthy pattern が炎症の抑制と関連している可能性が示唆された。JACC Study においては、日本人における生活習慣別の平均余命を検討し、健康的な生活習慣のもので平均余命が長いこと、生活習慣の中でも喫煙の影響が大きいことを明らかにした。また、食道がん・頭頸部がんに対する表現型としての飲酒後の発赤反応の意義を検討する研究では、*ALDH2* 多型が頭頸部・食道がんに有意な関連を示し、且つ飲酒との有意な遺伝子環境要因が認められる一方で、飲酒後の発赤反応に関しては、明確な関連は認められず、表現型としての発赤反応は、現時点では *ALDH2* 遺伝子型に優らないことが明らかとなった。さらに、歯磨き回数と頭頸部・食道がんリスクとの関連を検討する症例対照研究では、飲酒、喫煙、野菜・果物摂取、BMI、職業歴、残存歯数等の交絡要因を考慮した上でも、歯磨回数が2回以上であることは1回の場合よりも統計学的に有意な関連が認められた。今後前向き研究による検証が待たれる。

Web 上での複数項目への回答により10年間でがんおよび循環器疾患を発症するリスクを算出するツールを開発し、運用を開始した。今後、使用してみての反応を確認のうえ、さらに個別がんにおいても同様のツールを開発する予定である。

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/)やがん情報サービス(http://ganjoho.jp/public/pre_scr/prevention/evidence_based.html)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) Zheng W, Inoue M (5th), Matsuo K (6th), Tsugane S (10th), Tamakoshi A (12th), Tsuji I (16th), Sasazuki S (28th), et al. Body mass index and mortality over 1 million Asian persons. N Engl J Med 2011;364(8):719-729.

2) Inoue M, Nagata C, Tsuji I, Sugawara Y, Wakai K, Tamakoshi A, Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Sasazuki S, Tsugane S for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japanese: A pooled analysis of 6 large-scale cohort studies in Japan. Journal of Epidemiology and Community Health 2011 (in press).

3) Oze I, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Tanaka K, Tsuji I, Mizoue T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Alcohol drinking and esophageal cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol (in press)

4) Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sugawara Y, Sasazuki S, Nagata C, Tamakoshi A, Wakai K, Inoue M, Tsugane S for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Association between body-mass-index (BMI) and the colorectal cancer risk in Japan: Pooled-analysis of population-based cohort studies in Japan. Ann Oncol., 2011 (in press).

5) Suzuki R, Sasazuki S, Tsugane S. et al. Leisure-time physical activity and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status-The Japan Public Health Center-based Prospective Study. Prev Med. 2011 (in press)

6) Shimazu T, Sasazuki S, Tsugane S et al. Plasma isoflavones and the risk of lung cancer in women: A nested case-control study in Japan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 (in press)

7) Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S et al. Validity of self-reported cancer among a Japanese population: Recent results from a population-based prospective study in Japan (JPHC Study). Cancer Epidemiol. 2011 (in press)

8) Kuwahara A, Sasazuki S, Tsugane S. et al. Socioeconomic status and gastric cancer survival in Japan. Gastric Cancer. 2010;13(4):222-30.

9) Suzuki R, Sasazuki S, Tsugane S. et al. Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status-the Japan Public Health Center-based prospective study. Int J Cancer. 2011 (in press)

10) Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. et al. Green tea drinking and subsequent risk of breast cancer in a population to based cohort of Japanese women. Breast Cancer Res. 2010 Oct 28;12(5):R88.

11) Sawada, Sasazuki S, Tsugane S. et al. N,Plasma testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate cancer among Japanese men: a nested case-control study. Cancer Sci. 2010;101(12):2652-7.

12) Ma E, Sasazuki S, Tsugane S. et al. 10-Year risk of colorectal cancer: development and validation of a prediction model in middle-aged Japanese men. Cancer Epidemiol. 2010;34(5):534-41.

13) Yamaji T, Sasazuki S, Tsugane S. et al. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. Cancer Res. 2010;70(13):5430-7.

14) Kanda J, Sasazuki S, Tsugane S. et al. Association of anthropometric characteristics with the risk of malignant lymphoma and plasma cell myeloma in a Japanese population: a population-based cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(6):1623-31.

15) Sawada N, Sasazuki S, Tsugane S. et al.Body mass index and subsequent risk of kidney cancer: a prospective cohort study in Japan. Ann Epidemiol. 2010;20(6):466-72.

16) Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. et al. Plasma tea polyphenol levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study. Breast Cancer Res Treat. 2010 ;124(3):827-34.

17) Sawada N, Sasazuki S, Tsugane S. et al.Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. Environ Health Perspect. 2010;118(5):659-65.

18) Ma E, Sasazuki S, Tsugane S. et al. High dietary intake of magnesium may decrease risk of colorectal cancer in Japanese men. J Nutr. 2010 ;140(4):779-85.

19) Suzuki R, Sasazuki S, Tsugane S. et al. Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. Int J Cancer. 2010;127(3):685-95.

20) Li WQ, Tsuji I, et al. Citrus consumption and