

20118003B

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 21-23 年度 総合研究報告書

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

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 21-23 年度 総合研究報告書

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

平成 24(2012)年3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..... 1
津金昌一郎

II. 研究成果の刊行に関する一覧表19

III. 研究成果の刊行物・別刷.....23

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して研究を進めた。日本人における食事要因(肉・魚・穀類・牛乳・乳製品などの食品、食パターン)、栄養素(イソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・脂質)、その他飲料など、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)と全がんおよび部位別がん(肺・肝臓・胃・大腸・乳房・食道・膵臓・前立腺)との関連に関する文献レビューとその要約と総括評価をおこなった。また、新たに検討することとなった子宮・卵巣のがんについて、これらに加えて喫煙・飲酒・BMI・運動・感染についても同様に評価を行った。その結果、食事要因については熱い飲食物と食道がんの関連が probable、穀類と胃がん、魚と子宮頸がん、魚由来の n-3 不飽和脂肪酸と大腸がん、イソフラボンと前立腺・乳がん、緑茶と胃がん(女性)においてそれぞれ関連が possible と評価された。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 な関連と評価したが、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、喫煙およびヒトパピローマウイルス感染(HPV16 型、18 型)との関連が convincing、肺がんについて職業性アスベストとの関連は convincing、受動喫煙との関連は probable と評価した。また、子宮内膜がんと高 BMI との関連については possible と評価した。

共通カテゴリーを用い、BMIと全死亡及び主要死因死亡(がん、心疾患、脳血管疾患)、飲酒と全死亡及び主要死因死亡との関連に関するプーリング解析を行った。その結果、BMI23-24.9を基準とした場合、BMIとがん死亡との関連では、男性ではやせ(BMI23未満の3つのカテゴリーでハザード比は1.10-1.44)、女性では肥満(BMI30以上でハザード比は1.37)によるリスク上昇が明確であった。男性において、エタノール量で69g/day以上の飲酒の場合にNon-drinkersと比較して全がん死亡のリスクが約1.2-1.4倍上昇すると推定された。大腸がん和肥満の関係を検討するため、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リング解析を実施した。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。わが国における野菜・果物摂取と肺がんリスクとの関連について現行の大規模コホート集団のデータによるプーリング解析を試みた(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。一方、罹患をエンドポイントとした場合、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。

これらのエビデンスに基づき、現状において日本人に推奨できるがん予防ガイドラインとして「日本人のためのがん予防法」を提示し、最適な状態に維持した。

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およびそのための基礎的検討を進捗させた。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-1 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。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。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デジタルカメラによる食事評価の疫学研究への応用可能性が示唆された。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。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。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ングアノシン (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 ($P = 0.01$)。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。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今後 10 年間でがん・循環器疾患になる割合、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、それぞれ運用を開始した。

本研究による結果については、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/) 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
玉腰暁子・愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授 (H22 から)

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
(H22 から。松尾恵太郎(H21 まで))

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

これを達成するために、以下の研究を実施した。

I. 日本人を対象とした研究における生活習慣要因とがんのレビュー

1. 食事要因(肉・魚・穀類・牛乳・乳製品などの食品、食パターン)、栄養素(イソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・脂質)、その他飲料など、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)と全がんおよび部位別がん(肺・肝臓・胃・大腸・乳房・食道・膵臓・前立腺)との関連に関する疫学的知見の要約と評価
2. 子宮・卵巣のがんについて、1に加えて喫煙・飲酒・BMI・運動・感染についての疫学的知見の要約と評価

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。

II. 現行の日本のコホート研究の統合に基づくプーリング解析

1. 飲酒と全死亡、主要死因別死亡
2. BMIと全死亡、主要死因別死亡
3. BMIと大腸がん罹患
4. 野菜・果物と肺がん罹患・死亡

III. 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。

IV. がん予防に関する個別研究

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。

V. Web 上での自己のがんリスク算出ツールの開発

Web 上で複数の項目のクリックにより今後 10 年間でのがん・循環器疾患、大腸がん(男性)のリスク割合が算出されるツールの開発を行った。

B. 研究方法

I. 日本人を対象とした研究における生活習慣要因とがんのレビュー

米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、1) 食事要因(肉・魚・穀類・牛乳・乳製品などの食品、食パターン)、栄養素(イソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・脂質)、その他飲料など、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)を要因、全がんおよび部位別がん(肺、肝臓、胃、大腸、乳房、食道、膵臓、前立腺、子宮、卵巣)について、死亡または罹患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、非喫煙者における現在喫煙者のリスク及び非飲酒者の最大飲酒量カテゴリーでのリスクの強さを文献ごとに要約した。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段階で総括評価し、最終判定した。

II. 現行の日本のコホート研究の統合に基づくプーリング解析

1. 飲酒と全死亡、主要死因別死亡
 2. BMIと全死亡、主要死因別死亡
 3. BMIと大腸がん罹患
 4. 野菜・果物と肺がん罹患・死亡
- 飲酒と全死亡および主要死因別死亡、BMI と全

死亡および主要死因別死亡、BMIと大腸がん罹患、野菜・果物と肺がん罹患・死亡について、現行コホート研究を統合し、プーリング解析を行った。

厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHCI, JPHCII)、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、大崎コホート、三府県宮城コホート、高山コホート、三府県愛知コホートのわが国における 8 つの大規模コホート集団において、各テーマに応じてプーリングに参加可能な集団を用いて、共通の曝露要因カテゴリー、補正要因に基づき各研究集団におけるの相対危険度を算出した。**Random effect model** を用いて統合相対危険度を推定した。

(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. 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. 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:

2. 胃がんハイリスク地域におけるビタミンC介入研究:

3. 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:

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:

5. 幼児を対象としたがん予防法の開発に関する研究:

1. 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、ロジスティ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。

2. 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。

3. 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、1季節あたり性・年齢10歳階級別に各層3名(40代男女)、または6名(50、60代男女)、4季節で120名(男女各60名)を対象とする。対象者は受診月ごとに無作為に抽出し、その中から同意が得られたものを調査対象者とした。2007年5月から2008年4月の間の、春(5～7月)、夏(8～10月)、秋(11～1月)、冬(2～4月)に以下の調査項目を実施した。質問票による食物摂取頻度調査(FFQ)1回、週末を含む連続した4日間の秤量法食事記録、デジタルカメラによる同4日間食事の撮影、食事記録と同時期の採血、毛髪及び24時間蓄尿を収集した。

(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。

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400mg、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。

5. 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一化した。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。

IV. がん予防に関する個別研究

1. 5つの生活習慣要因の組み合わせと全がんリスク:

2. 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:

3. コーヒー摂取と全がん死亡、全死亡との関連:

4. 身体活動量と尿中8OHdG濃度の関連についての

検討:

5. 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:

1. 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. 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、個人情報へ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。

3. コーヒー摂取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。

4. 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)一佐賀地区一の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。

5. 研究対象者は、愛知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. Web 上での自己のがんリスク算出ツールの開発

すでに論文化された研究データ (Tanaka S et al 2009; Ma E et al 2010.) に基づき、web 上での複数項目へのクリックにより 10 年間での自己のがんリスクが算出されるツールを開発した。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

I. 1. 食事要因(肉・魚・穀類・牛乳・乳製品などの食品、食パターン)、栄養素(イソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・脂質)、その他飲料など、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)と全がんおよび部位別がん(肺・肝臓・胃・大腸・乳房・食道・膵臓・前立腺)との関連に関する疫学的知見の要約と評価

2. 子宮・卵巣のがんについて、I に加えて喫煙・飲酒・BMI・運動・感染についての疫学的知見の要約と評価

食事要因については熱い飲食物と食道がんの関連が **probable**、穀類と胃がん、魚と子宮頸がん、魚由来の n-3 不飽和脂肪酸と大腸がん、イソフラボンと前立腺・乳がん、緑茶と胃がん(女性)においてそれぞれ関連が **possible** と評価された。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** な関連と評価したが、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、喫煙およびヒトパピローマウイルス感染 (HPV16 型、18 型) との関連が **convincing**、肺がんについて職業性アスベストとの関連は **convincing**、受動喫煙との関連は **probable** と評価した。また、子宮内膜がんと高 BMI との関連については **possible** と評価した。

II. 現行の日本のコホート研究の統合に基づくプーリング解析

1. 飲酒と全死亡、主要死因別死亡
2. BMI と全死亡、主要死因別死亡
3. BMI と大腸がん罹患
4. 野菜・果物と肺がん罹患・死亡

BMI23-24.9 を基準とした場合、BMI とがん死亡との関連では、男性ではやせ (BMI23 未満の 3 つのカテゴリーでハザード比は 1.10-1.44)、女性では肥満 (BMI30 以上でハザード比は 1.37) によるリスク上昇が明確であった。男性において、エタノール量で 69g/day 以上の飲酒の場合に **Non-drinkers** と比較して全がん死亡のリスクが約 1.2-1.4 倍上昇すると推定された。大腸がん和肥満の関係を検討するため、**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リング解析を実施した。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。わが国における野菜・果物摂取と肺がんリスクとの関連について現行の

大規模コホート集団のデータによるプーリング解析を試みた(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。一方、罹患をエンドポイントとした場合、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. 生活習慣改善のための具体的方法の開発をめざした介入研究

1. 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:
2. 胃がんハイリスク地域におけるビタミンC介入研究:
3. 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:
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:
5. 幼児を対象としたがん予防法の開発に関する研究:

1. 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。

2. 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。

3. 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。デジタル画像による摂取量推定と食事記録との順位相関係数は、栄養素(エネルギーと 45 項目の中央値)は、男性 0.75、女性 0.77、食品群(43 項目の中央値)は、男性 0.86、女性 0.82 と高い値を示した。

4. 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。

5. 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、生活習慣と尿中メラトニン代謝物の関連は男児 235 名、女児 203 名のデータに基づく。尿中メラトニン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ラトニン代謝物との関連は男女とも認められなかった。

IV. がん予防に関する個別研究

1. 5つの生活習慣要因の組み合わせと全がんリスク:

2. 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:

3. コーヒー摂取と全がん死亡、全死亡との関連:

4. 身体活動量と尿中8OHdG濃度の関連についての検討:

5. 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:

1. 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. 「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。

3. 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

一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。

4. 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。

5. 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. Web上での自己のがんリスク算出ツールの開発

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(大腸がんのみ)のページの6段階で構成した。Web上で公開し、運用を開始した。(がん・循環器→<http://epi.ncc.go.jp/riskcheck/canchd/index.html>)、(大腸がん→<http://epi.ncc.go.jp/riskcheck/crc/index.html>)

D. 考察

I. 日本人を対象とした研究における生活習慣要因とがんのレビュー

1. 食事要因(肉・魚・穀類・牛乳・乳製品などの食品、食パターン)、栄養素(イソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・脂質)、その他飲料など、糖尿病、メタ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)と全がんおよび部位別がん(肺・肝臓・胃・大腸・乳房・食道・膵臓・前立腺)との関連に関する疫学的知見の要約と評価

2. 子宮・卵巣のがんについて、Iに加えて喫煙・飲酒・BMI・運動・感染についての疫学的知見の要約と評価

食事要因とがんと関連について、未だ日本人

を対象とした研究は研究の数・質ともに十分とはいえないことが浮き彫りとなった。平成 21-23 年度の間に検討した要因の中では、WCRF/IARC の総括報告書でも挙げられている熱い飲食物と食道がんの他は、緑茶、穀類、イソフラボン、魚、魚由来の n-3 不飽和脂肪酸など、日本でよく摂られているものについて、部位により possible な関連が示された。今後、わが国における精度の高い研究の蓄積が必要である。糖尿病とがんとの関連について、一部のがんで関連が probable あるいは possible であることが示されたが、他の部位やがん全体としてはデータが不十分な状況にある。今後、プーリング解析などの手法を用いて、関連性を見極める必要がある。

II. 現行の日本のコホート研究の統合に基づくプーリング解析

1. 飲酒と全死亡、主要死因別死亡
2. BMI と全死亡、主要死因別死亡
3. BMI と大腸がん罹患
4. 野菜・果物と肺がん罹患・死亡

1. Non-drinkers から Ex-drinkers を除外することにより飲酒量ごとの全がんリスクはより明確となった。たとえば肝がんなどでは、前がん病変の進行により飲酒をやめる者が多いために、Non-drinkers に Ex-drinkers が含まれた場合、リスクの上昇が過小評価されているためと考えられた。

2. 得られた U 字形の関連について、メカニズムとして肥満においてはインスリン、IGF1、性ホルモン及び内臓脂肪が、やせにおいては低栄養による免疫能の低下、易感染性の関与が考えられる。

3. 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。

4. 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 変異の割合が少なく、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. 生活習慣改善のための具体的方法の開発をめざした介入研究

1. 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:
2. 胃がんハイリスク地域におけるビタミンC介入研究:
3. 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:
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:
5. 幼児を対象としたがん予防法の開発に関する研究:

1. 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。

2. 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。

3. 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：デジタル画像による摂取量推定も、食事記録と比して高い妥当性が得られた。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。

4. 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。

5. 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ものもあり興味深い。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. がん予防に関する個別研究

1. 5つの生活習慣要因の組み合わせと全がんリスク：

2. 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：

3. コーヒー摂取と全がん死亡、全死亡との関連：

4. 身体活動量と尿中8OHdG濃度の関連についての検討：

5. 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：

1. 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. 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。

3. 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にはなかった。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。

4. 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。

5. 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。

V. Web 上での自己のがんリスク算出ツールの開発

Web 上での複数項目への回答により、10年間でがん・循環器疾患、男性の大腸がんを発生する割合を算出するツールをそれぞれ開発した。結果の数値の値そのものよりも生活習慣改善のきっかけとしての活用を目指しており、今後も広く周知・普及していく必要がある。

E. 結論

日本人の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して研究を進めた。日本人における食事要因(肉・魚・穀類・牛乳・乳製品などの食品、食パターン)、栄養素(イソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・脂質)、その他飲料など、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)と全がんおよび部位別がん(肺・肝臓・胃・大腸・乳房・食道・膵臓・前立腺)との関連に関する文献レビューとその要約と総括評価をおこなった。また、新たに検討することとなった子宮・卵巣のがんについて、これらに加えて喫煙・飲酒・BMI・運動・感染についても同様に評価を行った。その結果、食事要因については熱い飲食物と食道がんの関連が **probable**、穀類と胃がん、魚と子宮頸がん、魚由来の n-3 不飽和脂肪酸と大腸がん、イソフラボンと前立

腺・乳がん、緑茶と胃がん(女性)においてそれぞれ関連が **possible** と評価された。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** な関連と評価したが、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、喫煙およびヒトパピロマウイルス感染(HPV16型、18型)との関連が **convincing**、肺がんについて職業性アスベストとの関連は **convincing**、受動喫煙との関連は **probable** と評価した。また、子宮内膜がんと高 BMI との関連については **possible** と評価した。

共通カテゴリーを用い、BMI と全死亡及び主要死因死亡(がん、心疾患、脳血管疾患)、飲酒と全死亡及び主要死因死亡との関連に関するプール解析を行った。その結果、BMI23-24.9 を基準とした場合、BMI とがん死亡との関連では、男性ではやせ(BMI23 未満の3つのカテゴリーでハザード比は1.10-1.44)、女性では肥満(BMI30 以上でハザード比は1.37)によるリスク上昇が明確であった。男性において、エタノール量で 69g/day 以上の飲酒の場合に **Non-drinkers** と比較して全がん死亡のリスクが約1.2-1.4倍上昇すると推定された。大腸がんとの肥満の関係を検討するため、**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。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。わが国における野菜・果物摂取と肺がんリスクとの関連について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。一方、罹患をエンドポイントとした場合、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。

これらのエビデンスに基づき、現状において日本人に推奨できるがん予防ガイドラインとして「日本人のためのがん予防法」を提示し、最適な状態に維持した。

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およびそのための基礎的検討を開進させた。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。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。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デジタルカメラによる食事評価の疫学研究への応用可能性が示唆された。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。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。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($P = 0.01$)。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今後10年間でがん・循環器疾患、になる割合、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、それぞれ運用を開始した。

本研究による結果については、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/)で公開し、国民への還元を図っている。

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 42;124-130
- 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) 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).
- 13) Inoue M, Sasazuki S, Wakai K, Matsuo K, Tsuji I, Tanaka K, Mizoue T, Nagata C, Tsugane S, et al; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Green tea consumption and gastric cancer in Japanese: A pooled analysis of six cohort studies. *Gut* 2009; 58: 1323–32
- H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表A. がん予防エビデンスのまとめ

2012年1月20日(H23年度第2回班会議後)

	全がん	肺がん	肝がん	胃がん	大腸がん	乳がん	食道	膵	前立腺	子宮頸	子宮内膜	卵巣	
A) 喫煙	Convincing	Convincing	Probable	Convincing	Possible 結腸Insufficient 直腸Possible	Possible	Convincing	Convincing	Insufficient	Convincing	Insufficient	Insufficient	
B) 飲酒	Convincing	Insufficient	Convincing	Insufficient	Convincing 結腸Convincing 直腸Convincing	Insufficient	Convincing	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	
C) BMI	男BMI18.5未満 possible 女BMI30以上 possible	Insufficient	Probable	Insufficient	Probable	閉経前 Insufficient 閉経後 Convincing	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	possible	Insufficient	
D) 運動	Insufficient	Insufficient			Probable 結腸Probable 直腸Insufficient	Insufficient				Insufficient	Insufficient	Insufficient	
E) 感染		TB Possible	HBV Convincing HCV Convincing	HP Convincing						HPV16,18 Convincing HPV33,52,58 クラミジア Insufficient Insufficient			
F) その他 (食事は別途)	糖尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 insufficient 受動喫煙 insufficient 心理社会的的要因 Insufficient IARC Group1 —	尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 insufficient 受動喫煙 probable 心理社会的的要因 insufficient IARC Group1 職業性アスベスト Convincing	糖尿病 Probable メタボ・関連要因 insufficient — — IARC Group1 砒素 Insufficient	糖尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 — — IARC Group1 EBV Insufficient	糖尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 — — IARC Group1 — 便通(概略) 高身長Insufficient	糖尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 — — IARC Group1 ホルモン補充療法 Insufficient 授乳 possible	糖尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 — — IARC Group1 —	糖尿病と関連マーカー probable insufficient メタボ・関連要因 — — IARC Group1 —	糖尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 insufficient — — IARC Group1 —	糖尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 insufficient — — IARC Group1 —	糖尿病と関連マーカー possible insufficient メタボ・関連要因 — — IARC Group1 —	糖尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 insufficient — — IARC Group1 —	糖尿病と関連マーカー insufficient メタボ・関連要因 insufficient — — IARC Group1 —
G) 食事要因	野菜Insufficient 果物Insufficient Insufficient	野菜Insufficient 果物Possible Insufficient	野菜Insufficient 果物Insufficient Insufficient	野菜Possible 果物Possible Insufficient	野菜Insufficient 果物Insufficient 肉 Insufficient 保存肉possible	野菜Insufficient 果物Insufficient 脂肪・肉 Insufficient	野菜Probable 果物Probable Insufficient	野菜Insufficient 果物Insufficient Insufficient	野菜Insufficient 果物Insufficient Insufficient	野菜Insufficient 果物Insufficient Insufficient	野菜Insufficient 果物Insufficient Insufficient	野菜Insufficient 果物Insufficient Insufficient	
1. 野菜・果物	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	
2. 肉	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	
3. 魚	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	
4. 穀類	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	
5. 牛乳・乳製品	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	
6. 食パターン	—	—	—	Insufficient	Insufficient	Insufficient	—	—	—	—	—	—	
7. 栄養素	イソフラボン Insufficient ビタミン Insufficient カロテノイド Insufficient 葉酸 Insufficient 脂質 —	イソフラボン Insufficient ビタミン Insufficient カロテノイド Insufficient 葉酸 Insufficient 脂質 Insufficient	イソフラボン Insufficient ビタミン Insufficient カロテノイド Insufficient 葉酸 Insufficient 脂質 —	イソフラボン Insufficient ビタミン Insufficient カロテノイド Insufficient 葉酸 Insufficient 脂質 Insufficient	イソフラボン Insufficient ビタミン Insufficient カロテノイド Insufficient 葉酸 Insufficient 脂質 Insufficient 魚由来の不飽和脂肪酸 possible	イソフラボン possible Insufficient ビタミン Insufficient カロテノイド Insufficient 葉酸 Insufficient 脂質 Insufficient	イソフラボン Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient	イソフラボン Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient	イソフラボン possible Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient	イソフラボン possible Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient	イソフラボン possible Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient	イソフラボン possible Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient	イソフラボン possible Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient Insufficient
8. その他の食事要因	緑茶 Insufficient	大豆 Insufficient	コーヒー Probable 大豆 Insufficient	緑茶Possible(女性) 食塩 Probable	コーヒーPossible (結腸Possible、 直腸 Insufficient) 食物繊維Insufficient にんにく — カルシウムPossible ビタミンD Insufficient	大豆 possible 緑茶Insufficient	熱い飲食物 Probable 大豆 Insufficient		大豆 Possible 緑茶Insufficient カルシウム Insufficient				