

て、第 21 回日本 CT 検診学会学術集会(シンポジウム 2「肺がん CT 検診研究の現状・課題・新展開」)、
2014 年 2 月 14 日-15 日、千葉市

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し

図1. 糖尿病マーカーと胃がんとの関連

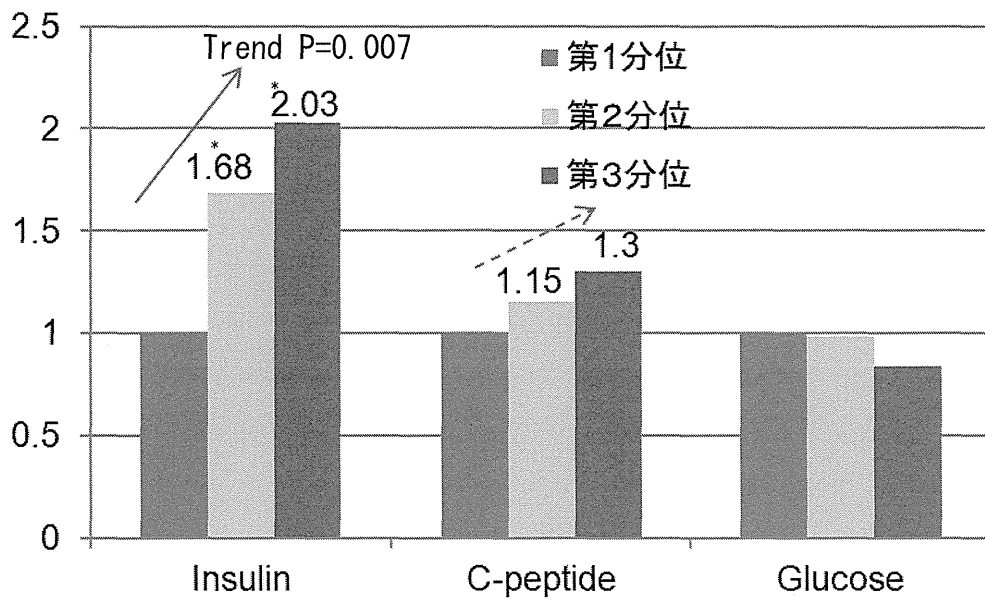
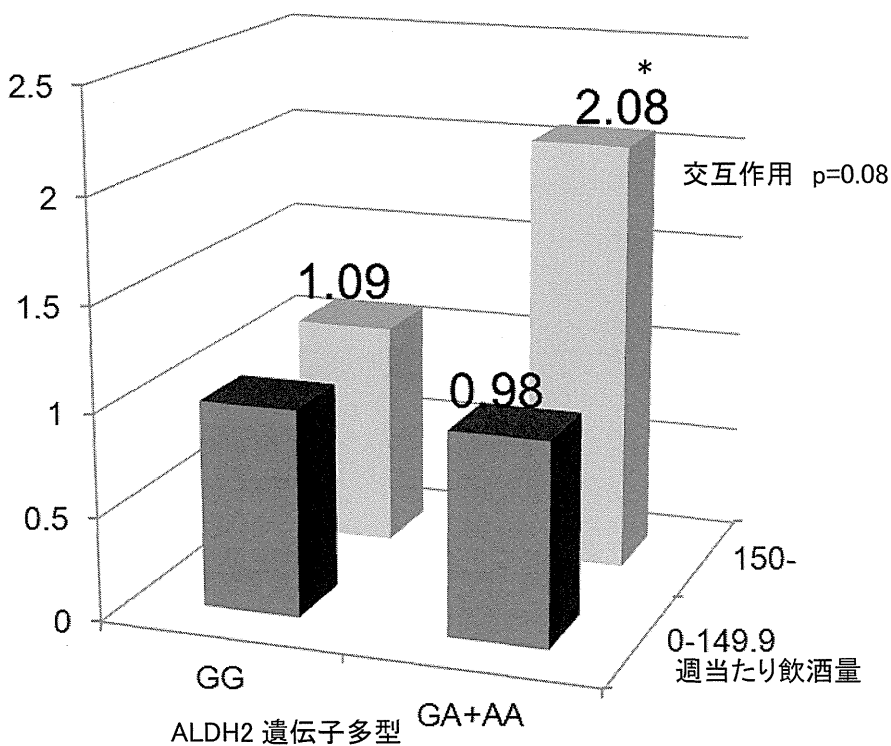


図2. ALDH2 遺伝子多型と飲酒量(週当たり 0-149.9/ 150g 以上)と胃がんとの関連-交互作用-



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)
分担研究報告書

新規バイオマーカー開発による胃がんのハイリスクグループ同定のための研究

研究分担者 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 予防研究部
部長

研究要旨

コホート内症例・対照研究のデータセットのうち DNA 検体を保有する約 950 サンプルについて胃がんハイリスクグループ同定の候補となる CYP1A1, GSTM1, GSTT1 の遺伝子多型と胃がんとの関連について、喫煙との交互作用に着目して検討した。その結果、CYP1A1 GG 遺伝子多型を基準とすると、A 遺伝子保有者で 1.68 倍の胃がんリスク上昇を認めた。GSTM1, GSTT1 については関連は見られなかった。また喫煙と CYP1A1 遺伝子との交互作用は認めないが、非喫煙・CYP1A1 GG 遺伝子保有者を基準として累積喫煙量 30 以上・CYP1A1 A 遺伝子保有者では 2.19 倍の胃がんリスク上昇を認めた。すでに胃がんのリスク要因として確立している喫煙について、さらに代謝に関わる酵素の遺伝子多型を考慮することにより、ハイリスクグループの同定が可能であることが示された。

コホートのうち、1993 年に採取したコホート II 地域の血漿サンプル約 20,000 検体について、ピロリ菌抗体価とペプシノーゲンの値の測定、両検査結果の組み合わせに基づく胃がん罹患率が算出された。20,000 検体という研究集団の規模の大きさと精度の高い生活習慣情報から信頼度の高いモデルの構築により胃がんのハイリスクグループ同定に大きく近づく可能性がある。

東アジアにおけるピロリ菌関連血中バイオマーカーと胃がん発生との関連についてのコホートコンソーシアムに参画するべく、必要な手続きを踏まえた上でデータおよびサンプルの提供準備中である。

I. DNA を保有するサンプルを用いた胃がんハイリスクグループ同定の候補遺伝子多型の分析—喫煙、CYP1A1, GSTM1, GSTT1 と胃がんとの関連—

A. 研究目的

胃がんは IARC により喫煙関連がんとして報告されている。多目的コホート研究においても非喫煙者に対する喫煙者の胃がんリスクは 1.7 倍であることを示

してきた。両者の関連はコホート研究を含む他の多くの国内の研究でも確認されており、喫煙が胃がん発生に関わることは確実とされている。また、喫煙はヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がんとの関連とは独立であるとの報告もある。そこで、がん原物質の代謝にかかわる酵素の遺伝子多型である CYP1A1, および、GSTM1, GSTT1 と喫煙暴露情報をともに考慮し、胃がんとの関連について検討した。

B. 方法

多目的コホート研究内で構築したコホート内症例・対照研究のデータセットのうち DNA 検体を保有する約 950 サンプルについて濃度調整を行い、胃癌ハイリスクグループ同定の候補となる遺伝子多型 CYP1A1, および、GSTM1, GSTT1 と胃癌との関連について、喫煙との交互作用に着目して検討した。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、実施当時の指針に照らして目的等を十分に説明の上、文書による同意を取得した(一部地域)。現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

CYP1A1 GG 遺伝子多型を基準とすると、A 遺伝子保有者で 1.68 倍の胃癌リスク上昇を認めた。また喫煙との交互作用を調べた結果、CYP1A1 遺伝子と喫煙との交互作用は認めないが、非喫煙・CYP1A1 GG 遺伝子多型を基準として累積喫煙量 30 以上・CYP1A1 A 遺伝子保有者では 2.19 倍の胃癌リスク上昇を認めた(図1)。また、非喫煙者で A アレル保有者は GG 保有者に比較してリスクは 1.99 (1.24-3.19)であり、喫煙以外の物質の代謝の個人差も胃癌のリスク上昇に関与していることが示唆された。

D. 考察

交互作用は明確でないも、CYP1A1 A 遺伝子保有者で喫煙暴露量が多い場合、胃癌のリスク上昇と関わることを示された。また、リスク上昇は喫煙者に限定されないことから、同酵素が代謝にかかわる物質で喫煙以外のものによっても胃癌のリスクが上昇することが示唆される。

E. 結論

すでに胃癌のリスク要因として確立している喫煙について、さらに代謝に関わる酵素の遺伝子多型を

考慮することにより、ハイリスクグループの同定が可能であることが示された。

II. コホート約2万検体を用いた胃癌の予測モデルの構築

A. 研究目的

胃癌の発生に関連する要因として H.pylori 感染は重要であるが、H.pylori に感染していても胃癌に罹患する人は一部である。このことから、H.pylori 以外の要因も考慮して個人の胃癌発生リスクを求めることは H.pylori 除菌の動きが進む中、胃癌の個別化予防に向けた重要な視点である。そこで、多目的コホート研究 (JPHC Study) の中で測定された H.pylori 抗体価およびペプシノーゲン値および喫煙、胃癌の家族歴などの要因も加味しながら胃癌の予測モデルを構築することを目的とした。

B. 研究方法

対象:多目的コホート研究対象者のうち、コホート II 地域でベースライン時の血液サンプルの提供があり、対象外などを除く 21,579 人。

測定項目:血漿ピロリ菌抗体価とペプシノーゲン値

解析方法:ステップワイズ法及び過去の知見より共変量として年齢、喫煙、胃癌の家族歴、H.pylori 感染及び萎縮性胃炎を候補とし、Cox の比例ハザードモデルを用いて胃癌発生の相対危険度を算出する。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、実施当時の指針に照らして目的等を十分に説明の上、文書による同意を取得した(一部地域)。現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

2009 年未までの追跡期間(316,996.6 人年)中に、444 例(男性 271 例、女性 173 例)の胃がんが発生した。ピロリ菌感染・萎縮性胃炎の有無に基づく胃がん罹患率を求めたところ、両方とも陽性の人では罹患率(10 万人年あたり)が男性で 455.30、女性で 125.91 と男女差が大きく、ピロリ菌感染なしだが萎縮性胃炎ありの人でも両方とも陽性の人に次ぐ(男性)、あるいは上回る(女性)罹患率であった(表 1, 2)。他要因も考慮して予測モデルの構築を行う。

D. 考察

ピロリ菌感染の有無だけではなく、萎縮の度合いも胃がんの罹患率に大きく影響していることが示された。両者の組み合わせに喫煙、胃がんの家族歴、糖尿病歴など、重要な因子を考慮して予測モデルの構築を行っていく必要がある。

E. 結論

胃がん発生の予測モデルの構築に着手した。20000 検体という研究集団の規模の大きさと精度の高い生活習慣情報から信頼度の高いモデルの構築により胃がんのハイリスクグループ同定に大きく近づく可能性がある。

III. 東アジアにおけるピロリ菌関連血中バイオマーカーと胃がん発生との関連

ピロリ菌蛋白自体にその毒性などを規定するタイプがあることが知られており、Multiplex 同時測定法に基づく6種蛋白(Omp, HP0305, HyuA, CagA, HpaA, VacA)の同定手法が近年開発された。アジアの複数国から成るコンソーシアムにおいて胃がんとの関連について検討する計画があり、必要な手続きを踏まえて参加準備中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; JPHC Study Group. Impact of five modifiable lifestyle habits on the probability of cancer occurrence in a Japanese population-based cohort: results from the JPHC study. *Prev Med* 57:685-689, 2013.

2) Hara A, Sasazuki S, Inoue M, Miura T, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Plasma isoflavone concentrations are not associated with gastric cancer risk among Japanese men and women. *J Nutr* 143:1293-1298, 2013.

3) 笹月静、津金昌一郎:喫煙と胃癌:疫学研究からのエビデンス、日本臨牀 2014;72(Suppl 1):68-72、2014年1月20日発行

2. 学会発表

1) 原 梓、笹月静、井上真奈美、岩崎基、島津太一、澤田典絵、山地太樹、津金昌一郎:イソフラボン摂取と胃がんリスクとの関連:多目的コホート研究より、第23回日本疫学会学術総会、2013年1月24日-26日、大阪府吹田市

2)笹月静、若井建志、永田知里、中村こずえ、辻一郎、菅原由美、玉腰暁子、松尾恵太郎、尾瀬功、溝上哲也、田中恵太郎、井上真奈美、津金昌一郎:糖尿病とがん:8つのコホート統合解析の疫学的根拠より、第72回日本癌学会学術総会、2013年10月3日-5日、横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

図1. 喫煙、CYP1A1 遺伝子多型と胃がんとの関連-交互作用-

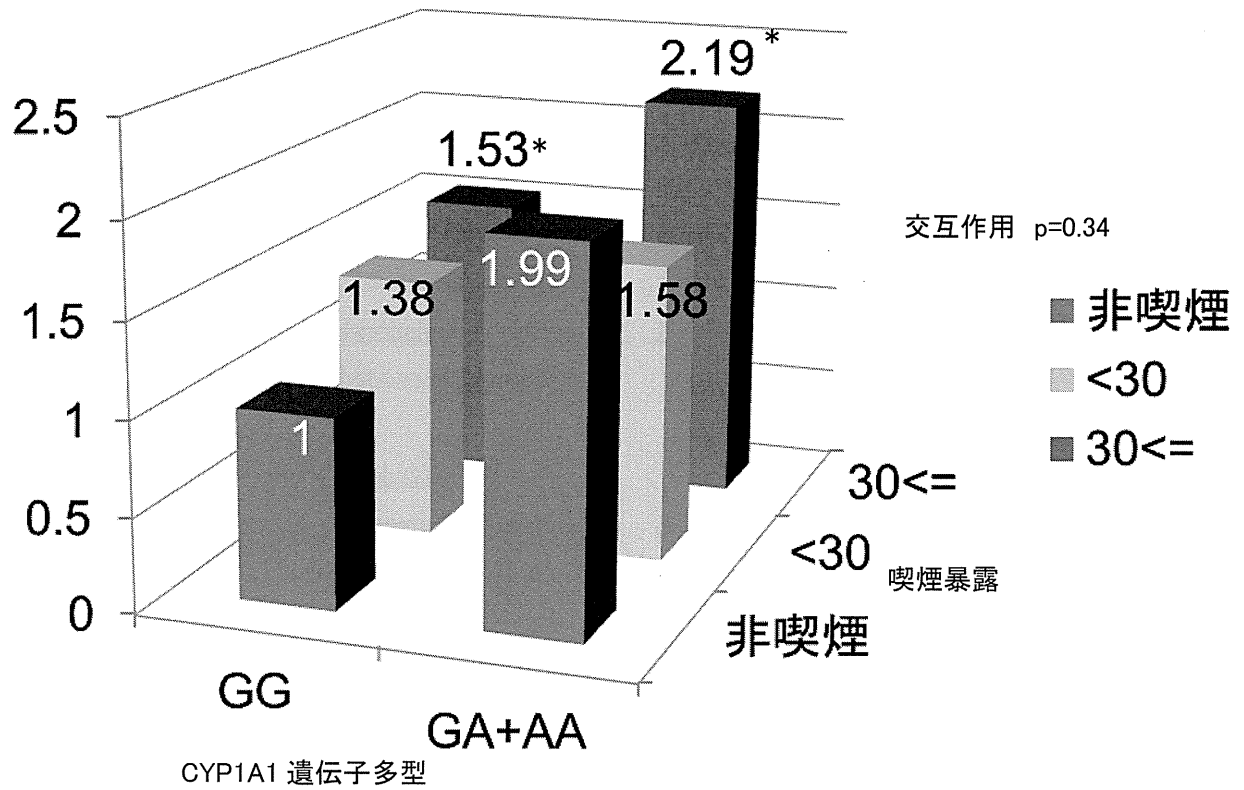


表 1. H.p 感染と萎縮性胃炎の有無の組み合わせと胃がん罹患率(10 万人年あたり)(男性)

男性	萎縮無	萎縮あり
HP 感染 陰性	31.61 [14.45, 60.01] 症例数: 9 人年: 28472.0	388.36 [217.36, 640.55] 症例数: 15 人年: 3862.4
HP 感染 陽性	167.01 [127.13, 215.43] 症例数: 59 人年: 35327.5	455.30 [392.54, 525.24] 症例数: 188 人年: 41291.3

表 2. H.p 感染と萎縮性胃炎の有無の組み合わせと胃がん罹患率(10 万人年あたり)(女性)

女性	萎縮無	萎縮あり
HP 感染 陰性	15.90 [7.62,29.23] 症例数: 10 人年: 62912.6	194.61 [97.15,348.21] 症例数: 11 人年: 5652.3
HP 感染 陽性	85.52 [63.48,112.75] 症例数: 50 人年: 58465.4	125.91 [102.66,152.84] 症例数: 102 人年: 81013.1

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)
分担研究報告書

新規バイオマーカー開発による胃がんのハイリスクグループ同定のための研究

研究分担者 伊藤秀美 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長

研究要旨

本研究は、胃がんの背景要因として重要な因子であるヘリコバクターピロリ(HP)感染、萎縮性胃炎に関連する遺伝子座を全ゲノム関連解析研究として探索することを目的とする。

愛知県がんセンターにおける 917 名の非がん者を用いた横断研究を用いて全ゲノム関連解析研究を実施。血漿 HP 抗体検査、ペプシノーゲン検査に基づき、HP 感染の有無、萎縮性胃炎の有無を定義する。遺伝子多型は Illumina Human 610Quad を用いて測定する。各状況との関連は、ロジスティック解析分析により評価をする。

HP 感染は、男性、高齢者、累積喫煙量の高い者で多かった。また、萎縮性胃炎は、高齢者、累積喫煙量の高い者で多かった。HP 感染、萎縮性胃炎のいずれに対しても、全ゲノムレベルでの有意差を示した遺伝子座は認められなかった。 10^{-5} 以下のp値を示す遺伝子座で且つ遺伝子の機能からその関連を示唆されるものが散見された。

本研究は、規模より十分な統計学的検出力が得られていないため、更なる大規模な検討が必要であると考えます。

A. 研究目的

胃がんは我が国における主要ながん種で有り、変容可能なリスク要因を同定することは重要である。既存の疫学研究において、胃がんのリスク要因として、ヘリコバクターピロリ(HP)の感染が知られている。HP 感染は、垂直並びに水平感染により比較的人生の早期に感染することが知られているが、その感染に個々人が持つ遺伝的な背景が関係しているかどうかに関しては、メカニズムに基づき想定される遺伝子に関する検討は存在するが、網羅的な解析は殆ど行われていない。

B. 研究方法

本研究の研究デザインは横断研究である。対象

者は 2001~2005 年に愛知県がんセンター病院を受診し大規模病院疫学研究(Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC))に、遺伝子測定用の DNA 検体を提供の上参加した患者より選択された。患者は同期間に受診 1 年以内に担がんの診断を受けなかった者からランダムに選択をされ、全ゲノム解析を受け且つ HP 感染に関して検討された 917 名である。

HP 感染、ペプシノーゲン(PG)は血漿を用いて測定した。HP 感染の有無は E プレート栄研 H.ピロリ抗体(栄研)にて吸光度 10U/mL 以上とした。萎縮性胃炎の有無は、CLIEA 法による PG-I が 70 以下且つ PG-I/PG-II が 3 未満にて萎縮有りと判定した。全ゲノム解析は Illumina Human610-Quad BeadChipを使用

した。

統計解析は plink を使用し、ロジスティック回帰分析による性を調整したオッズ比を関連の指標として用いた。従属変数を1)HP 感染の有無、2)萎縮の有無とした。p値が 10^{-8} を切った場合に全ゲノム有意、 $10^{-6} \sim 10^{-8}$ の間の場合に全ゲノム示唆的有意と判定した。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、目的、個人情報の保護、参加拒否による不利益がないこと、いつでも参加を取りやめることが出来ること等を十分に説明の上、文書による同意を取得した。愛知県がんセンターのヒトゲノム倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

表1にHP感染の有無に関する対象者の特性を示す。感染陽性者が男性、高齢者、累積喫煙量PYの高い群で有意に高かった。男女層別化した累積喫煙量の検討では、男性のみにおいてPYと感染の間に正の相関が認められている。

図1は、HP感染に関する性を調整したロジスティック回帰分析におけるp値の $-\log_{10}$ 値をマンハッタンプロットとして提示する。全ゲノム有意、示唆的有意な遺伝子多型は認められなかった。 10^{-5} 以下のp値を示したのは染色体6番上のrs9375582、rs9372897、染色体12番上のrs1909153、染色体17上のrs222787の4遺伝子座であった。これらのうち遺伝子上に位置するのはrs222787で遺伝子はSHPKであった。本遺伝子の転写産物は炭水化物リン酸化酵素 Sedoheptulokinase をコードする。

表2に萎縮性胃炎に関する背景因子を示す。HP感染同様に萎縮性胃炎は年齢、PYと有意な正の相関を示す一方、性による差は認められなかった。

図2には萎縮性胃炎に関する性を調整したロジスティック回帰分析におけるp値の $-\log_{10}$ 値をマンハッタンプロットとして提示する。全ゲノム有意な遺伝子多型は認められなかった。示唆的有意な関連を示したのは、染色体11のrs1055543であった。本多型は

NAV2 遺伝子上に位置する。本遺伝子はラット、マウスにおいて神経の発達と関連していることが示されているが人間に関しては明確な報告は認められていない。その他、 10^{-5} 以下のp値を示したのは染色体1番上のrs4659552、rs10802789、rs7551001、染色体3番上のrs9876612、染色体9番上のrs2148843、染色体19番上のrs2270028、染色体20番上のrs6082812であった。染色体1番の3座は何れもCHRM3 (cholinergic receptor, muscarinic 3)上に位置する。また染色体3番上のrs9876612はSMAD7に位置する。染色体19番上のrs2270028はLOC100129935上に位置していた。

D. 考察

HP感染、萎縮性胃炎に関する全ゲノム関連解析を実施した。全ゲノム有意な関連を認めた遺伝子座は認められなかった。また、示唆的有意なレベルの関連を示したのは萎縮性胃炎に関するNAV2 遺伝子上のrs1055543のみであった。本遺伝子並びに遺伝子多型の人間における意義は明確ではなく、今後の更なる大規模なレベルでの検討が期待される。

HP感染で認められたSHPK上のrs222787であるが、マクロファージの免疫応答に関連するとの報告もあるがその意義は明らかでは無い。

HP感染での遺伝子座よりも萎縮性胃炎と 10^{-5} 以下のp値を示す遺伝子多型は多かった。中でも染色体1番のCHRM3はコリン受容体の一つであるCHRM3であり胃における萎縮との関連で挙がってきていることは興味深い。また染色体3番SMAD7上のrs9876612も転写因子であり、萎縮あるいはその後の悪性への変化に関わっていることも考えられる。いずれにせよ、本研究結果のみで明確な答えを出すことは難しく、今後の大規模研究あるいはメタ解析等による検討が待たれる。

本研究は全ゲノム関連解析研究としては小～中規模で有り、その検出力には限界がある。

E. 結論

本研究では、HP感染、萎縮性胃炎に対して、全

ゲノムレベルでの有意な関連を示す遺伝子座は認められなかった。低p値を示す遺伝子座の中に、機能的な関連を示唆するものが認められており、更なる大規模な検討が臨まれる。特に萎縮性胃炎に対する遺伝子座が多く認められている事は、萎縮性胃炎の進展に関して分子標的による予防を検討するきっかけとなる可能性が否定できないと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuo K, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Ishioka K, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Niwa Y, Yamao K, Nakamura S, Tajima K, Tanaka H. The aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*) Glu504Lys polymorphism interacts with alcohol drinking in the risk of stomach cancer. *Carcinogenesis* 2013;34:1510-1515.

2. 学会発表

(特になし)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

表1. ピロリ菌感染と背景要因

		H. pylori			
		陰性 n=550	%	陽性 n=367	%
性	男	266	48.4%	205	55.9%
	女	284	51.6%	162	44.1%
年齢	<=30	149	27.1%	29	7.9%
	31-40	137	24.9%	33	9.0%
	41-50	86	15.6%	63	17.2%
	51-60	72	13.1%	105	28.6%
	61-70	67	12.2%	94	25.6%
	71-	39	7.1%	43	11.7%
喫煙	PY<5	354	64.4%	206	56.1%
	5 <= PY <20	92	16.7%	64	17.4%
	20 <= PY <40	60	10.9%	43	11.7%
	PY >=40	44	8.0%	54	14.7%

表 2. 萎縮性胃炎の有無と背景要因

		萎縮性胃炎			
		陰性 n=657	%	陽性 n=259	%
性	男	346	52.7%	125	48.3%
	女	311	47.3%	134	51.7%
年齢	<=30	166	25.3%	12	4.6%
	31-40	160	24.4%	10	3.9%
	41-50	114	17.4%	35	13.5%
	51-60	102	15.5%	75	29.0%
	61-70	88	13.4%	73	28.2%
	71-	27	4.1%	54	20.8%
喫煙	PY<5	402	61.2%	157	60.6%
	5 <= PY <20	118	18.0%	38	14.7%
	20 <= PY <40	79	12.0%	24	9.3%
	PY >=40	58	8.8%	40	15.4%

Manhattan plot for HP infection

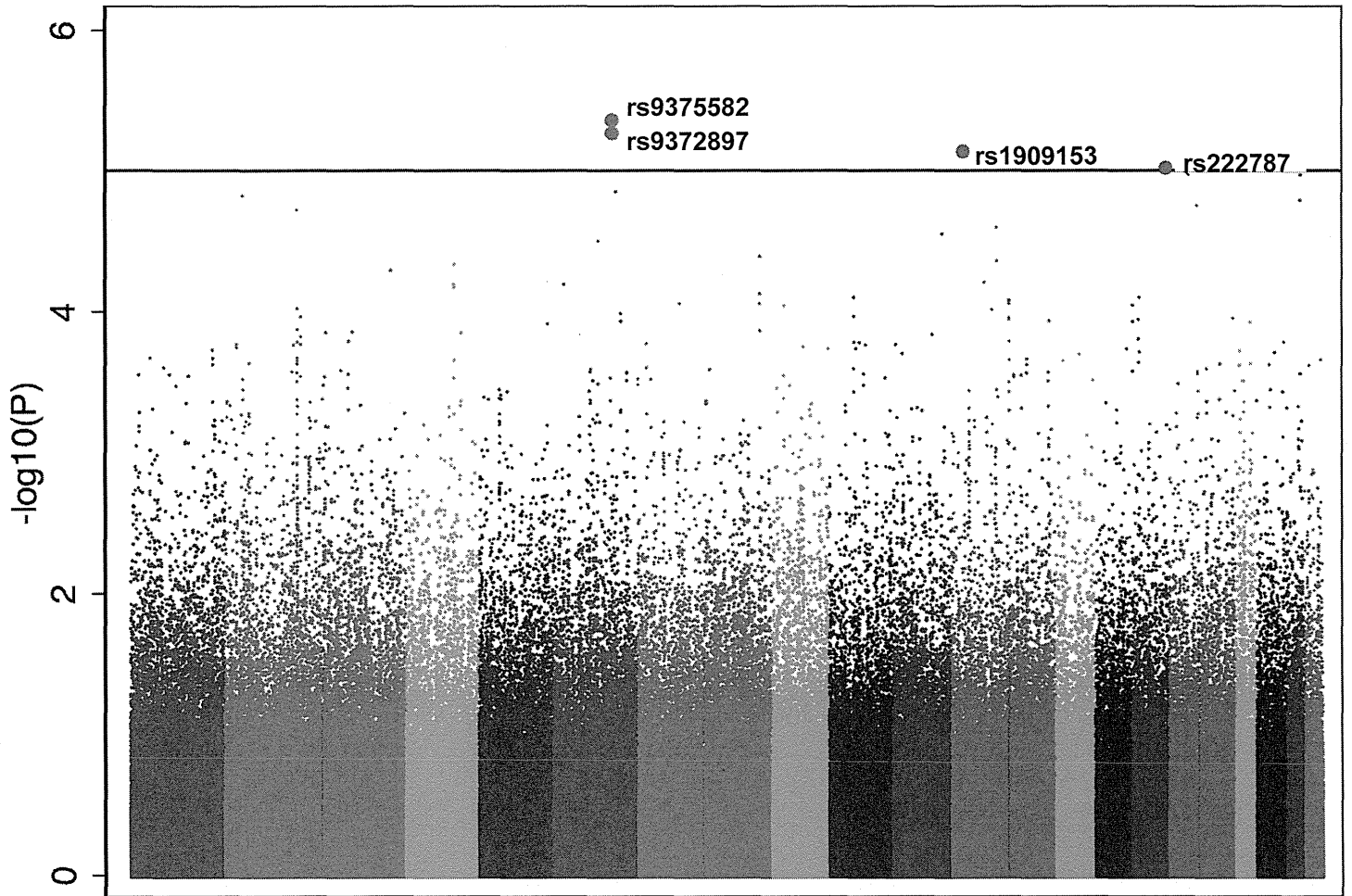


図1. ピロリ菌感染に関するマンハッタンプロット

Manhattan plot for Atrophic Gastritis

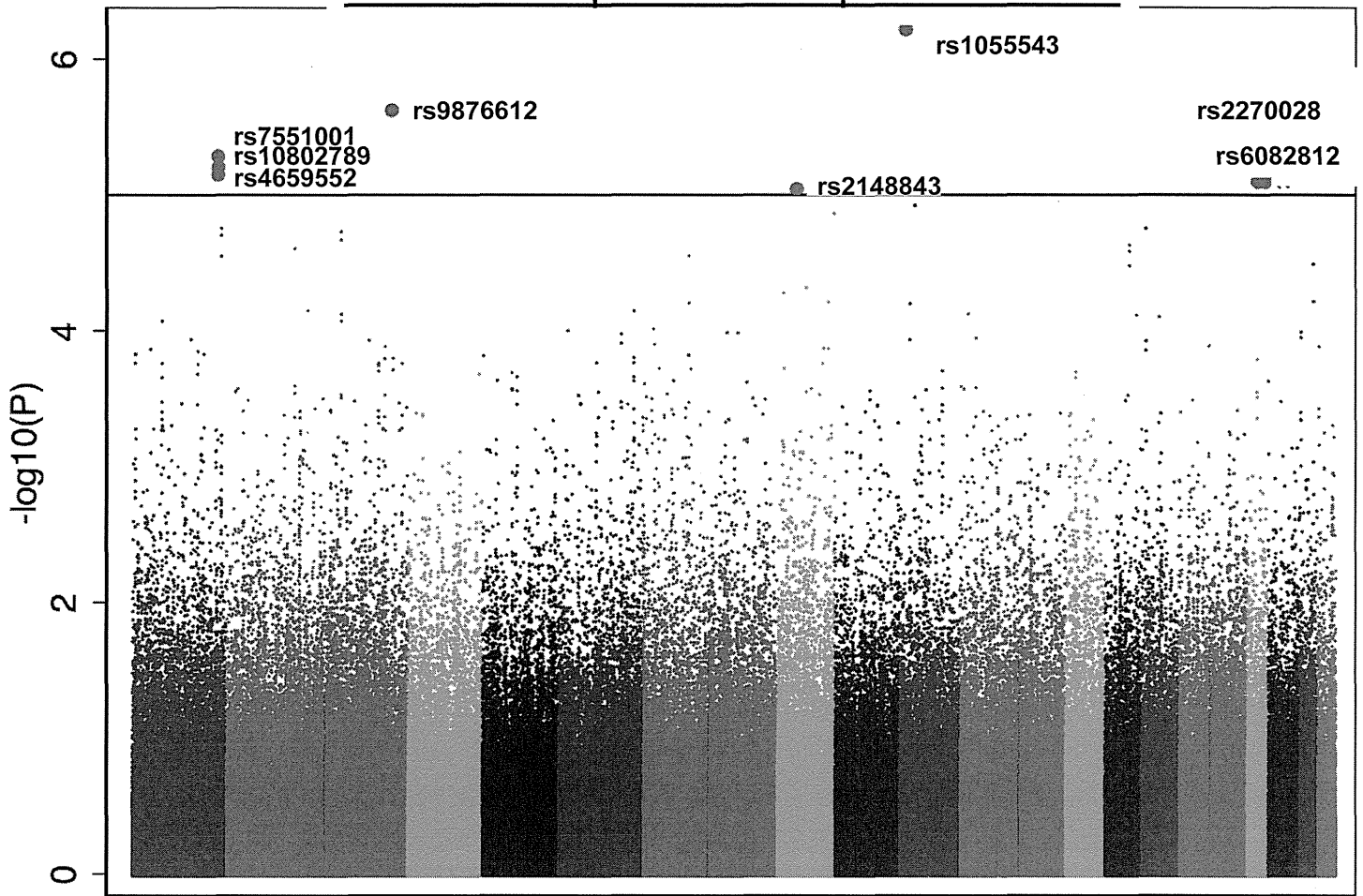


図2.萎縮性胃炎に関するマンハッタンプロット

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasazuki S, Charvat H, Hara A, Wakai K, Nagata C, Nakamura K, Tsujii I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, <u>Tsugane S</u> ;	Diabetes mellitus and cancer risk: Pooled analysis of eight cohort studies in Japan.	Cancer Sci	104	1499-1507	2013
Ma E, <u>Sasazuki S</u> , Sasaki S, Tsubono Y, Okubo S, <u>Tsugane S</u> .	Vitamin C supplementation in relation to inflammation in individuals with atrophic gastritis: a randomised controlled trial in Japan.	Br J Nutr	109	1089-1095	2013
Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Nozaki M, Ohashi K, Noto H, Goto A, Ogawa W, Sakai R, <u>Tsugane S</u> , Hamajima N, Nakagama H, Tajima K, Miyazono K, Imai K.	Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on Diabetes and Cancer	Cancer Sci	104	965-976	2013
Charvat H, <u>Sasazuki S</u> , Inoue M, Iwasaki M, Sawada A N, Shimazu T, Yamaji T, <u>Tsugane S</u>	Impact of five lifestyle habits on the probability of cancer occurrence in a Japanese population-based cohort: results from the JPHC study	Prev Med	57	685-689	2013

<p>Hara A, <u>Sasazuki S</u>, Inoue M, Miura T, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, <u>Tsugane S</u></p>	<p>Plasma isoflavone concentrations are not associated with gastric cancer risk among Japanese men and women.</p>	<p>J Nutr</p>	<p>143</p>	<p>1293-1298</p>	<p>2013</p>
<p>Matsuo K, Oze I, Hosono S, <u>Ito H</u>, Watanabe M, Ishioka K, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Niwa Y, Yamamoto K, Nakamura S, Tajima K, Tanaka H.</p>	<p>The aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism interacts with alcohol drinking in the risk of stomach cancer.</p>	<p>Carcinogenesis</p>	<p>34</p>	<p>1510-1515</p>	<p>2013</p>

Diabetes mellitus and cancer risk: Pooled analysis of eight cohort studies in Japan

Shizuka Sasazuki,^{1,11} Hadrien Charvat,¹ Azusa Hara,¹ Kenji Wakai,² Chisato Nagata,³ Kozue Nakamura,³ Ichiro Tsuji,⁴ Yumi Sugawara,⁴ Akiko Tamakoshi,⁵ Keitaro Matsuo,^{6,7} Isao Oze,⁷ Tetsuya Mizoue,⁸ Keitaro Tanaka,⁹ Manami Inoue,¹⁰ Shoichiro Tsugane¹ and for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan

¹Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo; ²Department of Preventive Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; ³Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu; ⁴Division of Epidemiology, Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai; ⁵Department of Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo; ⁶Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka; ⁷Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya; ⁸Department of Epidemiology and International Health, International Clinical Research Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo; ⁹Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Saga Medical School, Saga University, Saga; ¹⁰Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

(Received May 9, 2013/Revised July 18, 2013/Accepted July 19, 2013/Accepted manuscript online July 26, 2013/Article first published online August 25, 2013)

Although a growing body of evidence suggests a link between diabetes and cancer, it is not clear whether diabetes independently increases the risk of cancer. We conducted a comprehensive assessment of the association between pre-existing diabetes and total and site-specific cancer risk based on a pooled analysis of eight cohort studies in Japan (>330 000 subjects). We estimated a summary hazard ratio by pooling study-specific hazard ratios for total and site-specific cancer by using a random-effects model. A statistically increased risk was observed for cancers at specific sites, such as colon (hazard ratio; HR = 1.40), liver (HR = 1.97), pancreas (HR = 1.85) and bile duct (HR = 1.66; men only). Increased risk was also suggested for other sites, and diabetes mellitus was associated with an overall 20% increased risk in total cancer incidence in the Japanese population. The association between these two diseases has important implications for reiterating the importance of controlling lifestyle factors and may suggest a possible strategy for cancer screening among patients with diabetes. Studies continuously investigating the risk factors for diabetes are also important. (*Cancer Sci* 2013; 104: 1499–1507)

In Japan, as in other countries, the increasing prevalence of diabetes presents a serious public health problem. The estimated numbers of persons with diabetes in 1997, 2002 and 2007 were 6.9 million (prevalence 5.5%), 7.4 million (prevalence 5.4%) and 8.9 million (prevalence 7.1%), respectively.⁽¹⁾

A growing body of evidence suggests a link between diabetes and cancer. A recent meta-analysis showed that people with diabetes are at elevated risk for cancers of the liver,⁽²⁾ biliary tract,⁽³⁾ pancreas,⁽⁴⁾ stomach,⁽⁵⁾ colorectum,⁽⁶⁾ kidney,⁽⁷⁾ bladder,⁽⁸⁾ breast⁽⁹⁾ and endometrium,⁽¹⁰⁾ but at decreased risk for prostate cancer.⁽¹¹⁾ Research suggests that hyperinsulinemia acting through aberrations in the insulin-like growth factor pathways or steroid hormone metabolism is involved in mitogenic actions. However, whether diabetes independently increases the risk of these cancers or whether cancer and diabetes simply share common risk factors, such as obesity or physical inactivity, is not clear; many of the studies included in the meta-analysis did not necessarily control for other lifestyle factors. Moreover, evidence from other cancer sites and the impact of diabetes on total cancer have not been elucidated completely.^(12–14)

In the present study, we conducted a comprehensive assessment of the association between pre-existing diabetes and total

and site-specific cancer by means of a pooled analysis of eight cohort studies in Japan (>330 000 subjects).

Patients and Methods

Study population. In 2006, the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan initiated a pooling project using original data from major cohort studies to evaluate the association between lifestyle and major forms of cancer and mortality in Japanese people. The following *a priori* inclusion criteria were set for the present purpose: the study had to be a population-based cohort study conducted in Japan starting in the mid-1980s to the mid-1990s, it had to include >30 000 participants, it had to have collected information on the history of diabetes in a questionnaire at baseline, and it had to have collected cancer incidence data during the follow-up period. Eight ongoing studies that met these criteria were identified: (i) the Japan Public Health Center-Based Prospective Study, Cohort I (JPHC-I);⁽¹⁵⁾ (ii) the Japan Public Health Center-Based Prospective Study, Cohort II (JPHC-II);⁽¹⁵⁾ (iii) the Japan Collaborative Cohort Study (JACC);⁽¹⁶⁾ (iv) the Miyagi Cohort Study (MIYAGI);⁽¹⁷⁾ (v) the Ohsaki National Health Insurance Cohort Study (OHSAKI);⁽¹⁸⁾ (vi) the Three-Prefecture Cohort Study, Miyagi (3-pref MIYAGI);⁽¹⁹⁾ the (vii) Three-Prefecture Cohort Study, Aichi (3-pref AICHI);⁽¹⁹⁾ and (viii) the Takayama Study (TAKAYAMA).⁽²⁰⁾ When analyzing the individual results of each study, we excluded subjects who had a previous history of cancer and those for whom information on diabetes mellitus was missing. Table 1 profiles the studies included in the analysis. Each study was approved by the appropriate institutional review board.

Follow up. Subjects were followed from the baseline questionnaire (JPHC-I, 1990; JPHC-II, 1993–1994; JACC, 1988–1990; MIYAGI, 1990; OHSAKI, 1994; 3-pref MIYAGI, 1984; 3-pref AICHI, 1985; TAKAYAMA, 1992) to the last date of follow up in each study (JPHC-I, 2008; JPHC-II, 2008; JACC, 2009; MIYAGI, 2003; OHSAKI, 2005; 3-pref MIYAGI, 1992; 3-pref AICHI, 2000; TAKAYAMA, 2008). Residence status, including survival, was confirmed through the residential registry. Migration from a study area was treated as censoring at the date of migration. Among the eight cohorts, the percentage

¹¹To whom correspondence should be addressed.
E-mail: ssasazuk@ncc.go.jp

†Research group members are in Appendix section.

Table 1. Characteristics of the eight cohort studies included in a pooled analysis of diabetes mellitus and the risk of cancer incidence

Study	Population	Age (years) at baseline survey	Year(s) of baseline survey	Population size	Rate of response (%) to baseline questionnaire	Method of follow up	For the present pooled analysis						
							Age (years) Range	Last follow-up time	Mean duration of follow up (years)	Size of cohort		Number of cancer cases	
										Men	Women	Men	Women
JPHC-I	Japanese residents of 5 public health center areas in Japan	40–59	1990	61 595	82	Cancer registries and death certificates	40–59	2008/12/31	16.4	20 288	21 806	2915	1949
JPHC-II	Japanese residents of 6 public health center areas in Japan	40–69	1993–1994	78 825	80	Cancer registries and death certificates	40–69	2008/12/31	13.3	29 217	32 484	4003	2370
JACC	Residents from 45 areas throughout Japan	40–79	1988–1990	110 792	83	Cancer registries (24 selected areas) and death certificates	40–79	2009/12/31	12.9	23 261	33 260	3432	2436
MIYAGI	Residents of 14 municipalities in Miyagi Prefecture, Japan	40–64	1990	47 605	92	Cancer registries and death certificates	40–64	2003/12/31	12.5	22 395	24 064	2335	1531
Ohsaki	Beneficiaries of National Health Insurance among residents of 14 municipalities in Miyagi Prefecture, Japan	40–79	1994	54 996	95	Cancer registries and death certificates	40–79	2005/12/31	8.9	23 003	25 080	3235	1786
3-pref MIYAGI	Residents of 3 municipalities in Miyagi Prefecture, Japan	40–98	1984	31 345	94	Cancer registries and death certificates	40–98	1992/12/31	7.5	13 734	17 070	1136	786
3-pref AICHI	Residents of 2 municipalities in Aichi Prefecture, Japan	40–103	1985	33 529	90	Cancer registries and death certificates	40–103	2000/12/31	11.5	10 846	12 231	1048	754
TAKAYAMA	Residents of Takayama, Gifu, Japan	35–	1992	31 552	85	Cancer registries and death certificates	35–101	2008/3/31	13.3	14 173	16 547	1974	1514
Total										156 917	182 542	20 078	13 126

JACC, Japan Collaborative Cohort Study; JPHC, Japan Public Health Center-based prospective Study; MIYAGI, Miyagi Cohort Study; Ohsaki, Ohsaki National Health Insurance Cohort Study; 3-pref MIYAGI, Three Prefecture Study – Miyagi portion; 3-pref AICHI, Three Prefecture Study – Aichi portion; TAKAYAMA, Takayama Cohort Study.

ranged from 5.1% to 6.1% for five cohorts, from 14.0% to 19.0% for two cohorts, and was 28.4% for one cohort.

Assessment of exposure. All the studies included were population-based, and blood data were available for only a part of one study. Therefore, we used self-reported past history of diabetes. Information on a history of diabetes in the baseline questionnaire was obtained by using one of the following questions: “Has a doctor ever told you that you have any of the following diseases? – diabetes mellitus (JPHC-I, JPHC-II, 3-pref MIYAGI, TAKAYAMA: yes/no; 3-pref AICHI: current/past/never)” or “Have you ever suffered from any of the following diseases? – diabetes mellitus (JACC, MIYAGI and OHSAKI: no/yes-under medication/yes-cured/yes-not under medication).” Having diabetes currently or in the past, with or without medication, was defined as “diabetes” in the analysis.

Assessment of outcome. Study outcome was defined as the incidence of cancer (total and site-specific) during the follow-up period of each study. In all cohorts in the present study, cancer diagnoses were identified through population-based cancer registries and/or active patient notification from major local hospitals. Indices of data quality were available for seven cohorts. Although the quality and completeness of the case ascertainment varied by cohort in the range of 4.7–11.3% for Death Certificate Only (five cohorts), 23.0% for Death Certificate Notification (one cohort), and 41% for Mortality and Incidence ratio (one cohort), we believe that the overall quality of cancer ascertainment was high enough to conduct the present analysis.

Statistical analysis. Follow-up time was calculated as the duration from the date of the baseline questionnaire in each study until the date of cancer incidence or the end of follow up, whichever came first. In each individual study, we estimated sex-specific hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals (CI) for total and site-specific cancer incidence for diabetes using the Cox proportional hazards model. In each study, two types of adjustment were performed for estimation of HR: age and area (applicable for JPHC-I, JPHC-II and JACC only) (HR1). We conducted further multivariate adjustments by including in the model covariates that were either known or suspected confounding factors: history of cerebrovascular disease, coronary heart disease, cigarette smoking, alcohol consumption, body mass index, leisure-time sports or physical exercise, green leafy vegetable consumption and coffee intake (HR2). We conducted an analysis excluding early diagnosis (within 3 years) from both the numerator and the denominator (HR3). The cut-off points of each covariate are listed in the footnotes of Tables 2–4. An indicator term for missing data was created for each covariate. SAS (version 9.1; SAS Institute, Cary, NC, USA) and STATA (version 11; Stata Corporation, College Station, TX, USA) statistical software packages were used for the HR estimations.

For each of the three developed models (HR1, HR2 and HR3), summary HR estimates were obtained using the DerSimonian and Laird random-effects model. Briefly, the summary estimates were calculated as a weighted sum of the study-specific HR, the weights being taken to be the sum of the study-specific HR variance estimates and an estimated between-study variance component. Statistical heterogeneity among studies was assessed by means of the I^2 statistics, which corresponds to the proportion of total variation in study estimates accounted for by between-study variation. The SAS and R software packages were used for meta-analysis.

Results

The present study included 339 459 subjects (156 917 men and 182 542 women) from eight ongoing large-scale population-

based prospective studies in Japan (Table 1). During 4 156 262 person-years of follow up (mean 9.9 years/person), 33 204 incidences of cancer were identified (20 078 men and 13 126 women).

Results for men and women combined are shown in Table 2. Individuals who had a history of diabetes had a statistically significant increased risk of total cancer; when cases diagnosed within 3 years of the baseline were excluded, the hazard ratio was estimated as 1.19 (95% CI: 1.12–1.25). The association remained statistically significant even after exclusion of liver and pancreatic cancers, for which the risk was increased in individuals with diabetes (HR3 = 1.97 [1.65–2.36] and 1.85 [1.46–2.34], respectively).

The impact of diabetes on total cancer risk was similar in separate analyses of men and women. In men (Table 3), diabetes was associated with an increased risk of total cancer (HR3 = 1.19 [1.12–1.27]). Diabetes was also associated with a statistically significant increased risk of liver, pancreatic, colon and bile duct cancers; the HR were estimated as 2.07, 1.58, 1.58 and 1.66, respectively. An increased risk was also suggested for rectal, kidney and bladder cancers as well as for lymphoma, although these associations were not statistically significant. Diabetes was not associated with esophageal, stomach, lung or prostate cancer.

In women (Table 4), as in men, diabetes was associated with an increased risk of total cancer (HR3 = 1.19 [1.07–1.31]). This association became borderline significant when both liver and pancreatic cancers were excluded. HR3 values for liver and pancreatic cancers were 1.71 and 2.48, respectively. For the uterine corpus, a statistically significant increased risk of cancer was observed (HR1 = 1.81); however, the association did not remain statistically significant when further variables were adjusted for (HR2 = 1.69 [0.87–3.31]) and when early cases were omitted (HR3 = 1.84 [0.90–3.76]). Alternatively, for cancers of the cervix and esophagus, HR were statistically significant only in HR2 and HR3. An increased risk was also suggested for stomach, rectal, bile duct, ovarian, kidney and bladder cancers, as well as lymphoma, although without statistical significance. No association was seen for colon, lung or breast cancer.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first examination of the association between diabetes and cancer incidence by means of pooled analysis, which allows for stable summary quantitative estimates. When we pooled eight ongoing prospective cohort studies (which included >330 000 subjects), we found that diabetes was moderately associated with an increase in total cancer risk. Studies conducted to date have tended to investigate the relationship between diabetes and cancer site specifically, and only a few studies have focused on total cancer.^(12,21–24) Our results are in line with a recent systematic review and meta-analysis that revealed that diabetes was associated with a moderately increased risk of cancer incidence.^(13,14)

The increased risks of liver cancer and pancreatic cancer seen in the present study are consistent with the increased risk observed for both sexes in previous studies.^(2,4) on the basis of a meta-analysis of cohort studies, the summary estimates for hepatocellular carcinoma and pancreatic cancer were 2.01⁽²⁾ and 1.94,⁽⁴⁾ respectively, which are similar to our quantitative estimate. From a combination of 30 cohort studies, diabetes was shown to be associated with a 27% increase in the risk of colorectal cancer incidence with evident heterogeneity among studies.⁽⁶⁾ Our results for colon cancer in men support this finding, although data for women and for rectal cancer did not show a clear association.

Table 2. Summary hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of history of diabetes for total and site-specific cancers: Men and women combined

Cancer site	Number of studies†	No diabetes		Diabetes		HR1‡ (95% CI)	HR2§ (95% CI)	HR3¶ (95% CI)	Between studies		
		Person-years of follow-up†	Number of cases†	Person-years of follow-up†	Number of cases†				Qt	P _{hetero} †	I ² (%)†
All sites	8	3 963 570	30 634	192 691.6	2388	1.23 [1.18–1.28]	1.20 [1.15–1.26]	1.19 [1.12–1.25]	7.72	0.36	9.38
All sites excluding the liver	8	3 963 570	28 891	192 691.6	2120	1.18 [1.12–1.23]	1.15 [1.09–1.21]	1.14 [1.07–1.22]	9.56	0.22	26.76
All sites excluding the liver and pancreas	8	3 963 570	27 716	192 691.6	1987	1.14 [1.09–1.20]	1.12 [1.06–1.19]	1.11 [1.04–1.18]	8.78	0.27	20.24
Esophagus	7	3 572 768	841	176 490.6	66	1.12 [0.87–1.44]	1.04 [0.74–1.46]	1.03 [0.75–1.43]	5.23	0.51	0.00
Stomach	7	3 572 768	5939	176 490.6	438	1.09 [0.95–1.25]	1.05 [0.87–1.28]	1.06 [0.91–1.22]	7.69	0.26	21.95
Colon	6	2 874 063	2586	144 532.6	232	1.43 [1.25–1.64]	1.34 [1.15–1.54]	1.40 [1.19–1.64]	1.98	0.85	0.00
Rectum	6	2 874 063	1395	144 532.6	95	1.13 [0.92–1.39]	1.10 [0.86–1.41]	1.14 [0.87–1.50]	5.62	0.34	11.03
Liver	7	3 572 768	1593	176 490.6	251	2.36 [1.89–2.95]	2.15 [1.76–2.62]	1.97 [1.65–2.36]	2.85	0.83	0.00
Bile duct	7	3 572 768	832	176 490.6	72	1.32 [1.03–1.69]	1.29 [0.97–1.70]	1.35 [0.99–1.85]	5.34	0.50	0.00
Pancreas	7	3 572 768	1052	176 490.6	120	1.80 [1.49–2.18]	1.86 [1.50–2.30]	1.85 [1.46–2.34]	3.36	0.76	0.00
Lung	7	3 572 768	3359	176 490.6	233	1.00 [0.85–1.17]	1.01 [0.85–1.20]	1.00 [0.82–1.22]	7.79	0.25	23.02
Kidney	6	2 874 063	326	144 532.6	28	1.49 [0.78–2.85]	1.45 [0.76–2.77]	1.57 [0.62–3.94]	10.97	0.03	63.55
Bladder	7	3 572 768	701	176 490.6	56	1.16 [0.82–1.65]	1.22 [0.85–1.76]	1.28 [0.89–1.86]	5.61	0.35	10.92
Lymphoma	7	2 655 459	282	132 392.9	22	1.28 [0.83–1.98]	1.33 [0.83–2.13]	1.35 [0.82–2.22]	0.15	1.00	0.00

†Results given in this column are those pertaining to model HR3. ‡Adjusted for age (years, continuous) and area (applicable for JPHC-I, JPHC-II and JACC only). §Further adjusted for history of cerebrovascular disease (no, yes), coronary heart disease (no, yes), cigarette smoking (pack-years, 0/1–19/20–29/30–39/40 or more), alcohol consumption (ethanol equivalent g/week, continuous), body mass index (continuous), leisure-time sports or physical exercise (JPHC-I and II: less than monthly/1–3 days per month/more than weekly; JACC, MIYAGI and OHSAKI: almost none/more than 1 h per week; TAKAYAMA: none/vigorous exercise or activity, or moderate exercise 1 or more hours per week; 3-pref MIYAGI and AICHI: no information), green leafy vegetables (TAKAYAMA: <4 days per week/4–6 days per week/almost daily; other cohorts: <3 days per week/3–4 days per week/almost daily) and coffee intake (JPHC-I and II: almost none/1–2 days per week/3–4 days per week/1–2 cups per day/3–4 cups per day/5 or more cups per day; JACC: <2 cups per month/1–2 cups per week/3–4 cups per week/almost daily 1–2 cups/almost daily 3–4 cups/almost daily 5 or more cups; MIYAGI, OHSAKI, 3-pref MIYAGI and 3-pref AICHI: none/occasionally/1–2 cups per day/3–4 cups per day/5 or more cups per day; TAKAYAMA: less than once per week/1 day per week/2–6 times per week/daily/2–3 times per day/more than 4 times per day). ¶Adjusted for same covariates as HR2 and excluding early diagnosis within 3 years from the baseline.

Table 3. Summary hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of history of diabetes for total and site-specific cancers in men

Cancer site	Number of studies†	No diabetes		Diabetes		HR1‡ (95% CI)	HR2§ (95% CI)	HR3¶ (95% CI)	Between studies		
		Person-years of follow-up†	Number of cases†	Person-years of follow up†	Number of cases†				Q†	P _{hetero} †	I ² (%)†
All sites	8	1 763 653	18 227	115 620.5	1748	1.24 [1.18–1.30]	1.21 [1.15–1.28]	1.19 [1.12–1.27]	5.20	0.64	0.00
All sites excluding the liver	8	1 763 653	17 062	115 620.5	1532	1.16 [1.10–1.22]	1.15 [1.08–1.22]	1.13 [1.06–1.21]	5.09	0.65	0.00
All sites excluding the liver and pancreas	8	1 763 653	16 466	115 620.5	1453	1.14 [1.07–1.22]	1.13 [1.06–1.20]	1.12 [1.05–1.19]	5.45	0.61	0.00
Esophagus	7	1 592 174	740	105 219.5	63	1.14 [0.87–1.47]	1.07 [0.79–1.44]	1.02 [0.73–1.42]	4.51	0.61	0.00
Stomach	7	1 592 174	4089	105 219.5	340	1.05 [0.89–1.24]	1.03 [0.84–1.25]	1.02 [0.88–1.17]	4.54	0.60	0.00
Colon	6	1 309 293	1494	88 263.5	175	1.55 [1.33–1.82]	1.58 [1.32–1.89]	1.58 [1.31–1.90]	3.34	0.65	0.00
Rectum	6	1 309 293	885	88 263.5	70	1.11 [0.86–1.43]	1.05 [0.80–1.36]	1.12 [0.84–1.50]	3.83	0.57	0.00
Liver	7	1 592 174	1078	105 219.5	201	2.40 [1.94–2.97]	2.25 [1.83–2.76]	2.07 [1.70–2.53]	2.79	0.83	0.00
Bile duct	6	1 498 794	362	98 182.7	44	1.52 [1.08–2.16]	1.52 [1.07–2.15]	1.66 [1.14–2.41]	1.83	0.87	0.00
Pancreas	7	1 592 174	533	105 219.5	70	1.75 [1.36–2.25]	1.72 [1.30–2.28]	1.58 [1.15–2.17]	3.01	0.81	0.00
Lung	7	1 592 174	2429	105 219.5	189	0.97 [0.83–1.14]	1.01 [0.83–1.22]	1.01 [0.82–1.25]	7.63	0.27	21.39
Prostate	6	1 309 293	1273	88 263.5	98	1.02 [0.79–1.31]	0.98 [0.70–1.36]	0.96 [0.64–1.43]	11.33	0.05	55.88
Kidney	4	1 027 108	154	67 821.9	20	1.55 [0.82–2.94]	1.48 [0.67–3.29]	2.25 [0.82–6.14]	8.02	0.05	62.58
Bladder	6	1 483 120	485	93 216.8	46	1.22 [0.83–1.79]	1.30 [0.89–1.91]	1.32 [0.90–1.96]	5.40	0.37	7.39
Lymphoma	3	764 797	118	54 004.7	13	1.33 [0.76–2.32]	1.73 [0.94–3.18]	1.60 [0.82–3.10]	0.41	0.81	0.00

†Results given in this column are those pertaining to model HR3. ‡Adjusted for age (years, continuous) and area (applicable for JPHC-I, JPHC-II and JACC only). §Further adjusted for history of cerebrovascular disease (no, yes), coronary heart disease (no, yes), cigarette smoking (pack-years, 0/1–19/20–29/30–39/40 or more), alcohol consumption (ethanol equivalent g/week, continuous), body mass index (continuous), leisure-time sports or physical exercise (JPHC-I and II: less than monthly/1–3 days per month/more than weekly; JACC, MIYAGI and OHSAKI: almost none/more than 1 h per week; TAKAYAMA: none/vigorous exercise or activity, or moderate exercise 1 or more hours per week; 3-pref MIYAGI and AICHI: no information), green leafy vegetables (TAKAYAMA: <4 days per week/4–6 days per week/almost daily; other cohorts: <3 days per week/3–4 days per week/almost daily) and coffee intake (JPHC-I and II: almost none/1–2 days per week/3–4 days per week/1–2 cups per day/3–4 cups per day/5 or more cups per day; JACC: <2 cups per month/1–2 cups per week/3–4 cups per week/almost daily 1–2 cups/almost daily 3–4 cups/almost daily 5 or more cups; MIYAGI, OHSAKI, 3-pref MIYAGI and 3-pref AICHI: none/occasionally/1–2 cups per day/3–4 cups per day/5 or more cups per day; TAKAYAMA: less than once per week/1 day per week/2–6 times per week/daily/2–3 times per day/more than 4 times per day). ¶Adjusted for same covariates as HR2 and excluding early diagnosis within 3 years from baseline.