

(平成 27 年度研究報告書)

26-A-2 多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に 役立つエビデンスの構築に関する研究

津金 昌一郎

国立がん研究センター 社会と健康研究センター

研究の分類・属性

疫学・予防検診分野

研究の概要

本研究の目的は、予防研究基盤としてのコホート研究の維持と規模の拡大である。つまり、1990年より追跡している14万人の多目的コホート研究の継続と次世代分子疫学コホート研究の開始による、大規模コホート研究に基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つ日本人のエビデンス構築のための研究基盤を整備することである。

まず、①現行多目的コホート研究では、さらなる長期追跡（全30年間）により、低率ながんの解析や、層別解析、10年後調査や3回の調査に基づく変化の解析、パワー不足だった血液バイオマーカーの分析を行い、疾病の原因に関する更なるエビデンスの構築をめざす。また、②環境要因と宿主要因の双方を考慮し、最先端のバイオマーカーや多層的オミックス解析等を取り入れ、さらに罹患した疾病の臨床・組織特性・予後も把握する、現行多目的コホートとは異なった戦後世代の大規模分子疫学コホート（次世代多目的コホート）を新たに構築する。本研究はこの①、②を二大柱として展開する。

現時点までの進捗としては、①多目的コホート研究においては、2012年までの追跡中に、25,149名の死亡、18,222件のがん罹患、6,225件の脳卒中罹患、1,224件の心筋梗塞罹患が得られている。②次世代多目的コホート研究は、現在対象者リクルート中であり、2015年末までに、約9万人の対象者（連携地域を含むと約13万人）から調査票情報、さらに、約4.5万人の対象者（連携地域を含むと約6万人）から試料・情報を得ている。今年度は2万人から調査票情報を、1万人から試料情報を得て、5年間で調査票情報11万人（連携地域を含むと計15万人）、生体試料5.5万人（連携地域を含むと計7万人）の分子疫学コホートの構築が完成する予定である。

今後10年間の計画について、具体的には、①多目的コホート研究では、死因や疾病罹患に関する追跡を継続し、高精度で維持すると共に、ベースライン時や5年後、10年後に収集した生活習慣情報、健（検）診結果、血液試料の各情報を用いて、がん、循環器疾患、糖尿病、骨折、眼科・歯科疾患など生活習慣病の発生との関連についてさらに検討を進め、高齢者の喫緊の問題である認知症との関連についての検討も開始する。また、②次世代分子疫学コホート（次世代多目的コホート）対象地域にベースライン調査、5年後調査、10年後調査を実施して、10万人規模のコホートの構築および精度の高い追跡を行う。さらに、栄養摂取量を把握する妥当性研究も実施する。

本研究により、地域住民をベースとしたコホート研究を高精度で維持すると共に、個別化予防に資するに十分な規模の試料・情報を収集・保存することで、がん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスを構築するための研究基盤となる。また、収集された試料・情報を用いた基礎的な研究を実施し、がんの原因究明と予防法の開発に発展し、我が国において、科学的証拠に基づいた保健・医療施策の実現において、極めて大きな意義を持つ。

本研究は観察型疫学研究であるため倫理上問題になる側面は大きくないと思われるが、個人情報を取り扱っているため、データの収集・管理・公開については説明による同意取得や情報の安全保護などを原則として格別の配慮をする。研究内容や成果などについては、ホームページなどにより情報を公開する。新規のコホート研究を実施する際には、研究対象者を研究参加に伴う危険・不利益から可能な限り保護するため、関係する法令及び指針を遵守し、一定の基準に基づく参加時のインフォームドコンセントの取得と同意撤回の機会の保障、個人情報の保護に務める。

平成 27 年度研究経費

229,397 千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
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・セン ター長	研究の総括
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・室長	コホート地域の調査総括、次世代コホートの 構築
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・部長	次世代コホートにおけるベースライン調査
岩崎 基	国立がん研究センター がん 予防・検診研究センター・部長	多目的コホートの生体試料を用いた研究総 括
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・室長	地域における次世代コホート研究の構築
山地 太樹	国立がん研究センター がん 予防・検診研究センター・室長	次世代コホートにおけるバイオバンク構築
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・特任 研究員	コホート研究の解析法の検討
鈴木 宏俊	岩手県二戸保健所・所長	コホート地域の住民調査 (岩手県二戸保健所)
南園 智仁	秋田県横手保健所・所長	コホート地域の住民調査 (秋田県横手地域)

小林 良清	長野県佐久保健福祉事務所(長野県佐久保健所)・所長	コホート地域の住民調査 (長野県佐久地域)
伊禮 壬紀夫	沖縄県中部保健所・所長	コホート地域の住民調査 (沖縄県中部地域)
大和 慎一	茨城県水戸保健所・所長	コホート地域の住民調査 (茨城県水戸地域)
片桐 幹雄	新潟県長岡保健所・所長	コホート地域の住民調査 (新潟県長岡地域)
田上 豊資	高知県中央東保健所・所長	コホート地域の住民調査 (高知県中央東地域)
藤田 利枝	長崎県五島振興局上五島支所保健部(上五島保健所)部長	コホート地域の住民調査 (長崎県上五島地域)
山川 宗貞	沖縄県宮古保健所・所長	コホート地域の住民調査 (沖縄県宮古地域)
小久保 喜弘	国立循環器病研究センター予防検診部・医長	コホート研究における循環器病予防因子に関する研究
磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科・教授	茨城県地域におけるコホート構築、および、コホート研究における循環器疾患のフィールド調査
山岸 良匡	筑波大学大学院人間総合科学研究科・講師	茨城県地域におけるコホート追跡システム整備、および、循環器疾患のフィールド調査

斉藤 功	愛媛大学大学院医学系研究科・准教授	愛媛県におけるコホート構築、および、コホート研究における循環器疾患発症予測モデルの構築
溝上 哲也	国立国際医療研究センター・部長	コホート研究における栄養素成分の健康影響に関する調査
中村 和利	新潟大学大学院医歯学総合研究科・教授	新潟県地域における連携コホート構築
高地 リベカ	国立大学法人奈良女子大学・生活環境学部・食物栄養学科・教授	次世代コホート（新潟県地域）における栄養摂取量把握の妥当性に関する調査
石原 淳子	相模女子大学 栄養科学部 管理栄養学科・准教授	次世代コホート（秋田県・長野県地域）における栄養摂取量把握の妥当性に関する調査
高橋 俊明	平鹿総合病院・室長	秋田県横手地域（平鹿）におけるコホート構築
小松 裕和	佐久総合病院・医師	長野県佐久地域におけるコホート構築
安田 誠史	高知大学教育研究部医療学系 連携医学部門（公衆衛生学）・教授	高知県地域におけるコホート構築
横井 左奈	千葉県がんセンター研究所がんゲノムセンター・部長	千葉県地域における連携コホート構築
嘉山 孝正	山形大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座・教授・学長特別補佐	コホートデータ統合妥当性の検討

祖父江 友孝	大阪大学医学系研究科・教授	次世代コホート研究で収集する検体の管理における安全性向上に関する検討
三村 將	慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室・教授	コホート研究における精神疾患関連要因、および実態調査
青柳 潔	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学・教授	長崎地域におけるコホート構築
坂田清美	岩手医科大学 医学部 衛生学公衆衛生学・教授	二戸地域におけるベースライン調査と追跡研究
長谷川 麻衣子	長崎県県南保健所・所長	コホート地域の住民調査（長崎地域）
松本 隆寿	大洲市市民福祉部・大洲市保健センター・所長	コホート地域の住民調査（大洲地域）

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

（目的と到達目標）

本研究の目的は、予防研究基盤としてのコホート研究の維持と規模の拡大である。つまり、1990年より追跡している14万人の多目的コホート研究の継続と次世代分子疫学コホートの開始による、大規模コホート研究に基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つ日本人のエビデンスの構築である。

本研究により、地域住民をベースとしたコホート研究を高精度で維持すると共に、個別化予防に資するに十分な規模の試料・情報を収集・保存することで、がん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスを構築するための研究基盤となる。また、収集された試料・情報を用いた基礎的な研究を実施し、がんの原因究明と予防法の開発に発展し、我が国において、科学的証拠に基づいた保健・医療施策の実現において、極めて大きな意義を持つと考えられる。

第2年次

（到達目標）

1. 引き続き、現行多目的コホート研究において、精度の高い追跡調査を実施し、対象者の異動・生死、死因、がん罹患、脳卒中・心筋梗塞発症を把握する。

2. 引き続き、現行多目的コホート研究のベースライン時や5年後、10年後に収集した生活習慣情報、健（検）診結果、血液試料の各情報を用いて、がん、循環器疾患、糖尿病、その他の疾患や死因との関連について分析・論

文化し専門誌に報告する。本研究班からの成果を、他の研究からの成果と統合し、がん予防の実践における科学的基盤をより強固のものにするために、国内および国際的な統合解析プロジェクトに積極的に参加する。

1. 引き続き、次世代多目的コホートの予防研究基盤の構築を行う。多目的コホート研究と同様、精度の高い追跡調査を実施し、対象者の異動・生死・死因、がん罹患、脳卒中、心筋梗塞発症など幅広い疾患を電子化医療情報の活用も含めて把握する。生活習慣の変化を把握するために行う5年後調査の準備を開始する。栄養摂取量把握に関する妥当性研究の基礎データ集計を行う。
2. 現行多目的コホート研究の一部地域において、ベースライン時に把握されている生活習慣と認知機能との関連を明らかにするために、存命在住の対象者に対して、会場誘致方式で認知機能を把握するための検査を行う。

(年次評価時点の実績要点)

- 1 現行多目的コホート研究の追跡調査を実施し、対象者の異動・生死、死因、がん罹患、脳卒中・心筋梗塞発症を把握した。
- 2 現行多目的コホート研究のベースライン時や5年後、10年後に収集した生活習慣情報、健（検）診結果、血液試料の各情報を用いて、がん、循環器疾患、糖尿病、その他の疾患や死因との関連について分析・論文化し専門誌に報告した（2015年1月から2015年12月現在で、25編が刊行されている）。本研究班からの成果を、他の研究からの成果と統合し、がん予防の実践における科学的基盤をより強固のものにするために、国内および国際的な統合解析プロジェクトに積極的に参加した。
- 3 次世代多目的コホート研究ベースライン調査を実施し、予防研究基盤の構築を行った。追跡調査として、対象者の異動・死亡・死因・がん罹患についての収集を行った。レセプトなど電子化医療情報の収集も行い、脳卒中・心筋梗塞発症把握のための登録票の作成を行い、電子化医療情報を活用した疾病登録の検討を開始した。生活習慣の変化を把握するために行う5年後調査の準備を開始し、5年経過し最高年齢が79歳になっていることを鑑み、調査票の項目を減らし回答しやすいように改良した。栄養摂取量把握に関する妥当性研究を実施し、ベースラインで使用した調査票、および、5年後調査で使用する簡易版の妥当性を評価した。
4. 現行多目的コホート研究の一部地域において、ベースライン時に把握されている生活習慣と認知機能との関連を明らかにするために、存命在住の対象者に対して、会場誘致方式で認知機能を把握するための検査を行った。

研究成果と考察

第2年次評価時点

○現行多目的コホート研究（JPHC Study）の追跡調査と分析、成果の還元

1. コホート研究のためのデータ収集

平成25年1年間及び平成25年末までの対象者の現時点での追跡状況を表にまとめた。対象者140,420名（追跡対象者140,154名）のうち、死亡者27,755名、転出者30,899名、不明・職権消除者2,369名が確認された。また、平成25年12月末時点で23,240例のがんが登録され、がん死亡数に対する比は2.41、死亡票のみからの登録割合DCOは6.5%であった。さらに、6,672例の脳卒中、1,286例の心筋梗塞、734例の急性死登録があった。（但し、コホートⅠの脳卒中・心筋梗塞・急性死登録の対象は、平成21年末日診断分まで、コホートⅡは平成24年末日診断分までである。）

	対象数	追跡状況					疾病登録状況			
		平成25年1年間		平成25年迄累積			平成26年12月末時点			
		死亡数	転出者数	死亡者数	転出者数	不明者数	がん	脳卒中	心筋梗塞	
コホートⅠ	コホートⅠ合計	61,595	793	115	10,633	11,513	1,297	10,130	3,061	559
	岩手県二戸	12,291	170	10	2,592	2,033	114	1,622	828	112
	秋田県横手	15,782	235	45	2,942	2,532	198	3,666	886	118
	長野県佐久	12,219	189	20	2,134	1,982	138	2,414	617	117
	沖縄県中部	14,206	199	40	2,600	3,588	149	2,428	730	212
	東京都葛飾	7,097			365	1,378	698			

II 「ホーホ」	コホートII合計	78,825	1,152	292	17,122	19,386	798	13,110	3,610	727
	茨城県水戸	21,488	379	51	5,033	2,528	123	3,477	1,093	251
	新潟県長岡	3,571	82	14	856	394	22	773	225	26
	高知県中央東	8,606	159	31	1,884	1,566	56	1,178	426	95
	長崎県上五島	14,624	282	133	3,975	3,866	195	3,558	870	169
	沖縄県宮古	14,109	250	63	3,202	3,522	149	2,311	874	134
	大阪府吹田	9,747			710	5,293	115	710	15	7
	国循計画検診	6,680			1,462	2,217	138	1,103	112	45
	合計	140,420	1,945	407	27,755	30,899	2,095	23,240	6,672	1,286

2. 生活習慣と死亡・疾病罹患との関連についての解析

職業性座位時間と死亡：第1次産業従事者では、短座位時間群に比べ、長座位時間群のほうが、男性では死亡のリスクが1.23倍高くなり、女性では1.34倍高くなった。これに対し、第二次産業と第三次産業従事者の間では、同様の関連はみられなかった（文献1）。

糖尿病と死亡：研究開始時に自己申告の糖尿病既往あり群では、なし群と比較して、総死亡のリスクが男性で1.60倍、女性で1.98倍と高く、死因別では、循環器疾患死亡は男性で1.76倍、女性で2.49倍、がん死亡は男性で1.25倍、女性で1.04倍であった。非がん非循環器疾患による死亡についても、男性で1.91倍、女性で2.67倍だった（文献2）。

緑茶と死亡：男女とも、緑茶摂取量が増えるにつれ死亡リスクが低下し、死因別では、がん死亡のリスクに有意な関連は見られず、心疾患死亡、脳血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡については、緑茶摂取と有意な負の関連がみられた（文献3）。

コーヒーと死亡：コーヒー摂取量と死亡リスクに有意な負の関連がみとめられ、死因別では、がん死亡のリスクに有意な関連は見られず、心疾患死亡、脳血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡については、コーヒー摂取と有意な負の関連がみられた（文献4）。

がんの予後の変遷：1990年から1998年の間に罹患したがん、1999年から2006年の間に罹患したがんを比較したところ、1999年から2006年の間に罹患した肺がん・大腸がんの予後は、1990年から1998年の間に罹患した肺がん・大腸がんの予後と比較して改善傾向にあることが示された（文献5）。

心理要因関連質問への無回答と自殺：心理要因関連質問には敏感に反応する人も多く、無回答の原因になりやすいのも事実であり、このような質問への無回答の状況が自殺にどう影響しているのかについて検討したところ、対処行動に関する質問の一部に無回答の者の自殺リスクは1.36倍、睡眠関連質問すべてに無回答の者の自殺リスクは2.07倍であった（文献6）。

【がん】

ヘモグロビンA1cとがん：血中HbA1c濃度は、非糖尿病域および糖尿病域の高HbA1c値の群で全がんリスクが上昇していた。がん部位別にみると、非糖尿病域および糖尿病域の高HbA1c値の群で大腸がん（特に結腸がん）リスクが上昇しており、肝臓がんや膵臓がんでは、低HbA1c値群（5%未満）でもリスク上昇がみられた（文献7）。

魚介類、n-3不飽和脂肪酸摂取と膵臓がん：魚介、n-3PUFA（ALAも含む）、EPA、DPAについて、最小群に比べ、最大群で膵臓がん罹患リスクが低下する傾向が見られた（文献8）。

緑茶・コーヒー摂取と胆道がん：1日1杯以下の群と比較して、7杯以上飲む群で胆道がんのリスクが0.67倍であった。緑茶の種類別では、煎茶を飲む量が多くなるとリスクが下がる可能性が示唆された（文献9）。

10年間で胃がん罹患する確率：男性の10年間で胃がん罹患する確率は0.04%（40歳、A群（ピロリ菌陰性、萎縮なし）、他のリスク因子全て無）から14.87%（70歳、D群（ピロリ菌陽性、萎縮あり）、他のリスク因子全て有）と計算された（文献10）。

肝炎ウイルスとリンパ腫：HBs抗原陽性群の悪性リンパ腫のリスクは陰性群に比べて2倍高く、特に、非ホジキンリンパ腫の発生リスクは陰性群の3.6倍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫発生リスクでは陰性群の7.2倍だった。一方、Hbc抗体陽性群、HCV抗体陽性群では、悪性リンパ腫との関連はみられなかった（文献11）。

魚・n-3不飽和脂肪酸と乳がん：魚・n-3、n-6不飽和脂肪酸摂取と乳がんとの関連は全体としてはみられなかったが、エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体ともに陽性乳がんにおいて、n-6不飽和脂肪酸摂取量の最大群で2.94倍高かった（文献12）

血中活性酸素種ROSと胃がん：血中ROSと胃がんとの関連は全体としてはみられなかったが、喫煙者のROS濃度最大群で1.95倍、飲酒者のROS濃度最大群で2.29倍だった（文献13）

血中イソフラボンレベルと肝がん：血中イソフラボンレベルと肝がん罹患リスクは、男女ともはっきりとした関

連は見られなかった。イソフラボンは腸肝循環するため、肝がん罹患する前の肝疾患の進行程度により血中イソフラボン濃度がさまざまであるため、より肝炎の早期における研究が必要であることが示唆された（文献14）。

食物繊維摂取と前立腺がん：PSA 検査による発見バイアスを除くため、自覚症状で発見された前立腺がんに限って、食物繊維との関連をみたところ、食物繊維の摂取と進行前立腺がんへの関連がみられた（文献15）。

アルコール代謝関連遺伝子と飲酒量に基づく胃がん罹患：アルコール分解作用が強いADH1C:AA 遺伝子型を有し飲酒量が少ない人と比較し、アルコール分解作用が弱いADH1C:G 遺伝子型を有し飲酒量が多い人で約2.5倍胃がんリスクが高く、またアセトアルデヒド分解作用が強いALDH2:GG 遺伝子型を有し飲酒量の少ない人と比較し、アセトアルデヒド分解作用が弱いALDH2:A 遺伝子型を有し飲酒量の多い人で、胃がんのリスクが約2.1倍でした（文献16）。

【循環器】

ヘモグロビンA1cと心血管疾患：ヘモグロビンA1c5.0-5.4%を基準とすると、5%未満の心血管疾患リスクが1.50倍、6.5%以上の心血管疾患リスクが1.77倍であり、ヘモグロビンA1cが高い群だけでなく、低い群においても、心血管疾患リスク上昇と関連していた（文献17）。

居住地の剥奪指標と脳卒中：調査開始時期に剥奪指標が高い貧しい地区に居住していた人ほど、脳卒中発症リスクが高かった。脳卒中死亡リスクとは関連が明らかではなかった（文献18）。

【糖尿病】

低炭水化物スコアと糖尿病：女性において、低炭水化物スコアが高い（炭水化物の摂取が少なく、たんぱく質・脂質の摂取が多い）ほど糖尿病発症リスクが低下した。特に、低炭水化物／高動物性たんぱく質・脂質スコアが高いほど糖尿病リスクが低下した（文献19）。

【その他】

受動喫煙と歯周病：男性では、受動喫煙のない非喫煙者と比較して、家庭のみの受動喫煙あり群で3.14倍、家庭と家庭以外の受動喫煙あり群で3.61倍、重度歯周病のリスクが高かった（文献20）。

居住地の不安定および剥奪指標と喫煙・禁煙との関連：居住不安定性な地区に居住する女性ほど喫煙しやすい傾向がみとめられ、剥奪水準が高い地区に住む喫煙者ほど10年後に禁煙しやすい傾向にあることがみとめられた（文献21）

3. 認知機能とがんとの関連を明らかにするための縦断研究

佐久地域在住対象者である約9000名のうち佐久穂地域および小海地域（3434名）について、合計14日間のメンタルヘルス検診の案内を行った。昨年度に加えて現在までの参加者は1,048名であり、評価の結果、正常範囲596名、認知症疑い＋軽度認知障害355名、軽度認知障害およびうつ状態41名、うつ状態45名であった。検診受診者には結果を郵送し、正常範囲の方も含めて佐久総合病院の協力により一室を使用し、慶応大学精神科医師によるフォローアップ外来（月2回）を行っているが毎回の外来受診者は1-2名であり、順調に調査をすすめている。平成28年3月に、南牧地域（678名）、南相木地域（311名）、北相木地域（218名）、川上地域（956名）を対象に調査を行い、佐久地域の調査は終了したので、今後、データ整理・解析・論文化の予定である。

4. 研究概要・成果の対象者への還元と社会への情報公開

研究対象地域においては、定期的に住民向けの公開講座や各地域における地方自治体や医療機関等本研究協力機関を対象とした地域連絡会議等を開催して、研究成果還元と情報公開をしている。2年次は、茨城県水戸地域、秋田県横手地域、長野県佐久地域、長崎県上五島地域、沖縄県中部地域において既に住民向け講演会や公開講座を開催済み（または開催予定）となっている。本研究の概要や研究成果については、ホームページ上やリサーチニュースの配信を通じて広く社会に公開した（<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>）。

5. その他

本研究班からの成果を、他の研究からの成果と統合し、がん予防の実践における科学的基盤をより強固のものにするために、国内外の統合解析プロジェクトに参加した。そのうち、アジアにおける18コホート研究522,736名の男性による喫煙・飲酒・BMIと前立腺がん死亡について、それらとは明らかな関連がみられなかったことを報告した（文献22）。世界における20コホート研究1,089,273の女性による、飲酒とエストロゲン受容体別乳がん罹患について、エストロゲン受容体の有無にかかわらず飲酒とは正の関連が見られたことを報告した（文献23）。また、WHOがまとめるGlobal Burden of Diseases Nutrition and Chronic Disease Expert Groupにおける、砂糖入り飲料と疾病との関連を報告した研究（文献24、25）へ、栄養データを提供した。

多目的コホートにおいて収集された既収集試料等を用いて、多層的オミックス技術の活用によるがん予防など健康持続のための包括的研究を実施するため、その研究計画について、多目的コホート研究におけるゲノム試料（ゲ

ノム倫理指針における研究実施前B群及びC群試料等の利用として、国立がん研究センター倫理審査委員会に申請し、承認を受け（承認：2011年8月25日・研究許可：2011年8月30日）、解析を開始している。約3000全がん症例を含むサブコホートを構築し、外部資金を得て、解析を進めている。

○次世代分子疫学コホート（次世代多目的コホート JPHC-NEXT）の構築

次の世代の疾病予防を目的として、予防研究基盤である次世代多目的コホート研究の構築を行うべく、本調査を実施し、精度の高い追跡調査を行うための検討を行った。

1. ベースライン調査進捗および追跡調査整備

秋田県横手地域：横手地域では、平成23年度より平鹿総合病院、横手市、秋田県横手保健所を核として地域研究チーム体制を構築している。2年次には、全地域での住民ベースアンケート調査の地域を終え、同意者は29,768名（同意率61%）であった。今年度はアンケート調査に参加し生体試料に未提供の方を対象に生体試料の収集を行い、9月までに合計で14,831名から生体試料の提供を得た。

長野県佐久地域：佐久地域では確定した同意者（31,395人）の追跡調査の整備を行った。特に、対象者から同意を得ている、診療報酬明細情報や特定健診情報について、佐久市と長野県国保連合と協議し、約1万名の国保加入者のデータを継続して提供をうけている。さらに、佐久市より介護保険情報の提供が得られた。他7町村でも提供を得られるよう協議している。

高知県中央東地域：香南市の野市地区及び香我美地区では、同意者（3,872人）のうち生体試料未提供の対象者に対して、追跡調査の整備を行い、診療報酬明細情報や特定健診情報について同意者のデータ提供が受けられるよう高知県国保連合と協議を行った。

高知県安芸地域：平成26年度から継続している安芸市における40-74歳の調査対象人口約9,300名から、すでに本研究に同意を得られた住民を除く、7,257名に市の住民組織を調査員として、調査票の配布・回収を終え、同意者は5,017名（同意率46%）であった。また、調査票の回答があった同意者で生体試料未提供の対象者に、会場誘致による生体試料の収集を行い、9月までに新たに250名から生体試料の提供を得て、アンケートと生体試料のある同意者は2,049名となった。今後は、追跡調査の整備をすすめる予定である。

茨城県筑西地域：筑西市にて、研究対象人口全住民へ調査票の配布（一部は住民組織による配布・回収を含む）を行い、集団特定健診会場での調査票および生体試料収集を行った。今年度、調査票および生体試料のある同意者は2,175名（健診受診者における同意率87%）、調査票のみの同意者は3,821名であり、平成27年9月までの筑西地域における、調査票および生体試料のある同意者は13,130名となった。

長崎県島南地域：雲仙市にて、集団特定健診会場での調査票配布・生体試料の収集を行い、2,861名の同意を得られ、そのうち1,743名から生体試料が得られた。今年度は、雲仙市では追跡調査の整備に着手した。今年度と来年度の2年間で、8地域ある南島原市の2地域の集団特定健診会場での調査票配布・生体試料の収集、および、調査対象住民に対して住民組織による調査票の配布・回収が行う予定で、今年度は2,767名（回収率49%）、そのうち335名から生体試料の提供が得られた。今後は、南島原市の6地域に調査地域を拡大する。

愛媛県大洲地域：大洲市にて、集団特定健診会場での調査票配布・生体試料の収集を行い、一部地域にて、住民組織による調査票配布・回収を行った。今年度、調査票および生体試料のある同意者は2,831名、生体試料のみの同意者は300名であった。今後、集団特定健診会場以外での調査票配布・生体試料の収集、および、住民組織による調査票配布・回収を継続して行っていく予定である。

岩手県二戸地域：今年度は、いわて東北メディカルメガバンク（IMM）と共同で、地域集団健診会場で生体試料の収集を行い、軽米町・二戸市で合計4,119名の同意が得られた。地域住民組織による全住民を対象にアンケートの配布・回収については、軽米町では11月16日に開始され、二戸市では12月17日から行われ、現在、調査票確認、同意者確定作業を行っている。今後、同意者のうち、生体試料の提供がない方に、会場誘致方式での協力を依頼する予定である。

2. 妥当性研究

平成23年度から実施した栄養摂取量把握などベースライン調査票に関する妥当性研究において、参加対象者255名における食事記録調査からの栄養計算の解析を行った。現在妥当性について検討中である。

3. 5年後フォローアップ調査

平成28～29年度から開始される、繰り返し調査である5年後調査、10年後調査のための準備を行った。5年後調査・10年後調査時にも、食事を含む生活習慣に関するアンケートへの記載、健診受診時に生体試料の提供を依頼するが、5年後調査時には最高齢の対象者が79歳、10年後調査時には84歳であることを鑑み、150項

目以上ある食事摂取頻度調査項目を半減し、かつ妥当性を保つ、ショートバージョンアンケートの開発を行った。また、5年後調査ではアンケートの回答をウェブでも行えるよう、ウェブアンケートの開発を行っている。

倫理面への配慮

本研究は観察型疫学研究であるため倫理上問題になる側面は大きくないと思われるが、個人情報を取り扱っているため、データの収集・管理・公開については説明による同意取得や情報の安全保護などを原則として格別の配慮をする。研究内容や成果などについては、ホームページなどにより情報を公開する。新規のコホート研究を実施する際には、研究対象者を研究参加に伴う危険・不利益から可能な限り保護するため、関係する法令及び指針を遵守し、一定の基準に基づく参加時のインフォームドコンセントの取得と同意撤回の機会の保障、個人情報の保護に務める。研究計画については、国立がん研究センター研究倫理審査委員会において、平成25年度に最新の承認を受けている。今後、研究計画の修正については、逐次、倫理審査委員会の承認を受ける。また保存された生体成分を利用する研究の遂行には倫理審査委員会の承認を必須とする。

本研究に関連する、本研究期間中の主な論文・学会発表等

第2年次

(雑誌論文)

1. Kikuchi H, Inoue S, Odagiri Y, Inoue M, Sawada N, Tsugane S. Occupational sitting time and risk of all-cause mortality among Japanese workers. *Scand J Work Environ Health*. 2015 Nov 1;41(6):519-28.
2. Kato M, Noda M, Mizoue T, Goto A, Takahashi Y, Matsushita Y, Nanri A, Iso H, Inoue M, Sawada N, Tsugane S; JPHC Study Group. Diagnosed diabetes and premature death among middle-aged Japanese: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *BMJ Open*. 2015 May 3;5(4):e007736.
3. Saito E, Inoue M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Noda M, Iso H, Tsugane S; JPHC Study Group. Association of green tea consumption with mortality due to all causes and major causes of death in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study). *Ann Epidemiol*. 2015 Jul;25(7):512-518.
4. Saito E, Inoue M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Noda M, Iso H, Tsugane S. Association of coffee intake with total and cause-specific mortality in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr*. 2015 May;101(5):1029-37.
5. Kawabata-Shoda E, Charvat H, Ikeda A, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Kimura H, Masuda S, Tsugane S. Trends in cancer prognosis in a population-based cohort survey: can recent advances in cancer therapy affect the prognosis? *Cancer Epidemiol*. 2015 Feb;39(1):97-103.
6. Svensson T, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Ikeda A, Kawamura N, Mimura M, Tsugane S; Japan Public Health Centre-based prospective Study Group. The association between complete and partial non-response to psychosocial questions and suicide: the JPHC Study. *Eur J Public Health*. 2015 Jun;25(3):424-30.
7. Goto A, Noda M, Sawada N, Kato M, Hidaka A, Mizoue T, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S; JPHC Study Group. High hemoglobin A1c levels within the non-diabetic range are associated with the risk of all cancers. *Int J Cancer*. 2015 Nov 6. doi: 10.1002/ijc.29917. [Epub ahead of print]
8. Hidaka A, Shimazu T, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Fish, n-3 PUFA consumption, and pancreatic cancer risk in Japanese: a large, population-based, prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec;102(6):1490-7.
9. Makiuchi T, Sobue T, Kitamura T, Ishihara J, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S. Association between green tea/coffee consumption and biliary tract cancer: A population-based cohort study in Japan. *Cancer Sci*. 2015 Nov 4. doi: 10.1111/cas.12843. [Epub ahead of print]
10. Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; JPHC Study Group. Prediction of the 10-year probability of gastric cancer occurrence in the Japanese population: the JPHC study cohort II. *Int J Cancer*. 2015 Jul 28. doi: 10.1002/ijc.29705. [Epub ahead of print]
11. Abe SK, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Shimazu T, Yamaji T, Sasazuki S, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S; JPHC Study Group. Hepatitis B and C virus infection and risk of lymphoid malignancies: A population-based cohort study (JPHC Study). *Cancer Epidemiol*. 2015 Aug;39(4):562-6.

12. Kiyabu GY, Inoue M, Saito E, Abe SK, Sawada N, Ishihara J, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Shibuya K, Tsugane S; JPHC Study Group. Fish, n - 3 polyunsaturated fatty acids and n - 6 polyunsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2015 Dec 15;137(12):2915-26.
13. Ma E, Sasazuki S, Shimazu T, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Reactive oxygen species and gastric cancer risk: a large nested case-control study in Japan. *Eur J Epidemiol*. 2015 Jul;30(7):589-94.
14. Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Tanaka Y, Yamaji T, Iwasaki M, Shimazu T, Sasazuki S, Mizokami M, Tsugane S; , for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Plasma isoflavones and risk of primary liver cancer in Japanese women and men with hepatitis virus infection: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Mar;24(3):532-7.
15. Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Fiber intake and risk of subsequent prostate cancer in Japanese men. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jan;101(1):118-25.
16. Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2, alcohol consumption, and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Carcinogenesis*. 2015 Feb;36(2):223-31.
17. Goto A, Noda M, Matsushita Y, Goto M, Kato M, Isogawa A, Takahashi Y, Kurotani K, Oba S, Nanri A, Mizoue T, Yamagishi K, Yatsuya H, Saito I, Kokubo Y, Sawada N, Inoue M, Iso H, Kadowaki T, Tsugane S; JPHC Study Group. Hemoglobin A1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(17):e785.
18. Honjo K, Iso H, Nakaya T, Hanibuchi T, Ikeda A, Inoue M, Sawada N, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Impact of neighborhood socioeconomic conditions on the risk of stroke in Japan. *J Epidemiol*. 2015;25(3):254-60.
19. Nanri A, Mizoue T, Kurotani K, Goto A, Oba S, Noda M, Sawada N, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Low-carbohydrate diet and type 2 diabetes risk in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One*. 2015 Feb 19;10(2):e0118377.
20. Ueno M, Ohara S, Sawada N, Inoue M, Tsugane S, Kawaguchi Y. The association of active and secondhand smoking with oral health in adults: Japan public health center-based study. *Tob Induc Dis*. 2015 Jul 29;13(1):19.
21. Hanibuchi T, Nakaya T, Honjo K, Ikeda A, Iso H, Inoue M, Sawada N, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Neighborhood contextual factors for smoking among middle-aged Japanese: a multilevel analysis. *Health Place*. 2015 Jan;31:17-23.
22. Fowke JH, McLerran DF, Gupta PC, He J, Shu XO, Ramadas K, Tsugane S, Inoue M, Tamakoshi A, Koh WP, Nishino Y, Tsuji I, Ozasa K, Yuan JM, Tanaka H, Ahn YO, Chen CJ, Sugawara Y, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Pednekar M, Gu D, Xiang YB, Sauvaget C, Sawada N, Wang R, Kakizaki M, Tomata Y, Ohishi W, Butler LM, Oze I, Kim DH, You SL, Park SK, Parvez F, Chuang SY, Chen Y, Lee JE, Grant E, Rolland B, Thornquist M, Feng Z, Zheng W, Boffetta P, Sinha R, Kang D, Potter JD. Associations of body mass index, smoking, and alcohol consumption with prostate cancer mortality in the Asia Cohort Consortium. *Am J Epidemiol*. 2015 Sep 1;182(5):381-9.
23. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, Brinton L, Buring JE, Heather Eliassen A, Falk R, Gapstur SM, Giles GG, Goodman G, Hoffman-Bolton J, Horn-Ross PL, Inoue M, Kolonel LN, Krogh V, Lof M, Maas P, Miller AB, Neuhauser ML, Park Y, Robien K, Rohan TE, Scarmo S, Schouten LJ, Sieri S, Stevens VL, Tsugane S, Visvanathan K, Wilkens LR, Wolk A, Weiderpass E, Willett WC, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Zhang X, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. 2015 Aug 28. pii: dyv156. [Epub ahead of print]
24. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Global, Regional, and National Consumption of Sugar-Sweetened Beverages, Fruit Juices, and Milk: A Systematic Assessment of Beverage Intake in 187 Countries. *PLoS One*. 2015 Aug 5;10(8):e0124845.
25. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Lim S, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):639-66.

(学会発表)

1. Eiko Saito, Manami Inoue, Norie Sawada, Taichi Shimazu, Taiki Yamaji, Motoki Iwasaki, Shizuka Sasazuki, Shoichiro Tsugane. Association of green tea and coffee consumption with cancer mortality. 第74回日本癌学会学術総会（名古屋）2015年9月
2. Norie Sawada, Motoki Iwasaki, Taiki Yamaji, Taichi Shimazu, Shizuka Sasazuki, Manami Inoue, Shoichiro Tsugane. Fiber intake and risk of subsequent prostate cancer: Japan Public Health Center-based (JPHC) prospective Study. 第74回日本癌学会学術総会（名古屋）2015年9月
3. Ma Embo, Shoichiro Tsugane, et al. Oxigen Species and gastric cancer risk: Findings from a large nested case-control study in Japan. 第74回日本癌学会学術総会（名古屋）2015年9月
5. Hadrien Charvat, Shizuka Sasazuki, Manami Inoue, Motoki Iwasaki, Norie Sawada, Taichi Shimazu, Taiki Yamaji, Shoichiro Tsugane. Risk prediction model for gastric cancer in the Japanese population: the JPHC study cohort II. 第26回日本疫学会学術総会（鳥取）2016年1月（発表予定）
6. Akihisa Hidaka, Shoichiro Tsugane, et al. Fish, n-3 PUFA consumption, and pancreatic cancer risk in Japanese: a large, population-based, prospective cohort study. 第26回日本疫学会学術総会（鳥取）2016年1月（発表予定）