

特集：わが国におけるライフコースを見据えた栄養の課題と解決に向けた方向性

<総説>

成人期 (2)

食・栄養とがん予防：日本のエビデンスの現状と解決に向けた方向性

石原淳子¹⁾，津金昌一郎²⁾

¹⁾ 麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科

²⁾ 国立がん研究センター社会と健康研究センター

**Food, nutrition and prevention of cancer:
evidence in Japan and future prospects**

Junko ISHIHARA¹⁾, Shoichiro TSUGANE²⁾

¹⁾ Azabu University, School of Life and Environmental Science, Department of Food and Life Science

²⁾ National Cancer Center, Center for Public Health Sciences

抄録

がんの発生には栄養・食生活などの生活習慣が深くかかわっている。本稿では、国内外で明らかとなってきた、がんのリスク要因となる栄養・食生活習慣のエビデンスの現状について紹介し、ライフコースを見据えたがん予防・対策における課題と今後の方向性について考察した。

国立がん研究センターが提示する「日本人のためのがん予防法」の推奨項目は、科学的根拠に基づく日本人のがんリスクを総合的に評価し、提言された指針をもとに作成されている。評価の時点で発表されている論文の系統的レビューを行い、科学的な根拠としての信頼性の強さと、要因とがんの関連の強さを判定基準に沿って総合評価する方法で行われている。評価された項目のうち、「飲酒」「塩分・塩蔵食品」「野菜・果物」「身体活動」「体形」などの食と栄養に関わる項目は、予防可能なリスク要因のうち、日本人におけるがんの人口寄与割合が喫煙、感染の項目に次いで高いことが明らかになっている。

また、国際的な動向として、世界がん研究基金と米国がん研究協会の「食物・栄養・身体活動とがん予防・継続的評価 (Continuous Updating Project)」による評価がある。全粒の穀類・食物繊維、乳製品・カルシウム、赤肉・加工肉、コーヒー、体格、体脂肪 (ライフコースにおける変化含む)、βカロテンサプリメント、グリセミック負荷など、日本人を対象とした評価では関連が弱い、またはデータが不十分な項目についても評価されている。

がんのリスク要因に関する知見のまとめと公表を目指したこのようなトランスレーショナル・リサーチは、疾病予防のための課題解決に向けて、優先順位をつけるため国内外で行われている。ライフコースを見据えたがん予防においては、①栄養・食生活について科学的に明らかながんリスク要因の具体的効果的改善方法に関する研究推進および実践、そして②若い世代が将来、がんを発症する世代になるまでの間の、食生活変化を踏まえた動向の注視、特に国際的に課題とされている要因についてのモニタリング、の二点が重要である。がんは生活習慣が長い年月蓄積して発生する疾患であるため、ライフコースを見据えた対策は特に重要である。生活習慣が確立されるライフコース前半に、身

連絡先：石原淳子

〒252-5201 神奈川県相模原市中央区淵野辺1-17-71

1-17-71 Fuchinobe, Chuouku, Sagami-hara-shi, Kanagawa, 252-5201, Japan.

Tel/Fax: 042-769-2669 (内線2826)

E-mail: j-ishihara@azabu-u.ac.jp

[平成29年10月31日受理]

に着けるべき望ましい栄養・食生活の習慣を国民に広く伝えていくと同時に、将来、リスク要因となりうる、ハザードに関して国際的な研究結果に注意を払い、先手の対策を考えることも重要である。

キーワード：がん，食・栄養，予防，エビデンス，トランスレーショナルリサーチ

Abstract

Here, we review recent evidence concerning nutrition- and diet-related risk factors for cancer. We then discuss issues and future prospects for cancer prevention and control from the perspective of life course.

“Cancer Prevention Recommendations for Japanese” is a guide developed by the National Cancer Center of Japan, based on guidelines for potential cancer risks derived from systematic reviews and summaries of existing research conducted among Japanese. These reviews and summaries were evaluated for their reliability as scientific evidence and the strengths of association between risk factor and specific cancers. Risk factors in the guidelines which related to diet and nutrition were “alcoholic drinks”, “salt and salted foods”, “fruits and vegetables”, “physical activity”, and “body mass index”. These factors were attributed as the leading causes of cancer (Population Attributable Fractions) in Japanese, following smoking and infections, the two main causes.

Since its initial publication in 2007 by the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, the “Second Expert Report: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective” has been continuously updated. This Continuous Updating Project has evaluated risk factors which showed weak associations among the current Japanese population, or which have not been evaluated because of a lack of research.

The results of translational research, namely research which evaluates and publishes current knowledge, are important when determining priorities in solving issues of disease prevention. For future resolution of cancer prevention and control from the perspective of life course, two points are important: 1) promotion of ongoing research into known cancer risk factors, including methods of measurement and utilization; and 2) monitoring of young generations in terms of diet and lifestyle change, especially for factors which are considered to be cancer risks internationally. Cancer prevention and control through the life course is especially important, given that cancer develops over an extended period. Risk communication to promote ideal lifestyle decisions for diet and nutrition based on current evidence among Japanese is important. In addition, it may also be important to monitor internationally identified hazard factors which have the potential to become risk factors in Japanese.

keywords: Cancer, diet and nutrition, prevention, evidence, translational research

(accepted for publication, 31st October 2017)

I. はじめに

がんは、1981年に日本人死因のトップになってから現在まで、日本人の最大の死因となっており[1]、国民の3人のうち1人が、がんによって死亡している疾患である。一方で、年齢調整死亡率については、男性では1980年代まで増加したのち、1990年後半にはからは減少傾向が続いており、女性では1960年代後半以降、減少傾向が続いており[1]、増加の原因は長寿による高齢化が背景にあることがわかる。一方で、がんの部位別に年齢調整死亡率をみると(図1)、乳がん、子宮がんのように、増加または減少の見られない傾向のがんもあり、生活習慣など、他の要因もがんの発生に関わっていることがわかる。

健康日本21(第二次)において、がんは、発症予防の徹底がなされるべき主要な生活習慣病のひとつとされて

いる。その中で、がんのリスクを高める栄養・食生活関連の要因として、「肥満・やせ」、「野菜・果物不足」、「塩分・塩蔵食品の過剰摂取」があげられている。また「過度の飲酒」と「身体不活動」も身体の栄養状態の問題と切っても切り離せない要因と考え、がんの一次予防において、喫煙と感染以外の要因は全て、栄養・食生活に深く関わる課題であると言える。

本稿では、これらのリスク要因に関わるエビデンスの現状について、国内外で現在明らかとなっているがんと栄養の関連に関するエビデンスの評価を紹介し、ライフコースを見据えたがん予防・対策における食の課題と今後の方向性について考察する。

II. 日本人のがんに寄与する栄養・食生活要因

国立がん研究センターは、現時点で科学的に妥当な研

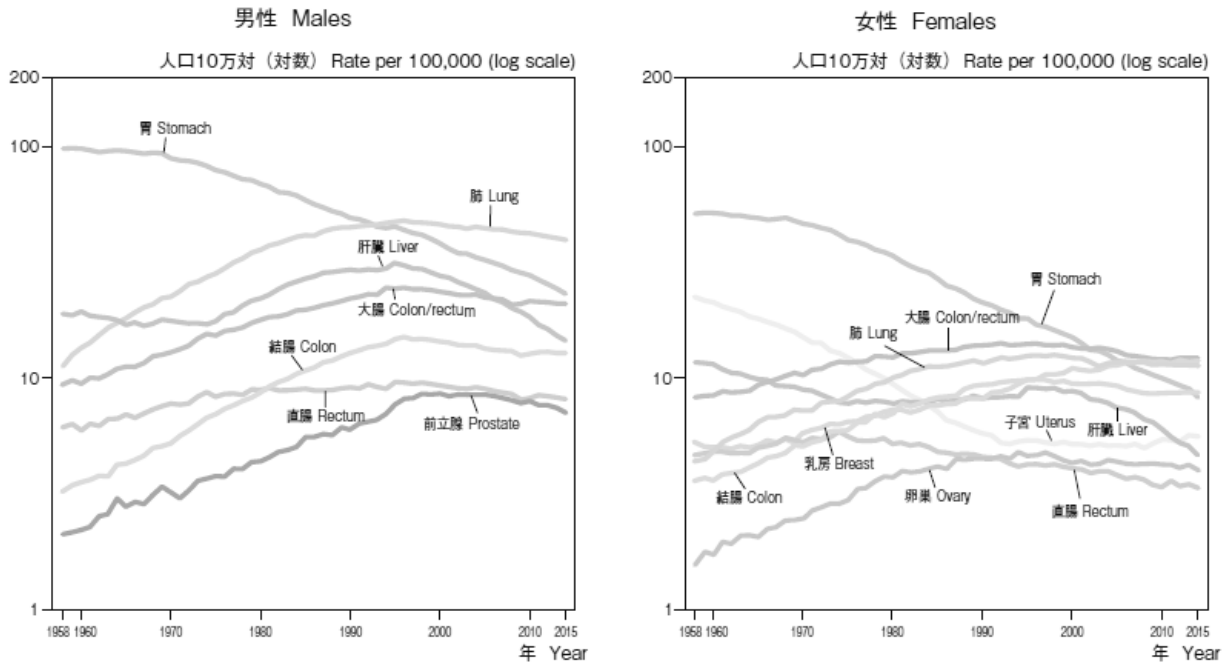


図1 部位別がん年齢調整死亡率年次推移
(公益財団法人癌研究振興財団. がんの統計<2016年版>がんの統計編集委員会, 編. 2017)

表1 日本人のためのがん予防法
—現状において日本人に推奨できる

科学的根拠に基づくがん予防法—	
喫煙	たばこは吸わない, 他人のたばこの煙を避ける.
飲酒	飲むなら, 節度のある飲酒をする.
食事	食事は偏らずバランスよくとる. * 塩蔵食品, 食塩の摂取は最小限にする. * 野菜や果物不足にならない. * 飲食物を熱い状態でとらない.
身体活動	日常生活を活動的に.
体形	適正な範囲に.
感染	肝炎ウイルス感染検査と適切な措置を. 機会があればピロリ菌検査を.

(出典: 国立がん研究センター がん情報サービス)

究方法で明らかにされている結果をもとに、「日本人のためのがん予防法」(表1)を提示しており, 日本人の実情を加味した詳細な食習慣の改善を推奨している[2]. 推奨項目は, 「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」班によって, 科学的根拠に基づく日本人のがんリスクを総合的に評価し, 提言された指針をもとに作成されている. その方法は, 評価の時点で発表されている論文の系統的レビューを行い, 科学的な根拠としての信頼性の強さと, 要因とがんの関連の強さを判定基準に沿って総合評価する方法で行われている. 関連の強さについては, 個々の研究を「強い」「中程度」「弱い」「なし」の4段階で評価し, 科学的根拠としての信頼性については, 動物実験や作用機序に関する評価についても考慮した上で,

表2 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価における評価の基準

A. 科学的根拠としての信頼性の強さ	
確実である	疫学研究の結果が一致していて, 逆の結果はほとんどない. 相当数の研究がある. なぜそうなるのか生物学的な説明が可能である.
ほぼ確実である	疫学研究の結果がかなり一致してはいるが, その方法に欠点(研究期間が短い, 研究数が少ない, 対象者数が少ない, 追跡が不完全など)があったり, 逆の結果も複数あったりするために決定的ではない.
可能性はある	研究は症例対照または横断研究に限られる. 観察型の研究の数が十分でない. 疫学研究以外の, 臨床研究や実験結果などからは支持される. 確認のために, もっと多くの疫学研究が実施され, その理由が生物学的に説明される必要がある.
十分ではない	2, 3の不確実な研究があるにとどまる. 確認のために, もっと信頼性の高い方法で研究が実施される必要がある.
B. 要因とがんの関連の強さ	
強い ↓ ↓ ↓ または ↑ ↑ ↑	相対危険度が0.5より小さいか, 2.0より大きく, 統計学的に有意である.
中くらい ↓ ↓ または ↑ ↑	相対危険度が0.5より小さいか, 2.0より大きく, 統計学的有意差はない. あるいは相対危険度が0.5以上0.67未満か, 1.5より大きく2.0以下で, しかも統計学的に有意である.
弱い ↓ または ↑	相対危険度が0.5以上と0.67未満か, 1.5より大きくと2.0以下で, 統計学的有意差はない. あるいは相対危険度が0.67以上1.5以下で, しかも統計学的に有意である.
ない	相対危険度が0.67以上1.5以下で, 統計学的有意差はない.

(出典: 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 予防研究グループ 「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」班)
http://epi.ncc.go.jp/can_prev/92/173.html

成人期 (2) 食・栄養とがん予防：日本のエビデンスの現状と解決に向けた方向性

がんのリスク・予防要因 評価一覧 (ver. 20170801) http://epi.ncc.go.jp/files/02_can_prev/matrix_170801JP.pdf

	全部位	肺	肝	胃	大腸		乳房	食道	膵	前立腺	子宮頸部	子宮体部 (内臓)	卵巣	頭頸部	膀胱	血液
					結腸	直腸										
喫煙	確実 ↑	確実 ↑	確実 ↑	確実 ↑	可能性あり ↑	データ不十分	可能性あり ↑	確実 ↑	確実 ↑	データ不十分	確実 ↑	データ不十分	データ不十分	確実 ↑	データ不十分	(急性骨髄性白血病) ほぼ確実 ↑
受動喫煙	データ不十分	確実 ↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり ↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
飲酒	確実 ↑	データ不十分	確実 ↑	データ不十分	確実 ↑	確実 ↑	確実 ↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分		データ不十分	
肥満	可能性あり ↑ (BMI 男18.5未満, 女30以上)	データ不十分	ほぼ確実 ↑	データ不十分	ほぼ確実 ↑	ほぼ確実 ↑	(閉経前) 可能性あり ↑ (BMI 30以上) (閉経後) 確実 ↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり ↑	データ不十分			
運動	データ不十分	データ不十分			ほぼ確実 ↓	ほぼ確実 ↓	データ不十分	可能性あり ↓		データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
感染症		(非結核) 可能性あり ↑	(HBV, HCV) 確実 ↑	(H.ピロリ菌) 確実 ↑							(HPV16,18) 確実 ↑	(HPV33,52,58 クラミジア) データ不十分				
糖尿病と関連マーカー	可能性あり ↑	データ不十分	(糖尿病) ほぼ確実 ↑	データ不十分	可能性あり ↑		データ不十分	データ不十分	ほぼ確実 ↑	データ不十分	データ不十分	可能性あり ↑	データ不十分			
メタボ関連要因	データ不十分	データ不十分	データ不十分									データ不十分				
社会心理学的要因	データ不十分	データ不十分		データ不十分			データ不十分	データ不十分	データ不十分							
IARC Group 1		(職業性アスベスト) ほぼ確実 ↑	(砒素) データ不十分	(EBV) データ不十分			(ホルモン補充療法) データ不十分									
その他			(脂質) データ不十分		(高身長) データ不十分		(授乳) 可能性あり ↓				(授乳/脂質) データ不十分	(授乳/脂質) データ不十分	(授乳/脂質) データ不十分			

	全部位	肺	肝	胃	大腸		乳房	食道	膵	前立腺	子宮頸部	子宮体部 (内臓)	卵巣	頭頸部	膀胱	血液
					結腸	直腸										
食品	野菜	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり ↓	データ不十分	データ不十分	ほぼ確実 ↓	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	果物	データ不十分	可能性あり ↓	データ不十分	可能性あり ↓	データ不十分	データ不十分	ほぼ確実 ↓	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	大豆		データ不十分					可能性あり ↓	データ不十分							
	肉	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	(加工肉/赤肉) 可能性あり ↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	魚	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分		データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり ↓	データ不十分	データ不十分			
	穀類		データ不十分	データ不十分	可能性あり ↑	データ不十分		データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	食塩・塩漬食品				ほぼ確実 ↑											
	牛乳・乳製品	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分		データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
食/デザート				データ不十分	データ不十分		データ不十分				データ不十分	データ不十分				
飲料	緑茶	データ不十分		データ不十分	(男)データ不十分 (女)可能性あり ↓					データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	コーヒー			ほぼ確実 ↓		データ不十分					データ不十分	可能性あり ↓	データ不十分			
熱い飲食物							ほぼ確実 ↑									
栄養素 (※注)	食物繊維				可能性あり ↓											
	カルシウム				可能性あり ↓					データ不十分						
	ビタミンD				データ不十分											
	葉酸		データ不十分		データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	イソフラボン	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり ↓	データ不十分	データ不十分	可能性あり ↓	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	ビタミン	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	カロチノイド	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
脂質		データ不十分		データ不十分	(魚由来の不飽和脂肪酸) 可能性あり ↓		データ不十分			データ不十分						

※注) 食事からの摂取、血中レベルの研究に基づく。(サプリメント摂取についての研究は含まない)

図2 がんのリスク・予防要因評価一覧

(出典：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グループ「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」班HP)

研究班のメンバーによる総合的な判断によって「確実」「ほぼ確実」「可能性がある」「不十分」の4段階で評価している(表2, 図2)。関連が「確実」または「ほぼ確実」の場合は、複数の大規模コホート研究の統合解析

(プール解析) またはメタアナリシスを行い、定量評価も行っている。さらに、がんのリスク・予防要因の新たなエビデンスが蓄積されると、必要に応じて随時改定されている。

「日本人のためのがん予防法」は、この評価の中で、現時点で、日本人のエビデンスから、関連が「確実」または「ほぼ確実」と評価されている「喫煙・受動喫煙」、「飲酒」、「食塩・塩蔵食品」、「野菜・果物」、「熱い飲食物」、「身体活動」、「体形」、「感染」の要因について推奨されており、ここでは、そのうち、栄養・食生活に深く関連する6項目について、統合解析やメタアナリシスから明らかになっている各要因についてのエビデンスを解説する。

1. 飲酒：「飲むなら、節度のある飲酒をする」

飲酒は、全部位のがんおよび、肝臓がん、大腸がん、食道がんのリスクを上げることが確実であると評価されている。そのほかのがんについてはデータが不十分とされている。

飲酒と全部位のがんと関連では、日本人を対象に行われたコホート研究が6研究あり、うち、3研究が男性のみ、残り3研究が男女別にリスクを検討していた[3]。男性については、全ての研究で飲酒者のがんリスクが高く、量反応関係が認められ、飲酒量や頻度が多くなるほど、リスクが高くなる傾向が見られるものもあった。女性については、飲酒量が多い者の人数がすくないために、はっきりとした関連は見られなかった。また、国内のコホート研究のデータをあわせたプール解析によって、飲酒と死亡リスクの関連を調べた研究でも、男性の全死亡、全がん・循環器死亡のいずれも、23g未満の飲酒でリスク上昇が見られないJ字型、女性の全死亡、心疾患死亡で、46g未満では、リスクの低下が見られるU字型の関連が見られた[4]。

個別のがん部位については、コホート研究のデータを統合したデータによると、1日に23g以上摂取するグループから大腸がんのリスクが統計学的有意に上昇し（男性1.4倍、女性1.6倍）、男性でさらに摂取量が多くなるにつれて、量反応関係が認められた[5]。また、肝臓がんでも、過度の飲酒によってリスクが上昇することが明らかになった[6]。

2. 食塩・塩蔵食品：「摂取は最小限に」

食塩・高塩分食品の摂取は、胃がんのリスクをほぼ確実にあげると評価されている。食塩または塩蔵食品と胃がんとの関連では、日本人を対象に行われたコホート研究が11研究、症例対照研究が9研究あり、それぞれ6研究から、食塩または漬物・塩蔵魚など塩蔵食品と胃がんの弱い～強い関連でリスクを上げることが報告されていた。

さらに最近の、日本人または日系アメリカ人の前向きコホート研究を含む10研究のメタアナリシスにおいて、塩分摂取量が最も低い群と比較した相対リスクは高摂取群で1.68、中程度の摂取群でも1.41と統計学的に有意なリスク上昇を認めた[7]。

一方で、ナトリウム総摂取量より、むしろ塩蔵の魚や

魚卵、漬物など、高塩分食品の摂取が胃がんのリスクを高めるという報告もある。日本人を対象とした同じコホート研究内の研究対象者で、総ナトリウムおよび高塩分食品と胃がんの関連を調べた研究では、ナトリウムとは明らかな関連は見られなかったのに対して、高塩分食品が、がん全体、および胃がんに関連していたという研究報告がある[8]。漬物の摂取量が比較的高い日本人と韓国人を対象としたコホート研究と症例対照研究のメタアナリシスでは、漬物の摂取量が高い群での相対リスクが1.28倍で統計学的に有意な高リスクが示された[9]。これらの結果は、高塩分の食品が胃粘膜の傷害をもたらし、繰り返しの炎症を起こすことによって、DNA複製の機会が増え、発がんにつながるというメカニズムなどが想定されている。

3. 野菜・果物：「不足にならない」

野菜・果物は、食道がんのリスクをほぼ確実に下げると評価されている。また、胃がんのリスクを下げる可能性があるとも評価されている。さらに果物は肺がんのリスクを下げる可能性があるとも評価されている。食道がんと野菜摂取量については、コホートと症例対照研究あわせて8報のうち6報において、弱い～強い関連性で予防的に働いていることが報告されていた。果物との関連においては、7報すべてにおいて、弱い～強い関連性で予防的に働いていることが報告されていた。胃がんと野菜摂取量については、コホートと症例対照研究あわせて18報のうち13報において、弱い～中程度の関連性で予防的に働いていることが報告されていた。ただし漬物との関連については、リスクを上げる方向の報告も見られた。果物との関連においては、18報中9報において、弱い～強い関連性で予防的に働いていることが報告されていた。肺がんと果物摂取量については、コホートと症例対照研究あわせて8報のうち6報において弱い～強い関連性で予防的に働いていることが報告されていた。

いずれも摂取量が少ない集団においてリスクが高くなるということが明らかになっているが、多くとればとるほどリスクがさがるといふ知見については限られている。また、これらのがんは喫煙との関連が強く、また食道がんは飲酒との関連が強いため、明確な結論には至っていない。そのほかのがんについてはデータが不十分とされている。最近、報告された日本のコホート研究の約20万人のデータをあわせたプール解析でも、野菜・果物摂取量いづれもがん全体の罹患との関連は見られなかった[10]。野菜や果物によるがんの予防効果は小さく、統計学的に検出力の高い解析においても関連が見られないという結果であった。

4. 熱い飲食物：熱い状態でとらない

飲食物を熱い状態でとることにより、食道がんのリスクがほぼ確実に上がると評価されている。コホート研究2報ともにおいて弱い～中程度の関連性でリスクを上

昇させる方向に働いていることが報告されていた。熱い飲食物は食道の粘膜を損傷させ、食道がんや食道炎のリスクを上げるとされている。

5. 身体活動：「日常生活を積極的に」

身体活動は、大腸（特に結腸）がんのリスクをほぼ確実に下げると評価されている[11]。さらに乳がんのリスクを下げる可能性があるとも評価されている。その他、全がん、肺がん、直腸がん、前立腺がん、子宮がん（頸がん、体がん）、卵巣がんについてはデータが不十分とされている。

大腸がんでは、大規模コホート研究2報において弱い～中程度の関連性で、運動は予防的な方向に働いていることが報告されていた。さらに結腸がんについては、強い負の関連性が見られた。また、症例対照研究においても、6報中4報で結腸、直腸がんへの予防的な関連性が見られた[11]。

6. 体形：適正な範囲内に

肥満は閉経後の乳がんのリスクをほぼ確実に上げると評価されている。さらに大腸がん、肝がんのリスクを上げることがほぼ確実であると評価されている。また、子宮体がんのリスクをあげる可能性があるとも評価されている。また、がん全体については、男性ではBMI 18.5未満のやせで、女性ではBMI30以上の肥満で可能性ありと評価された。加えて、閉経前の乳がんはBMIが30以上の肥満で可能性ありと評価されている。

BMIと乳がんの関連について、大規模コホート研究2報において弱い関連性でリスクが高まることが報告されており、さらに閉経前後を分けて解析した研究において、閉経後の女性の結果、特に強い関連性が見られた。症例対照研究においては、特に閉経後乳がんと弱い

～強い関連性が見られた。一方で、閉経前の女性では、関連が見られない、あるいは負の関連がみられる報告もあった。さらに国内のコホート研究を統合し、18万人以上のデータをあわせたプール解析の結果[12]、閉経後乳がんではBMIが低いほどリスクが低く、高くなるほどリスクが高くなり、BMIが23～25の群と比べると、30以上の群で1.34倍という結果が得られ、これまでの研究をまとめた結果と一致した。一方で、閉経前の乳がんもまた、BMIが30以上で統計学的に有意にリスク上昇がみられ、先行研究における予防的な関連はみられなかった。

BMIと大腸がんの関連について、大規模なコホート研究4報全てにおいて、男性又は女性において中程度～強い関連性で結腸がんのリスクが高まることが報告されていた。結腸と直腸がんを分けて解析した研究では、特に直腸がんの関連について、関連性を示すものが多かった。さらに国内のコホート研究を統合し、30万人以上のデータをあわせたプール解析の結果[13]、BMIが1増加するごとに大腸がんのリスクは男性で1.03倍、女性で1.02倍あがることが明らかになった。男性ではBMI23以上25未満の群に比べ、27以上30未満と30以上の肥満が統計学的有意なリスク上昇が観察された。BMIと肝がんの関連について、コホート研究と症例対照研究をあわせた12報のうち、9報で弱い～強い関連性リスクが高まることが報告されていた[14]。では、

一方、国内の7コホート研究のプール解析の結果（図3）、BMIと男性のがん死亡のリスクの間には逆J字型の関連が見られた[15]。すなわち、BMIが19～21未満の群、19未満の群のがん死亡リスクがそれぞれ1.23、1.44と統計学的有意に高く、統計学的に有意でない、BMIが30以上の群の死亡リスクより高いという結果であった。一方、女性ではBMIが30以上の群において、死亡リスクが1.25倍と統計学的有意に高く、やせでのリス

がん死亡、心疾患死亡、脳血管疾患死亡、その他

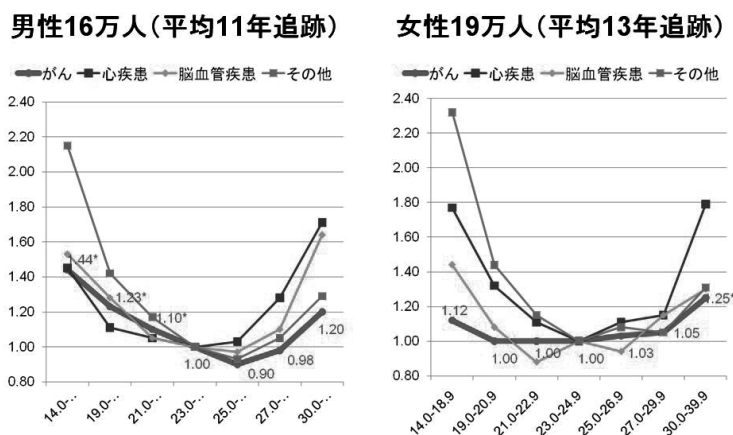


図3 BMIによる死因別死亡リスク

(出典：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グループ「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」班HP)

ク上昇は統計学的に有意でなかった。また男女とも、全死亡のリスクが低いBMIの範囲が、21から26.9であることが明らかになった。

III. 栄養・食生活要因の日本人のがんへの寄与

様々ながんの原因について、日本人におけるがんの人口寄与割合（PAF: population attributable fraction）を推計した研究報告では、2005年に日本で発生したがんのうち、喫煙、感染に次いで、前述の栄養・食生活の要因が、日本人のがん死亡・罹患の原因として寄与していることが示された（図4）[16]。PAFとは、特定のリスク要因への曝露がもし仮に無かった（またはそれに準じる状態であった）とすると、疾病の発生（または疾病による死亡）が何パーセント減少することになったかを表わす数値で、日本におけるがん発生とがん死亡のデータ、各リスク要

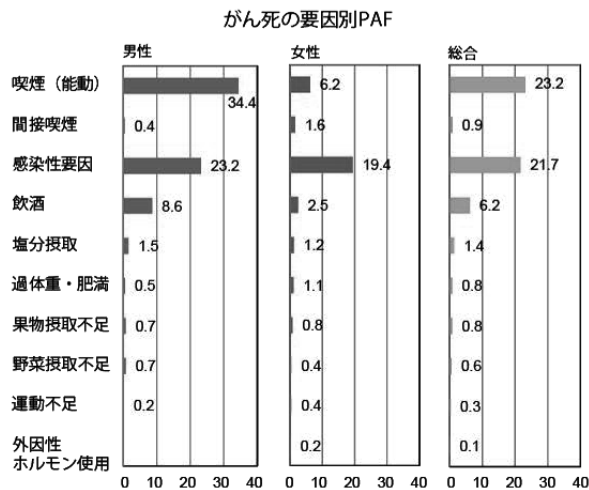
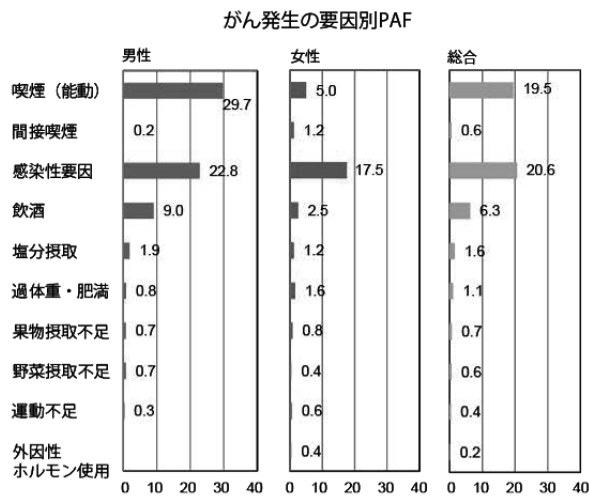


図4 がん発生およびがん死の要因別人口寄与割合 (%)

（出典：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グループ「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」班HP）

因への曝露保有率のデータ、および因果関係のあるがんの相対リスクの推定値を用いて推計され、日本人において予防可能なリスク要因のうち、どの課題が重要であるか、がん予防対策の優先順位を決定する際に重要な指標である。

栄養・食生活に関する要因のうち、最もPAFが高いのが、飲酒であった。過度の飲酒者を減らすことで日本人の男性では9%、女性では2.5%のがん罹患が予防でき、がん死亡についてもほぼ同様であることが明らかになった。最新の国民健康栄養調査結果によると、過度の飲酒者は女性で有意に増加傾向にあり、平成28年は9.1%である（図5）。今後さらに増加すれば、女性においても飲酒のがんへの寄与が高くなる可能性がある。

また、食塩摂取量を減らすことで日本人の男性では約1.9%、女性では1.2%のがん罹患が予防できることが明らかになっている[16]。日本人の食塩摂取量の平均値は年々減少傾向にあるものの、平成28年国民健康栄養調査結果では、男性10.8g、女性9.2gと国際的水準に比べる

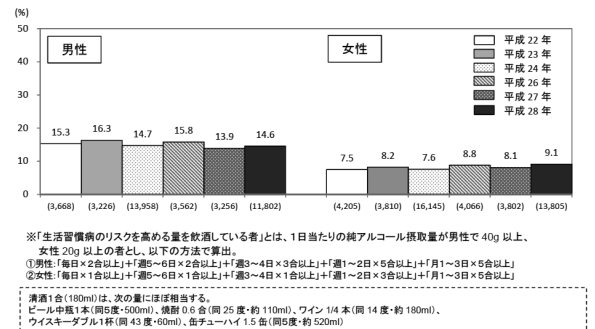


図5 生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合の年次推移（20歳以上，男女別）

（出典：厚生労働省、平成28年国民健康・栄養調査結果の概要）

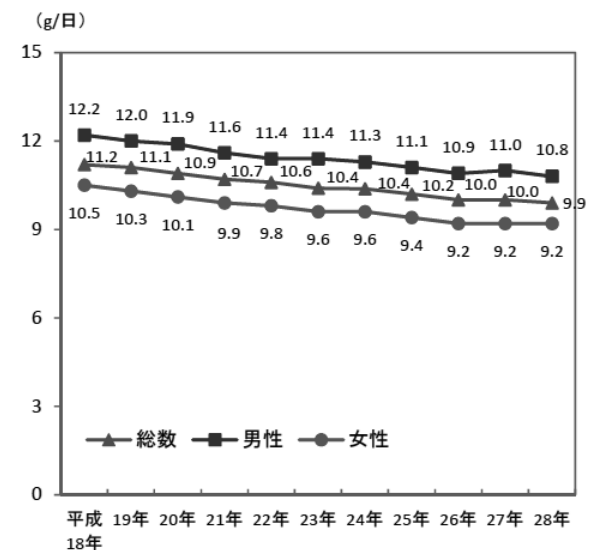


図6 日本人の食塩摂取量の平均値 年次推移（20歳以上）

（出典：厚生労働省、平成28年国民健康・栄養調査結果）

成人期 (2) 食・栄養とがん予防：日本のエビデンスの現状と解決に向けた方向性

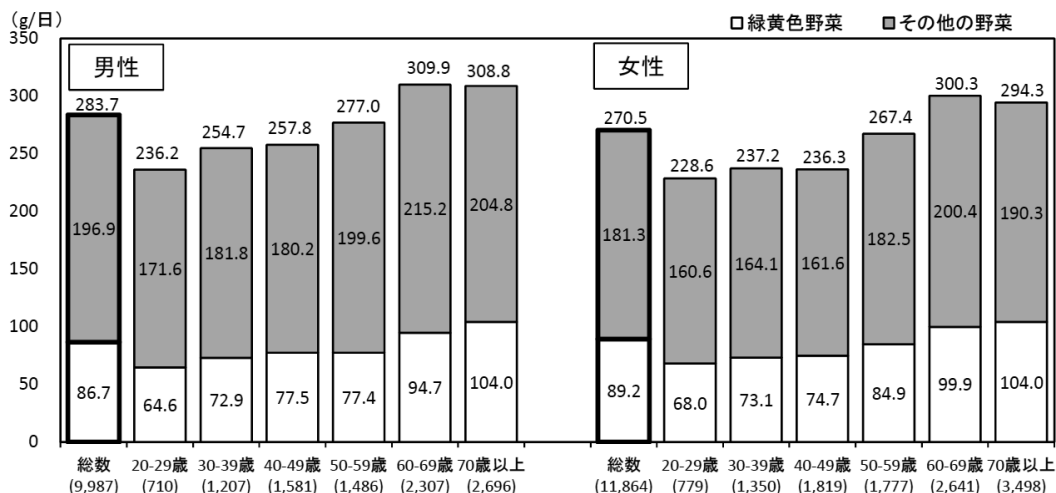


図7 日本人の野菜摂取量の平均値 (20歳以上, 性・年齢階級別, 全国補正值)

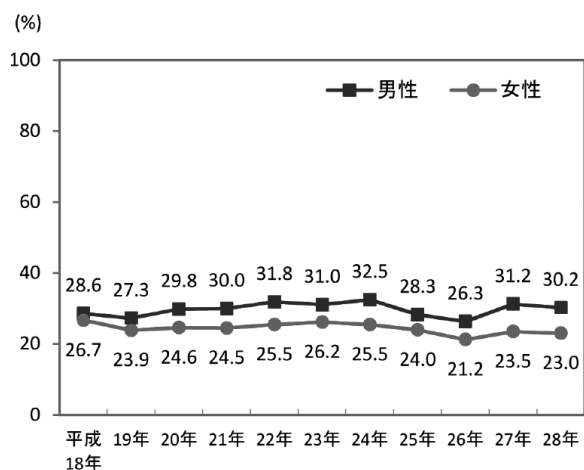
(出典：厚生労働省 平成28年国民健康・栄養調査結果)

と非常に高い (図6)。減少しているとは言え未だ死因の上位を占める胃がんの予防対策において、減塩の重要性が高いことが示されている。

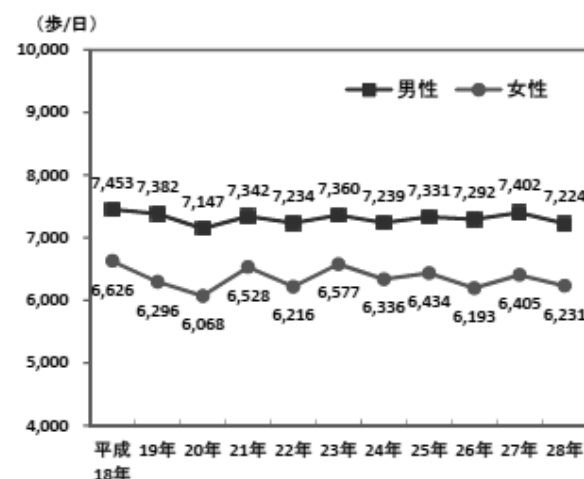
一方、野菜果物の摂取量を増やすことで予防できる日本人のがん死亡および罹患の割合は、男性では野菜も果物も各0.7%、女性では野菜0.4%、果物0.8%と、現状では食塩・塩蔵食品の寄与割合と比べて大きくはない[16]。ただし、現在の日本人の若い世代の食生活は、野菜・果物の摂取が低い傾向があり (図7)、将来、この世代の生活習慣が変化せずに低いままで、年齢を重ねて中高年になった場合には、寄与割合が高くなる可能性もある。もちろん、生活習慣病予防を総合的に考慮する場合には、循環器疾患や糖尿病予防の目的のために、野菜・果物の摂取量は重要な要因である。

過体重・肥満もまた、相対的な割合は高くなく、がん罹患・がん死亡に寄与する割合は男性でそれぞれ0.8%、0.5%、女性でそれぞれ1.6%、1.1%であった[16]。がんのリスクはBMIが30を超えないと明らかなリスクの増加が認められていないが、日本人でその範囲に該当する割合は男性4.3%、女性3.5%にすぎないため、肥満対策によるがん予防効果は小さいことが示され、むしろ、BMIが21未満の者の割合が20%を上回っていたため、痩せによるがん予防効果の方が大きい可能性が示された[17]。肥満対策は、糖尿病や高血圧予防に有効である一方、痩せ対策もがん予防に有効であるだけでなく、感染症や脳出血の予防効果があることから、肥満と痩せの両方の割合を減少させることが重要な課題である。

日本人において身体活動に起因するがん全体の罹患、死亡の割合は、男性では各0.3、0.2%、女性では各0.6、0.4%である[16]。一方、平成28年国民健康栄養調査において、運動習慣のあるものの割合の推移は、この10年間、男性は横ばい、女性は減少傾向、また、歩数状況の推移は、この10年間、男女とも横ばいである (図8)。今後



A：運動習慣



B：歩数

図8 年齢調整した運動習慣のあるものの割合 (20歳以上) (平成18~28年)

さらに減少すれば、身体活動不足のがんへの寄与が高くなる可能性がある。身体活動もまた、生活習慣病予防を総合的に考慮する場合には、循環器疾患や糖尿病予防の目的のために重要な要因であり、活動量が十分でない人に対して、活動量を増やす対策を行うことは重要な課題である。

この研究において算出された人口寄与割合は、主として日本人を対象としたプール分析や大規模コホート研究をもとにした相対リスクを用いている。食生活や身体活動は、質問票を用いた曝露評価の難しさから、相対リスクが実際より過小評価されている可能性があり（関連の希薄化）、それによって寄与割合も実際より小さく推計されている可能性に留意しなければならない。

IV. がんのエビデンス～国際的動向

世界がん研究基金（WCRF）と米国がん研究協会（AICR）は、2007年に第二版改訂評価報告書「食物・栄養・身体活動とがん予防」を発表したが、その後も、世界中のエビデンスを系統的に収集してメタアナリシスを継続して行っている[18]。その中で、日本人を対象とした研究では関連が弱く「可能性あり」、または「データ不十分」や、評価がされていない項目について紹介する。

1. 全粒の穀類・食物繊維

WCRF/AICRによる継続的評価では、結腸直腸がんとの関連において、全粒の穀物及び食物繊維がリスクをさげる確実な（Convincing）要因とされている。コホート研究のメタアナリシスの結果、全粒の穀類が90 g増加する毎に、相対リスク（信頼区間）が0.83（0.79-0.89）となり、統計学的に有意であった[19]。この関連は特に結腸がんで見られ、直腸がんとの関連は統計学的に有意でなかった。また食物繊維に関しての16コホート研究のメタアナリシスでは、食物繊維が10 g増加する毎に、相対リスク（信頼区間）が0.90（0.86-0.94）となり[20]、この関連についても特に結腸がんで見られ、直腸がんとの関連は統計学的に有意でなかった。

精白されていない全粒の穀類については、食物繊維をはじめとするビタミンやミネラル等を多く含むことから、特に欧米では様々な疾患との関連が多く研究されている。アメリカ人のための食事指針2015-2020（Dietary Guideline for Americans 2015-2020, <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>）においても、穀類の半分を全粒の穀類から摂取するように推奨されている。

日本人を対象とした評価では、いくつかのコホート研究や症例対象研究が結腸がんとの弱い～中程度の関連を示しており、リスクをさげる「可能性あり」と評価されている。全粒の穀物については、日本人を対象とした該当研究が現時点で存在しないため、評価対象となっていない。

2. 乳製品・カルシウム

WCRF/AICRによる継続的評価では、結腸直腸がんとの関連において、乳製品及びカルシウム（サプリメント）がリスクをさげるほぼ確実（probable）とされている。コホート研究のメタアナリシスの結果、1日に乳製品の摂取量が400 g増加する毎に、相対リスク（信頼区間）が0.83（0.78-0.88）となり、統計学的に有意であった[21]。関連は牛乳に限った場合も有意であったが、チーズでは有意な関連が見られなかった。

また、食事由来のカルシウム摂取量との関連についての13コホートのメタアナリシスでは、1日の摂取量が200mg増加する毎に、相対リスク（信頼区間）が0.94（0.93-0.96）と、統計学的に有意な量反応関係のあるリスク低下が認められた。一方、カルシウムサプリメントでは、8コホート研究のうち、6研究が統計学的有意なリスク減少を報告しており、摂取量が200～1000mgまでの間では結果に一致性が見られたが、一方で、無作為化比較試験では有意なリスク減少が認められなかった。

日本人を対象とした評価では、コホート研究1報[22]、症例対照研究2報[23, 24]の報告があり、リスク低下の関連性が見られるものもあるが、結果が男女で異なるなど一貫しておらず、リスクを下げる「可能性あり」と評価されている。サプリメント由来のカルシウムについては、日本人を対象とした該当研究が現時点で存在しないため、評価対象となっていない。

3. 赤肉、加工肉

WCRF/AICRによる継続的評価では、結腸直腸がんとの関連において、赤肉（牛、豚、羊などの肉）がリスクを上げるほぼ確実な（probable）、加工肉（ハムやソーセージなど）はリスクを上げる確実な（Convincing）要因とされている。赤肉と結腸直腸がんの関連についての8コホート研究のメタアナリシスでは、1日の摂取量が100g増加する毎に、相対リスク（信頼区間）が1.12（1.00-1.25）と、弱い量反応関係のあるリスク上昇が認められ、特に結腸がんとの関連が顕著であった[25]。一方、加工肉と結腸直腸がんの関連についての13コホート研究のうち、10研究でリスク上昇の結果となっており、メタアナリシスでは1日の摂取量が50g増加する毎に、相対リスク（信頼区間）が1.16（1.08-1.26）と量反応関係のあるリスク上昇が認められた。このことから、評価の中では、赤肉の摂取量は週に500g未満に、加工肉はできるだけ少ない摂取に抑えることを推奨している。

日本人では、6コホート研究と13症例対照研究を対象に評価が行われ、コホート研究では、肉全体の摂取と結腸がんや直腸がんの間に関連を見出していないものがほとんどであったが、赤肉や加工肉について、いくつかの研究で弱から中程度の関連がみられた。症例対照研究でも、肉全体の摂取と結腸がんや直腸がんの間に関連を見出していないものが大半を占めたが、いくつかの研究において、赤肉や加工肉については、弱いから強い関連

がみられた。メタアナリシスによる赤肉摂取と大腸がんの関連は、1.16 (1.001-1.34)，となり、有意なリスクの上昇が見られた。また、加工肉摂取による大腸がんのリスクは1.17 (1.02-1.35) となり、やはり有意なリスクの上昇が見られた。いずれの関連も結腸がんのリスク上昇が顕著であった[26]。その結果、肉全体についてはデータ不十分であるものの、赤肉および加工肉がリスクを上げる「可能性あり」と評価されている。

4. コーヒー

WCRF/AICRによる継続的評価では、コーヒーは肝臓がん[27]と子宮内膜がん[28]との関連において、リスクを下げるほぼ確実な (probable) 要因とされている。肝臓がんおよび子宮内膜がんとコーヒーの関連についてのコホート研究メタアナリシスでは、1日に飲む量が1杯増加する毎に、相対リスク (信頼区間) がそれぞれ0.86 (0.81-0.90)，0.93 (0.91-0.96) と、量反応関係のあるリスク低下が認められた。

日本人を対象とした肝臓とコーヒー摂取の評価では、コホート研究3報はいずれも弱い～強いリスク低下の関連性が見られ[29-31]、症例対照研究2報でも概ね同様の結果が得られた。コーヒーは肝がんのリスクを低下させる「ほぼ確実」な要因と評価されている。

5. 体格、体脂肪 (ライフコースにおける変化も含む)

WCRF/AICRによる継続的評価では、BMIを指標とした体格指数に加えて腹囲なども含む体脂肪の指標や、若年時の体重、成人になってからの体重増加、高身長なども評価を行っている。

体脂肪については、日本の評価でもリスクを上昇させる要因として確実から可能性ありと評価されている肝がん、閉経後乳がん、子宮内膜がんに加えて、食道腺がん、膵臓がん、腎臓がんが「確実」、胃がん、胆嚢がん、卵巣がん、前立腺がんは「ほぼ確実」にリスクを上げる要因とされており、世界的には肥満に起因するがんのリスクが、日本と比べて大きいことを示している。また、閉経前の乳がんでは、日本人の評価ではBMI30以上でリスクを上昇させると評価されている一方で、国際的評価では、リスクを下げるものがほぼ確実であると評価されている。さらに若年期の体脂肪についても乳がん (閉経前および後の両方) において高BMIが「ほぼ確実に」リスクを下げる要因とされている。

一方で、成人になってからの体重増加は閉経後の乳がんのリスクを上昇させる「確実な」要因と評価されている。15コホート研究のメタアナリシスでは、体重が5kg増加する毎に、相対リスク (信頼区間) が1.06 (1.05-1.08) と、量反応関係のあるリスク上昇が認められた。この関連はアジア人対象の2研究に絞ると強く、1.26 (1.14-1.39) であった。

また、高身長は大腸がん、乳がん (閉経前および後)、卵巣がんのリスクを上昇させる「確実な」要因と評価さ

れており、メタアナリシスでは統計学的有意なリスク上昇が認められた。さらに膵臓、前立腺、腎臓がんなどのリスク上昇させる「ほぼ確実な」要因と評価されている。高身長は、受胎前から成長が完了するまでの期間における遺伝的、環境的、内分泌、栄養的な要因の結果としての指標であって、それ自体ががんの発生と関連しているのではないとされている。

これらの要因に関して、日本人を対象とした研究はまだ少ないため、リスクの評価は行われていないが、高身長と大腸がんについては系統的レビューが行われており、3コホート研究のうち、2報で弱い～強いリスク上昇が結腸がんのみで見られている。

6. βカロテンサプリメント

第二版改訂の評価報告書において、肺がんのリスクを上げる「確実な」要因と評価されたβカロテンサプリメントは、継続的評価にも引き継がれている。これはコホート研究および大規模な無作為化比較試験において、男性喫煙者の肺がんリスクが高いという結果が数多く (7研究中4研究) 報告されたことを背景とした評価である。それまでは野菜に多く含まれるβカロテンが、がんを予防する機序として考えられていたが、多くの介入研究において、逆にリスクが上がるというエビデンスが示された結果である。WCRF/AICRはこの結果から、がんの予防のためには可能な限りサプリメントに頼らず食事のみで栄養素を摂取することを推奨している。

国内のエビデンス評価では、日本人のサプリメント摂取に関する報告が少ないため、データ不十分で評価がされていない。食事とがんに関する日本の多くのコホート研究が開始した1990年代のβカロテンのサプリメントの摂取者は欧米ほど多くなく、観察研究から得られるデータは限られている。βカロテンの介入研究は、肺がんのリスクが欧米で報告され始めて以降は行われていない。

7. グリセミック負荷

ARC/AICRによる継続的評価では、グリセミック負荷は、子宮内膜がんのリスクを上げることがほぼ確実な要因とされている。コホート研究6報のメタアナリシスでは、グリセミック負荷が50上がることに、15%リスクが上がるという、統計学的有意な結果が出ている。日本人を対象とした研究での評価は行われていない。

V. 考察・まとめ～ライフコースを見据えた予防対策

以上のように、現在、様々ながんのリスク要因に関する知見がまとめられ、継続的に公表する研究が国内外でおこなわれている。これらはトランスレーショナル・リサーチ (研究から得られたエビデンスを実践に生かすための橋渡し研究) と呼ばれ、疾病予防のための課題解決に向けて、優先順位をつけるうえで重要である。国内研

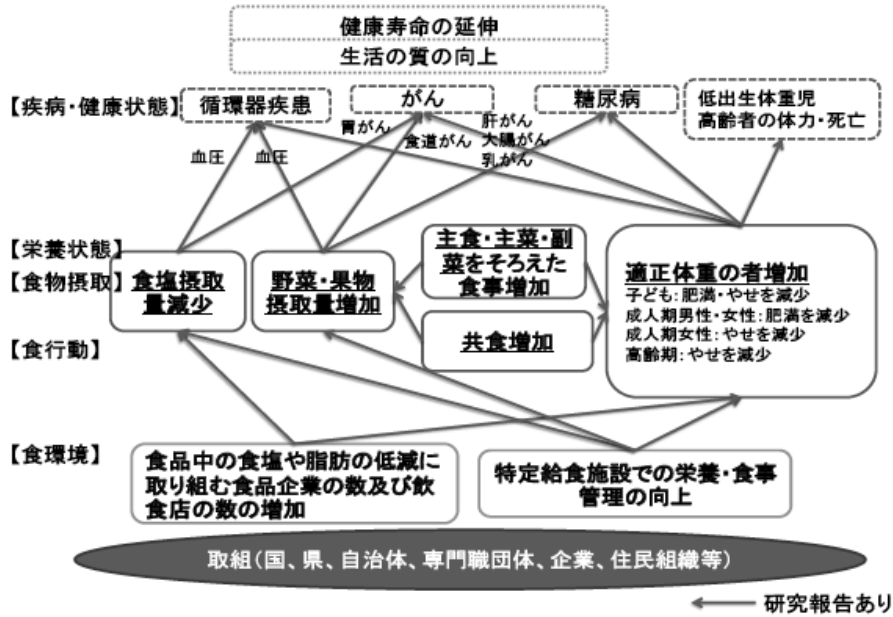


図9 生活習慣病等と栄養・食生活の目標の関連
(出典：厚生労働省, 2012)

究においても、栄養・食生活とがん予防に関するエビデンスが数多く蓄積され、何を優先して対策を行うべきかが、明らかになってきている。健康日本21(第二次)では、生活習慣病等と栄養・食生活の目標の関連が図9のように整理され、がんとの関連では、食塩摂取と胃がん、野菜・果物摂取と食道がん、体格と肝がん、大腸がん、乳がんとの関連が、目標設定のための科学的根拠となっており、この3つの要因が対策されるべき要因として位置づけられている。

ライフコースを見据えたがん予防においては、第一点目に、これらの栄養・食生活要因を具体的にどのように改善していくのが効果的であるか、研究を進め、実践につなげて生活習慣の改善を図ることが重要であると考えられる。前述の通り、現時点の日本人の栄養・食生活に関わる習慣の中で、がん発生やがん死亡の寄与が飲酒に次いで最も高い塩分摂取は、がんだけでなく循環器疾患も併せた全死亡においても喫煙、高血圧、運動不足、高血糖に次いで寄与が高い[32]。食事から摂取する塩分の評価は、野菜果物の摂取量評価に比べて難しく、減塩の取り組みとその評価は容易なことではないが、減塩教育は最も最優先で取り組むべき栄養・食生活の大きな課題であると言える。世界中の減塩方法の効果を検証した研究のメタアナリシスでは、法的規制による食品の成分変更、食品表示とメディアを通じた広報の組み合わせが、大規模な集団において減塩効果の最も高い方法であると報告しているが、一方で、これらの方法は莫大な費用がかかる上、実現可能性のエビデンスも不足していることも限界として述べている[33]。従来から行われている地域や職場、学校における減塩教育、個人対象の長期的な食事指導は、それぞれは小さいものの、減塩の効果

があるという結果が示されている。日本人の主婦を対象に行われた無作為化比較試験による研究では、減塩料理教室を実施した介入群において、本人及び家族の食塩摂取量が減少したと報告されている[34]。また、中国における無作為化比較試験による研究では、学校の授業で子供に対して減塩指導が、子供のみならず親の減塩効果につながる費用対効果の高い方法であると報告している[35,36]。ライフコースを見据えたがん予防対策は、このような世代間の教育・伝承などによる個人の生活習慣改善を対象としており、評価には時間がかかるものの、その効果は明らかになりつつある。

第二点目に、今後、現在の若い世代が、がんを発症する世代になるときに、食生活を含む生活習慣がどのように変化するかを踏まえ、国際的には課題とされている要因についてモニタリングを行い、動向を注視することも重要と考える。例えば、国際的には大腸がんのリスクを上げる要因とされている赤肉・加工肉の摂取量について、日本人では、摂取量が相対的に少ないため、関連が見られなかったとされている。現存するコホート研究のエビデンスは、中高年を対象として対象者の1980~90年代の摂取量の範囲でのリスク評価であるが、当時の肉全体の摂取量と比較して、国民健康・栄養調査から明らかになっている摂取量の年次推移では、現在の日本人の肉の総摂取量は、平均値にして20g程度増加しており、特に若年層(10~20代)の摂取量は他の年齢層と比べて高い。今後、日本人の赤肉・加工肉摂取量が増加すれば、リスクの大きさが欧米と同様、大きくなる可能性もあることから、今後の摂取量の動向を注視することは重要である。また、若年女性の“やせ”はここ数年、栄養・食生活の課題として取り上げられているが、将来の生活

習慣病予防との関連については、日本人におけるエビデンスが十分でないこともあり、あまり強調されていない。一生の中での体格や摂取量の変動がどのような影響を与えるのか、日本人のエビデンスの蓄積を進め、がんの要因についてのリスクコミュニケーションを推進することが重要である。

本稿では、ライフコースを見据えた栄養の課題として、がんのリスク要因について現在する国内外の知見のまとめを紹介した。がんは、がんを促進する生活習慣が長い年月蓄積して発生する疾患であるため、ライフコースを見据えた対策は特に重要である。生活習慣が確立されるライフコースの早い時期に、減塩、野菜果物の十分な摂取、適正体重の維持など、望ましい栄養・食生活習慣を国民に広く伝えていくと同時に、将来、リスク要因となりうる、ハザードに関して国際的な研究結果に注意を払い、先手の対策を考えることも、将来的には必要になるかもしれない。がん対策基本計画では、「子どもに対しては、健康と命の大切さについて学び、自らの健康を適切に管理し、がんに対する正しい知識とがん患者に対する正しい認識をもつよう教育することを目指し、5年以内に、学校での教育の在り方を含め、健康教育全体の中で「がん」教育をどのようにするべきか検討し、検討結果に基づく教育活動の実施を目標とする」と明記されており、がん教育の具体的内容にはがん予防のため「バランスのとれた食事をする」と言及されている。今後、さらに具体的な、「何を」、「どのくらい」、「どうやって」食べる（または避ける）ことが、がん教育の中に盛り込めるよう、さらなる丁寧なエビデンスづくりと実践への活用が重要であると考えられる。

参考文献

- [1] がんの統計編集委員会. がんの統計<2016年版>. 東京：公益財団法人癌研究振興財団；2017.
- [2] 国立がん研究センターがん情報サービス. 日本人のためのがん予防法—現状において推奨できる科学的根拠に基づくがん予防法—. http://ganjoho.jp/public/pre_scr/cause_prevention/evidence_based.html (accessed 2017-10-22)
- [3] Inoue M, Wakai K, Nagata C, et al. Alcohol drinking and total cancer risk: An evaluation based on a systematic review of Epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:692-700.
- [4] Inoue M, Nagata C, Tsuji I, et al. Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japan: a pooled analysis of six large-scale cohort studies. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66:448-456.
- [5] Mizoue T, Inoue M, Wakai K, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1397-1406.
- [6] Shimazu T, Sasazuki S, Wakai K, et al. Alcohol drinking and primary liver cancer: a pooled analysis of four Japanese cohort studies. *Int J Cancer.* 2012;130:2645-2653.
- [7] D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, et al. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr.* 2012;31:489-498.
- [8] Takachi R, Inoue M, Shimazu T, et al. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:456-464.
- [9] Kim HJ, Lim SY, Lee JS, et al. Fresh and pickled vegetable consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Science.* 2010;101:508-516.
- [10] Takachi R, Inoue M, Sugawara Y, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of overall cancer in Japanese: A pooled analysis of population-based cohort studies *J Epidemiol.* 2017;27:152-162.
- [11] Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, et al. Physical activity and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:2-13.
- [12] Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, et al. Body mass index and breast cancer risk in Japan: a pooled analysis of eight population-based cohort studies. *Ann Oncol.* 2014;25:519-524.
- [13] Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, et al. Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. *Ann Oncol.* 2012;23:479-490.
- [14] Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, et al. Obesity and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:212-221.
- [15] Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, et al. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. *J Epidemiol.* 2011;21:417-430.
- [16] Inoue M, Sawada N, Matsuda T, et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005: systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol.* 2012;23:1362-1369.
- [17] Inoue M, Sobue T, Tsugane S. Impact of body mass index on the risk of total cancer incidence and

- mortality among middle-aged Japanese: data from a large-scale population-based cohort study--the JPHC study. *Cancer Causes Control*. 2004;15:671-680.
- [18] World Cancer Research Fund International. <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup>. (accessed 2017-10-22)
- [19] Vieira AR, Abar L, Chan DSM, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol*. 2017;28:1788-1802.
- [20] Aune D, Chan DS, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011;343:d6617.
- [21] Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2012;23:37-45.
- [22] Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1576-1583.
- [23] Mizoue T, Kimura Y, Toyomura K, et al. Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2800-2807.
- [24] Wakai K, Hirose K, Matsuo K, et al. Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study. *J Epidemiol*. 2006;16:125-135.
- [25] World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. 2017.
- [26] Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, et al. Meat consumption and colorectal cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:641-650.
- [27] World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and liver cancer. 2015.
- [28] World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and endometrial cancer. 2013.
- [29] Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:293-300.
- [30] Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, et al. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer*. 2005;93:607-610.
- [31] Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer*. 2005;116:150-154.
- [32] Ikeda N, Inoue M, Iso H, et al. Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: a comparative risk assessment. *PLoS Medicine*. 2012;9:e1001160.
- [33] Hyseni L, Elliot-Green A, Lloyd-Williams F, et al. Systematic review of dietary salt reduction policies: Evidence for an effectiveness hierarchy? *PLoS One*. 2017;12:e0177535.
- [34] Takada T, Imamoto M, Fukuma S, et al. Effect of cooking classes for housewives on salt reduction in family members: a cluster randomized controlled trial. *Public Health*. 2016;140:144-150.
- [35] He FJ, Wu Y, Feng XX, et al. School based education programme to reduce salt intake in children and their families (School-EduSalt): cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:h770.
- [36] Li X, Jan S, Yan LL, et al. Cost and cost-effectiveness of a school-based education program to reduce salt intake in children and their families in China. *PLoS One*. 2017;12:e0183033.