



# 多目的コホート 研究の成果

2015年12月



国立研究開発法人  
国立がん研究センター

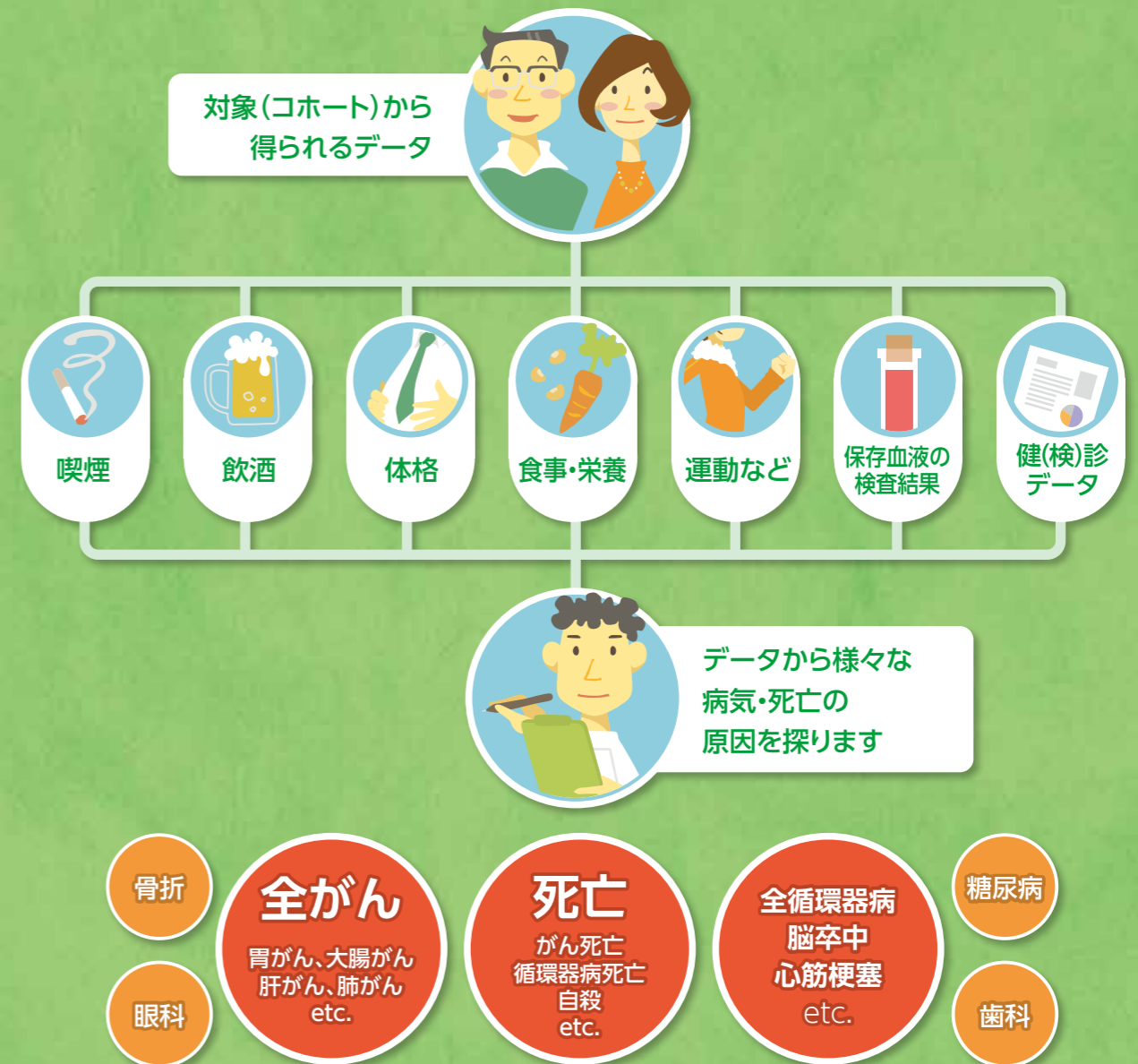
多目的コホート研究の目的は、生活習慣・環境と生活習慣病の関連を明らかにすることです。

## はじめに

多目的コホート研究は、1990年に始まった大規模で長期にわたる観察型の疫学研究です。国立研究開発法人国立がん研究センターの研究開発費※を原資に2015年現在も追跡調査が続けられています。この研究は、日本人に適した予防医学実践のための科学的根拠の材料となるエビデンス作りを目的として実施されている大規模疫学研究のひとつとして位置づけられます。

これまでに、この研究から200以上の成果が研究論文として発表されました。アンケート調査などに快くご協力いただいた研究参加者の皆様のおかげでもあります。現在は、この成果を利用して、「日本人にとって、どのような生活習慣が本当に健康的といえるのか」「日本人の健康とは、どのように維持されるものなのか」が次第に明らかになり、さらなる研究が進んでいます。

※2009年度までは厚生労働省がん研究助成金による。



## 研究の背景

授かった寿命よりも早く死なないためには、まずは、病気になることが肝心です。たとえ命は落とさなくても、病苦をかかえて生きるのは辛いものです。

日本では、医療といえどもっぱら病気になってから治すことを考えられていますが、社会が高齢化すればするほど、むしろ予防医学に力点を置いた医療政策を講じていく必要が生じます。しかしながら、その根拠となる疫学研究結果が十分にあるとは、現在のところまだいえません。

## 研究の目的

日本人の様々な生活習慣・環境と、生活の質の低下や平均寿命前の死亡の原因となる疾病の発生との関連を、実際に特定の集団を観察したデータを基に検証します。

生活習慣などの調査項目には、喫煙、飲酒、体格、食事・栄養と運動習慣の他、医療的・社会的・経済的な状況や、女性に特有の生理や出産などの状況を反映する項目等が含まれます。

生活の質の低下や平均寿命前の死亡の原因となる疾病には、がん、脳卒中、心筋梗塞、2型糖尿病をはじめ、白内障・歯周病などの疾患や、特に中年男性での増加が社会問題となっているうつ病の帰結の1つとしての自殺も含まれると考え、対象疾患と捉えています。

このように、さまざまな病気について考える研究なので、「多目的」と名付けられているのです。

コホートとは、  
年齢や居住地など、  
ある一定の条件を  
満たす特定の集団を  
さします。

## コホート研究 対象地区と対象人数

※保健所名は2015年現在、市町村名は  
研究開始時点のもの

総計

140,420名

**岩手県**  
二戸保健所 (12,291名)  
二戸市 (8,313名) 軽米町 (3,978名)

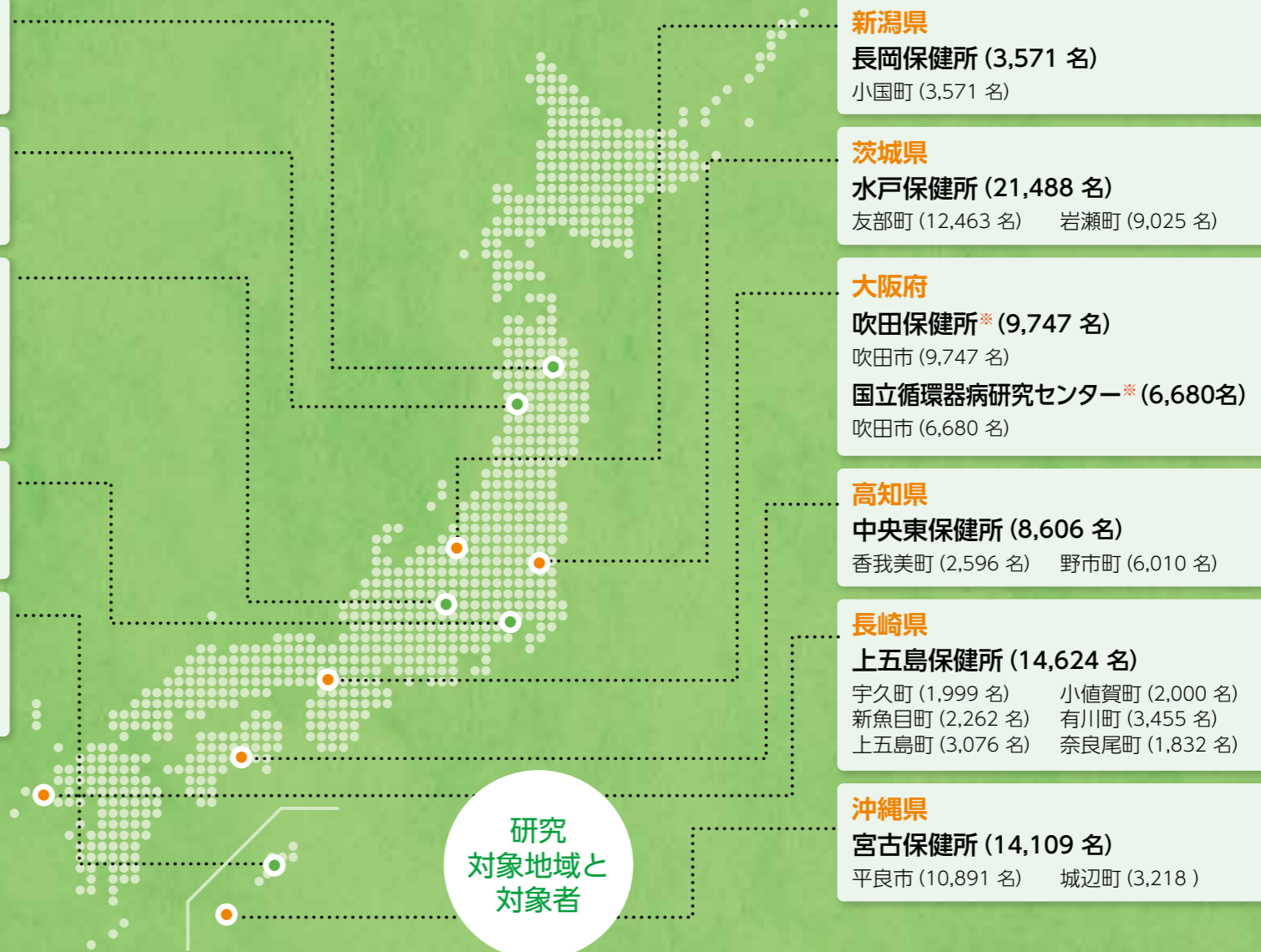
**秋田県**  
横手保健所 (15,782名)  
横手市 (12,383名) 雄物川町 (3,399名)

**長野県**  
佐久保健所 (12,219名)  
臼田町 (4,246名) 佐久町 (2,338名)  
八千穂村 (1,324名) 小海町 (1,682名)  
南相木村 (382名) 北相木村 (269名)  
南牧村 (830名) 川上村 (1,148名)

**東京都**  
葛飾区保健所※ (7,097名)  
葛飾区 (7,097名)

**沖縄県**  
中部保健所 (14,206名)  
具志川市 (12,279名)  
恩納村 (1,927名)

※東京都葛飾区(1990)、または大阪府吹田市や国立循環器病研究センター(1993)が実施した健康診査を受診された特定の年齢の方を『大都市健診コホート』として対象にいたしました。



**新潟県**  
長岡保健所 (3,571名)  
小国町 (3,571名)

**茨城県**  
水戸保健所 (21,488名)  
友部町 (12,463名) 岩瀬町 (9,025名)

**大阪府**  
吹田保健所※ (9,747名)  
吹田市 (9,747名)  
国立循環器病研究センター※ (6,680名)  
吹田市 (6,680名)

**高知県**  
中央東保健所 (8,606名)  
香我美町 (2,596名) 野市町 (6,010名)

**長崎県**  
上五島保健所 (14,624名)  
宇久町 (1,999名) 小値賀町 (2,000名)  
新魚目町 (2,262名) 有川町 (3,455名)  
上五島町 (3,076名) 奈良尾町 (1,832名)

**沖縄県**  
宮古保健所 (14,109名)  
平良市 (10,891名) 城辺町 (3,218名)

## 多目的コホート研究は、 2つのコホートからなります。

この研究の特徴は、基本的に地域に在住の一般の方を対象に行われていること、そして高い参加率です。

このような住民ベースのコホート研究においては、研究への参加率が高ければ高いほど、研究の価値(研究結果の科学的な確実性)も高くなります。ベースライン時点のアンケート調査には、113,461人(対象者の81%) (コホートI 50,245人、コホートII 63,216人)より回答が得られ、49,011人(対象者の35%) (コホートI 24,637人、コホートII 24,374人)の血液試料と47,910人(対象者の34%) (コホートI 23,311人、コホートII 24,599人)の健診データが得られました。また、5年後のアンケート調査には、103,839人から回答が得られ、34,805人の血液試料と33,301人の健診データが得られました。さらに、10年後調査で99,498人からアンケートの回答を得ました。合計3回のアンケート調査のいずれかに回答した対象者は129,771人を数え、3回のいずれにも回答していただいたのは77,540人でした。また、血液試料は、2回のいずれかに提供していただいたのは60,379人、どちらにも提供していただいたのは23,425人でした。

## コホートI

平成2年研究開始  
合計61,595名

1990年に40歳以上60歳未満で、次の保健所の管轄区域にお住まいであった方：岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部、東京都葛飾区(葛飾区については、住民健診等を受けた一部住民の方が対象、他は住民全員が対象)。

昭和5年1月1日から昭和24年12月31日  
までに生まれた方が対象者です。

## コホートII

平成5年研究開始  
合計78,825名

1993年に40歳以上70歳未満であった、次の保健所の管轄区域にお住まいであった方：茨城県水戸、新潟県長岡、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市および国立循環器病研究センター(吹田市と国立循環器病研究センターについては、健診等を受けた一部住民の方が対象、他は住民全員が対象)。

大正12年1月1日から昭和27年12月31日  
までに生まれた方が対象者です。



# たばこは禁煙を最終的な目標に

多目的コホート研究では、喫煙者グループに起こる追跡期間中の死亡、がん、脳卒中、心筋梗塞などになるリスクが非喫煙者グループに比べはっきりと高くなりました。また、自殺や2型糖尿病、歯を失うリスクについても、喫煙習慣との関連が示されています。女性では喫煙者が少なかったものの、男性と同様か、病気によってはそれ以上のリスクが示されることがありました。

喫煙が肺がんの原因であることはよく知られていますが、他の多くのがんの原因でもあります。現在、日本では二人に1人が一生のうち一度は何らかのがんになっています。たばこを吸う人も吸わない人もがんになるのですが、多目的コホートでは、喫煙者が何らかのがんになるリスクは非喫煙者の1.6倍(男性)と1.5倍(女性)という結果でした。すなわち、がんの約3割は喫煙が原因と考えることができます。この結果に日本の1年間のがんの発生数と喫煙率を当てはめると、毎年男性で約8万人、女性では約8千人が、もしたばこを吸っていないならば予防できたはず、ということになります。

これまでにわかっている主ながんの種類や病気ごとの喫煙者の非喫煙者に対するリスクをみると、男性では食道がん3.7倍、胃がん1.7倍、大腸がん1.4倍、膵がん1.8倍、肺がん4.5倍、脳卒中1.3倍、虚血性心疾患2.9倍であり、さまざまな健康状態の総合的な指標となる死亡のリスクは1.7倍でした。女性では肺がん4.2倍、乳がん1.9倍(閉経前女性に限ると3.9倍)、脳卒中2.0倍、虚血性心疾患3.0倍であり、死亡のリスクは2.0倍でした。

たばこ規制の必要性という面から考えると、喫煙習慣が自分の体だけではなく他人の健康にも害を与えているという点は特に見過ごせません。多目的コホートの非喫煙女性のうち、夫が喫煙者というグループでは、非喫煙者というグループに比べ、肺がんのうち女性に多い腺がんというタイプに限るとリスクが約2倍という結果でした。

また歯周病についての研究では、男性喫煙者の歯周病のリスクは、受動喫煙経験のない非喫煙者の約3.3倍、家庭のみで受動喫煙経験のある非喫煙者の約3.1倍、家庭および家庭以外の場所で受動喫煙経験のある非喫煙者の約3.6倍、重度の歯周病のリスクが高い結果でした。



### がんのリスク

- がん全体…………… **1.6倍**
- 食道がん…………… **3.7倍**
- 胃がん…………… **1.7倍**
- 大腸がん…………… **1.4倍**
- 膵がん…………… **1.8倍**
- 肺がん…………… **4.5倍**

### 循環器病のリスク

- 脳卒中…………… **1.3倍**
- 虚血性心疾患…………… **2.9倍**



### がんのリスク

- がん全体…………… **1.5倍**
- 肺がん…………… **4.2倍**
- 乳がん…………… **1.9倍**
- 乳がん(閉経前) …… **3.9倍**

### 循環器病のリスク

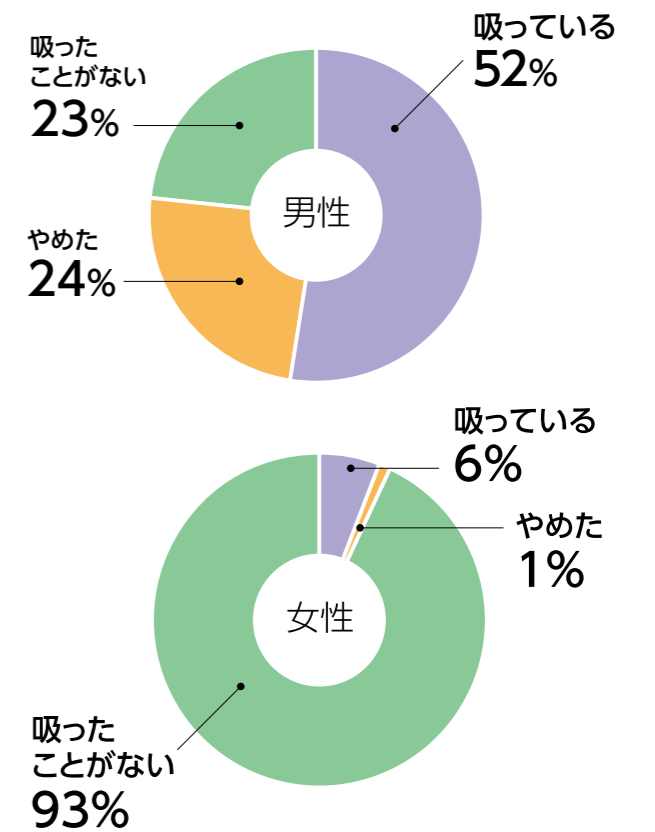
- 脳卒中…………… **2.0倍**
- 虚血性心疾患…………… **3.0倍**



## たばこの影響 吸わない人に比べ吸う人の がん・循環器病、死亡のリスク

一方で、喫煙者で何らかの病気のリスクが低くなったという結果は、多目的コホート研究のデータからは得られていません。影響の大きさからいっても、健康的な生活習慣への第一目標として、最終的に禁煙するということが何よりも大切です。

### ベースライン調査での喫煙状況



- 喫煙は、特に健康への影響が強い生活習慣です。また、この研究が始まったときの喫煙習慣を見ると、対象集団の男性の喫煙率が高く、逆に女性の喫煙率が低いことがわかります。
- 地域や年齢層による差はありますが、男性でたばこを吸っている方が約半数、吸っていたが止めたという方、吸ったことがないという方が4分の1ずつでした。
- 一方、女性では、吸っている方は6%にすぎず、吸ったことがないという方が90%以上を占めました。



# お酒は量を決めて、飲み過ぎないように

大量飲酒が健康によくないことは明らかです。多目的コホートの男性では、1日に日本酒換算で1合あるいは2合以上の飲酒習慣のあるグループのがん全体のリスクは、ときどき飲む（【1合/日】未満）グループに比べ1.6倍、食道がん4.6倍、大腸がん2.1倍、脳卒中1.4倍でした。女性では乳がんリスクが1.8倍でしたが、たくさん飲む人がほとんどいなかったので、その他の病気との関連についてはよくわかりませんでした。ただし、女性の方が体質的に男性よりも飲酒の影響を受けやすいので、より少ない量でリスクが上がりはじめるともいわれます。たくさん飲む女性は男性と同様の注意が必要といえます。

ただ、飲酒することが悪いのかといえばそうでもなく、心筋梗塞など血管が詰まるタイプの病気のリスクをむしろ下げることが、欧米の研究ですでに示されていました。多目的コホートでも、ときどき飲む（週にエタノール換算で150g程度）グループの方がまったく飲まない人よりも死亡リスクがいったん下がり、次第に高くなる「J」型の関連が確認されています。心筋梗塞や悪性リンパ腫のリスクについても、飲酒による低下が観察されました。

また、お酒を飲みながらたばこを吸う人が多いのですが、飲酒によるがんリスクの上昇を喫煙状況で分けて調べたところ、たばこを吸わない人では、飲酒量が増えても、がんの発生率は高くなりませんでした。ところが、たばこを吸う人では、飲酒量が増えれば増えるほど、がんの発生率が高くなり、ときどき飲むグループと比べて、飲酒量が増えるほどがん全体の発生率が高くなりました。このことから、飲酒によるがん全体の発生率への影響は、喫煙によって助長されることがわかります。もちろん、口唇・口腔・咽頭・食道・肝・喉頭など、飲酒と特によく関連していると考えられているがんだけに限ると、喫煙していなくても飲酒量が多いグループでリスクが高くなりますが、喫煙が重なることにより、リスクがさらに高くなるという結果でした。

さらに、大量飲酒では死亡リスクも高くなりますが、お酒の飲み方に着目した研究では、週に3日以上休肝日があるグループでは、ないグループに比べ同じ量を飲んでいても死亡リスクが上がりにくくなりました。飲酒する機会



### がんのリスク

- がん全体…………… 1.6倍
- 食道がん…………… 4.6倍
- 大腸がん…………… 2.1倍
- 進行性前立腺がん…… 1.5倍

### 循環器病のリスク

- 脳卒中…………… 1.4倍

## お酒の影響

ときどき飲む方に比べ、よく飲む人/大量飲酒者のリスク

この研究対象の女性はたくさん飲む人がほとんどいなかったので、そのほかの病気との関連がよくわかりませんでした。ただし、良く飲む人には、男性と同様の注意が必要と考えられます。女性のほうが体質的に男性よりも飲酒の影響を受けやすいので、より少ない量で病気のリスクが上がりはじめるともいわれます。

健康的に過ごすための 1日平均の飲酒量の限度 エタノール換算23g

 日本酒 1合 (180ml)	 焼酎25度 0.6合 (100ml)	 Whisky	 ウイスキーダブル1杯 (60ml)	 ワイングラス 2杯 (200ml)	 ビール大瓶1本 (633ml)
---	--	--	---	---	---

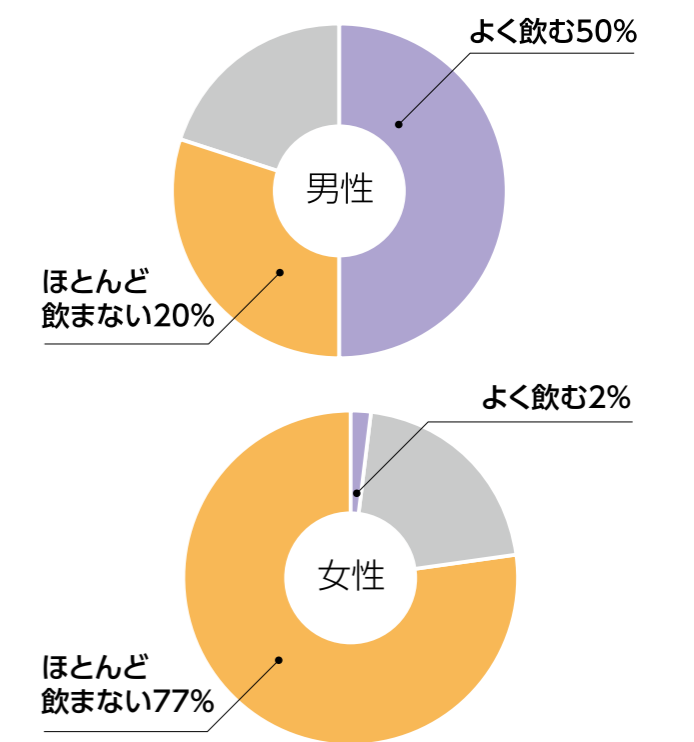


があって一度にたくさん飲んだら2日間は飲まないようにするなど、飲み方の工夫も必要です。

以上のことから、お酒については、飲めない人や強いて飲みたくない人は飲まないこと、飲みたい人は健康的に過ごすための適量を守ることが大切です。適量については、図の通りです。

また飲んでたばこの煙は避けること、そして一度にたくさん飲む場合には休肝日を設ける配慮が必要です。

### ベースライン調査での飲酒状況



- 飲酒については、男性でほとんど飲まないという方が約20%に対し、よく飲む方（週にエタノール換算で150g以上、1日当たり日本酒換算で1合以上）が約50%でした。
- 男性の37%が週にエタノール換算300g以上（1日当たり日本酒換算で2合以上）の大量飲酒者でした。
- 女性ではほとんど飲まないという方が77%以上に対し、よく飲む方は2%程度でした。
- 心筋梗塞や悪性リンパ系腫瘍のリスクは飲酒すると下がりました。ただし、一定の限度を超えると、量が増えるほどがんや脳卒中、死亡のリスクが高くなります。



# 体形と病気の関係は

メタボ健診では、腹囲がお馴染みになりましたが、肥満指数 (BMI) も簡易な体形指標として古くから用いられています。身長(m)の二乗で体重(kg)を割って求めるもので、例えば、身長170cmで体重が70kgの方ならば、BMIは $70 \div (1.7)^2 = \text{約}24$  となります。太っている人が大半を占める欧米ではBMI25以上が過体重、30以上が肥満の定義ですが、太っている人があまり多くはない日本では25以上が肥満とされています。

多目的コホート研究のデータからは、死亡やがんのリスクの低い、適正なBMIの範囲とは、男性では21-27、女性では19-25ということが出来ます。

## 最も死亡率が低いBMIは

多目的コホート研究では、まず、標準的なBMIグループ(23.0-24.9)に比べて、やせているグループや太っているグループで追跡期間中の死亡のリスクがどのように変化するかを分析しました。研究開始時に40-59歳であった方を平均で約10年追跡したので、分析した時点で最も高齢な方でも69歳であり、この死亡は寿命前に起こったものということになります。また、喫煙や飲酒、20歳からの体重変化など、研究開始時の体形以外に死亡リスクに結びつくような要因については、その影響を考慮して結果を出しました。

すると、男性では、やせている方では21.0-22.9のグループからリスクが上がり始め、19.0-20.9で1.6倍、14.0-18.9で2.3倍高くなりました。逆に太っている方では、27.0-29.9から上がり始め、30-39.9では2.0倍高くなりました。つまり、死亡のリスクが低かったのは、BMIが23以上27未満のグループであり、それよりやせていても太っていても良くないということになります。

女性では、BMIが最も小さい14.0-18.9のグループで1.9倍、最も大きい30-39.9のグループでも1.9倍と、どちらも死亡のリスクがはっきりと高くなっていました。また、25.0-29.9のグループでも高い傾向がみられたの



## 体形の影響

標準体重 (BMI: 23-24.9) に比べ、  
やせすぎ、肥満の人の  
がん・循環器病、死亡のリスク

で、最もリスクの低いBMIは19.0-24.9という結果でした。

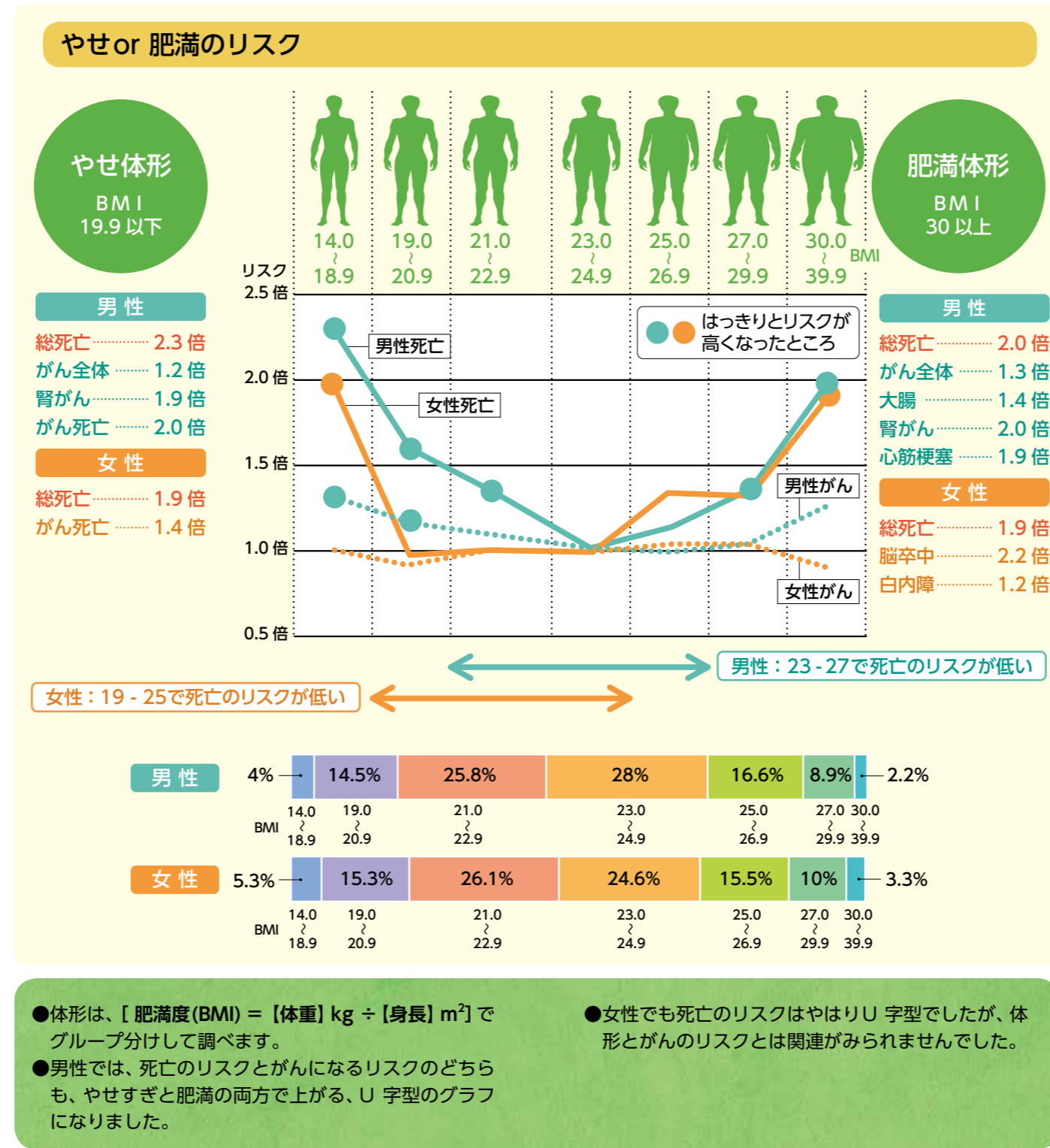
ところで、この研究で死亡率が高いことが示されたBMIが23未満のやせすぎのグループに属する男性は、全体の44%を占めていました。一方、BMIが27以上の太りすぎの男性は11%でした。そのやせすぎもしくは太りすぎのために全体の死亡のうち何%が発生していたのかを試算すると、やせすぎで18%に対し、太りすぎでは4%になりました。少なくとも多目的コホート研究の40~59歳の男性集団の10年以内の死亡のリスクについては、太りすぎよりもやせすぎであることの方が深刻な問題であったといえます。

なお、やせているグループで死亡のリスクが高くなった理由として、病気のためにやせてしまった人が含まれる可能性や、喫煙者にやせている人が多くその強い影響を数理的に調整しきれない可能性が指摘されます。そこで、追跡から5年以内の死亡例を取り除いたり、20歳から5kg以上体重が減少した人を取り除いたり、さらに、喫煙状態別に体形と死亡の関連を分析してみましたが、やせすぎと太りすぎの両方で死亡リスクが高いという傾向は変わりませんでした。

## 病気と体形の関係は

それぞれの病気についてみると、肥満が大きな原因となっているもの、逆にやせているとリスクが高まるもの、そして体形との関連がないものがあります。肥満は糖尿病・高血圧・動脈硬化などの重要な原因の一つです。多目的コホート研究でも、糖尿病と高血圧の割合は、やせていればやせているほど少なくなっています。こうした疾患があり、かつ太っている人では、治療の一環として体重を落とすことが求められるかもしれませんが、一般的には、日本では心筋梗塞が原因で亡くなっている人は比較的少なく、低栄養で起こりやすい脳出血や肺炎などが死因となった人も多いことにも注意する必要があります。

また、がんについては、全体では男性では死亡のリスクと同様に、BMIで20.9までのやせすぎと30以上の太りすぎの両方で20%から30%高くなりましたが、女性では関連がみられませんでした。欧米では、肥満を原因とするがんが全体のかなり多くの部分を占め、2から3割に達することが指摘されています。これに対し、日本人を対象に行われた研究では、BMI25以上の過体重を原因とするがんの割合について男性で0.8%、女性で1.6%と試算しています。国によって体形の分布が異なり、なりやすいがんも違うことなどが、日本と欧米の違いに反映していると考えられます。





# 身体活動度が高い人ほど健康的

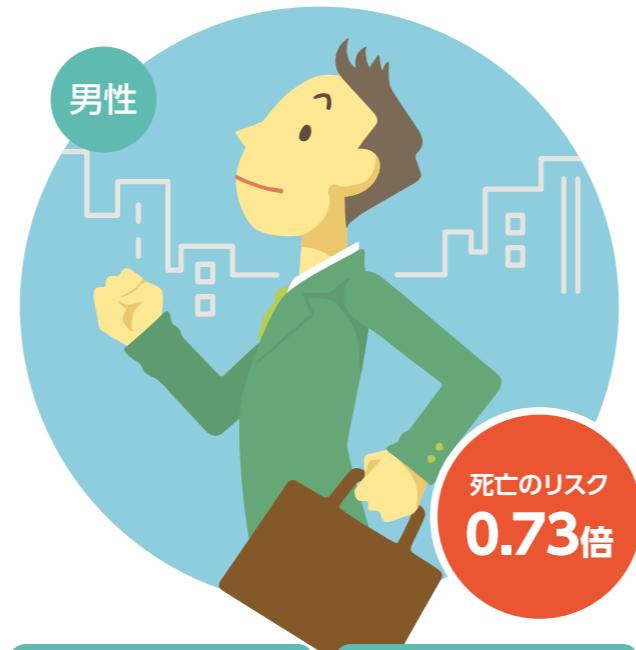
身体活動の種類によらず、全体的によく動いている人は、がんや死亡のリスクが低くなりました。人によって日頃の身体活動の種類は異なることが多いのですが、ご自身の生活の中で可能なかぎり、体を動かす時間を増やしていくことが、健康につながると考えられます。

多目的コホート研究では、身体活動の種類によらず、全体的によく動いている人で、寿命前に死亡するリスクとがんにかかるリスクの低下が示されました。特に構えて運動をしなくても、通勤や買い物で歩く距離を少し伸ばす、座っている時間を減らして立っている時間を増やすなど、こまめに身体活動量を増やすことが健康の1つの秘訣になるといえます。

多目的コホート研究では、平均的な1日に仕事をふくめて体を動かす時間を尋ねたアンケート調査の結果から、筋肉労働や激しいスポーツをしている時間(4.5 MET)、座っている時間(1.5 MET)、歩いたり立ったりしている時間(2.0 MET)、その他睡眠等の時間(0.9 MET)について、活動の強度指数に時間を掛けて加算し、身体活動スコアを出しました。そのスコアの高低によって男女別に4群に分け、追跡期間中の死亡のリスクがどのように変化するかを、全死亡および主な死因別に分析しました。当初45-74歳であった方を10年程度追跡したデータを用いており、分析した時点での死亡は寿命前に起こったものということになります。また、年齢、居住地、職業、糖尿病の有無、喫煙・飲酒状況、肥満指数(BMI)、余暇の運動回数など、身体活動と死亡の双方に関わる可能性のある別の要因については、その影響を考慮した上で結果を出しました。

すると、男女とも、身体活動量大きい群ほど死亡リスクが低下し、身体活動量の最小群と比較した最大群の死亡リスクは男性で0.73倍、女性で0.61倍でした。年齢別や余暇の運動頻度別でグループ分けしても、いずれのグループでも同じような結果でした。しかし、BMI別にグループ分けすると、27より大きい肥満グループでは、身体活動による死亡リスク低下の度合いが小さくなっていました。

なお、身体活動量が低い群で死亡のリスクが高くなった理由として、もともと体調が悪いために運動ができなかった人が含まれる可能性が指摘されます。そこで、追跡から3年以内の死亡例を取り除いて分析してみましたが、結果は大きく変わりませんでした。



がんのリスク		循環器病のリスク	
がん全体	0.87倍	心疾患死	0.72倍
結腸がん	0.57倍		
肝がん	0.62倍		
膵がん	0.55倍		
がん死亡	0.80倍		



がんのリスク	
がん全体	0.84倍
胃がん	0.63倍
がん死亡	0.69倍

女性ではこのほかに、積極的に余暇運動に参加する人で乳がんリスクが下がっていました。

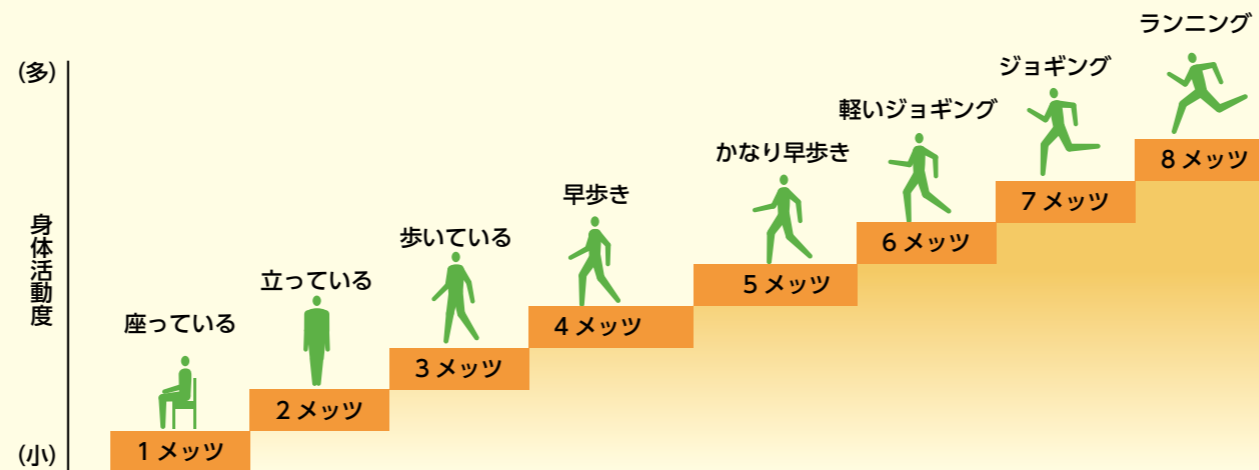
このような大規模長期追跡調査での死亡リスクの傾向は、総合的な健康の指標となります。肥満している人では多少効果が薄れましたが、性別、年齢、体形に関わらず運動そのものに影響力があることがわかりました。

## 身体活動とがんの関係は

男女とも、身体活動量大きい群ほど、何らかのがんにかかるリスクが低下していました。身体活動量の最小群と比較した最大群のがん発生のリスクは、男性で0.87倍、女性で0.84倍でした。その低下の傾向は男性に比べて女性でよりはっきりとみられ、さらに年齢別の高齢グループや余暇の運動頻度別で頻度が高いグループでよりはっきりとした低下がみられていました。部位別に同様のリスクを見ると、男性では結腸がん(0.57倍)だけではなく、肝がん(0.62)や膵がん(0.55)でも、また女性では胃がん(0.63)でもはっきりと低下していました。研究開始から3年以内になんかになった方を除いて分析しましたが、結果は大きく変わりませんでした。

また、別に乳がんに関心を絞った研究が行われました。まず、1日の身体活動量について3群に分けて乳がんリスクの差をみると関連がありませんでした。次に余暇運動(仕事以外にスポーツをする機会)の頻度について3群に分けると、月に3回以内の最小群に比べ、週3日以上最大群で0.73倍とリスクの低下が観察されました。この余暇の運動によるリスク低下は、BMI別で25以上の肥満グループでのみ明らかでした。乳がんなど個別のがんについては、さらに研究を進め、身体活動の種類や体形、閉経状態やがんのタイプ等による違いについて詳しく検討する必要があります。

### 1時間ごとのメッツの目安



- 1日分の身体活動(メッツ)を合計し、人数が同じになるように、次の4つのグループに分けて、がんと死亡について比べました。  
L: 最小群、S: 第2群、T: 第3群、H: 最大群
- METsの中央値  
男 L: 25.45、S: 31.85、T: 34.25、H: 42.65  
女 L: 26.10、S: 31.85、T: 34.25、H: 42.65
- 最小群(L)の男女は、1日中ほとんど寝ているか座っているという生活をしていることとなります。



# 糖尿病とがんについて

糖尿病もがんも、喫煙や肥満、運動不足などの生活習慣要因と関連する病気であり、もともとがんになりやすい人は糖尿病にもなりやすいといえます。それに、糖尿病で病院にかかっている人のほうが、そうでない人よりも、がんが見つかりやすいかもしれません。さらに、肝臓や膵臓のダメージなど、がんへと進行する病態が原因で糖尿病になったという、原因と結果が逆転しているケースも考えられます。一方、がんのリスクが高まるメカニズムとしては、高インスリン血症、高血糖や投薬治療など、糖尿病に特有の状態の影響が考えられます。

多目的コホート研究では、40—69歳の男女約10万人の調査で、男性の7%、女性の3%がお医者さんから糖尿病と言われたことがある(糖尿病歴がある)と答えました\*。その後平均で約11年の追跡期間中に、男性3907人、女性2555人ががんが発生しました。全部位のがんやいくつかのがんについて、糖尿病があると有意にリスクの上昇がみられました。男性では全部位のがんのリスクが1.27倍で、部位別には結腸、肝臓、膵臓、腎臓のがんで上昇がみられました。女性では全部位のがんのリスクが1.21倍で、胃と肝臓のがんで上昇がみられたほか、膵臓、腎臓、子宮体部、卵巣についても上昇する傾向がみられました。これは、糖尿病やがんに関係するいくつかの要因が結果に影響しないよう考慮して分析した結果です。また、原因と結果が逆転しているケースの

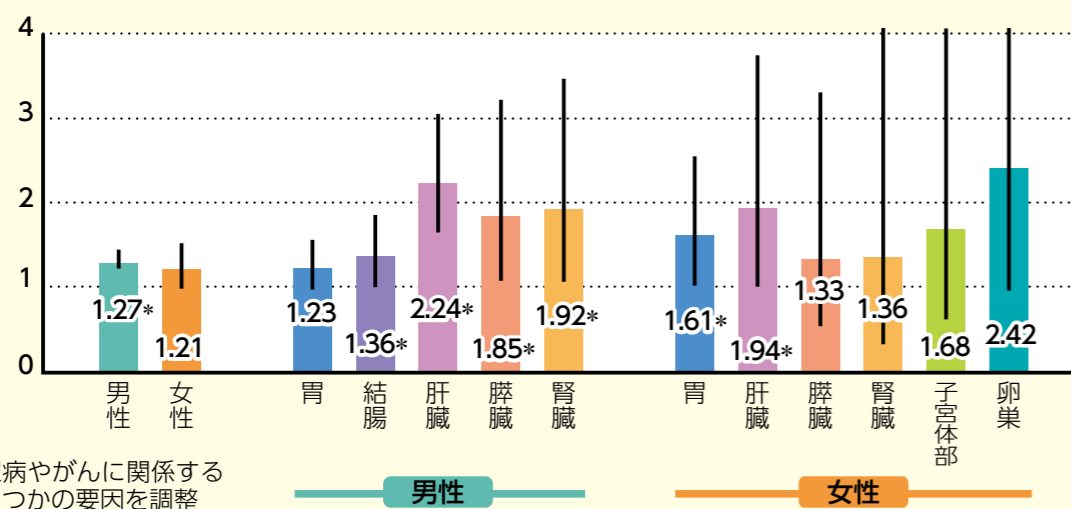
影響を取り除くために、研究開始から5年以内になんになった方を除いて分析しましたが、この結果は大きくは変わりませんでした。糖尿病とがんに関する複数の疫学研究の結果をまとめて分析した報告では、大腸、肝臓、膵臓、膀胱、乳房、子宮体部についてはリスクの上昇が、前立腺がんについてはリスクの低下が報告されています。

※このような自己申告からのデータには誤りが生じる恐れがありますが、一部の対象について実際にカルテを確認する妥当性研究が行われ、「ある」と答えた人のほとんどは実際に糖尿病と診断されていて、逆に「なし」と答えた人の中に糖尿病の人がそれなりに含まれている可能性が示されました。このことから、分析結果として関連が過小評価される可能性はありますが、過大に見誤るということとはなさそうです。

また、研究開始時の健診データの血糖値が糖尿病型(空腹時126/随時200mg/dl以上)であるか糖尿病治療中の場合を糖尿病と定めて脳卒中との関連を検討した結果、脳梗塞のリスクが男性で2.2倍、女性で3.6倍と上昇が認められました。さらに、虚血性疾患についても3倍程度のリスク上昇が示されました。また、高血糖(空腹時100/随時140mg/dl以上)とがんについては、全体では関連がみられませんでした。肝臓がんについてはリスクの上昇が示されました。

## 糖尿病既往とがん罹患リスクとの関連

—糖尿病既往なしの人を1としたときの「あり」の人のリスク— ※統計学的に有意(P<0.05)



# メタボリックシンドロームの健康影響

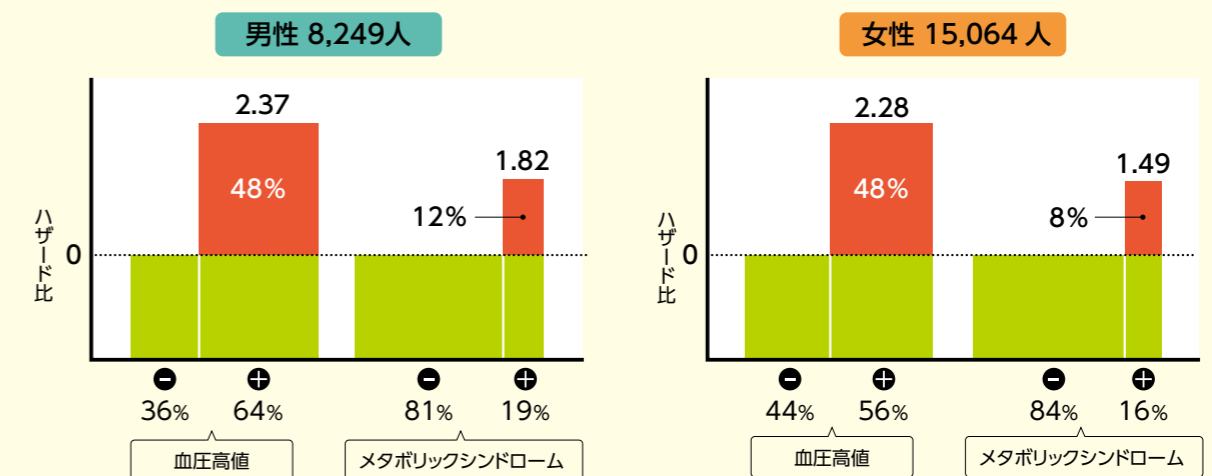
特定健診開始以来、生活習慣病の原因としてメタボリックシンドローム(メタボ)が注目されています。多目的コホート研究でメタボの構成要因とがん、循環器疾患のリスクを検証しました。その際、腹囲についてはデータがなかったため、BMI25以上を用いました。最終的な研究対象となった約3万人のうち、日本基準のメタボ【肥満の他、高血圧(収縮期130/拡張期85mmHg以上)、高血糖(空腹時100/随時140mg/dl以上)、低HDLコレステロール(男性40/

女性50mg/dl未満)、高トリグリセリド(150mg/dl以上)のうち2つ以上の項目がある人】に当てはまったのは男性の17%、女性の14%でした。平均で約10年の追跡期間中に発生した全部位のがんのリスクを比べると、メタボのあるグループとないグループの間で差はみられませんでした。部位別には、男性では肝がんのリスクが約2倍、女性では膵がんのリスクが約2倍になっていました。

同様に循環器疾患について分析しました。メタボによって男性の虚血性心疾患と脳梗塞、すなわち血管が詰まるタイプの虚血性循環器疾患のリスクが約2倍上昇しましたが、出血性脳卒中との関連はみられませんでした。ところが、メタボ要因の1つである血圧高値については、どのタイプの循環器疾患についても2から3倍のリスクが認められました。私たちは、メタボあるいは血圧高値があるために過剰に発症した虚血性循環器疾患が全体の何%を占めるかを試算しました(図)。すると、血圧高値によるものは男性で48%、女性で45%を占めましたが、日本基準のメタボによるものは男性で12%、女性で8%でした。虚血性循環器疾患のリスクとしては高血圧単独のほうがメタボよりも影響力が大きいことから、日本人の循環器疾患予防における血圧対策の重要性を改めて提示する結果となりました。



## 血圧高値・メタボリックシンドロームによって発症している虚血性循環器疾患の割合







多目的コホート研究からはさまざまな結果が出ていますが、特に食品や栄養素とがんの関連についてはまだよくわかっていない部分が多いのが現状です。実際にヒトを対象とした疫学研究からのエビデンスの1つとしてとらえ、結論を出すには他の研究結果と合わせながら総合的に判断する次のステップが必要です。

高摂取群でリスクが低いという結果

### 野菜・果物など

多目的コホート研究ではこれまでにいくつかの食品や栄養素について、病気のリスクとの関連を分析しました。まず、よく摂取する群で摂取しない群に比べリスクが低いという結果であったものを表に紹介します。

その中で、野菜・果物・ビタミン類などは健康に良いというイメージがあります。実際に、そうした食品をよくとる群でリスクが低いという結果には、胃がん(緑黄色など特定の色の野菜)、大腸がん(ビタミンB6)、肝がん(野菜、α-カロテン、β-カロテン)、心筋梗塞(葉酸、ビタミンB6、ビタミンB1)、老人性白内障(ビタミンC)、食道がん(野菜+果物)、など

がありました。逆に、肺がんや糖尿病についての分析では、予防効果を示すような結果は得られませんでした。野菜、果物摂取と全がん、全循環器疾患のリスクについて分析した結果では、果物の摂取量が多い群ほど循環器疾患のリスクが低いという関連が見られましたが、野菜と循環器疾患、野菜・果物とがんについては、関連がみられませんでした。

野菜・果物摂取の目標値として、「健康日本21」では野菜について目標摂取量を1日350g以上と定めています。食道や胃のがんのリスクを下げただけでなく、脳卒中や心筋梗塞などをはじめとする生活習慣病の総合

的な予防になることが期待されます。ただし、これまでに信頼性の高い介入研究やメタ解析により、高用量のβ-カロチンやビタミンEなどの抗酸化栄養には理論的に期待されたがん予防効果がなく、かえってリスクが上がることなどが示されていることや、多目的コホート研究からも、不健康な食習慣の代わりにビタミンサプリメントを摂取しても、がんや循環器疾患の予防にはつながらないことを示唆する結果があることから、サプリメントの安易な使用には注意が必要です。

項目	よく摂取する群でリスクが低い
野菜/ビタミンB	胃がん、大腸がん、肝がん、心筋梗塞
果物/ビタミンC	循環器疾患、老人性白内障
野菜 + 果物	食道がん(男性の扁平上皮タイプ)
大豆製品/イソフラボン	肺がん(非喫煙男性)、近位結腸がん(男性)、限局性前立腺がん、循環器疾患(女性)
魚/n-3系脂肪酸	結腸がん、肝がん、心筋梗塞、糖尿病(男性)
乳製品/カルシウム	脳卒中、糖尿病(女性)
緑茶	遠位胃がん(女性)、胆道がん、進行性前立腺がん、脳卒中、全死亡
コーヒー	浸潤性結腸がん(女性)、肝がん、子宮体がん、脳卒中、糖尿病、全死亡
食物繊維	循環器疾患(女性)
飽和脂肪酸	脳卒中

保存血液中の濃度が高い群でリスクが低いという結果

### イソフラボン類など

研究用に採取し保存してある血液を用いて、バイオマーカーや栄養素等を調べ、その後の病気のリスクとの関連を調べた研究があります。栄養素の濃度の高い群でリスクが低いという結果であったものを表に示します。

カロテノイドと胃がん、イソフラボン類と乳がん、肺がん、前立腺がんや、カテキン類と胃がん(女性・非喫煙者)など、いずれも、先に発表したアンケート調査から推定した摂取量との関連を裏付けるような結果となりました。

項目	血中濃度が高い群でリスクが低い
αカロテン/βカロテン	胃がん(男性)
ゲニステイン(イソフラボン類)	肺がん・乳がん・限局性前立腺がん
イコール(イソフラボン類)	前立腺がん
ECG(カテキン類)	胃がん(女性または非喫煙者)
ビタミンD	直腸がん(男性)

項目	血中濃度が高い群でリスクが高い
総コレステロール	心筋梗塞・脳梗塞

高摂取群でリスクが高いという結果

### 塩、高塩分食品、赤肉など

最後に、摂取頻度の高い群でリスクが高いという結果であったものを表に示します。

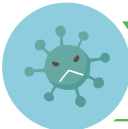
塩分摂取については、男女とも高塩分食品(いくら、塩辛、練りうになど)をよく食べる群で胃がんのリスク

が高いという関連が示されました。一方、食塩(ナトリウム)の高摂取群では循環器疾患や脳卒中のリスクが高いことが示されています。塩分のコントロールの重要性はよく知られていますが、日本人の食事において

は味との兼ね合いで妥協点を見つけなければなりません。「日本人の食事摂取基準(2015年版)」により食塩は1日当たり男性8g、女性7gという目標が定められていますので、まずは全体としてそこまで下げることでリスクの軽減が期待できます。

ところで、同じ食品や栄養素についても、ある病気のリスクが高くなる一方で、別の病気のリスクが低くなる場合があります。特にがんに関しては、これをとっていただければ確実に予防できるという単一の食品、栄養素は、現在のところわかっていません。また、とりすぎるとがんのリスクを上げる可能性がある食品中の成分、あるいは調理、保存の過程で生成される化学物質などがあります。したがって、そのようなリスクを分散させるためにも、偏りなくバランスの良い食事をとることが原則になります。

項目	よく摂取する群でリスクが高い
食塩・ナトリウム	胃がん(男性)、循環器疾患、脳卒中
高塩分食品	全がん、胃がん
乳製品・カルシウム	前立腺がん
肉・赤肉(牛・豚)	結腸がん
米飯	糖尿病(女性)
緑茶	甲状腺がん(閉経前女性)、膀胱がん(女性)
コーヒー	膀胱がん(非喫煙・過去喫煙男性)
海藻	甲状腺乳頭がん(閉経後女性)
清涼飲料	糖尿病(女性)、脳梗塞(女性)
飽和脂肪酸	心筋梗塞
イソフラボン	肝がん(女性)
ヒ素	肺がん(喫煙男性)



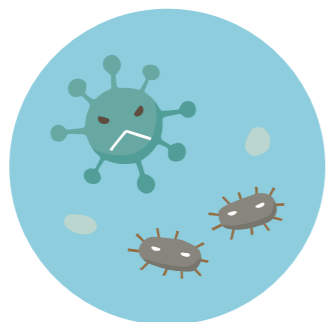
# ウイルスや細菌の持続感染の健康影響

## 肝炎ウイルスと肝がん

肝炎ウイルスにはA型(HAV)やE型(HEV)など経口感染してもっぱら急性の症状を示すものもありますが、B型肝炎ウイルス(HBV)とC型肝炎ウイルス(HCV)はどちらも血液を介して感染します。急性の経過をたどるものばかりでなく、HBVでは主に子ども時代の感染により、HCVでは時期に関わらず、持続感染となることがあり、将来の肝がんリスクが高くなります。多目的コホート研究ではコホートIIの地域の保存検体を用いて、HBVとHCVへの感染状況とその後の肝がん発生のリスクとの関連を分析しました。肝炎ウイルス感染者の肝がん発生リスクは非感染者に比べて28.2倍高く、HCV単独感染者では35.8倍、HBV単独感染者では16.1倍、重複感染者では46.6倍でした。

日本では、戦後しばらく輸血後肝炎の発症率は非常に高かったのですが、原因ウイルスの発見に伴い、HBVは1972年から、HCVは1989年から輸血のスクリーニングが始まりました。何度か検査法が改善され、1999年に核酸増幅試験が用いられるようになって以降、輸血による感染のリスクは限りなくゼロに近づきました。HBVには性的接触でも感染することが知られていますが、感染予防のためのワクチンがあります。日本では、HBV母子感染予防対策やC型慢性肝炎治療の急速な進歩などにより、ウイルス感染による肝がんは急速に減少しつつあります。持続感染の有無を知り、肝がんへの進展を防ぐために、自治体で行われる健診などの機会に、一度は肝炎ウイルスの検査を受けることが重要です。

また、悪性リンパ腫の研究では、HBs抗原陽性群のリスクが陰性群に比べて2倍高く、中でも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倍という結果が報告されています。



## ピロリ菌と胃がん

胃は酸が強すぎるので細菌はすめないと考えられていましたが、1983年にらせん状の細菌であるピロリ菌の培養成功が報じられ、状況は一転しました。ピロリ菌感染は当初、胃潰瘍や十二指腸潰瘍の原因となることが示されていましたが、1994年に、国際がん研究機関 (IARC) によって、胃がんの発がん因子であるとして「グループ1」に分類されました。その中でも、CagAというたんぱく質を発現するタイプに感染していると、胃がんリスクがより高いことがわかっています。しかしながら、一方で、世界中にピロリ菌に持続感染している人の大半は、自覚症状なく一生を過ごす無症候性のキャリアであることもわかっています。日本では世代別に感染率に大きな差がみられ、高齢者では大半が感染者であるのに対し、若者には少ないという特徴があります。

1990年に中高年であった世代を対象とする多目的コホート研究で、保存血液がある方のうち、胃がんになった方(症例群) 512人に対し、胃がんにならなかった方(対照群) から年齢・性別・居住地域・採血時の条件などをマッチさせた人を1:1になるように選んで、ピロリ菌陽性者の割合を比較しました。すると、感染率は症例群で94%、対照群で75%という結果で、ピロリ菌感染者の胃がんリスクは非感染者の5.1倍となりました。さらに、CagAというたんぱく質の有無について組み合わせってみました。ピロリ菌陰性でもCagA陽性というグループがあり、CagAもあわせてみることで、ピロリ菌の隠れた陽性者を知ることができます。このグループをピロリ菌感染陽性とする、感染率は胃がんの人で99%、対照グループで90%にのぼり、感染者の胃がん発生のリスクは10倍、検査によるピロリ菌陽性かつCagA陽性者の胃がんリスクは約13倍と高くなりました。また、萎縮性胃炎のマーカーの検査結果を組み合わせると、ピロリ菌陽性かつ萎縮性胃炎ありのグループで最も高い10倍のリスクが示されました。

今後、日本全体の感染率は他の先進国並みに低くなると予想されますが、現在のがん年齢には感染陽性者がまだ多いのが現状です。何らかの症状がある場合には除菌療法が選択肢になりますが、一般的な胃がん予防には禁煙や高塩分食品を控えるなどの生活習慣改善を合わせた対策が効果的でしょう。



## がん検診の受診とがん死亡の関わり

胃がん検診と胃がん死亡 | 大腸がん検診と大腸がん死亡

- 胃がんX線検査受診により、胃がん死亡率48%減
- 大腸便潜血検査受診により、大腸がん死亡率70%減



## 健診データと病気の関わり

メタボリックシンドロームとがん、循環器病 | 血圧と循環器病 | 糖尿病

肝機能指標と肝がん | 脈圧と脳卒中 | 総コレステロールとがん、脳卒中

- メタボの有無によって、がん(肝がん以外)のリスクに差はみられない
- 循環器病予防には、メタボ対策以上に高血圧対策が重要
- ALT値は肝炎ウイルス感染の有無に関わらず肝がん発生を予測できる



## 女性の生理・出産関連要因と関連疾患

出産歴や女性ホルモン剤使用と乳がん、胃がん、大腸がん、卵巣がん

- 出産回数が少ない(ない)、初産年齢が高いなどで乳がんリスクが上昇



## 保存血液のマーカーと病気の関わり

炎症マーカーと胃がん、大腸がん、循環器病 | インスリン関連マーカーと胃がん、大腸がん

有機塩素系化合物濃度と乳がん、前立腺がん | HbA1cと心血管疾患、糖尿病

アディポネクチンと肝がん

- CRPなどの炎症マーカーと胃がん、大腸がんや心筋梗塞のリスクは関連している
- 男性でC-ペプチドの値は結腸がんリスクと関連している
- 有機塩素系化合物濃度は、乳がん、前立腺がんとは関連していない





# 社会・心理・経済的要因についての研究

多目的コホート研究のアンケートには、これまでみてきたような食事などの生活習慣に加え、その人の就業状況、教育歴、社会的な支えの状況、家族構成、ストレス、性格、意識や行動のパターンといった、社会・心理・経済的要因を調べる項目が含まれます。そのデータを用いて、そうした要因が、その後のがんや循環器疾患などと、どの程度関連しているのかを解析する研究が行われました。そのうち、いくつかを紹介します。

アンケートをもとに食品や栄養素の摂取量を推定することは大変難しく、研究結果の解釈にも注意が必要なことはすでに説明しました。ストレスなどの心理的要因については、客観的な評価がさらに難しくなります。また、教育歴などの社会的な状況が特定の病気と何らかの関連がみられるというような場合には、いったいなぜそうなっているのか、その解消のためにはどのような対策が必要なのかという考察が重要になります。



## 社会的な支えの有無

### 統計データから見る身近な人の存在の大切さ

多目的コホート研究では、研究開始時に行ったアンケートで、①心が落ち着き安心できる人の有無、②週1回以上話す友人の人数、③行動や考えに賛成して支持してくれる人の有無、④秘密を打ち明けることのできる人の有無をたずねました。社会的な支えの指標として、各回答の点数(0点から2点)の合計が5点以上の場合に社会的な支えが「とても多い」グループ(全体の29%)、4点を「多い」グループ(42%)、2~3点を「ふつう」のグループ(19%)、1点未満を「少ない」グループ(10%)とし、グループ間で循環器疾患のリスクを比較分析しました。

脳卒中の死亡リスクについては、社会的な支えの「とても多い」グループに比べると、「少ない」グループで男女計では1.5倍、男性では1.6倍、女性では1.3倍、高いという結果でした。一方、脳卒中の発症と心筋梗塞の発症または死亡については、社会的な支えとの関連はみられませんでした。このことから、社会的な支えは、脳卒中の疾病予防よりも脳卒中になったあとの回復にとって重要であると考えられます。今回の結果から、婚姻率の低下や高齢人口の増加がみられる日本の社会において、孤立しないように支えてくれる身近な人の存在の大切さが改めて示されることになりました。

また、社会的な支えとがんなどの発生や死亡に関する調査では、社会的な支えが少ない男性グループでは、大腸がんの発生及び死亡リスクが高くなるという結果が得られています。

## 剥奪指標との関連

剥奪指標とは、居住地の社会経済状況の水準を指標化したものですが、剥奪指標が高い(水準が低い)地区に住んでいた人ほど、脳卒中を発症するリスクが約1.2倍、高くなる傾向が確認されました。



## 性格、生活を楽しんでいる意識と循環器疾患

### 行動パターンと虚血性心疾患発症のリスク

怒りっぽい人の血圧が高く、強いストレスが急性心筋梗塞の発作の原因となることは、テレビドラマの設定などでよく使われます。欧米の先行研究では、タイプA行動パターン(せっかち、怒りっぽい、競争心が強い、積極的などの行動パターン)を持つ人では、持たない人(タイプB行動パターン)に比べて、虚血性心疾患発症のリスクが高いことが報告されています。その理由として、タイプA行動パターンを持つ人は、喫煙、多量飲酒などの不健康な行動や日常ストレスを受けやすい生活をする傾向にあり、それらを介して虚血性心疾患などの疾病に影響すると考えられています。このメカニズムは「タイプA行動パターン仮説」として広く知られています。

ところが、多目的コホート研究では、仮説通りタイプAで喫煙、多量飲酒、日常ストレスなどのリスクを持つ人が多かったにもかかわらず、男性では、タイプBでタイプAに比べ虚血性心疾患リスクが高くなりました。女性では行動パターンによる差はみられませんでした。行動パターンの影響が性・文化的背景によって異なることは十分に考えられますから、日本ではむしろタイプBの内向きの性格の男性でストレスが溜まりやすいのかもしれない。



### ポジティブな思考と循環器疾患リスク

また、循環器疾患リスクについて、ポジティブな思考という側面からの分析も行われました。その結果、男性では、生活を楽しんでいる意識が高いグループでは、低いグループに比べ、循環器疾患、虚血性心疾患、脳卒中の発症または死亡のすべてでリスクが低いというものでした。女性ではやはり関連がみられませんでした。生活を楽しんでいる意識の高いグループで、週一回以上の運動習慣のある人の割合が高く、また男性では喫煙者の割合が低いなど、健康的な生活習慣を維持している人が多い傾向がみられました。こうした健康的な生活習慣の偏りが結果に影響しないように補正しても、まだ関連がみられたので、それ以外にも何らかのメカニズムがはたらいているのではないかと考えられます。例えば、同じようなストレス源(困難な出来事やつらい場面)に出会った時に、心理的にポジティブな状態にある人は、上手に対処できていると考えられます。

### 家族構成と虚血性心疾患の研究

家族構成と虚血性心疾患の研究では、男性ではなく女性で明らかかな差がみられました。夫婦に加えて子どもや親と共に暮らしている女性は、単身あるいは夫婦のみの女性と比べて虚血性心疾患の発症リスクが高いという結果でした。その理由として、家庭内外で要求される多面的な役割からより大きなストレスが加わり、虚血性心疾患の発症リスクが高くなるという可能性が考えられます。社会・心理・経済的要因の研究では、同じ要因について男女差がよくみられます。ストレス源に対する感受性や対処の方法、ストレスが心身に与える影響が男女では異なるようであれば、それぞれに適した対策が必要です。





## 遺伝子解析研究 (オミックス研究)

### 遺伝子とがんリスク

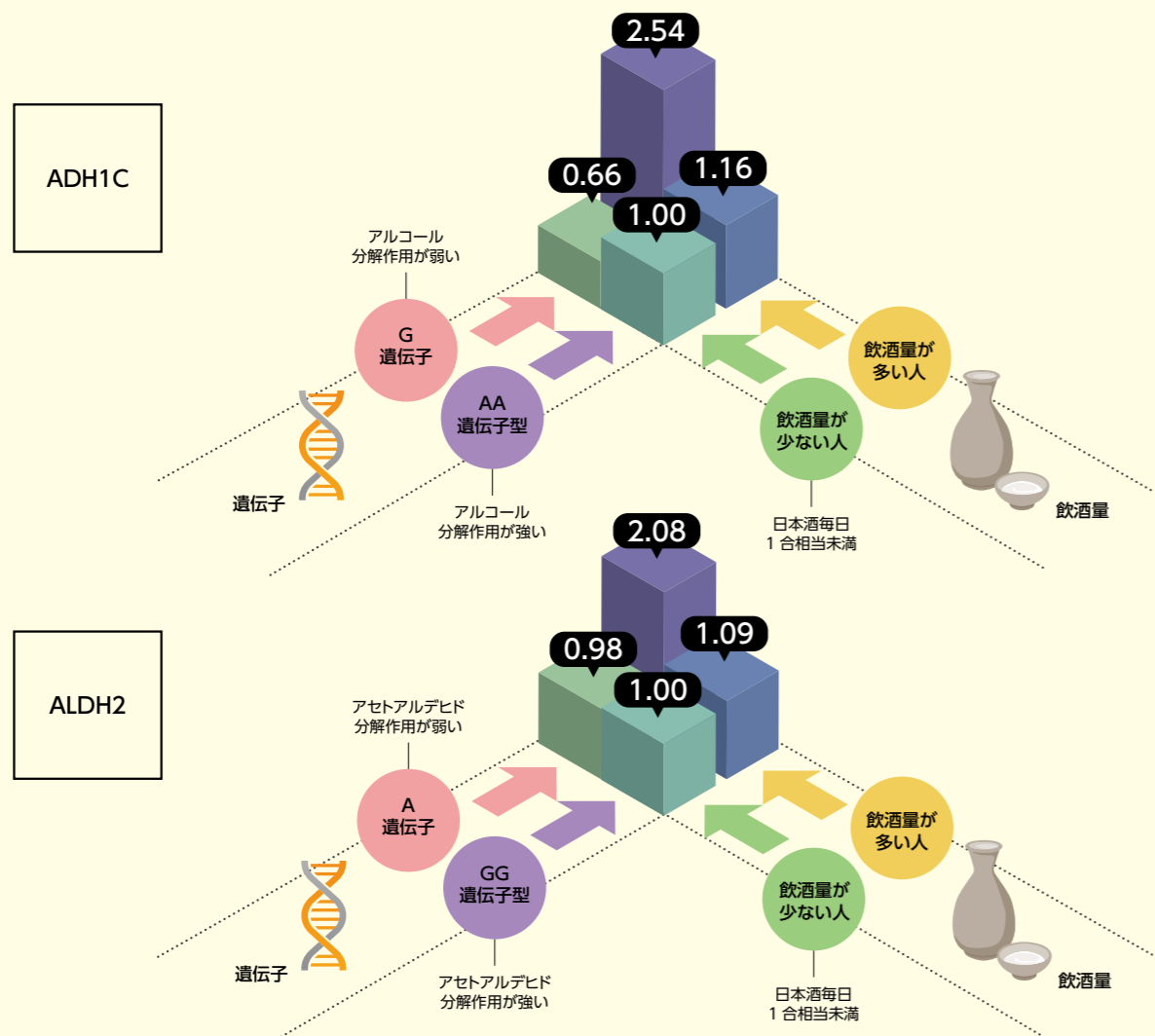
2011年、多目的コホート研究にご協力いただいている約14万人のうち、血液をご提供いただいた約6万人の方を対象に、オミックス研究を開始しました。1人1人の個性にかなった医療の実現を目指し、DNAのタイプやたんぱく質などの生体分子情報を総合的にとらえて重ね合わせる「多層的オミックス技

術」を活用した研究です。血液中のたんぱく質の量や遺伝子タイプなどの違いが、生活習慣と特定の病気との関連に、どのように影響しているかを調べます。

アルコール代謝関連遺伝子(アルコール・アルデヒド脱水素酵素)の研究では、ADH1C: AA遺伝子型(アルコール分解作用が強い)を有し、飲酒量が少ない(日本酒毎日1合相当未満)人と、ADH1C: G遺伝

子(アルコール分解作用が弱い)を有し、飲酒量が多い人を比較すると、約2.5倍胃がんリスクが高いことがわかりました。また、ALDH2: GG遺伝子型(アセトアルデヒド分解作用が強い)を有し、飲酒量の少ない人と、ALDH2: A遺伝子(アセトアルデヒド分解作用が弱い)を有し、飲酒量が多い人との比較では、約2.1倍胃がんリスクが高いことが確認されています。

### アルコール代謝関連遺伝子 (ADH1C、ALDH2) と飲酒量に基づく胃がんリスク



## 国際共同研究への参加

### 世界的なエビデンス構築にも参加

多目的コホート研究は、世界的ながん予防の実践に貢献するための、さまざまな国際共同研究にも積極的に参加しています。この共同研究に参加することで、私たちのコホート研究で明らかにされた危険因子や予防因子を、様々な特徴をもった集団でより大きな幅規模で確認でき、また、症例数の少ないがんの検討が可能になります。

### 食事や栄養とがんとの関連を明らかにするプーリングプロジェクト

#### ○カロテノイド摂取はエストロゲンレセプター陰性乳がんリスク低下と関係ある

カロテノイドはαカロテン、βカロテン、リコペン、といった、野菜や果物に含まれる成分の一つであり、その抗酸化作用から発がんを抑制する効果が期待されています。また、エストロゲンにさらされることが乳がんの危険因子の一つで、その作用はエストロゲン受容体に結合して発揮しますが、βカロテンやリコペンはその結合作用を阻害することで発がんを抑制する作用があることが細胞実験など報告されています。しかし、人を対象とした疫学研究ではよくわかっていません。そこで、世界の18のコホート研究があつまり、100万人以上の対象者、3万件以上の乳がん症例で、カロテノイドと乳がんとの関連を検討しました。その結果、

αカロテン、βカロテンなどは、エストロゲンレセプター陰性乳がんのリスク低下と関係がありました。

- その他、
- 野菜摂取が多いとエストロゲンレセプター陰性の乳がんリスクが低いこと
  - 飲酒量が多いとエストロゲンレセプターの有無に関係なく乳がんリスクが高いこと
  - 鶏肉類摂取が多いと進行性前立腺がんのリスクが低く、卵摂取が多いと進行性前立腺がんのリスクが高いこと、を発表しています。

### アジアコホート連合プロジェクト

#### ○体格と死亡の関連はU字型～やせすぎと肥満でリスク上昇

これまで多くの研究からBMIと死亡リスクの強い関連が報告されており、BMIが高くて低くても死亡率が上昇するというU字型の関連が見られています。しかし、その多くが欧米諸国からの報告であり、肥満の健康への悪影響の側面がより注目されてきました。とこ

ろが、欧米諸国とアジア諸国では肥満の割合が異なり、日本などアジア人の健康を考えるにあたっては、欧米人集団と同様の結果が当てはまるのかを検討する必要があります。そこで、アジア7か国の19のコホート研究があつまり、100万人以上の対象者、12万人の死亡者で、体格と死亡との関連を検討しました。その結果、先行研究と同様に、U字型の関係がみられましたが、高BMIの影響に比べて低BMIの影響が大きいことが示唆されました。

- その他、
- BMIが高くなると糖尿病リスクは上昇すること
  - 赤肉摂取量が多いと全死亡リスクの低下、循環器死亡リスクの低下(男性)、がん死亡リスクの低下(女性)と関係すること
  - BMIと膀胱がんは関係が明らかでないこと
  - 高BMIや多量飲酒により小腸がんのリスクが高くなる傾向にあること
  - BMIと前立腺がん死亡は関係が明らかでないことなどを発表しています。





## 糖尿病予防

### 統計から見る 糖尿病発症リスク

多目的コホート研究では、年齢、肥満指数、糖尿病の家族歴、高血圧、喫煙、飲酒などの既知の2型糖尿病のリスク要因については、いずれも男女とも統計学的に有意な関連がみられました。糖尿病の発症を5年後と10年後のアンケート調査の自己申告によって把握しているため、把握率は半数程度にとどまりますが、陽性予測値(糖尿病を申告した方が本当に糖尿病である確率)は高く、何らかの関連があった場合には、その強さを薄めてみせる方向に働くと考えられます。

### コーヒーの摂取と 糖尿病の関係

コーヒー摂取については、多いグループほど糖尿病リスクが低いという傾向が確認されました。調査開始時のコーヒー摂取量により全体を6つのグループに分け、その後の糖尿病発症について、既知の糖尿病リスク因子およびストレスと睡眠時間のグループによる差が結果に影響しないよう考慮して分析を行いました。すると、コーヒーをよく飲むグループでは糖尿病発症のリスクが低くなる傾向がみられました。多目的コホート研究を含む世界の複数の疫学研究を系統的に評価したレビューでも、コーヒー摂取は糖尿病リスクを下げる

という結果が示されていますが、関連する成分、メカニズムや量との関係などについてなど、まだ全貌が解明されているわけではありません。

糖尿病をエンドポイントとする研究では、この他に、女性と筋肉労働や激しい運動をしていない男性で米飯摂取によりリスクが上がることで、男女ともカルシウムとビタミンDの両方の摂取が多いグループでリスクが低いこと、野菜・果物の摂取と糖尿病には明確な関連はみられないこと、男性では魚をよく食べるグループでリスクが低いのに対し、肉をよく食べるグループでリスクが高いこと、女性で低炭水化物スコアが高いほどリスクが低いことなどを報告しています。

### 糖尿病発症のリスクが低い



コーヒー摂取が多い男女



カルシウムとビタミンDの両方の摂取が多い男女



魚をよく食べる男性



低炭水化物スコアが高い女性

### 糖尿病発症のリスクが高い



女性と筋肉労働や  
激しい運動をしていない男性  
(ただし米飯摂取により、リスクが上がる)



肉をよく食べる男性



## 目の健康

### ビタミンCの摂取が 白内障の発症率を低下

多目的コホート研究では、老人性白内障の発症についてはアンケートの回答で良く把握できていることが、一部の方を対象に医療記録との一致を確認した妥当性研究により示されています。ビタミンC摂取と白内障との関連を調べたところ、最も多いグループの発症リスクは、最も少ないグループに比べ、男性で0.65倍、女性で0.59倍と低く抑えられていました。ビタミンCによって加齢による水晶体のダメージを予防することなど

が、実験で示されています。また、欧米の疫学研究からも同様の結果がいくつか報告されています。多目的コホート研究によって、日本人においても、食事からのビタミンCの摂取が白内障の発症率を低下させる可能性があることがわかりました。

### 体型により 白内障発症リスクが変化

欧米では、肥満により白内障の発症率が上昇することが報告されています。一方、栄養状態が不良な国では、低栄養ややせにより白内

障の発症率が上昇するとの報告もあります。そこで、多目的コホート研究で肥満指数との関連を調べると、男女ともに、BMIが21.0-22.9のグループを底辺とし、それよりも太っているグループとやせているグループの両方で次第にリスクが高くなるU字型のグラフをえがきました。

以上のように、食事や体形など、健康的なライフスタイルを維持することが、老人性白内障の発症率を低下させる可能性があることが、日本人においても改めて確認されました。

## 歯の健康

### 喫煙者は 歯を失うリスクが高い

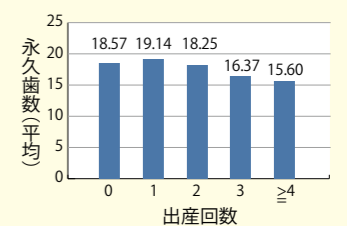
歯科研究チームは、多目的コホート研究地域のうち秋田県横手保健所管内の対象者に歯科検診受診をお願いし、独自の調査により男性706人、女性812人(合計1518人)の歯の健康を把握しました。現在推進されている8020運動では、80歳で20本以上の歯を残すことを目標にしています。そこで、男性の喫煙状況と、28本の永久歯のうち9本以上を失う(歯が20本より少なくなってしまう)リスクとの関連を調べてみました。すると、喫煙者は非喫煙者に比べて歯を失うリスクが高いことがわかりました。そのリ

スクは、喫煙本数が多いほど、また喫煙年数が長いほど高いことがわかりました。現在または過去喫煙者で1日21本以上吸うグループのリスクは、非喫煙者グループの約2倍でした。また、過去喫煙者について、禁煙してからの年数別にグループ分けして、9本以上歯を失うリスクを比べました。禁煙してから21年以上上っていると、非喫煙グループとリスクが変わりませんでした。禁煙してからの年数が短くなるにつれてリスクが高くなる傾向があり、11年から20年では2.7倍、10年以内の最も短いグループでは3倍でした。たばこ対策は、歯の健康にも大切な役割を果たすことが示されました。

### 出産回数の多い女性も注意

また、出産回数の多い女性では、歯を失うリスクが高いという結果が報告されています。出産回数の多いグループほど、残っている永久歯の数が少なく、出産回数4回以上の女性では出産回数0または1回の女性に比べ約3本少ない結果となりました。

### 女性の出産回数と永久歯数





## 自殺予防

### 生活習慣との関連

1998年以来自殺者が3万人を超え、自殺による死亡率の高さは今や日本が直面する大きな課題として位置づけられています。多目的コホート研究でも、自殺をエンドポイントとする分析がいくつか行われています。まず40から69歳の男性で喫煙習慣との関連をみると、喫煙者では非喫煙者に比べ30%自殺リスクが高いことが示されました。喫煙者の中でも、たばこの総量が多いグループや、1日に吸うたばこの本数が多いグループでリスクが高くなりました。

次に、飲酒との関連をみると、定期的に飲む人では、飲酒量の多いグループほど自殺リスクが高くなる傾向がみられました。週にエタノール換算で414g以上(日本酒換算で1日約3合以上)の大量飲酒グ

ループの自殺リスクは、月に1から3日の時々飲むグループの2倍高くなりました。意外なことに、まったく飲まないグループでも2倍でしたが、その理由としては、飲まない(飲むのをやめた人を含む)グループには、その後の自殺に結びつくような病気を抱えた人や、うつ状態の人が多かった可能性が考えられます。その他にも、友人や親しい人が少ないなど社会的な支援状況の違い、ある種の性格傾向、ストレスへの対処様式、宗教的背景の違い、あるいはアルコール依存症の経験などといった自殺のリスクを高めることが考えられます。

### 病気との関連

また、病気と自殺との関連を調べた研究では、脳卒中から5年以内、がん診断から1年以内は、自殺のリ

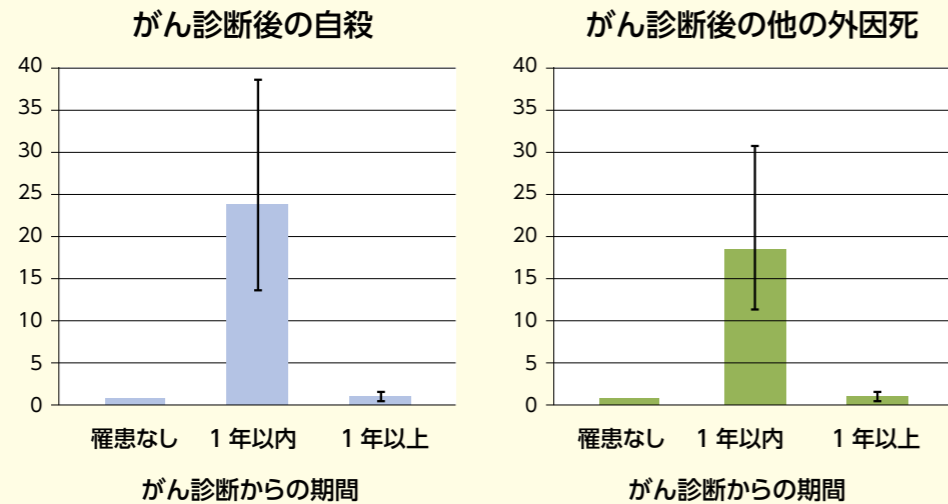
スクが高いことが示されました。

### 社会的な支えとの関連

この他、「社会的な支え」についても、自殺との関連を調べました。社会的な支えが心の健康に好ましい影響をもたらすことは多くの研究によって示されています。多目的コホート研究でも、男女とも、社会的な支えのスコアが高いグループで自殺のリスクが低いという結果でした。

日本での自殺の主要な要因として、うつ病などのこころの病気があげられます。生活習慣・環境との関連の解明が急務ですが、一般集団からのうつ病の発症を把握するのは大変難しく、その方法が次世代のコホート研究の課題として検討されているところです。

### がん診断からの期間別多変量調整相対リスク



## 循環器疾患

### 循環器疾患とは

多目的コホート研究では、追跡調査の1つとして、協力医療機関における脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患登録を行い、生活習慣や社会環境がどのように関わっているのかについて検討を重ねてきました。心臓や血管など、血液の循環に関係している病気は、広く「循環器疾患」と呼ばれています。中でも多いのが、脳卒中と心筋梗塞です。多目的コホート研究では、心筋梗塞と急性死(24時間(又は1時間)以内の原因不明の死亡で、多くの場合心筋梗塞と似たメカニズムで起こります)をあわせて「虚血性心疾患」としています。

### 喫煙

喫煙との関連では、たばこを吸う人は、全く吸わない人に比べて、男性で1.3倍、女性で2.0倍脳卒中になりやすいことがわかりました。なかでも、喫煙とくも膜下出血の関係は強く、たばこを吸う人は、全く吸わない人に比べて、男性で3.6倍、女性で2.7倍、なりやすいことが示されました。さらに、1日にたばこを吸う本数が増えるほど、くも膜下出血の発症が段階的に増えていきます。男性では、たばこを吸う人では、全く吸わない人に比べて、ラクナ梗塞(脳の中の細い血管がつまる脳梗塞)が1.5倍、大血管脳梗塞(太い血管がつまることによっておこる脳梗塞)が2.2倍おこりやすいことがわかりました。一方、虚血性心疾患リスクについても、たばこを吸わない人に比べて、たばこを吸っている人では、男女ともに、約3倍高くなるのがわかり、心筋梗塞に限った場合では、男

性で約4倍まで高くなるのがわかりました。この研究からは、脳卒中を発症した人のうち、男性で17%、女性で5%が、また、虚血性心疾患を発症した人のうち、男性で46%、女性で9%が、たばこを吸っていません。予防できたと推定されています。

### 飲酒

飲酒との関連では、「1日平均3合以上」お酒を飲む人は、「時々(月に1~3日?)飲む」人に比べて、1.6倍脳卒中になりやすいこと、ただし「1日平均1合未満」お酒を飲む人は、「時々飲む」人に比べて、脳

梗塞にかかりにくいことが示されました。飲酒後すぐ赤くなるグループでも、赤くならないグループでも、飲酒量が増えるにしたがって、急性心筋梗塞の発症リスクが低下しました。ただし、がんリスクや寿命前の死亡リスクなど総合的な健康を考えた場合には、飲む人でも1日当たり1合を超えないように気をつけることが大切です。もちろん現在飲まない人が無理をして飲む必要はありません。

その他、多目的コホート研究から、次のような生活習慣と循環器疾患との関連が観察されました。

- 血圧高値は脳卒中発症例の50%以上に関与する。血圧高値と比較して、日本のメタボリックシンドローム基準は循環器疾患発症に対する関与が小さく、肥満を必須としたメタボリックシンドローム基準では非肥満の高リスク群を見落とす可能性がある
- ナトリウム(塩分)摂取量の多いグループでは循環器疾患のリスクが高い
- 果物の摂取量が多いグループほど、循環器疾患のリスクが低い
- 日本人のように魚をよく食べる集団の中でも、魚やn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量が多いと、虚血性心疾患に予防的な効果がある
- 卵を食べる回数が少ないほど心筋梗塞リスクが低くなるというわけではない
- 食事からのインフラボンの摂取が、女性(特に閉経後)で、脳梗塞と心筋梗塞の発症および循環器疾患による死亡リスクを低減させる
- ビタミンB6の摂取量が多いと、虚血性心疾患に予防的な効果がある可能性がある
- 食事からのカルシウムの摂取、特に乳製品からのカルシウム摂取が脳卒中の発症リスクを低減させる
- 女性では清涼飲料水の飲用量が多いほど脳梗塞の発症リスクが高い
- 飽和脂肪酸摂取量が少ないグループで脳卒中のリスクが上昇するが、逆に、飽和脂肪酸の摂取量が多くなるにつれ心筋梗塞の発症率は上昇する
- 緑茶とコーヒーの摂取の組み合わせで、両者のどちらかの頻度が多いと全脳卒中、脳梗塞、脳出血の発症リスクが低い。緑茶とコーヒーに関しては、緑茶で日に2杯以上、またはコーヒーで日に1杯を摂取することで、脳卒中のリスクが減少する可能性がある
- 女性において、肥満指数(BMI)の増加、あるいは過去5年間の体重の増加が全脳卒中、とりわけ脳梗塞の危険因子になる
- 朝食を毎日摂取する群と比較して、朝食を週に0~2日摂取する群の発症リスクは、脳卒中と虚血性心疾患を合わせた循環器疾患で14%、脳卒中全体で18%、脳出血で36%上昇する。

脳卒中や心筋梗塞の予防には、食塩を控え、バランスの良い栄養をとり、適度な運動習慣を維持し、血圧が高くならないようにコントロールするとともに、たばこを吸わないようにすることが大切です。

がんになりやすい生活習慣があきらかになり、  
がん予防に大切なことがわかりました。

あなたは大丈夫!?  
がん予防に大切な基本的なこと



チェック1

喫煙・飲酒チェック

- たばこは禁煙を最終的な目標に
- お酒は飲むなら量を決めて飲み過ぎないように
- 他人のたばこの煙をできるだけ避けて



チェック2

体形・活動

- 活動的な日常生活を心がける
- やせすぎと太りすぎに注意しよう



チェック3

食事

- バランスのよい食事、野菜、果物不足にならない
- 塩分は控えめに  
(1日の食塩摂取量目安は、男性で8g未滿、女性で7g未滿)



チェック4

感染など

- 感染によるリスクを知り、コントロールする
- 地域の保健所や医療機関で1度は肝炎ウイルスの検査を受けよう
- 感染している場合は、専門医に相談しよう



生活習慣とがんのリスクの関係は

多目的コホート研究において、これまでにさまざまな生活習慣によるがん・循環器病のリスクについて報告してきました。「リスク要因」(集団の特性)について、「危険のあるグループ」は「基準となるグループ」に比べ、どれくらいがんになる率が高かったかという相対危険度を、がんのリスクについて考える目安としてまとめました。

JPHC における主な要因によるがんの相対危険度 <http://epi.ncc.go.jp/jphc>

リスク要因	集団の特性	危険のあるグループ	基準となるグループ	相対危険度		
全部位のがん	喫煙者	男性	現在喫煙者	非喫煙者	1.6	
	大量飲酒 (エタノール $\geq$ 450g/週)	男性	エタノール換算で過当たり450g以上	ときどき飲む	1.6	
	大量飲酒 (エタノール300-449g/週)	男性	エタノール換算で過当たり300-449g	ときどき飲む	1.4	
	肥満 (BMI $\geq$ 30)	男性	BMI: 30.0-39.9	BMI: 23.0-24.9	1.22	
	やせ (BMI $<$ 19)	男性	BMI: 14.0-18.9	BMI: 23.0-24.9	1.29	
	運動不足	男性/女性	最低群 (1日METs 中央値: 男性25.45、女性26.10)	最高群 (1日METs 男性42.65、女性42.65)	1.15 - 1.19	
	高塩分食品	男性/女性	最高群 (中央値: 塩蔵魚や干物=43g/day、たらこ等魚卵=4.7g/day)	最低群 (中央値: 塩蔵魚や干物=0.5g/day、たらこ等魚卵=0.0g/day)	1.11 - 1.15	
野菜不足	男性/女性	最低群 (中央値=1日当たり110g)	最高群 (中央値=1日当たり420g)	1.06		
特定部位のがん	肝	C型肝炎感染者	男性/女性	C型肝炎ウイルス単独感染	肝炎ウイルス非感染	36
	胃	ピロリ菌感染既往者	男性/女性	Hピロリ抗体+またはCagA	Hピロリ抗体-かつCagA-	10
	肺	喫煙者	男性/女性	現在喫煙者	非喫煙者	4.2 - 4.5
	食道	大量飲酒 (エタノール $\geq$ 300g/週)	男性	エタノール換算で過当たり300g以上	非飲酒	4.6
	胃	高塩分食品毎日	男性/女性	ほとんど毎日	ほとんど取らない	2.5 - 3.5
	結腸	運動不足	男性	最低群 (1日METs 中央値28.25)	最高群 (1日METs 中央値43.75)	1.7
	大腸	肥満 (BMI $\geq$ 30)	男性	BMI: 30以上	BMI: 14-24.9	1.5
	乳(閉経後)	肥満 (BMI $\geq$ 30)	女性	BMI: 30以上	BMI $<$ 19	2.3
肺	受動喫煙	非喫煙女性	夫が喫煙者	夫が非喫煙者	1.3	

※飲酒については、酒類に関わらずエタノール量の合計で示した。目安として、エタノール23g はほぼ日本酒1合(180ml)、ビール大瓶1本(633ml)、焼酎25度(100ml)、ワイングラス2杯(200ml)、ウイスキーダブル1杯(60ml)に相当する。

〈もともになるデータ〉で対象集団をグループ分けして、〈追跡調査のデータ〉をグループ間で比較し、その関連を研究します。

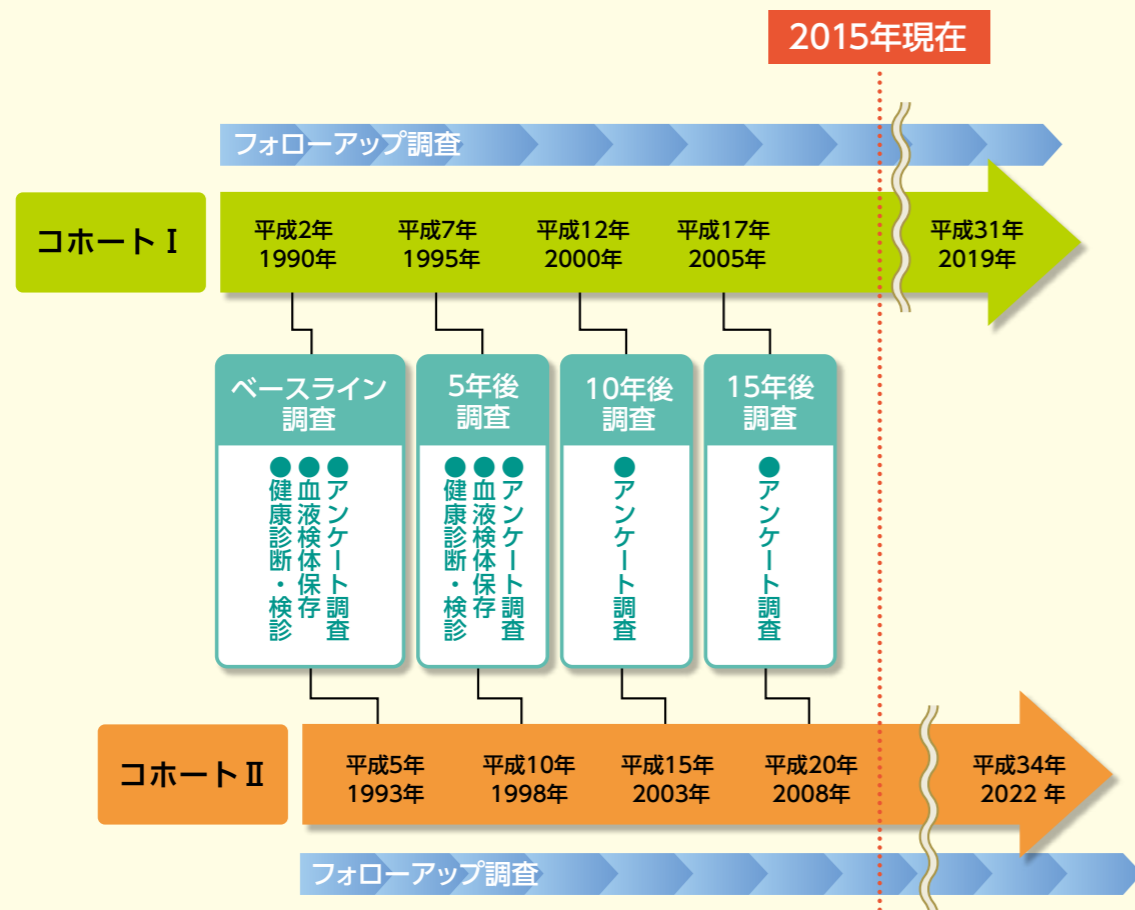
### もともになるデータ

調査対象者からの回答率の高さ(80%)は、この研究の大きな特色です。一般的に回答率が高ければ高いほど、結果の確実性(研究の科学的な正しさという価値)が高くなるといわれています。

この研究のもともになっているデータ、すなわち対象者の皆様にご提供いただいたデータとしては、調査結果、アンケートへの回答から推定した各栄養素摂取量など、一部の方の健診データや保存血液から得られた生活習慣関連の生化学データが主なものになります。

- 研究開始時、5年後、10年後の3回にわたり、マークシート方式の生活習慣等に関する「健康づくりアンケート」にご協力いただきました。また、健診などの機会を利用して、その結果を血液とともに提供していただきました。
- 15年後調査は、健康状況についての簡単なアンケート調査を行いました。
- 地域ごとに随時行われている糖尿病、眼科、歯科、骨折などの研究を目的とする自己申告や独自調査からのデータを用いる研究もあります。

### 調査進行状況



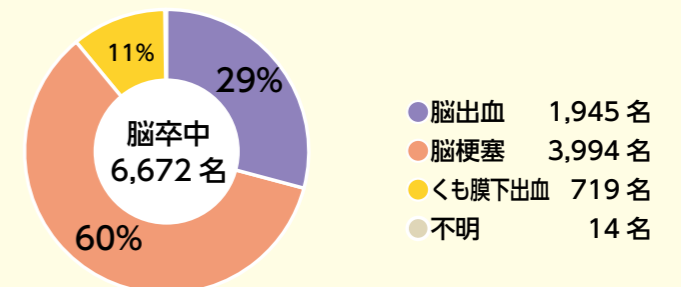
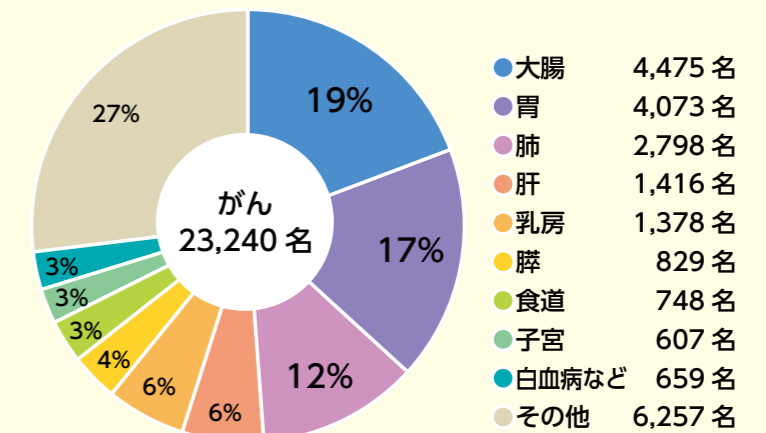
### 追跡調査のデータ

住所の異動、死亡と死因、がん・脳卒中・心筋梗塞の診断について、研究を目的とした追跡調査をしています。追跡期間は、研究開始から30年間を予定しています。正確な追跡調査を長期間行うことは、この研究から出された結果の確実性に直結する大切な過程です。

#### 現在までの追跡調査の結果

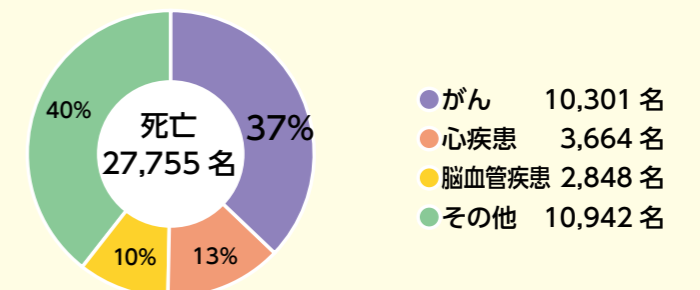
- 2013年までに、コホートIとIIをあわせ、対象者約14万人のうち、約2万8千名の死亡者、約3万名の転出者、約3千名の不明などが確認されました。
- また、この間に病気になった方については、23,240名のがん、6,672名の脳卒中、1,286名の心筋梗塞が確認されました。

#### 疾病罹患1990 - 2013



心筋梗塞  
1,286名

#### 死亡件数1990-2013



#### 研究体制について

この研究には、国立がん研究センター、大阪大学、国立循環器病研究センター、国立国際医療研究センターを始めとする、さまざまな施設の専門家が数多く関わっています。特に、保存血液を用いる研究については、具体的な研究計画を国立がん研究センターの研究倫理審査委員会に提出し、審査を受けてから開始しています。さらに追跡調査には、地元の保健所や医療機関などの協力を得ています。



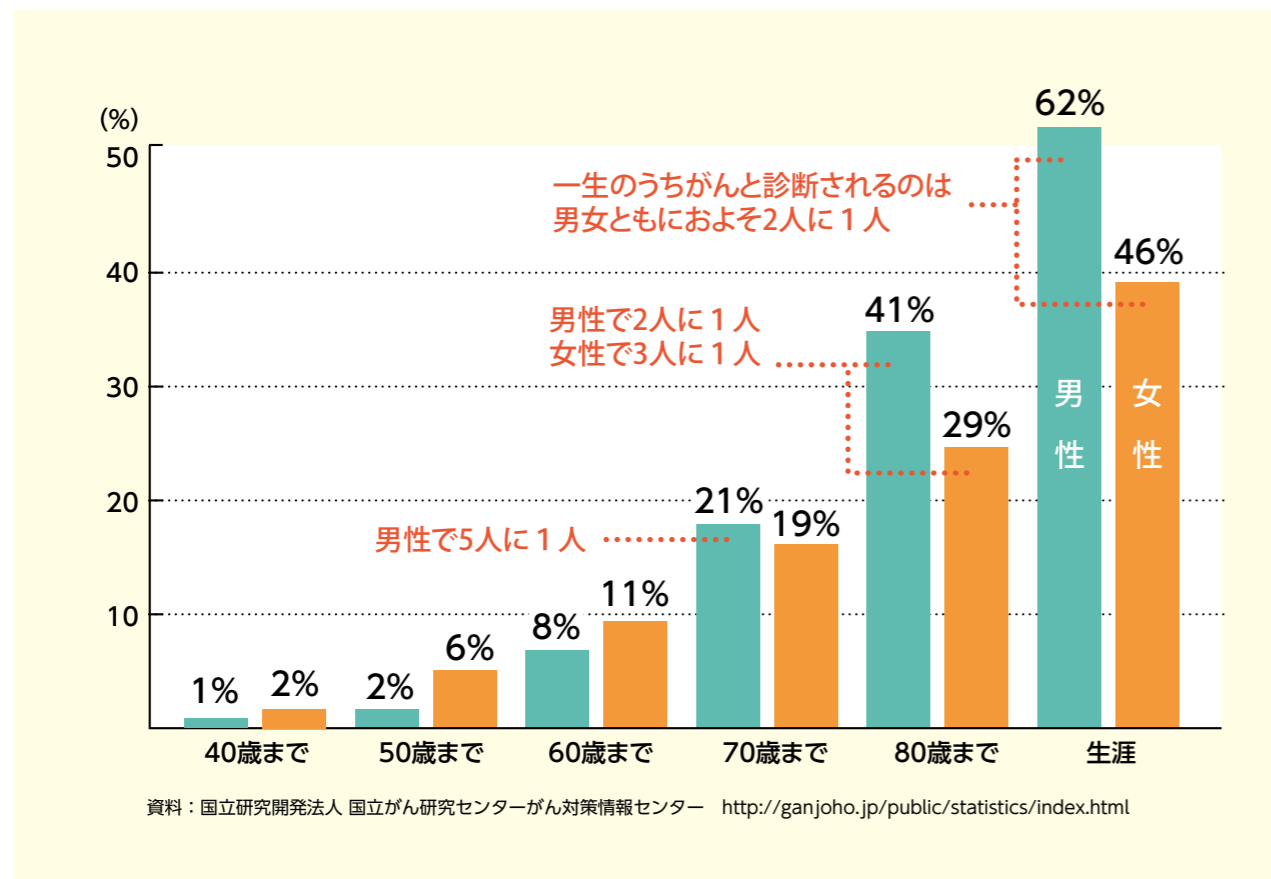
## 日本人のがんになる確率はどれくらい？

日本人(特に女性)は、世界で最も長生きする国民として知られています。その反面、がんになる確率は2人のうち1人と高くなっています。がんの発生率は40代以降に増え始め、年を重ねるごとに増え、60歳以上で急速に増加します。

がんリスクの最も大きい要因は年齢です。高齢になればなるほど、誰でも平等に、がんになる確率は高くなります。次のグラフは、2011年の罹患データに基づいて、日本人が、ある年齢までにがんになる確率を示しています。

### 各年齢までの累積がん罹患リスク

2011年の年齢階級別がん罹患率(地域がん登録研究班全国推計値)に基づいて、当該年齢までにがんになる確率



- 多目的コホート研究に参加したコホート対象地域の方々の年齢は、2013年で60歳から90歳の間にありますが、表を見ると、ご自分の年齢層で、もともとがんになる確率は、だいたいこれくらいだということがわかります。
- その他、多目的コホート研究の成果として、例えば「たばこを吸う男性は吸ったことがない男性に比べて1.6倍がんのリスクが高い」ということをお伝えしています。
- 「1.6倍」というのは、喫煙というがんリスクを持たない人に比べて、持つ人のがんになる確率がどれくらい高いかということ(相対リスク)を表しています。

## 多目的コホート研究という疫学研究を継続していく意義と実状

日本人の健康データの基本となります

多目的コホート研究の長所として、ほぼそのまま日本の人口に研究結果を応用できるような地域住民を対象に行われ、統計学的に十分な調査規模であり、データの妥当性についても検証され、専門家によってきめ細かく検討されているという点などがあげられます。

科学的な研究結果を蓄積し問題点を探ります

科学的な考え方という点では質の高い研究ですが、それでも、ある特定の「多目的コホート」という集団を対象に、1990年以降の特定の期間の調査から得られた限られた情報に基づく1つの結果(実情)にすぎません。すぐに予防につながるかといえば、必ずしもそうではなく、むしろ、「このような可能性がある」ことを示し、今後の研究につなげる段階のものです。

健康の「最大公約数」を示します

また、疫学研究では、大勢を対象に、グループの傾向の差をとらえます。その結果は、いわば最大公約数のようなものです。個人が応用する場合は、リスク要因はもちろん、性別、年齢、ライフステージなど、それぞれの背景に応じて上手にアレンジする必要があります。特に、現在何らかの病気にかかっている方には、食事や運動の管理は命に関わる重要なことですので、まずは主治医に相談なさってください。

今後の研究にバトンをつなぎます

多目的コホート研究の結果は、もっとも優先されるべきものではありません。必ずしも他のコホート研究の結果と一致しない場合もあります。データが不足しているために条件付の結果であったり、観察期間や対象の取り方によって結果が変わってしまったりする可能性は十分考えられます。今後、日本人を対象とする研究の成果が増えるにつれ、より確実できめ細かな予防法がわかることになるでしょう。

研究成果は、プライバシー保護などの観点からは、倫理審査委員会などの審査を受けています。研究成果は、まず世界的に評価の定まった医学誌に投稿し、科学的な審査を経て発表された時点で、その都度皆さまにご紹介しています。



## WEBサービスのご案内

入力簡単！ぜひお試しください。

# がんリスクチェック

多目的コホート研究では、どのようなリスクをどの程度持っているかを調べ、その後10年間の死亡や病気の発生率がどう変わるかを予測する研究も行っています。

●まず、生活習慣の中で、喫煙・飲酒・肥満度 (BMI) という3つの要因に注目しました。いずれも、以前の私たちの研究において、がん全体の発生リスクとの関連が明らかになっているものです。そこで、年齢層別・性別に、各要因やその組み合わせによるグループ分けを行い、各グループの中で10年以内に何らかのがんになるか、あるいは循環器病を発症する人の割合 (%) を求める予測モデルを検討しました。

●各要因の組み合わせで、がんにも循環器病にもならず生存する人の割合が最も低くなった、いわゆる最も不健康な組み合わせは、男性では、(喫煙40本/日以上・飲酒300gエタノール/週以上・BMI30kg/



m以上)、逆に最も高くなった、いわゆる最も健康的な組み合わせは(喫煙なし・飲酒時々・BMI25-27kg/m<sup>2</sup>)でした。10年間、がんにも循環器病にもならず生存する人の割合を予測すると、50から54歳の男性で、最も不健康なグループでは81.4%であったのに対し、最も健康的なグループでは92.9%と、11.5%高いという結果が得られました。

●この研究結果を用いて、皆様のリスクがどのような位置にあるのかを調べるシステムを作り、ホームページでお試しくださいになりました。また、インターネットを使う環境にないという方には、同じ内容を紹介するパンフレットをご用意いたしました。ぜひ、生活習慣を見直し、健康的な生活をおくる第一歩としてご活用ください。

がんリスクチェック ncc

<http://epi.ncc.go.jp/riskcheck/>



## WEBサービスのご案内

詳しい情報を閲覧できます。

# 研究成果の公表について

ここから研究成果を検索できます。



研究班では、研究成果をまず医学専門誌に投稿します。ほとんどが国際的な医学誌で、論文は専門家の審査を経て合格したものだけが出版されます。

そうして世界に向けて公表された主な出版論文について、ホームページ上に概要版を掲載し、リサーチニュースをeメールで配信しています。また、リサーチニュースを発行する過程で公表し、その成果は新聞やテレビニュースなどにしばしば取り上げられています。特に対象者の皆様には、成果や研究の様子についてニュースレターでお知らせしています。

1999年から2015年10月までに、合計281本の論文が発行されました。そのうち、ご提供いただいたデータと病気との関係性を調べたものが237本(うち血液を用いた研究が34本)、調査結果の妥当性を検討した研究が21本です。

がんについてのテーマが最も多く118本で、がんと循環器、糖尿病などについての結果や、リスクの予測モデルについても報告しています。

このパンフレットでは、その成果を簡単にご紹介しました。1つ1つの研究結果についてのより詳しい概要版は、研究班のホームページでご覧いただけます。

多目的コホート ncc

<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>



## 多目的コホート研究 中央研究事務局

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

国立研究開発法人 国立がん研究センター 予防研究グループ内

TEL 03-3542-2511(代表)

FAX 03-3547-8580

ホームページ : <http://epi.ncc.go.jp/jphc/>

e-mail : [jphcadmin@ml.res.ncc.go.jp](mailto:jphcadmin@ml.res.ncc.go.jp)