

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

(H21-3 次がん-一般-003)

平成 23 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公衆衛生学 |
| 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 |
| 伊藤 秀美 | 愛知県がんセンター研究所 |
| 笹月 静 | 国立がんセンターがん予防・検診研究センター |

平成 24(2012)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

(H21-3 次がん-一般-003)

平成 23 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公衆衛生学 |
| 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 |
| 伊藤 秀美 | 愛知県がんセンター研究所 |
| 笹月 静 | 国立がんセンターがん予防・検診研究センター |

平成 24(2012)年3月



2012年1月 班会議 (東京)
(欠席：玉腰、松尾)

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がん予防法の開発に関する研究 津金 昌一郎 | ————— | 21 |
| 2. 生活習慣改善による子宮・卵巣がん予防法の開発とに関する研究 辻 一郎 | ————— | 29 |
| 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 玉腰暁子 | ————— | 47 |
| 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 溝上 哲也 | ————— | 49 |
| 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 若井 建志 | ————— | 69 |
| 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 永田 知里 | ————— | 93 |
| 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 田中 恵太郎 | ————— | 103 |
| 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 伊藤 秀美 | ————— | 115 |
| 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 笹月 静 | ————— | 121 |
| 10. 付表 サマリーテーブル(表 S1～S96) | ————— | 129 |

糖尿病・メタボリックシンドローム・受動喫煙・BMI と全がん(表 S1-5)

感染・運動・野菜・果物・肉・魚・穀類・牛乳・乳製品・授乳・糖尿病と子宮頸がん
(表 S6-24)

運動・野菜・果物・肉・魚・穀類・牛乳・乳製品・授乳・糖尿病と子宮内膜がん
(表 S25-40)

運動・野菜・果物・肉・魚・穀類・牛乳・乳製品・授乳・糖尿病と卵巣がん
(表 S41-56)

糖尿病・脂肪・脂肪酸と大腸がん(表 S57-60)

糖尿病・メタボリックシンドローム・受動喫煙・社会心理要因・アスベスト・脂質と肺がん
(表 S61-70)

受動喫煙・糖尿病と乳がん(表 S71-74)

糖尿病・肥満・メタボリックシンドローム・砒素と肝がん(表 S75-80)

糖尿病と食道がん(表 S81-82)

糖尿病と膵がん(表 S83-84)

脂質・糖尿病・メタボリックシンドローム・社会心理要因・受動喫煙・Epstein-Barr ウイルスと胃
がん(表 S85-91)

脂質・糖尿病・メタボリックシンドロームと前立腺がん(表 S92-96)

1 1. 引用文献リスト

| | | |
|---------------------|-------|-----|
| | ————— | 173 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ————— | 195 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | ————— | 199 |

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

近年がんと関連が着目されている糖尿病をはじめ、メタボリックシンドローム、受動喫煙、心理社会要因、Group1 発がん要因 (IARC)、脂質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。また、子宮・卵巣のがんについて、感染、運動、野菜・果物、肉、魚、穀類、牛乳・乳製品、授乳および糖尿病との関連を同様に評価した。その結果、糖尿病に関して、肝がんおよび膵がんにおいて probable、子宮内膜がんにおいて 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。今後日本人における各がんと糖尿病との関連を見極めるためにもプーリング解析を行う必要がある。その他に、子宮頸がんにおいて、ヒトパピローマウイルス感染 (HPV16 型、18 型)との関連が convincing、魚との関連が possible であると判定された。また、魚由来の n-3 不飽和脂肪酸と大腸がんの関連は possible であった。肺がんにおいて職業性アスベストとの関連が convincing、受動喫煙との関連は probable と判定した。また、エビデンスの集積に伴い、BMI と全がんと関連について男性の低 BMI および女性の高 BMI においてリスク上昇に関連することが possible であると判定を修正した。現状において推奨できるがん予防ガイドライン「日本人のためのがん予防法」について、量的な目標値の正確性を期すため、高塩分食品週に1回以内は1回未満に修正、野菜・果物不足はがんリスク上昇に関与するも、とればとるほどリスクが低減するエビデンスは明確でないことから、1日 400g 以上との数値目標を取り下げた。

わが国における野菜・果物摂取と肺がんリスクとの関連を、多くの肺がん症例を含む前向き研究のデータで検討するため、現行の大規模コホート集団のデータによるプール解析を試みた(追跡調査期間を延長しての再分析)。死亡をエンドポイントとすると、喫煙経験者で「果物(ジュースを除く)」(男性)または「果物」および「野菜+果物」(女性)において、摂取量と肺がんリスクとの間に負の関連がみられた。ただし量反応関係は不明確であった。一方、罹患をエンドポイントとした場合、エネルギー摂取量、喫煙習慣を調整すると、野菜や果物摂取による肺がんリスク低下効果はほとんど認められず、男性では喫煙経験者を中心に、むしろ野菜の摂取量が多いほど、ハザード比が上昇する有意な傾向がみられた。

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。胃がんハイリスク地域を対象としたビタミン C 介入研究においてはビタミン C により炎症のマーカーである高感度 CRP および Serum Amyloid A (SAA) に影響はないことが示された。ビタミン D による大腸腫瘍再発の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開始した。これまでに 57 名がエントリーし、うち 4 名が服用開始 1 年後の大腸内視鏡検査を受け、腫瘍再発の有無を確認した。小児期の生活習慣は成人におけるがんの発症にも関わると考えられる。出生体重、体格、運動、睡眠習慣は成人においてがん発生に関与することが示唆されている。幼児を対象にこれらの因子と尿中性ホルモン値、メラトニン代謝物値との関連を評価した。出生体重が高い女兒はエストロン値が高くアンドロゲン値が低かった。運動量の多い男児ではアンドロゲン値が低く、女兒では、エストロン値が低かった。メラトニン代謝物値は体重あるいは BMI と負の関連性を示した。

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。「日本人のためのがん予防法」で取り上げられている項目のうち、感染を除く5つの要因(喫煙、飲酒、食事、身体活動、およびBMI)について、JPHC Studyにおいて守っている場合に全がんリスクがどの程度低減されるかを検討したところ、1個守るごとに男性では14%、女性では9%のリスク低下が認められた。JACC Studyにおいては、コーヒー摂取と全死亡、全がん死亡との関連を検討したところ、全体として、コーヒー摂取が健康に悪影響を及ぼしている可能性は低いと考えられた。佐賀市民を対象としたコホート研究の第2次調査参加者1858人のデータを用い、身体活動量と尿中8ヒドロキシデオキシグアノシン(8OHdG)濃度との関連を横断的に検討した。この結果、男性において、高強度(6.1メッツ以上)の身体活動量と尿中8OHdG濃度に有意な負の関連が観察された(P=0.01)。高強度の身体活動により内因性の抗酸化能力が高まり、遺伝子損傷を予防する可能性が示唆された。Genome-wide association studyですでに同定されている乳がんリスク関連の遺伝子多型を複数組み合わせ、日本人における乳がんの遺伝的リスク予測モデルの構築を行った。FDR2、TOX3/TNRC9、SLC4A7、LSP1、CASP8遺伝子に位置する多型を含む7遺伝子多型を選別し、リスクアレルの合計数によりリスクスコア0~4を決定した。既知の乳がん危険因子に遺伝的RSを加えたモデルのAUCは0.69と、統計学的有意に高く、既知のリスク要因に遺伝的リスク要因を加えることで、より正確に乳がんリスクを予測できることがわかった。

Web上での複数項目への回答により10年間で男性が大腸がんを発生するリスクを算出するツールを開発し、運用を開始した。

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、近年がんと関連が着目されている糖尿病をはじめ、メタボリックシンドローム、受動喫煙、心理社会要因、Group1 発がん要因 (IARC)、脂質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、感染、運動、野菜・果物、肉、魚、穀類、牛乳・乳製品、授乳および糖尿病と子宮・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、すでに関連の強さについて判定を終えた BMI と全がんについて、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野菜・果物摂取と肺がんについて、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年間で男性の大腸がんを発生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関連のレビュー

1. 糖尿病、メタボリックシンドローム、受動喫煙、心理社会要因、Group1 発がん要因 (IARC)、脂質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. 感染、運動、野菜・果物、肉、魚、穀類、牛乳・乳製品、授乳および糖尿病と子宮・卵巣のがんと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) 糖尿病、メタボリックシンドローム、受動喫煙、心理社会要因、Group1 発がん要因 (IARC)、脂質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、感染、運動、野菜・果物、肉、魚、穀類、牛乳・乳製品、授乳および糖尿病と子宮・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. 野菜・果物摂取と肺がんリスクに関するプール解析

対象としたコホートは、宮城県コホート(以下 Miyagi)、厚生労働省多目的コホート研究 I, II (JPHC I, II)、および文部科学省の助成による大規模コホート研究(JACC)の4コホートである。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)、の各食品群について評価した。統計学的解析ではまずコホート別、男女別に解析を行い、上記の各食品群について、推定エネルギー調整摂取量の最低五分位(Q1)を基準とした第2—第5五分位(Q2—Q5)のハザード比を算出した。算出されたハザード比と 95%信頼区間を元に、

統計ソフトウェア STATA の metan command を用いて、4コホートのメタアナリシスを行ない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、プール解析担当者が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. 胃がんハイリスク地域におけるビタミンC介入研究:

二重盲検により、ビタミン C を 50mg 服用する低用量群と 500mg 服用する高用量群に無作為に割り付け、5年間の介入試験を行った。各群で 120 名および 124 名が5年間の介入を完了した。ベースライン時と5年後での炎症マーカーの変化を両群で比較した。

(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. 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審査委員会での承認を得た。参加者には研究について説明したうえで、署名入りの同意書を得た。

3. 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、保護者に子供の体重、身長、出生時の体重、就寝、起床時刻、寝室の照明強度、運動習慣について尋ねた。運動習慣はBurdetteらの質問票を参考に平日、週末について公園など戸外で遊ぶ時間、家庭の庭や近所で遊ぶ時間について尋ねスコア化した。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。全体で459名(86.1%)が参加した。尿中の estrone, estradiol, testosterone, DHEA, 5-androstene-3 β , 17 α diol, 6-sulfatoxymelatonin を測定し、クレアチニン値で補正した。幼児における尿中性ホルモン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委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. 5つの生活習慣要因の組み合わせと全がんリスク:

5つの要因の組み合わせによってその後のがん全体の発生にどの程度違いが見られるのかを大規模コホート研究 JPHC Study の中で検討した。この5つの要因はすなわち、「日本人のためのがん予防法」で取り上げている要因のうち感染を除く5つの項目(禁煙、節酒、高塩分食品の制限、運動、適正 BMI)に他ならない。これらのうち実践しているのが0または1個のグループを基準とした場合の2個、3個、4個、5個実践しているグループのがんのリスクを求めた。

(倫理面への配慮)

原則として対象者から説明の上同意を得た。研究は国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を得ている。

2. コーヒー摂取と全がん死亡、全死亡との関連:

コーヒー接種と死亡との関連について JACC Study の中で検討した。1988-90年に JACC Study のベースラインで収集された調査票より、コーヒー摂取量に回答した40-79歳の対象者97,753名を4群に分けた(1日1カップ未満、1日1カップ、1日2-3カップ、1日4カップ以上)。平均16年の追跡期間中の死亡(死亡年月日、死因)、転出(転出年月日)を把握し、コーヒー摂取量別に全死亡、全がん死亡との関連をコックスの比例ハザードモデルにより交絡要因を調整して検討した。

(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。

3. 身体活動量と尿中 8OHdG 濃度の関連についての検討:

対象は、日本多施設共同コホート研究 (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study, J-MICC Study) —佐賀地区—の 5 年後調査への参加者である。佐賀地区では 2005 年 11 月から 2007 年 12 月にかけてベースライン調査を行った。5 年後調査は 2010 年 11 月から 2012 年 12 月まで実施する予定であり、ベースライン調査に参加した約 12000 人のうち、転出者と死亡者を除いた全員に、郵送により 5 年後調査への協力の依頼を行い、協力の意思のある者について、公民館などの調査会場に来ていただき説明文書と口頭で研究協力の諸条件を説明して同意を得た後に調査を実施している。今回は、2010 年 11 月から 2011 年 5 月にかけて研究に参加し、調査票への記入、尿の提出、加速度計 (ライフコーダー) による身体活動量の測定への協力が得られた 1886 人のうち、ライフコーダーを 10 日間装着し、かつ 10 日のうちの最初の 3 日間を除外した 7 日間のうち微小運動以外の活動が 8 時間 / 日以上 of 装着が確認された 1858 人 (男性 788 人、女性 1070 人) を解析の対象とした。身体活動量は、強度別 (低強度: 1.8 メッツ以上、中強度: 3.6 メッツ以上、高強度: 6.1 メッツ以上) にメッツに時間をかけて身体活動量 (メッツ・時) を算出した。身体活動レベル (PAL) は、総消費量を基礎代謝で除して求めた。提出された尿を用いて、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて 8OHdG を測定し、クレアチニン値で除して補正した。

データ解析は統計解析パッケージ SAS を用いてすべて性別に行った。共分散分析により、年齢、BMI を補正して、PAL4 分位、総身体活動 4 分位、低、中、高強度の強度別の身体活動量の 4 分位ごとに尿中

8OHdG の補正平均値を推定するとともに、重回帰分析により傾向性の検定を行った。なお、尿中 8OHdG は分布が右に尾を引いて偏っていたため、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愛知がんセンター (J-MICC 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うえで、調査を実施した。

4. 日本人における乳がんの遺伝的リスク予測モデルの構築:

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 2001 年 1 月から 2005 年 6 月までに血液資料提供も含めて参加し、乳がんと診断された 697 例の患者と、同時期に研究に参加し非がんであることが判明している 1394 名の対照である。対照は年齢・閉経状況で症例と適合されている。

対象者の生活習慣は自記式質問票により聴取した。また、欧米の先行研究で見出された 23 遺伝子多型について、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。

遺伝子多型と乳がんリスクとの関連は、条件付きロジスティック回帰分析によるオッズ比、95%信頼区間と p 値により評価した。per allele model, dominant model, recessive model のいずれかで、 $p < 0.15$ となる遺伝子多型を選び、同一遺伝子上の連鎖不平衡にある ($D' > 0.9$) 複数の遺伝子多型が選別された場合、

最も低いp値を示す多型を選んだ。選定された遺伝子多型のリスクアレル数を元に、遺伝的リスクスコアを作成した。遺伝的リスクスコアと乳がんリスクとの関連性は、条件付きロジスティック回帰分析を用いて評価した。

さらに、1)遺伝的リスク要因のみのモデル、2)既知のリスク要因のみのモデル、3) 遺伝的+既知のリスク要因を含むモデルについて、ROC曲線下面積を比較することにより、構築された遺伝的リスクモデルの有用性を評価した。

(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計画され、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癌遺伝子多型と環境要因の交互作用の研究」として承認を受けている。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男性の大腸がん発生割合-Web 上での自己のリスク算出の試み-

2010年に多目的コホート研究のデータをもとに喫煙・飲酒・BMI・運動の4つの要因から男性が10年間で大腸がんを発生する割合を算出し、論文発表している。この結果を元に web 上での4つの要因への回答により男性の大腸がん発生割合が算出されるツールを開発し、運用を開始した

(<http://epi.ncc.go.jp/riskcheck/crc/index.html>)。

なお、昨年度までに同様のシステムにより、全がん・循環器疾患のリスクが算出されるツールをすでに運用開始している

(<http://epi.ncc.go.jp/riskcheck/canchd/index.html>)。

今回は新たに簡易スコアシートを紙媒体でダウンロード可能にし、より幅広く活用されることを目指した。

C. 研究結果(付表S1-S96)

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. 糖尿病、メタボリックシンドローム、受動喫煙、心理社会要因、Group1 発がん要因 (IARC)、脂質と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺) : (付表 S1-S5, S57-S96)。

2. 感染、運動、野菜・果物、肉、魚、穀類、牛乳・乳製品、授乳および糖尿病と子宮・卵巣のがん) : (付表 S6-S56)。

その結果、糖尿病に関して、肝がんおよび膵がんにおいて probable、子宮内膜がんにおいて 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。今後日本人における各がんと糖尿病との関連を見極めるためにもプーリング解析を行う必要がある。その他に、子宮頸がんにおいて、ヒトパピローマウイルス感染(HPV16型、18型)との関連が convincing、魚との関連が possible であると判定された。また、魚由来の n-3 不飽和脂肪酸と大腸がんの関連は possible であった。肺がんにおいて職業性アスベストとの関連が convincing、受動喫煙との関連は probable と判定した。また、エビデンスの集積に伴い、BMI と全がんとの関連について男性の低 BMI および女性の高 BMI においてリスク上昇に関連することが possible であると判定を修正した。

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。

現状において推奨できるがん予防ガイドライン「日本人のためのがん予防法」について、量的な目標値の正確性を期すため、高塩分食品週に1回以内は1回未満に修正、野菜・果物不足はがんリスク上昇に関与するも、とればとるほどリスクが低減するエビデンスは明確でないことから、1日 400g 以上との数値目標を取り下げた。(表 B)

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. 野菜・果物摂取と肺がんリスクに関するプール解析

死亡をエンドポイントとすると、喫煙、エネルギー摂取量を調整後においても、喫煙経験者で「果物(ジュースを除く)」(男性)または「果物」および「野菜+果物」(女性)において、摂取量と肺がんリスクとの間に負の関連がみられた。ただし量反応関係は不明確であった。一方、罹患をエンドポイントとした場合、エネルギー摂取量、喫煙習慣を調整すると、野菜や果物摂取による肺がんリスク低下効果はほとんど認められず、男性では喫煙経験者を中心に、むしろ野菜の摂取量が多いほど、ハザード比が上昇する有意な傾向がみられた。

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. 胃がんハイリスク地域におけるビタミンC介入研究:

Log 変換後の両マーカーの介入前後における変化を比較すると、CRP は低用量群、高用量群でそれぞれ 0.11, -0.06 (P=0.197)、SAA はそれぞれ 0.01, -0.06 (P=0.173)で、いずれも有意差は見られなかった。

2. 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:

対象者基準を満たした患者 57 名(平成 24 年 2 月 23 日現在)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。6ヶ月調査、1 年後調査を完了した人はそれぞれ 32 名、4 名である。介入群は対照群に比べ血中ビタミン D 濃度の増加幅が大きかった、服用に伴う血中 25(OH)D 濃度の

異常な上昇はなかった。1例の有害事象(ビタミン D 服用とは無関係)を認めた。コンプライアンス把握のためサプリメントを回収して調べたところ、服用状況は比較的良好であることが伺えた。

3. 幼児を対象としたがん予防法の開発に関する研究:

出生体重、運動と性ホルモン値の関連は男児 230 名、女児 198 名のデータに基づく。年齢および BMI で補正後、出生体重が高い女児は、estrone 値が高く testosterone と $3\beta, 17\alpha$ -diol 値が低かった。男児では出生時体重と性ホルモン値の有意な関連性はなかった。運動のスコアが低い者に比べ高い者では男児において testosterone と $3\beta, 17\alpha$ -diol 値が低く、女児において estrone 値が低かった。

体格、生活習慣と尿中メatonin代謝物の関連は男児 235 名、女児 203 名のデータに基づく。尿中メatonin代謝物値は男児に比べ女児に高かった。年齢補正後、体重と BMI は男児において有意な負の相関が認められた。女児では身長と体重が有意な負の相関を示した。就寝時刻、起床時刻、睡眠時間、寝室の照明強度、運動スコアと尿中メatonin代謝物との関連は男女とも認められなかった。

IV. エビデンス構築のための個別研究

1. 5つの生活習慣要因の組み合わせと全がんリスク:

5つの健康習慣のうち実践しているのが 0 または 1 個のグループを基準とした場合の 2 個、3 個、4 個、5 個実践しているグループのがんのリスクを算出した。その結果、基準グループのリスクを1とすると、それぞれのグループでのがんの相対リスクは男性で 0.86、0.72、0.61、0.57、女性で 0.86、0.73、0.68、0.63 と、直線的に低下した。平均すると1個健康習慣を実践するごとに、がんのリスクは男性で 14%、女性で 9%低

減する計算となった。

さらに、年齢による層別化では、女性で 60 歳未満では健康習慣の数によりリスクが低下する傾向はあるものの、有意ではなく、60歳以上でよりはっきりリスク低下が認められた。

2. コーヒー摂取と全がん死亡、全死亡との関連:

追跡期間中に19,532名(男11,178名、女8,354名)が死亡した。

男では総死亡のリスクはコーヒー摂取量が増えるほど下がり、最も摂取の多い4杯以上の群ではリスクは0.80(0.68-0.95)であった。女では1日4杯以上コーヒー摂取者が少なく確定的ではないが、4杯以上の群では1-3杯の群に比べややリスクが上昇しており(1杯:0.82、2-3杯:0.83、4杯以上;0.89)、女性のコーヒー摂取には適量がある(1日2-3杯まで)可能性が示唆された。

全がん死亡との関連は男では特に認めなかったが、女では摂取量が多いほどリスクが下がるという有意な負の関連が観察された。これらの傾向は、研究開始から早い時点の死亡者を除外した検討でも変わらなかった。

3. 身体活動量と尿中8OHdG濃度の関連についての検討:

対象者(男性 788 人、女性 1070 人)の平均年齢は男性 63.3 歳、女性 61.9 歳であった。男性は女性に比べ BMI、歩数、総身体活動量、低強度および中強度の身体活動量が有意に高かった。一方、高強度の身体活動量は女性の方が有意に高かった。PALに男女差はなかった。

年齢、BMIを補正した場合、男性においてはBMI(傾向性 $P=0.01$)と高強度の身体活動量($P=0.01$)の間に有意な負の関連がみられた。女性では男性同様にBMI(傾向性 $P=0.01$)で有意な負の関連がみられたのに対し、年齢($P<0.01$)で有意な正の関連が観察された。これらの関連は喫煙の有無を補正しても

同様であった。

4. 日本人における乳がんの遺伝的リスク予測モデルの構築:

FDFR2、TOX3/TNRC9、SLC4A7、LSP1、CASP8 遺伝子に位置する多型を含む 7 遺伝子多型 (rs2981579, rs3803662, rs2046210, rs13281615, rs4973768, rs3817198, rs10931936)を選別し、リスクアレル数を元にリスクスコア (RS)を作成した。リスクスコア0-4の対照群での頻度分布は、それぞれ18.7%、44.3%、30.9%、5.7%、0.4%であった。RS0(リスクアレル数0-3)に比べて、RS1(4-5)、RS2(6-7)、RS3(8-9)、RS4(10以上)の日本人女性の乳がんのオッズ比は、それぞれ1.3 (95%信頼区間, 1.0-1.8), 1.7 (1.3-2.3), 3.0 (2.0-4.6), 8.7 (2.8-27.5)と、構築した遺伝的リスクスコアは乳がんリスクと用量依存性の関連を示し、乳がんの遺伝的ハイリスクグループを同定できた。

次に、この遺伝的リスクモデルの有用性を評価した。遺伝的リスク要因のみのモデルにおけるROC曲線下面積(AUC)は 0.60 と、乳がんリスク予測能は高いとは言えなかった。しかし、既知の乳がん危険因子(年齢、閉経状況、初産年齢、乳がん家族歴、BMI、運動習慣)によるモデルの AUC (0.66)に比べて、既知の乳がん危険因子に遺伝的リスク要因を加えたモデルの AUC は 0.69 で、統計学的有意に AUC は高く($p=1.3 \times 10^{-4}$)、乳がんリスク予測モデルとして有用であった。

V. 生活習慣の組み合わせによる男性の大腸がん発生割合-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、簡易スコアシート様式ダウンロードのページの6段階で構成した。

(<http://epi.ncc.go.jp/riskcheck/crc/index.html>)

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. 糖尿病、メタボリックシンドローム、受動喫煙、心理社会要因、Group1 発がん要因 (IARC)、脂質と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺):

2. 感染、運動、野菜・果物、肉、魚、穀類、牛乳・乳製品、授乳および糖尿病と子宮・卵巣のがん:

糖尿病と肝がん発生のメカニズムについて、インスリン抵抗性増大に伴ったインスリン分泌増加および insulin-like growth factor I の分泌増加が肝細胞の増殖を引き起こす可能性が考えられている。この他に、non-alcoholic steatohepatitis (NASH) を介した経路、高血糖に伴う酸化ストレスの増大が肝発癌に関与している可能性も示唆されており肝がんとう糖尿病の関連については十分な生物学的蓋然性があるものと考えられる。一方で、肝癌の高危険群である慢性肝疾患患者は従来から二次性糖尿病を合併しやすい事が知られており、慢性肝疾患の重症化(特に肝硬変への進展)に伴う糖尿病の合併が見かけ上肝がんリスクを増大させる可能性についても留意が必要である。糖尿病と子宮内膜がんリスク増加のメカニズムについては、高血糖状態では、インスリンが子宮内膜細胞上のインスリン受容体に拘束することにより子宮内膜の間質細胞の成長を刺激する。さらに、グロブリンと接合する性ホルモンが減少することによってエストロゲンの生理活性が増加し、子宮内膜がんリスクが高くなることが考えられている。今回は、このメカニズムを支持する結果となったが、本邦における疫学研究の数が少ないため、今後の研究に期待するところである。糖尿病と胃がんについては、実績のあるコホート研究において女性でのリスク上昇が示されており、今後の研究の蓄積次第ではリスクの可能性が否定

できない。考えられるメカニズムとしてはヘリコバクター・ピロリ菌感染下でガストリン分泌が上昇し、これが膵臓からのインスリンの分泌を促す可能性が指摘されている。糖尿病のリスク上昇と関連する要因の一つに米飯摂取があるが、すでに研究班において米とう胃がんとの関連において、研究数は必ずしも多くないものの、うち2件が中等度(↑↑)、1件は食塩で調整後も強い(↑↑↑)関連が見出され、possible の判定となった。今後もプーリング解析などの手法を用いて糖尿病とう胃がんとの関連を見極める必要がある。いくつかの研究で観察されている大腸がんリスクの上昇は 30%程度であることより、プール分析など検出力が高い手法を用いた研究で検証する必要がある。同様に、全がん、また主要な個別がんについても糖尿病とうがんとの関連を見極めるために、プーリング解析の手法を用いた解析が必要である。

HPV 感染とう子宮頸がんとの関連については、わが国で頻度が高い HPV16 型、18 型でリスクが増加し、判定は convincing となった。しかし、その他の型では判定のためのデータが不十分であった。また、食事要因では、魚の高摂取によりリスクが低下する関連性が認められ、possible の判定となった。魚油に含まれる ω3 系不飽和脂肪酸(DHA,EPA)には抗炎症作用やプロスタグランジンE2 (PGE2) 抑制による発がんや転移を抑制する働きがあることが実験的研究で知られている。今後、魚摂取量の多い日本人におけるエビデンスを確立するため、さらに、大規模コホート研究の結果が望まれる。

受動喫煙、およびアスベスト曝露は多くの研究でリスク上昇との関連を認め、わが国においても肺がんの重要なリスクファクターと考えられた。受動喫煙の評価は、研究参加者の配偶者の喫煙習慣によるものと、研究参加者の曝露状況の自己申告によるものがあつたが、曝露によるリスク増加には研究間である程度一致性があつた。またアスベスト曝露についても関

連の強固性、一致性は高かった。ただしアスベストを使用した工場の周辺住民の曝露や、アスベスト作業者の家族の二次的曝露と肺がんリスクとの関連については、わが国での報告論文が見出されなかったため、今後も研究動向をフォローする必要があると思われる。

BMI と全がんに関するプーリング解析の結果を踏まえて判定を再評価した。低 BMI におけるリスク上昇は因果の逆転や喫煙の影響を除いてもなお残存するが、方法論的な限界もあり慎重に解釈する必要性は残る。

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. 野菜・果物摂取と肺がんリスクに関するプール解析:

EGFR 変異ありの肺がんは、非喫煙者や女性の腺癌に多いので、果物による肺がんリスク低下がおもに喫煙経験者にみられたとしても不思議はない。さらに、手術による切除が可能な症例は末梢型の腺癌が多いとすれば、死亡例では EGFR 変異の割合が少ない、腺癌以外の症例が相対的に多くなり、それだけ果物摂取量と肺がんリスクの間に負の関連がみられやすいのかもしれない。男性で喫煙経験者を中心に、野菜摂取とリスクとの間に正の関連がみられた理由は不明であるが、健康意識の高い者が野菜摂取とともに検診受診も心がけ、肺がん検診で比較的早期のがんが発見された可能性もある。

最後に国際的なレビュー結果を日本に適用する場合、日本(おそらく東アジア)では、EGFR 変異ありの肺がん割合が高い分、野菜・果物による肺がんリスク低下効果が小さくなることを考慮する必要があるかもしれない。

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. 胃がんハイリスク地域におけるビタミンC介入研究:

ビタミン C が炎症マーカーと関連がみられなかったのは、これらの炎症マーカーが比較的急性期の炎症により鋭敏に反応している一方で、ビタミン C は炎症の後期において作用している可能性、差を検出するためのサンプルサイズの不足およびビタミン C の量不足の可能性などが考えられる。

2. 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:

介入群は対照群に比べ血中ビタミン D 濃度の増加幅が大きかった。服用に伴う血中 25(OH)D 濃度の異常な上昇はなかった。1例の有害事象(ビタミン D 服用とは無関係)を認めた。コンプライアンス把握のためサプリメントを回収して調べたところ、服用状況は比較的良好であることが伺えた。

3. 幼児を対象としたがん予防法の開発に関する研究:

一般の健康幼児を対象に性ホルモンやメラトニンを測定した研究は少ない。幼児期におけるホルモン値のその後のがん発生への関与は明確にされていないものの、成人で報告されている出生体重と乳がん、運動と乳がんや前立腺がんとの関連について幼児期の性ホルモンがある程度矛盾しない関係を示したのもあり興味深い。メラトニンと体重あるいは BMI は成人においても認められるように負の関連性を示している。これらは横断研究の結果であり、今後長期の縦断研究のデザインで、まずは生活習慣病のリスク要因をアウトカムに生活習慣、内因性ホルモンとの関連性を調べる必要がある。

IV. エビデンス構築のための個別研究

1. 5つの生活習慣要因の組み合わせと全がんリスク:

今回の対象集団のがんの中では乳がんが60歳未満の女性のがんの21%で首位を占める。乳がんの危険因子としてのエストロゲン曝露期間は、初経年齢、自然に閉経した年齢、出産経験、初産年齢などである程度決まるが、今回の5つの習慣の中には入っていない。したがって、60歳未満の女性では、はっきりした結果が得られなかったと考えられる。

2. コーヒー摂取と全がん死亡、全死亡との関連:

嗜好品として親しまれているコーヒーには様々な成分が含まれている。その中には健康に害を与えるものがある一方、含まれている抗酸化物質等によりがんや炎症を抑制する効果もあると考えられている。今までにも、肝がんや乳がんなどがんの部位によっては、コーヒー摂取によりリスクが下がる可能性が示唆されてきた。しかし、その健康影響に関して全体で見ると、疫学研究でも一致した結論は出ておらず、特にアジアではまだほとんど検討されていない。今回のJACC Studyを用いた検討結果では、コーヒー摂取は総死亡のリスクを下げ、また、がん死亡にも全体で見ると悪い影響を与えているということではなかった。しかし、JACC Studyが始まった約20年前と比べるとコーヒーの飲み方も変わり、大量に飲む人も増えてきていると思われる。したがって今後も多くの研究を積み重ねることが必要である。

3. 身体活動量と尿中8OHdG濃度の関連についての検討:

本研究は、身体活動と尿中8OHdGの関連をみた研究としては最も規模の大きいものであり、一般集団においてライフコーダーによって把握された強度別の身体活動量との検討としては他に例がない。男女ともに観察されたBMIと8OHdGの負の関連は、従来の結果と一致するものである。また、女性において見られた年齢との正の関連も、50歳以上の群で高いと

する従来との報告と一致し、閉経の影響が考えられた。先行研究では、身体活動の評価は調査票により行われ、結果も一貫していない。男女ともに仕事時間と正の関連、男性と閉経後の女性において運動習慣の有無との負の関連、女性において身体活動量との負の関連、男性において通勤、仕事、運動時の活動量の合計を安静時の代謝量の比で表した身体活動レベルとの負の関連などが報告されている一方で、男女ともに通勤と余暇時間の身体活動と関連がないとする報告がある。強度別に検討した報告は我々が初めてであり、高強度(6.1メッツ以上)の身体活動量と負の関連がみられた。高強度の身体活動により内因性の抗酸化能力が高まり遺伝子損傷を予防する可能性が考えられる。今後、定期的な運動習慣や食習慣など調査票に基づく内容もあわせて検討する必要がある。

4. 日本人における乳がんの遺伝的リスク予測モデルの構築:

本研究において、乳がんリスクに関連する遺伝子多型を組み合わせ、乳がんの遺伝的リスクモデルを構築した。この遺伝的リスクモデルは、乳がんの既知のリスク要因と組み合わせることにより、より正確に乳がんリスクを予測できることがわかった。今後、遺伝的リスクごとに、既知のリスク要因と乳がんリスクとの関連を検討し、遺伝的リスクに応じた一次予防の実現、さらには、遺伝的リスクに応じた検診の開始年齢や間隔の設定などの二次予防法の確立を目指したい。また、本研究の対象者とは独立した集団において、今回構築した遺伝的モデルの有用性の検証が必要である。

E. 結論

近年がんとの関連が着目されている糖尿病をはじめ、メタボリックシンドローム、受動喫煙、心理社会要因、Group1 発がん要因(IARC)、脂質と全がん及

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。また、子宮・卵巣のがんについて、感染、運動、野菜・果物、肉、魚、穀類、牛乳・乳製品、授乳および糖尿病との関連を同様に評価した。その結果、糖尿病に関して、肝がんおよび膵がんにおいて probable、子宮内膜がんにおいて 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。今後日本人における各がんと糖尿病との関連を見極めるためにもプーリング解析を行う必要がある。その他に、子宮頸がんにおいて、ヒトパピローマウィルス感染(HPV16 型、18 型)との関連が convincing、魚との関連が possible であると判定された。また、魚由来の n-3 不飽和脂肪酸と大腸がんの関連は possible であった。肺がんにおいて職業性アスベストとの関連が convincing、受動喫煙との関連は probable と判定した。また、エビデンスの集積に伴い、BMI と全がんとの関連について男性の低 BMI および女性の高 BMI においてリスク上昇に関連することが possible であると判定を修正した。

わが国における野菜・果物摂取と肺がんリスクとの関連を、多くの肺がん症例を含む前向き研究のデータで検討するため、現行の大規模コホート集団のデータによるプール解析を試みた(追跡調査期間を延長しての再分析)。死亡をエンドポイントとすると、喫煙経験者で「果物(ジュースを除く)」(男性)または「果物」および「野菜+果物」(女性)において、摂取量と肺がんリスクとの間に負の関連がみられた。ただし量反応関係は不明確であった。一方、罹患をエンドポイントとした場合、エネルギー摂取量、喫煙習慣を調整すると、野菜や果物摂取による肺がんリスク低下効果はほとんど認められず、男性では喫煙経験者を中心に、むしろ野菜の摂取量が多いほど、ハザード比が上昇する有意な傾向がみられた。

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。胃がんハイリスク地域を対象としたビタミンC介入研究においてはビタミンCにより炎症のマーカーである高感度 CRP および Serum Amyloid A (SAA) に影響はないことが示された。ビタミンDによる大腸腫瘍再発の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開始した。これまでに57名がエントリーし、うち4名が服用開始1年後の大腸内視鏡検査を受け、腫瘍再発の有無を確認した。小児期の生活習慣は成人におけるがんの発症にも関わると考えられる。出生体重、体格、運動、睡眠習慣は成人においてがん発生に関与することが示唆されている。幼児を対象にこれらの因子と尿中性ホルモン値、メラトニン代謝物値との関連を評価した。出生体重が高い女兒はエストロン値が高くアンドロゲン値が低かった。運動量の多い男児ではアンドロゲン値が低く、女兒では、エストロン値が低かった。メラトニン代謝物値は体重あるいは BMI と負の関連性を示した。

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。「日本人のためのがん予防法」で取り上げられている項目のうち、感染を除く5つの要因(喫煙、飲酒、食事、身体活動、および BMI)について、JPHC Study において守っている場合に全がんリスクがどの程度低減されるかを検討したところ、1個守るごとに男性では14%、女性では9%のリスク低下が認められた。JACC Study においては、コーヒー摂取と全死亡、全がん死亡との関連を検討したところ、全体として、コーヒー摂取が健康に悪影響を及ぼしている可能性は低いと考えられた。佐賀市民を対象としたコホート研究の第2次調査参加者1858人のデータを用い、身体活動量と尿中8ヒドロキシデオキシグアノシン(8OHdG)濃度との

関連を横断的に検討した。この結果、男性において、高強度(6.1メッツ以上)の身体活動量と尿中8OHdG濃度に有意な負の関連が観察された(P = 0.01)。高強度の身体活動により内因性の抗酸化能力が高まり、遺伝子損傷を予防する可能性が示唆された。Genome-wide association studyですでに同定されている乳がんリスク関連の遺伝子多型を複数組み合わせ、日本人における乳がんの遺伝的リスク予測モデルの構築を行った。FDR2、TOX3/TNRC9、SLC4A7、LSP1、CASP8 遺伝子に位置する多型を含む7遺伝子多型を選別し、リスクアレルの合計数によりリスクスコア 0~4 を決定した。既知の乳がん危険因子に遺伝的RSを加えたモデルのAUCは0.69と、統計学的有意に高く、既知のリスク要因に遺伝的リスク要因を加えることで、より正確に乳がんリスクを予測できることがわかった。

Web上での複数項目への回答により10年間で男性が大腸がんを発生するリスクを算出するツールを開発し、運用を開始した。

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/)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) Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention

Strategies in Japan. Obesity and Liver Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence Among the Japanese Population. Jpn J Clin Oncol. 2012 42:212-221.

2) Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Wakai K, Matsuo K, Ito H, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Breastfeeding and Breast Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence Among the Japanese Population. Jpn J Clin Oncol. 2012 (in press)

3) Sasazuki S, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Inoue M, Tsugane S; for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Green Tea Consumption and Gastric Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence Among the Japanese Population. Jpn J Clin Oncol. 2012 (in press)

4) Oze I, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette smoking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol. 2012;42:63-73.

5) Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention

- Strategies in Japan Physical activity and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:2–13.
- 6) Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan Cigarette smoking and pancreas cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence in the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:1292–302.
- 7) Shimazu T, Sasazuki S, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Sugawara Y, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S; for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol drinking and primary liver cancer: A pooled analysis of four Japanese cohort studies. *Int J Cancer.* 2011 (in press)
- 8) Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sugawara Y, Sasazuki S, Nagata C, Tamakoshi A, Wakai K, Inoue M, Tsugane S; Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. *Ann Oncol.* 2012;23:479–90.
- 9) Oze I, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan Alcohol drinking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:677–92.
- 10) Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Tanaka K, Mizoue T, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. *J Epidemiol.* 2011;21:417–30.
- 11) Wakai K, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sasazuki S, Shimazu T, Sawada N, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Lung cancer risk and consumption of vegetables and fruit: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence from Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:693–708.
- 12) Kawai M, Tsuji I, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in Japanese women: the Miyagi Cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 128: 817–825.
- 13) Tsuboya T, Tsuji I, et al. Gamma-Glutamyltransferase and Cancer Incidence: The Ohsaki Cohort Study. *J Epidemiol.* 2012 Jan 21. [Epub ahead of print]
- 14) Tamakoshi A, Lin Y, Kawado M, Yagyu K, Kikuchi S, Iso H. Effect of coffee consumption on all-cause and total cancer mortality: findings from the JACC study. *Eur J Epidemiol.* 26, 285–93, 2011.
- 15) Tamakoshi K, Yatsuya H, Tamakoshi A, for the JACC Study Group. Early age at menarche associated with increased all-cause mortality. *Eur J Epidemiol.* 26, 771–8, 2011.