

27-A-4 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価と
がん予防ガイドライン提言に関する研究

笹月 静

国立がん研究センター 社会と健康研究センター予防研究部

研究の分類・属性

疫学・予防検診分野

研究の概要

本研究は日本人を対象とした研究をシステマテックレビューやコホートプール解析により評価し、日本人に最適な科学的根拠に基づくがん予防法を提示することを目的とする。

がんに関連する要因の総括として、国際的には IARC のモノグラフ（発がんリスクの評価）やハンドブック（がん予防因子の評価）シリーズ、World Cancer Research Fund (WCRF) による報告書が存在するが、日本人を対象とした研究を基盤とした総括はこれまでになかったことから、国立がん研究センターにおいて研究開発費で継続的に行う重要な責務のひとつとして本研究を行うものである。

本研究は、がんに関連する要因についての日本人のエビデンスを系統的に収集し、国際的エビデンス、動物モデル、メカニズムなどの科学的根拠を総合して、発がん性・がん予防効果の有無を評価すると共に、量反応関係の知見についても提示する。量反応関係については出版論文のメタ解析や国内の既存コホート研究のプール解析により行うが、研究班は国内のコホート研究の主任研究者あるいは担当研究者を含み構成され、その基盤を活用して研究を実施する。本研究から得られた知見に基づいて日本人に有効かつ優先度の高いがん予防ガイドライン「日本人のためのがん予防法」を提言し、かつ、新しいエビデンスに継続的に対応しながら最新に保つ。

また、国内の既存コホート研究のコンソーシアムの基盤を活用しながら、Asia Cohort Consortium(ACC)の事務局およびデータセンターとしての役割も担う。

平成 27 年度研究経費

17,000 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
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	総括および主に胃などのがんの評価を担当
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・疫学研究部・室長	前立腺がんの評価およびコホートプール解析 (JPHC Study) を担当
菅原 由美	東北大学大学院医学系研究科・助教	子宮・卵巣がんの評価およびコホートプール解析(宮城県コホート、大崎国保コホート、三府県宮城コホート)

玉腰 暁子	北海道大学大学院医学研究科 予防医学講座 公衆衛生学 分野・教授	コホートプール解析 (JACC Study) を担 当
若井 建志	名古屋大学大学院医学系研究 科・教授	肺がんの評価を担当
永田 知里	岐阜大学大学院医学研究科・教 授	乳がんの評価およびコホートプール解析 (高 山コホート) を担当
溝上 哲也	独立行政法人 国立国際医療研 究センター ・部長	大腸がんの評価を担当
田中 恵太郎	佐賀大学医学部社会医学講 座・教授	肝がんの評価を担当
松尾 恵太郎	愛知県がんセンター研究所・遺 伝子医療研究部・部長	食道・膵臓がんの評価を担当
井上 真奈美	東京大学大学院医学系研究 科・特任教授	コホートプール解析とその応用を担当
伊藤 秀美	愛知県がんセンター研究所・疫 学・予防部・室長	コホートプール解析 (三府県愛知コホート) を担当
定金 敦子	公益財団法人放射線影響研 究所・広島疫学部病理学研究室・ 室長代理	コホートプール解析 (広島・長崎原爆被爆者 コホート) を担当
中山 富雄	地方独立行政法人大阪府立病 院機構・大阪府立成人病センタ ー・がん予防情報センター・疫 学予防課・課長	コホートプール解析 (三府県大阪コホート) を担当

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)

本研究では日本人ががんを予防するために行うべき適切な生活習慣を、エビデンスの系統的収集・評価・更新およびコホート研究のプーリングによるエビデンスの創出に基づいて提示する。研究期間最終年の2017年には WCRF による食物・栄養、身体活動とがん予防に関する世界的展望に関する報告書も10年ぶりに改訂されるが、すでに部位別に出されている改訂版にも対応しながら日本のエビデンスを蓄積・評価し、得られたガイドラインについては、新しいエビデンスに継続的に対応しながら最新に保ち、その普及を通じてわが国のがん罹患率の減少を目指すものである。また、オーダーメイド医療を見据えたリスク層別に関する研究が進行しているが、新しいがんの予防法を目指した他の研究班とも連携しながらリスク層別に関する研究についても評価を行っていく。

(第3年評価時点の実績要点)

(研究終了時点の実績要点)

第1年次

(到達目標)

1) 日本人ががんを予防するために行うべき適切な生活習慣の提示および更新

27年度はこれまでに収集・評価を終えた要因(喫煙、飲酒、BMI、運動、感染、糖尿病、メタボリックシンドローム、心理社会要因、Group1発がん要因(IARC)、各種食品・栄養素など)について、研究のレビューを継続し、必要に応じガイドライン「日本人のためのがん予防法」に改訂を加えながら最新の状態に保つ。また、新たにピロリ菌感染の有無・ペプシノーゲン値に基づく萎縮性胃炎の有無の組み合わせ、いわゆるABC分類について、胃がんと関連についてレビューを行う。

2) コホート研究のプーリングによるエビデンスの創出

エビデンスの収集にとどまらず、より信頼性の高い、かつ、定量的なエビデンスを創出するために、コホート研究のプール解析を行う。27年度は禁煙年数と全がん・喫煙関連がん、喫煙・飲酒の交互作用と食道がん、喫煙・BMIと膵がんなどについてあらかじめ定めた統一基準に基づきプール解析の手法により統合推定ハザード比を算出し、定量的なエビデンスを創出する。

3) がん予防に関する知識の普及・実践支援

「日本人のためのがん予防法」をはじめ、研究班の活動を通じて得られたがん予防に関する知見は日本人に広く普及してはじめてわが国のがん罹患率の減少という最終目標を達成することができる。27年度は「日本人のためのがん予防法」について査読システムのある科学雑誌に投稿・掲載すると共に、一般向けにはすでに公開しているホームページ(研究班およびがん対策情報センター)へ最新の状態で公開・更新する。さらに、情報が単なる知識にとどまることなく、実践に結びつための行動変容支援のためのWEBツールの開発を行う。

(年次評価時点の実績要点)

1) 日本人ががんを予防するために行うべき適切な生活習慣の提示および更新

・27年度はたばこの健康影響に関する報告書への基礎資料提供の目的で、これまでに実施したたばこ部位別がん(全がん、肺、肝、胃、大腸、乳房、食道、膵、前立腺、子宮頸、子宮体、卵巣)についてのエビデンスの更新と再評価を行った。海外の総括報告(IARC MonographやSurgeon General)も参考に、これまで取り上げていなかった頭頸部がんおよび尿路系がんについても評価を行った。

・コーヒーと大腸がんに関するエビデンス収集とメタ解析を実施した。

・ピロリ菌感染の有無・ペプシノーゲン値に基づく萎縮性胃炎の有無の組み合わせによる胃がんのリスク分類、いわゆるABC分類について、日本人のエビデンスをレビューした。

2) コホート研究のプーリングによるエビデンスの創出

・27年度は野菜・果物と全がん罹患との関連についてプール解析を実施し、論文投稿した。また、禁煙年数と全がん、喫煙・飲酒と食道がん、BMIと膵がん、喫煙と膵がんについてプール解析実施中である。魚と大動脈解離との関連についてはプール解析を実施し、論文作成中である。また、新たにshift workと乳がん、喫煙と白血病、肉と大腸がん、睡眠と全死亡との関連について実施可能性について検討した。

3) がん予防に関する知識の普及・実践支援

- ・27年度は「日本人のためのがん予防法」について査読システムのある科学雑誌に投稿準備中で、年度末には投稿できる見込みである。
- ・「日本人のためのがん予防法」について一般向けにはすでに公開しているホーム・ページ（研究班およびがん対策情報センター）へ最新の状態で公開・更新している。
- ・がん予防の実践に結びつくための行動変容支援のためのWEBツールの開発としては、胃がんのハイリスクグループ同定のためのABC分類についてのWEBでのリスクチェックツールの開発を開始し、年度内に公開の予定である。

4) アジアコホート連合（ACC）

27年度は、アジアコホート連合（ACC）の事務局運営にあたり、リサーチ・コーディネーター及びデータ・マネージャーを雇用し、ACCの一層の研究基盤拡大とコンソーシアムにおける共同研究の推進を図った。具体的な成果は以下の通り。

- ・バングラデシュ、中国、インド、日本、韓国、シンガポール、台湾の計7カ国・地域、計22コホート研究のデータをACCデータセンターに設置し、国立がん研究センターにおけるオンサイトでのデータ解析と、バーチャル・プライベート・ネットワーク（VPN）を用いたリモートアクセスによる運用を開始した。本年度は、6つの研究プロジェクトが各々米国、韓国、愛知、韓国よりリモートアクセスを行い解析中である。

- ・11月9日～10日の2日間にわたり、ACC定例会議を東京大学にて開催し、海外からを含む計80名以上が参加した。本会議では、現在継続中及び新規提案された合計22の研究プロジェクトについて、活発な討議が行われた。

- ・本年度は、ACCデータセンターで管理しているコホートデータのアップデートを行い、日本・国外を含む計13コホートから、追跡情報更新及びプロジェクト遂行に必要な追加データの提供を受けた。

研究成果と考察

第1年次評価時点

1) 日本人ががんを予防するために行うべき適切な生活習慣の提示および更新

・27年度はたばこの健康影響に関する報告書への基礎資料提供の目的で、これまでに実施したたばこ部位別がん（全がん、肺、肝、胃、大腸、乳房、食道、膵、前立腺、子宮頸、子宮体、卵巣）についてのエビデンスの更新と再評価を行った。肝がんについて、コホート研究5つ（内1つは以前の研究と重複）、症例対照研究2つが追加された。新たに追加された研究はたばこの間に正の関連を示す研究が大部分であり、判定は「ほぼ確実」（probable）から「確実」（convincing）に改訂した。海外の総括報告（IARC Monograph や Surgeon General）でも肝がんはIARCではすでにたばこ関連がん、Surgeon Generalでは2004年から2014年への改訂時にそれまでのLevel2からLevel1へupgradeされており、海外および日本においてたばこの肝がん発がんに対する因果関係評価は一致したと言える。また、海外の総括報告書も参考に、これまで取り上げていなかった頭頸部がんおよび尿路系がんについても評価を行った。頭頸部がんについて、5件のコホート研究のうち、4件、12件の症例・対照研究のうち11件においてたばこの間に強い正の関連がみとめられ、関連は「確実」と評価した。メタ解析の結果、非喫煙者に対する現在喫煙、過去喫煙の相対リスクはそれぞれ2.68、1.49との結果である。膀胱がんについてはコホート研究が3件、症例・対照研究が8件あり、全て正の関連（うち1件の症例・対照研究を除いて中等度から強い関連）であり、関連は「確実」と評価した。また、メタ解析の結果、非喫煙者に対する喫煙者（現在・過去含む）の相対リスクは2.14と算出された。白血病については日本人の研究は1件の症例・対照研究があるのみで評価するには不十分であった。しかしながら、海外の総括報告ではいずれも白血病は喫煙関連がんとして位置づけられており、今後日本においても研究が必要であることが示された。

・コーヒーと大腸がんに関するエビデンス収集とメタ解析を実施した。その結果、5件のコホート研究と9件の症例・対照研究が見出された。うち、強い負の関連は1件のコホート研究および3件の症例・対照研究においてみられた。メタ解析の結果、コーヒーの最低摂取群と比較した場合の最高摂取群の相対リスクはコホート研究、症例・対照研究でそれぞれ0.95および0.78であった。これらの結果からコーヒー飲用と大腸がんとの関連は「データ不十分」と評価した。コーヒーにはpolyphenols, diterpenes, caffeineなどが含まれており、大腸がんに対して予防的に作用する可能性はある。また、コーヒー飲用は炎症マー

カーやインスリン抵抗性、インスリンの分泌と負の関連を示すことも複数報告されている。しかしながら、疫学研究の結果は一致していない。今や日本ではコーヒーの平均飲用杯数は週当たり成人で約 11 杯と広く飲まれており、コーヒーの健康影響について科学的に明らかにすることは重要である。

・ピロリ菌感染の有無・ペプシノーゲン値に基づく萎縮性胃炎の有無の組み合わせによる胃がんのリスク分類、いわゆる ABC 分類について、日本人の前向き研究に関するエビデンスをレビューした。一般住民、職域、病院の検診受診者などを対象とする 4 件の研究があり、ピロリ菌感染および萎縮性胃炎共になしの A 群を基準とした場合の B (ピロリ陽性、萎縮無), C (ピロリ陽性、萎縮有), D (ピロリ陰性、萎縮有) 群の相対リスクは 1.1-8.9, 6.0-17.7, 8.2-69.7 の範囲であった。これらに基づきメタ解析を行った結果、それぞれの群の相対リスクおよび 95%信頼区間は 4.47 (1.83-10.03), 11.06 (4.86-25.58), 14.78 (6.46-38.21) と算出された。B 群を基準としたとき、C および D 群との間に有意差はみられたが、C 群を基準としたとき D 群との間に有意差はなかった。すなわち、A 群、B 群、C+D 群に基づく胃がんリスクの層別化が可能であることが示唆された。

2) コホート研究のプーリングによるエビデンスの創出

・27 年度は野菜・果物と全がん罹患との関連についてプール解析を実施し、論文投稿した。約 19 万人を対象とし、追跡期間中の全がん症例は 17,681 例である。果物摂取の最小群に比べて最高群の相対リスクは男性、女性ともに 1.03 で有意ではなかった。野菜については男性で 1.07, 女性で 0.98 であった。男性の結果は統計学的に有意であったが、野菜を多くとる人で検診受診やその他の健康的な生活習慣が影響している可能性がある。いずれにしても野菜・果物摂取によりがん全体のリスク減少は示されなかったが、この結果は海外での大規模コホート研究の結果 (関連なしかあってもわずかなリスク減少) とおおむね一致している。野菜・果物摂取はこれまでに食道がん、胃がん、肺がんにおいて予防的関連が示されている。野菜、果物に含まれるビタミン、カロテノイドなどの抗酸化物質は喫煙・飲酒などによる酸化ストレスが高じた条件下で特に関連が見出されやすいのかもしれない。

BMI と膵臓がんについて、ベースライン時 (主に 40 歳代) および若年期 (主に 20 歳) の BMI およびその変化を要因として 33 万人規模のプール解析を行った。男性においてベースライン時の BMI で 23-25 を基準にした場合、30 以上の群で 1.7 倍のリスク上昇がみとめられた。また、21 未満などの低 BMI においてもリスク上昇が示唆された。若年期の BMI においても、BMI 30 以上の肥満では 2.8 倍のリスク上昇を認めた。若年期から BMI で 5 以上変化した群ではむしろリスク減少が見出されたが、この群には若年期に痩せだった割合が高く、むしろ適正 BMI に近づいた結果と言える。女性においてはベースライン、若年期共に高 BMI によるリスク上昇がみとめられた。日本人において BMI 30 以上の肥満は欧米に比べても少なく、単一の研究ではこれらの高 BMI 領域に関して十分安定した解析が難しい側面があるが、本研究ではコホートのプール解析により十分な対象者数を有しているため、精度の高い解析が実現可能であった。また、禁煙年数と全がん、喫煙・飲酒と食道がん、喫煙と膵臓がんについてプール解析実施中である。魚と大動脈解離との関連についてはプール解析を実施し、論文作成中である。また、新たに shift work と乳がん、喫煙と白血病、肉と大腸がん、睡眠と全死亡との関連について実施可能性について検討した。

3) がん予防に関する知識の普及・実践支援

・27 年度は「日本人のためのがん予防法」について査読システムのある科学雑誌に投稿準備中で、年度内には投稿できる見込みである。

・「日本人のためのがん予防法」について一般向けにはすでに公開しているホーム・ページ (研究班およびがん対策情報センター) へ最新の状態で公開・更新している。研究班の活動内容をまとめたパンフレットとは別に、より広く普及・啓発を行うことを目的に、簡便にまとめた小冊子の作成を開始した。また、研究班で実施している日本人のエビデンスの評価結果の一覧についても pdf で印刷可能としており、大学講義での使用や問い合わせなどの実績がある。

・がん予防の実践に結びつくための行動変容支援のための WEB ツールの開発としては、胃がんのハイリスクグループ同定のための ABC 分類についての WEB でのリスクチェックツールの開発を開始した。年度内に公開の予定である。

4) アジアコホート連合 (ACC)

27年度は、アジアコホート連合（ACC）の事務局運営にあたり、リサーチ・コーディネーター及びデータ・マネージャーを雇用し、ACCの一層の研究基盤拡大とコンソーシアムにおける共同研究の推進を図った。具体的な成果は以下の通り。

・バングラデシュ、中国、インド、日本、韓国、シンガポール、台湾の計7カ国・地域、計22コホート研究のデータをACCデータセンターに設置し、国立がん研究センターにおけるオンサイトでのデータ解析と、バーチャル・プライベート・ネットワーク（VPN）を用いたリモートアクセスによる運用を開始した。本年度は、6つの研究プロジェクトが各々米国、韓国、愛知、韓国よりリモートアクセスを行い解析中である。

・11月9日～10日の2日間にわたり、ACC定例会議を東京大学にて開催し、海外からを含む計80名以上が参加した。本会議では、現在継続中及び新規提案された合計22の研究プロジェクトについて、活発な討議が行われた。

・本年度は、ACCデータセンターで管理しているコホートデータのアップデートを行い、日本・国外を含む計13コホートから、追跡情報更新及びプロジェクト遂行に必要な追加データの提供を受けた。

今後、データセンター機能をより安定化するとともに、各プロジェクトのワーキンググループごとの進捗が円滑に進行するための環境整備を実践していく。

倫理面への配慮

システムテックレビューは既に論文に報告され、公表された結果に基づいている。プール解析においては、各コホート研究において倫理的手続きに則してすでに収集されたデータを解析するものであり、かつ各コホート研究の担当者によって解析された結果を、プール解析担当者が2次的に（研究参加者個々のデータにアクセスすることなく）解析する手法に基づくものである。

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1年次

（雑誌論文）

・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの

1) Kashino I, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Vegetable consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Oct;45(10):973-9. doi: 10.1093/jjco/hyv111. Epub 2015 Jul 28. PubMed PMID: 26450957.

2) Wakai K, Sugawara Y, Tsuji I, Tamakoshi A, Shimazu T, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Risk of lung cancer and consumption of vegetables and fruit in Japanese: A pooled analysis of cohort studies in Japan. *Cancer Sci*. 2015 Aug;106(8):1057-65. doi: 10.1111/cas.12707. Epub 2015 Jul 24. PubMed PMID: 26033436; PubMed Central PMCID: PMC4556396.

3) Masaoka H, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Nakayama T, Sadakane A, Tanaka K, Tamakoshi A, Sugawara Y, Mizoue T, Sawada N, Inoue M, Tsugane S and Sasazuki S for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette Smoking and Bladder Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence in the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol*. (in press)

・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの

1) 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] PubMed PMID: 26547128.

2) 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 Nov 4. pii: ajcn113597. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26537936.

3) 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] PubMed PMID: 26530716.

4) Charvat H, Goto A, Goto M, Inoue M, Heianza Y, Arase Y, Sone H, Nakagami T, Song X, Qiao Q, Tuomilehto J, Tsugane S, Noda M, Inoue M. Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: A meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults. *J Diabetes Investig*. 2015 Sep;6(5):533-42. doi:10.1111/jdi.12333. Epub 2015 Mar 2. PubMed PMID: 26417410; PubMed Central PMCID: PMC4578492.

5) 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. doi:10.1093/aje/kwv089. Epub 2015 Aug 4. PubMed PMID: 26243736.

6) 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. doi:10.1186/s12971-015-0047-6. eCollection 2015. PubMed PMID: 26225132; PubMed Central PMCID: PMC4518564.

7) 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] PubMed PMID:26219435.

8) 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. doi: 10.1016/j.canep.2015.06.002. Epub 2015 Jul 3. PubMed PMID: 26149122.

9) 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. doi: 10.1002/ijc.29672. Epub 2015 Jul 28. PubMed PMID: 26147326.

10) 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. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007736. PubMed PMID: 25941187; PubMed Central PMCID: PMC4420968.

11) 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. doi: 10.1097/MD.0000000000000785. PubMed PMID: 25929925; PubMed Central PMCID: PMC4603057.

12) 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.e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2015.03.007. Epub 2015 Mar 25. PubMed PMID: 25900254.

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. doi: 10.1007/s10654-015-0025-6. Epub 2015 Apr 3. PubMed PMID: 25837964.

14) 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. doi: 10.3945/ajcn.114.104273. Epub 2015 Mar 11. PubMed PMID: 25762807.

15) 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. doi: 10.1093/eurpub/cku209. Epub 2014 Dec 12. PubMed PMID: 25505027.

16) Budhathoki S, Iwasaki M, Yamaji T, Sasazuki S, Tsugane S. Coffee intake and the risk of colorectal adenoma: The colorectal adenoma study in Tokyo. *Int J Cancer*. 2015 Jul 15;137(2):463-70. doi: 10.1002/ijc.29390. Epub 2015 Apr 21. PubMed PMID: 25500898.

17) Shimazu T, Asada K, Charvat H, Kusano C, Otake Y, Kakugawa Y, Watanabe H, Gotoda T, Ushijima T, Tsugane S. Association of gastric cancer risk factors with DNA methylation levels in gastric mucosa of healthy Japanese: a cross-sectional study. *Carcinogenesis*. 2015 Nov;36(11):1291-8. doi: 10.1093/carcin/bgv125. Epub 2015 Sep 8. PubMed PMID: 26354778.

18) Mori G, Nakajima T, Asada K, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Yokoi C, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M, Ushijima T, Oda I. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer*. 2015 Sep 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26420267.(in press)

19) 田中恵太郎. 「XIII. 糖尿病との関連が認められる疾患 1. 糖尿病と癌 (3) 糖尿病と各種臓器癌との関連性 2) 肝臓癌」. 日本臨床 2016年4月増刊号「新時代の臨床糖尿病学(下) —より良い血糖管理をめざして—」(印刷中)