

総 説

## 国立がん研究センターにおける多目的コホート研究と 次世代多目的コホート研究での経験を通じて

井平 光

札幌医科大学保健医療学部理学療法学科

国立がん研究センターでは、様々な生活習慣・生活環境と、がんなどの生活習慣が関係する疾病との関係を明らかにし、日本人の生活習慣病予防と健康寿命の延伸に役立てるための疫学研究を実施している。これまで、主に2つのコホート研究から、がん予防をはじめとする生活習慣病予防に関するエビデンスが報告されてきた。特に、身体活動に着目すると、多目的コホート研究から、活動的な生活を送ることが、がん、循環器疾患、認知症、および死亡に対して、良い影響を与える可能性が示唆されてきた。また、次世代多目的コホート研究では、様々な生活習慣や社会的要因と、様々な疾患との関りを明らかにすることで、健康寿命延伸を目指す取り組みが現在進行形で行われている。国民の健康のため、保健医療に関わる領域の疫学研究が推進されるとともに、人材育成が必要である。

### Research activities at the National Cancer Center: the JPHC and JPHC-NEXT

Hikaru IHIRA

Department of Physical Therapy, School of Health Sciences, Sapporo Medical University, Hokkaido, Japan

National Cancer Center of Japan was leading epidemiology in Japan establishing and running population-based cohorts such as Japan Public Health Center-based prospective study (JPHC) and JPHC study for the next generation (JPHC-NEXT). These studies are being conducted to determine what lifestyle habits are relevant to the incidence of diseases, by collecting information about lifestyle habits from approximately 140,000 or 115,000 people living in various parts of Japan, and performing a long-term follow-up regarding the development of their diseases. In particular, focusing on physical activity, it was suggested that living an active lifestyle may have a positive impact on cancer, cardiovascular disease, dementia, and mortality from JPHC. In addition, JPHC-NEXT is being conducted to obtain evidence to support the maintenance and improvement of healthy life, including cancer prevention, and to contribute toward the establishment of personalized healthcare. For the health of the people, it is necessary to develop human resources so that epidemiological research in areas related to health care can be promoted.

Sapporo J. Health Sci. 12:1-6(2023)

DOI:10.15114/sjhs.12.1

## I. はじめに

国立がん研究センターでは、様々な生活習慣・生活環境と、がんなどの生活習慣が関係する疾病との関係を明らかにし、日本人の生活習慣病予防と健康寿命の延伸に役立てるための疫学研究として、主に2つのコホート研究を実施している。多目的コホート研究は、1990年に開始された、全国11保健所管内約14万人の地域住民を対象とした、生活習慣とがんなどの生活習慣病との関連についての長期追跡調査<sup>1)</sup>である。もうひとつ、次世代多目的コホート研究は、2011年に開始された、全国7県16市町村の約11万5千人の地域住民を対象に、生活習慣・生活環境、遺伝的素因、その後の健康状態など様々な情報を収集しながら、がん予防など国民の健康の維持・増進に役立つエビデンスを得るための長期追跡調査<sup>2)</sup>である。本稿では、これらのコホート研究の概要と、得られた研究成果について、特に身体活動に関する報告の一部を紹介するとともに、多目的コホート研究と次世代多目的コホート研究での経験を通じて私見を記す。

## II. 多目的コホート研究の概要

多目的コホート研究 (JPHC) は、1990年に開始された、大規模で長期に渡る観察型の疫学研究である<sup>3)</sup>。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が十分に整っていないことを背景に、全国11保健所管内約14万人の地域住民を対象として、日本人の生活習慣とがんなどの生活習慣病との関連について明らかにすることを目的としている<sup>4)</sup>。現在までに約600以上の成果が研究論文として発表され、日本を代表する大規模コホート研究のひとつとして位置付けられている<sup>5)</sup>。コホートとは、年齢や住居地など、ある一定の条件を満たす特定の集団をさし、研究開始時に、岩手県・秋田県・長野県・東京都・新潟県・茨城県・大阪府・高知県・長崎県・沖縄県に在住の40歳から69歳までの方を対象とした研究である。また、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、うつなどの精神疾患も含まれ、このように、さまざまな疾患についてのエビデンスを蓄積しようとする考えから「多目的」と名付けられている。

JPHCの特徴の一つが、高い参加率である。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、研究結果の科学的な確実性は高くなる。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%)より回答が得られ、49,011人(対象者の35%)の血液試料と47,910人(対象者の34%)の健診データが得られた。また、

研究開始から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ている。さらに、10年後調査で99,498人からアンケートの回答を得られた。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人だったと報告されている<sup>3)</sup>。

## III. 多目的コホート研究の成果

これまでに、多目的コホート研究から多くの研究成果が報告されている。研究成果のほとんどは英文だが、日本国民への情報還元を目的として日本語の概要版が作成されHPで公開されている<sup>6)</sup>。このHPでは調べたい疾患(エンドポイント)や要因(キーワード)で絞り込む機能が搭載されており、自身の興味に沿って効率的に情報を検索できる仕組みになっている。

## IV. 身体活動に関する研究成果

身体活動や運動について、多目的コホート研究では、ベースライン、5年後、10年後調査とも自記式質問票を用いた自己申告による把握がなされている。特に、5年後および10年後調査で用いられた質問票による身体活動量の把握は、妥当性が検証されており、縦断的な関連解析に用いられている。

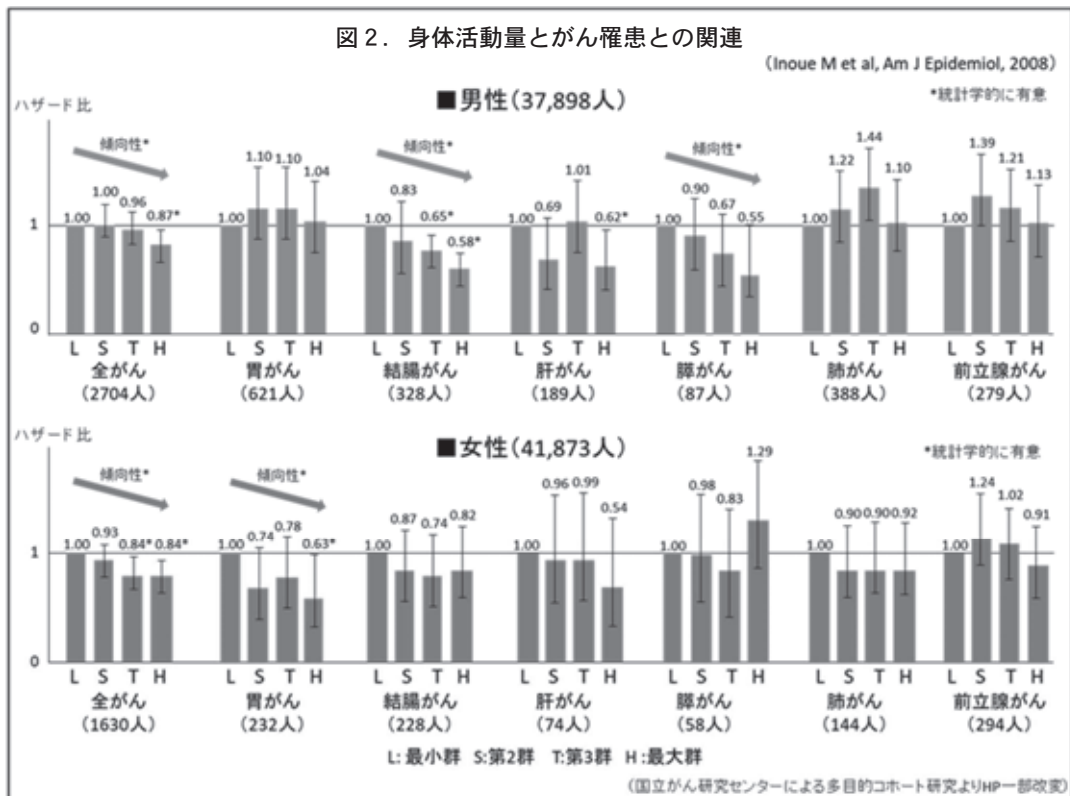
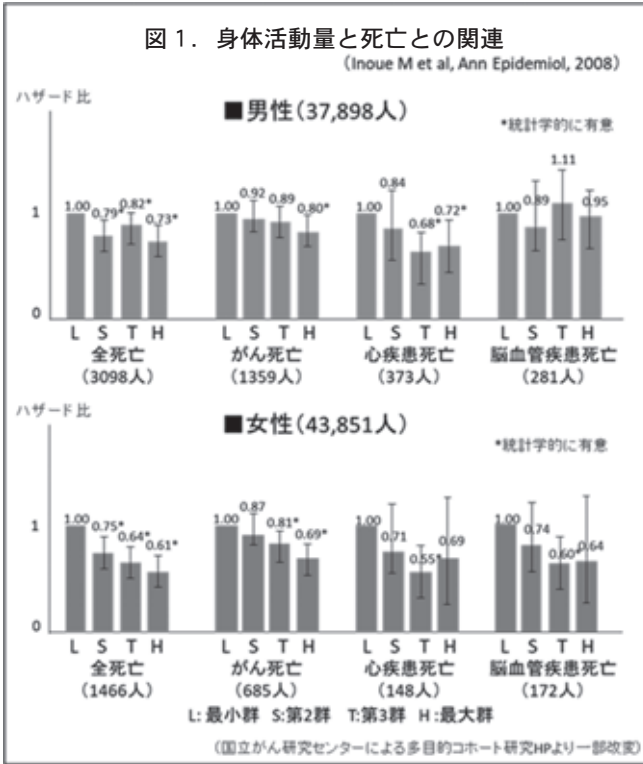
例えば、Inoueらの報告<sup>7)</sup>では、5年後調査の自記式質問票に回答した45~74歳の男女83,034人(男性39,183人、女性43,851人)を解析対象として、1日の総身体活動量と全死亡および主要死因別(がん、心疾患、脳血管疾患)死亡との関連を検討した。2005年までの約9年の追跡期間中に4,564人(男性3,098人、女性1,466人)が死亡し、1日の総身体活動量を四分位に分けた場合、男女とも、身体活動量が多い群ほど、全死亡リスクが低下していた(図1)。身体活動量の最小群と比較した場合、最大群の死亡リスクは、男性で0.73倍、女性で0.61倍と統計学的有意に低下していた。死因別にみると、男性では、がん死亡リスクは身体活動量最大群で0.80倍、心疾患死亡リスクは最大群で0.72倍と顕著な低下がみられたが、脳血管疾患については、死亡リスクの低下はみられなかった。女性では、身体活動量最大群でのがん死亡リスクは0.69倍と低下し、心疾患と脳血管については、統計的有意性がないものの、死亡リスクの低下傾向がみられた。

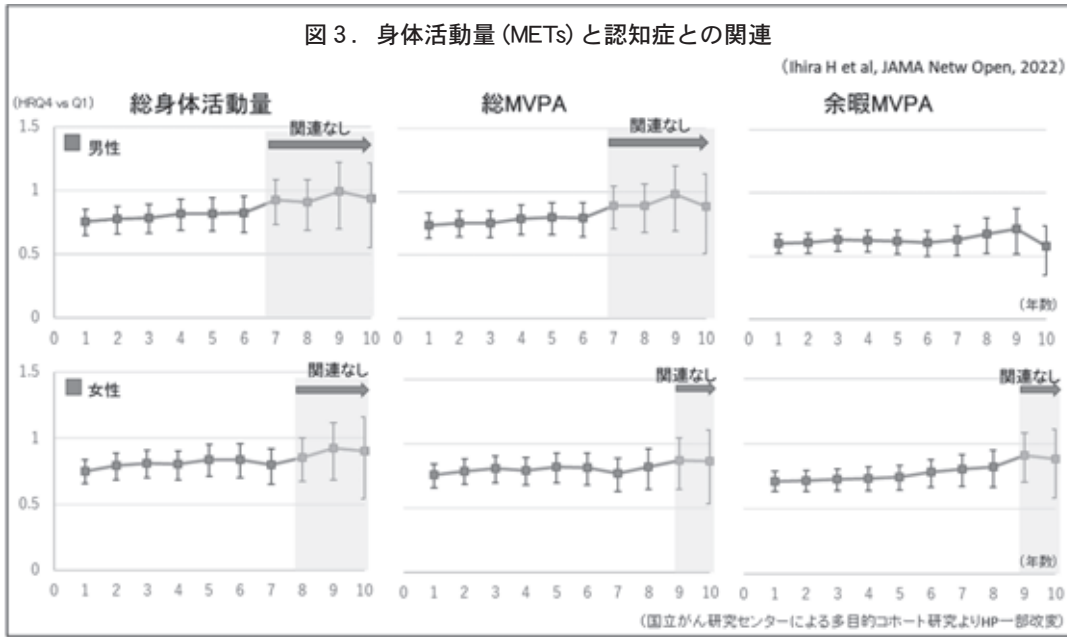
また、がん罹患との関連<sup>8)</sup>については、男女とも、身体活動量が多い群ほど、がん全体の罹患リスクは低下していたことが報告されている(図2)。身体活動量の最小群と比較した場合、最大群のがん罹患リスクは、男性で0.87倍、

女性で0.84倍であった。部位別にみると、男性では結腸がん・肝がん・膵がんで、女性では胃がんで、身体活動最大群で統計学的有意に罹患リスクが低下していた。死亡研究と同様に、身体活動量が低い群には、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ことが予想されるため、その影響を避けるために研究開始から3年以内のが

ん罹患者を除外して分析（感度分析）したが、結果は変わらなかった。身体活動量の増加により、がん罹患リスクが低下する理由のメカニズムは、完全に解明されていない。現段階では、肥満の改善をはじめ、性ホルモンやインスリン・インスリン様成長因子（IGF-1）の調節、免疫調節能の改善、フリーラジカル産生の抑制などが機序として推察されている。高インスリン血症やインスリン抵抗性により発がん促進に重要な役割を果たしていることで知られる体内循環IGF-1が増加し、またIGF結合蛋白が減少する。身体活動を増やすことにより、インスリン感受性を高め、空腹時のインスリン量を低下させることにより、インスリン抵抗性が改善すると推察されている。また、身体活動によるマクロファージやナチュラルキラー細胞、好中球やサイトカインの調節など、免疫調節能の改善による効果もがん予防に寄与していると考えられる。

多目的コホート研究では、死亡やがん罹患などに影響を与える要因分析に加えて、社会的な課題となっている認知症対策へのエビデンス蓄積を目指し、認知症との関連についての報告がなされている。最近、身体活動との関連<sup>9)</sup>も報告された(図3)。この研究では、総身体活動量に加えて、身体活動を強度別にわけ、中強度身体活動(MVPA)を3メッツ以上の身体活動と定義し、総MVPA、余暇MVPAを計算し、認知症リスクとの関連性を調べた。結果として、総身体活動量と認知症リスクとの関連には因果の逆転が影響する可能性が示されたが、男性では余暇MVPAが多いことは認知症リスクの低下と関連していた。この研究結果における、総身体活動量および総MVPAと認知症との間





にみられた、活動量が高いとリスクが下がるが、追跡初期に診断された認知症を除外するとその関連がみられなくなったことは、英国からの先行研究でも報告されているように、認知症と診断される前の活動性低下に影響を受けている可能性が考えられた。これは認知症の初期段階である軽度認知障害でも観察される、認知症に至る前段階の神経心理学的特徴のひとつとしての行動抑制による可能性が考えられる。一方で、余暇のMVPAは追跡初期に診断されたケース（認知症）を除外しても、認知症のリスク低下との関連が見られた。この理由は、本研究でMVPAと定義したのはアンケートで尋ねているゴルフやテニスなどが含まれており、知的活動を伴う中高強度の余暇の身体活動や、身体活動を通じた社会的なつながりが、認知症の予防に効果的だった可能性が示唆される。女性では、余暇MVPAでも関連が見られなかったが、女性は、余暇以外でも、家事などの認知機能を使って行う身体活動が多く、また、女性は社会的なつながりを有している場合が多いことから、男性よりも効果がみられにくかったのかもしれないと考察されている。

### V. 次世代多目的コホート研究の概要

次世代多目的コホート研究（JPHC-NEXT）は、2011年に開始された、全国7県16市町村の約11万5千人を対象とした長期追跡調査<sup>2)</sup>である（図4）（研究代表者：津金昌一郎先生（2019年度まで）、澤田典絵先生（2020年度から）。先に紹介した多目的コホート研究では、戦前、戦中、戦後すぐに生まれた方を対象としており、戦後の大きく変化した日本の生活習慣に応じた曝露要因の把握、さらに、最近の研究や技術の進歩により、血液などから、生活習慣病に役

立ついろいろな情報が得られる可能性が出てきた。したがって、次の世代の方々にもつながるような、より確かな健康づくりをすすめ、予防のための研究を途切れさせずに受け継いでゆく必要性から、このコホートが立ち上げられた。

JPHC-NEXTの特徴のひとつは、対象となる生活習慣病が大きく広がったことである。現代人にとって有益な健康情報を提供するため、その対象疾患は、がん、脳卒中、循環器疾患、動脈硬化性疾患、高血圧症、肥満、代謝性疾患（糖尿病、耐糖能異常、脂質異常症、高尿酸血症など）、肝・胆管疾患、腎疾患、呼吸器疾患、血液疾患、骨粗しょう症、骨折、精神疾患（うつ病、認知症など）、眼科疾患、歯科疾患（う蝕、歯周病など）、その他予防が期待できる病態、疾病、障害など、多岐にわたる。これらの疾患を、質問票や疾病登録、あるいは電子化医療情報等、さまざまな



手段を用いて把握している<sup>10)</sup>。2011年から始まったJPHC-NEXTは、5年後調査を終え、2021年から10年後調査を開始している。

## VI. 次世代多目的コホート研究の成果

JPHC-NEXTの対象疾患は多岐に渡るため、研究成果も多様である。現在までの成果の一部をご覧いただきたい(表1)。目や歯の健康に関する研究や、社会的要因に関する研究の成果が多く報告されており、健康寿命の延伸に向けた取り組みが目立っている。

特に、がんサバイバーに焦点を当てた研究が着目されている。近年、がんの早期発見技術や治療法の開発により、世界的に、がんサバイバーが増加している。

表1. JPHC-NEXTの研究成果<sup>10)</sup>

体格指数とドライアイとの関連について <sup>12)</sup>
ヘリコバクター・ピロリ菌除菌治療後のピロリ菌抗体価の長期的推移について <sup>13)</sup>
自身の出生体重と妊娠高血圧症候群および妊娠糖尿病リスクとの関連について <sup>14)</sup>
がんサバイバー労働者の心身の状態－がん既往のない労働者との比較 <sup>15)</sup>
睡眠とドライアイとの関連について <sup>16)</sup>
自己申告による歯周病の妥当性について <sup>17)</sup>
女性における雇用形態と主観的不健康の関連について <sup>18)</sup>
仕事と家庭間での葛藤と主観的不健康について <sup>19)</sup>

(国立がん研究センターによる次世代多目的コホート研究HPより改変)

がんと診断されてから5年生存しているサバイバーがアジアで2000万人以上、日本には341万人いると推計されている。生活習慣とがんとの関連について、罹患リスクや予防との関連については多くの研究がなされてきたが、がんの診断後の健康状態や生活の質に、診断前の生活習慣や診断後の生活習慣の改善がどのように影響するかは、十分に研究されてきていなかった。そこで、2022年から、国立がん研究センターは、国際がん研究機関との共同研究を開始し、がんサバイバーの生活の質の改善を目指している<sup>11)</sup>。このように、がんサバイバーの健康問題に対するエビデンスを創出することは、これまでの1次予防を主体とする研究基盤に加えて、罹患後の生活習慣にも着目するという意味において、全人的で幅の広い健康問題に着手しているコホート研究といえるだろう。

## VII. 多目的コホート研究と次世代多目的コホート研究での経験を通じて

筆者は約6年間、二つのコホート研究の中央事務局の業務を経験した。中央事務局の業務は、大きく分けて、追跡のためのデータ収集、繰り返し調査のデータ収集、集められたデータの集計、研究成果の社会還元のための広報活動等、多種多様である。これらの作業を、ミスなく迅速に行い、出来るだけ効率的にデータを収集し、集められたデータを正確に集計し、正しく情報を伝える作業は、容易ではなかったが、国民の健康に寄与するという目的のために集結したチームの一員になれたことに、代えがたい充実感を得た日々を送ることが出来た。

また、健康寿命の延伸に向けた取り組みが進められる中で、保健医療従事者の視点も有益であるという気付きも得た。例えば、がんサバイバーの健康問題については、コホート研究のアウトカムあるいは曝露要因として、どこに着眼すればより効果的な対策が樹立できるエビデンスになるのか、という事に関しては、実践経験が大いに役立つと感じている。また、今後進むであろう、リアルワールドデータの解析においても、リアルワールドを知る者の意見は重要であると考えている。その意味では、今後、保健医療の教育機関から、一人でも多くのコホート研究に携わる研究者を輩出できるように、取り組みを続けていきたい。

## VIII. おわりに

多目的コホート研究と次世代多目的コホート研究の運営に関わらせて頂き、多くのことを経験した。国立がん研究センターでは、異なる学問的背景を持つ仲間と議論を重ねることが出来たことも貴重な経験であった。国民の健康のために、という明確な目的意識のもと、背景の違いや専門領域を超えて理解しあう姿勢は、今後の自分自身の柱となった。多目的コホート研究と次世代多目的コホート研究を通じて携わったすべての方に感謝申し上げたい。最後に、多目的コホート研究共同研究代表者の津金昌一郎先生、澤田典絵先生には一方ならぬご指導を賜りました。この場をお借りして改めて感謝申し上げます。

## 引用文献

- 1) Tsugane S, Sawada N.: The JPHC study: design and some findings on the typical Japanese diet. Japanese journal of clinical oncology 44(9): 777-782, 2014
- 2) Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, et al.: The Japan Public Health Center-based Prospective Study for the

- Next Generation (JPHC-NEXT): Study Design and Participants. *Journal of epidemiology* 30: 46-54, 2020
- 3) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策研究所予防関連プロジェクトHP: 多目的コホート研究の成果パンフレット<https://epi.ncc.go.jp/books/3821.html>, (2023-01-04)
  - 4) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策研究所予防関連プロジェクト 多目的コホート研究HP: <https://epi.ncc.go.jp/jphc/index.html>, (2023-01-04)
  - 5) 一般社団法人日本疫学会HP: 日本の大規模コホート研究<https://jeaweb.jp/activities/cohort/index.html>, (2023-01-04)
  - 6) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策研究所予防関連プロジェクト 多目的コホート研究HP: 現在までの成果<https://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/nccepi/jphc/outcome/index>, (2023-01-04)
  - 7) Inoue M, Iso H, Yamamoto S, et al.: Daily total physical activity level and premature death in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Annals of epidemiology* 18(7):522-530, 2008
  - 8) Inoue M, Yamamoto S, Kurahashi N, et al.: Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol* 168: 391-403, 2008
  - 9) Ihira H, Sawada N, Inoue M, et al.: Association between physical activity and risk of disabling dementia in Japan. *JAMA Network Open* 1;5(3):e224590, 2022
  - 10) 国立研究開発法人国立がん研究センター次世代多目的コホート研究HP: <https://epi.ncc.go.jp/jphcnext/index.html>, (2023-01-04)
  - 11) 国立がん研究センター: プレスリリース「国際がん研究機関と共同研究開始」より[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2022/0721/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2022/0721/index.html), (2023-01-04)
  - 12) Yamanishi R, Sawada N, Hanyuda A, et al.: Relation between body mass index and dry eye disease: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study for the Next Generation. *Eye Contact Lens* 1;47(8):449-455, 2021
  - 13) Tanaka S, Goto A, Yamagishi K, et al.: Long-term response of *Helicobacter pylori* antibody titer after eradication treatment in middle-aged Japanese: JPHC-NEXT Study. *J Epidemiol* Apr 28. Online ahead of print, 2021
  - 14) Ogawa K, Morisaki N, Piedvache A, et al.: Association between birth weight and risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes in Japanese women: JPHC-NEXT Study. *J Epidemiol* 5;32(4):168-173, 2022
  - 15) Ota A, Li Y, Yatsuya H, et al.: Working cancer survivors' physical and mental characteristics compared to cancer-free workers in Japan: a nationwide general population-based study. *J Cancer Surviv* 15(6):912-921, 2021
  - 16) Hanyuda A, Sawada N, Uchino M, et al.: Relationship between unhealthy sleep status and dry eye symptoms in a Japanese population: The JPHC-NEXT study. *Ocul Surf* 21: 306-312, 2021
  - 17) Ueno M, Shimazu T, Sawada N, et al.: Validity of self-reported periodontitis in Japanese adults: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study for the Next-Generation Oral Health Study. *Asia Pac J Public Health* 32(6-7):346-353, 2020
  - 18) Honjo K, Iso H, Ikeda A, et al.: Cross-sectional association between employment status and self-rated health among middle-aged Japanese women: the influence of socioeconomic conditions and work-life conflict. *J Epidemiol* 5;30(9):396-403, 2020
  - 19) Kobayashi T, Honjo K, Eshak ES, et al.: Work-family conflict and self-rated health among Japanese workers: How household income modifies associations. *PLoS One* 16;12(2):e0169903, 2017