

【連載：日本の運動疫学コホート（6）】

多目的コホート研究

The Japan Public Health Center-based prospective Study (JPHC Study)

井上真奈美<sup>1,2)</sup> 澤田 典絵<sup>1)</sup> 津金昌一郎<sup>1)</sup>

1) 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グループ

2) 東京大学大学院医学系研究科

1. はじめに

多目的コホート研究は、日本の地域住民約 14 万人を対象とした長期で大規模な観察型の疫学研究プロジェクトである。どのような生活習慣が疾病の発生や寿命に至る前の死亡に関連しているのかを明らかにすることを目的とし、現在まで 20 年以上にわたり、追跡を継続している。これまで、種々の生活習慣に関連する曝露要因として、がんや循環器系疾患をはじめとするさまざまな生活習慣病をアウトカムとした解析を実施してきた。そのうち、主に 5 年後調査より集団全体で評価が可能となった身体活動度については、主要死因、全部位や主要部位がん罹患との関連について専門誌への報告を進めてきた。本稿では、多目的コホート研究の概要ならびに多目的コホート研究における身体活動度の曝露評価方法について述べるとともに、これまでの研究結果について簡単に紹介する。

2. 多目的コホート研究の概要

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

前述したとおり、多目的コホート研究は、日本人のいわゆる地域住民を対象とした大規模疫学研究であり、保健所、研究機関、大学、医療機関等との共同研究として実施されている。開始当初より、保健所が地域の核となって研究調整を行い、国立がん研究センターが研究全体の事務局となって維持している。本研究は研究の概要や成果を国民に還元するため、早くからホームページを立ち上げ公開してきた。

連絡先：井上真奈美，国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究グループ，〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1, [mnminoue@ncc.go.jp](mailto:mnminoue@ncc.go.jp)

多目的コホート研究は、厳密には、その開始時期によりコホート I およびコホート II の 2 群からなる (図 1)。コホート I は 1990 年に 5 保健所管轄地域に住民登録されている 40~59 歳、また、コホート II は 1993 年に 6 保健所管轄地域に住民登録されている 40~69 歳の日本人男女を対象として、ベースライン調査を開始し、生活習慣に関する自記式質問票の回答を受けた (回答率 82%)。また、対象者の一部 (35%) からは健診結果情報や血液試料 (血漿およびバフィコート) を収集した。その 5 年後には 5 年後調査を実施し、ベースライン調査と同様、生活習慣に関する自記式質問票 (回答率 74%) および一部 (25%) から健診結果情報や血液試料の提供を受けている。10 年後には更に 10 年後調査として自記式質問票の回答を受けた (回答率 71%)。複数調査の質問票に回答があれば、生活習慣の変化なども把握可能である。

追跡は、疾患罹患や死因の把握をコアとして実施しており、研究開始時より継続している。死因の把握に必要な住所異動や、死亡死因については住民票照会や死亡票閲覧を、がんの罹患や脳卒中・心筋梗塞の発症については医療機関からの情



図 1 研究スケジュール (多目的コホート研究ホームページより) <http://epi.ncc.go.jp/jphc/>

報や地域がん登録からの情報提供により把握している。これらの追跡には、各地域の研究調整を担う保健所が重要な機能を果たしており、地域内の市町村や協力医療機関との連携により、各地域の情報のとりまとめ役を担っている。一方、自己申告による情報の妥当性が確保できる疾病アウトカムについては、適宜、調査票から得られる自己申告を用いた発症を情報源として利用することもある。これまでも、糖尿病をはじめ、白内障などの眼科疾患、骨折、歯の喪失など、いくつかの解析でこのような自己申告アウトカムを用いた研究が進められてきた。今後も生活習慣に関連する多様な疾病アウトカムをターゲットとした研究が展開されていく予定である。

### 3. 多目的コホート研究における身体活動度の把握と評価

運動や身体活動度については、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。ベースライン調査時にはコホートIとコホートIIとで把握の方法が異なり、余暇運動頻度については両群で、1日総身体活動量(各運動の強度指数METに活動時間をかけた「MET・時間」スコアの1日分の総計METs/日)として推計可能な身体活動質問については、コホートIIのみで把握されていた。しかし、

5年後調査および10年後調査では質問票が両コホートで共通となり、5年後調査では、余暇運動頻度および1日総身体活動量を把握している(図2)。10年後調査では、5年後調査の質問の身体活動の種類、頻度と時間のカテゴリーを増やし、より細かい把握が可能となった(図3)。

本研究のような大規模集団を対象としたコホート研究では、都会や田舎、寒暖などの地域差異や調査時期によらず、集団全体に幅広く適用できる共通の質問を用いることが肝心となる。用いられている自記式質問票から身体活動度をどの程度正確に推計しているか、また、身体活動に関する質問項目の量(簡便バージョンと詳細バージョン)により推計の正確さの度合に差があるかどうかについて評価をするために、対象者のサブ集団を用いて、質問票から推計した身体活動量と実際の身体活動量とを比較する妥当性研究を実施している。対象は多目的コホート研究対象者のうち都会と田舎、寒暖両地域を網羅する4地域に在住する50~69歳の夫婦、計110人(男54人、女56人)である。繁忙期とその他の時期を考慮した2季節において、簡便バージョン(5年後調査と同)および詳細バージョン(10年後調査と同)の2種類の1日総身体活動量推定用の質問項目を含む自記式質問票への回答と4日間24時間行動記録を実施した<sup>1,2)</sup>。

この結果、1日総身体活動量(METs/日)の平均は、4日間24時間行動記録で40.3(SD4.9)であっ

簡便バージョン：ベースライン調査(コホートII)、5年後調査

普段1日に仕事を含めて体を動かす時間はどれくらいですか？

筋肉労働や激しいスポーツは？	なし	1時間未満	1時間以上
座っている時間は？	3時間以下	3~8時間	8時間以上
歩いたり立っている時間は？	1時間未満	1~3時間	3時間以上

1日の総身体活動量(総METs)=[各カテゴリー身体活動強度×時間]の総和

各カテゴリーの身体活動強度

筋肉労働や激しいスポーツ：4.5 METs

座っている：1.5 METs

歩いたり立ったりしている：2 METs

その他：1.5 METs

各カテゴリーの時間

筋肉労働や激しいスポーツ：なし=0時間、1時間未満=0.5時間、1時間以上=3時間

座っている：3時間以下=1.5時間、3~8時間=5.5時間、8時間以上=7.5時間

歩いたり立ったりしている：1時間未満=0.5時間、1~3時間=2時間、8時間以上=8.5時間

その他：(24時間から上記時間を引いたもの)

図2 多目的コホート研究の5年後調査(簡便バージョン)における身体活動度質問と妥当性研究における1日総身体活動量推定方法<sup>1)</sup>

た。これを自記式質問票により把握した場合、5年後調査に用いられた簡便バージョンの場合、2季節において33.7 (SD5.6)と33.3 (SD7.2)であった。この両者の Spearman 順位相関係数は  $r=0.68$  (95%CI: 0.56-0.77)と調査時期によらない再現性がある程度確保できていると考えられた。またそれぞれの4日間24時間行動記録をゴールドスタンダードとしたときの Spearman の順位相関係数は2季節平均で  $r=0.55$  (95%CI: 0.43-0.70)と、1日の総身体活動量をランクによりグループに分けることについての妥当性もある程度確保されているものと考えられた<sup>1)</sup>。

一方、10年後調査に用いられた詳細バージョンの場合、1日総身体活動量(METs/日)の平均は、2季節において38.2 (SD6.1)と37.3 (SD6.0)であった。この両者の Spearman 順位相関係数は  $r=0.68$  (95%CI: 0.56-0.77)と再現性は5年後調査に用いられた簡便バージョンと同程度であった。またそれぞれの4日間24時間行動記録をゴールドスタンダードとしたときの Spearman の順位相関係数は2季節平均で  $r=0.69$  (95%CI: 0.57-0.77)と、1日の総

身体活動量をランクによりグループに分けることについては簡便バージョンよりは高い値が得られていた<sup>2)</sup>。結論としては、本研究で用いられている詳細バージョンおよび簡便バージョンの自記式身体活動質問票は、詳細バージョンのほうが簡便バージョンよりも、疫学研究に有用な1日総身体活動量の順位をより正確に推計しているものの、両者とも身体活動度と疾病アウトカムとの関連を疫学的に評価するに足る妥当性は確保されていると考えられた。

#### 4. 身体活動度に関する研究成果の紹介

多目的コホート研究では、身体活動度を用いた研究については、これまでは、十分な追跡期間を考慮するため、主に5年後調査時の質問票を用いた解析を実施してきた。ここではいくつかの結果を紹介する。

##### 4-1. 身体活動度と死亡との関連<sup>3)</sup>

11 保健所全地域の研究対象者のうち、1993～

昨年1年間のうち、通常の時期の1日の仕事時間の内訳を教えてください。通勤や家事の時間も含めてお答えください。

仕事時間の内訳	なかった	1時間以上						
		1時間未満	3時間未満	5時間未満	7時間未満	9時間未満	11時間未満	11時間以上
通勤、仕事、家事などで座っている時間	○	○	○	○	○	○	○	○
通勤、仕事、家事などで立っている時間	○	○	○	○	○	○	○	○
通勤、仕事、家事などで歩いている時間	○	○	○	○	○	○	○	○
力のある作業をしている時間	○	○	○	○	○	○	○	○

余暇での「身体の動かし方」についておたずねします。昨年、次のことを行う頻度と1回当たりの時間はどのくらいでしたか。

余暇での身体の動かし方	頻度				1回当たりの時間				
	月に1回未満	月に1~3回	週に1~2回	週に3~4回	ほぼ毎日	30分未満	30~59分	1~2時間未満	2~3時間未満
						3~4時間未満	4時間以上		
散歩などでゆっくり歩く	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ウォーキングなど早足で歩く	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ゴルフ・ゲートボール・庭いじりなどの軽・中程度の運動	○	○	○	○	○	○	○	○	○
テニス・ジョギング・エアロビクス・水泳などの激しい運動	○	○	○	○	○	○	○	○	○

昨年1年間、睡眠は通常どのくらいとっていましたか？

○5時間以下 ○6時間 ○7時間 ○8時間 ○9時間 ○10時間以上

1日の総身体活動量(総 METs) = 仕事の身体活動強度・時間 + 睡眠の身体活動強度・時間 + 余暇の身体活動強度・時間

(各カテゴリーの身体活動強度)

仕事の

- 座っている: 1.5 METs
- 立っている: 2 METs
- 歩いている: 2 METs
- 力のある作業: 4.5 METs

睡眠: 0.9 METs

余暇の

- ゆっくり歩く: 3 METs
- 早足で歩く: 4 METs
- 軽・中程度の運動: 4 METs
- 激しい運動: 4.5 METs
- その他: 1.5 METs

(各カテゴリーの時間)

仕事の

- 1時間未満=0.5
- 1時間以上3時間未満=2
- 3時間以上5時間未満=4
- 5時間以上7時間未満=6
- 7時間以上9時間未満=8
- 9時間以上11時間未満=10
- 11時間以上=11

睡眠

- 5時間以下=2.5
- 6時間=6
- 7時間=7
- 8時間=8
- 9時間=9
- 10時間以上=11

余暇 (時間=頻度×1回あたりの時間)

頻度:

- 月1回未満=0
- 月1~3回=2/30
- 週1~2回=1.5/7
- 週3~4回=3.5/7
- ほぼ毎日=1

1回あたりの時間:

- 30分未満=0.25
- 30~59分=0.75
- 1~2時間未満=1.5
- 2~3時間未満=2.5
- 3~4時間未満=3.5
- 4時間以上=4

その他: 24時間から上記時間を引いたもの

図3 多目的コホート研究の10年後調査(詳細バージョン)における身体活動度質問とその1日総身体活動量推定方法<sup>2)</sup>

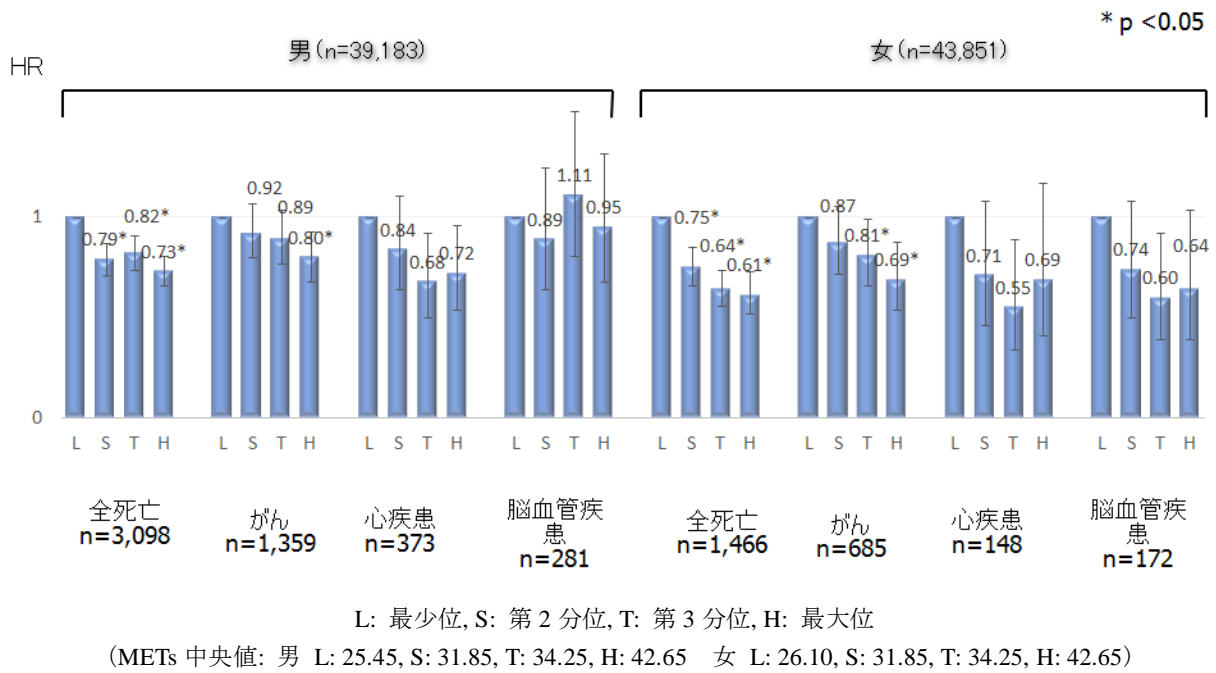


図4 身体活動量と死亡との関連<sup>3)</sup>

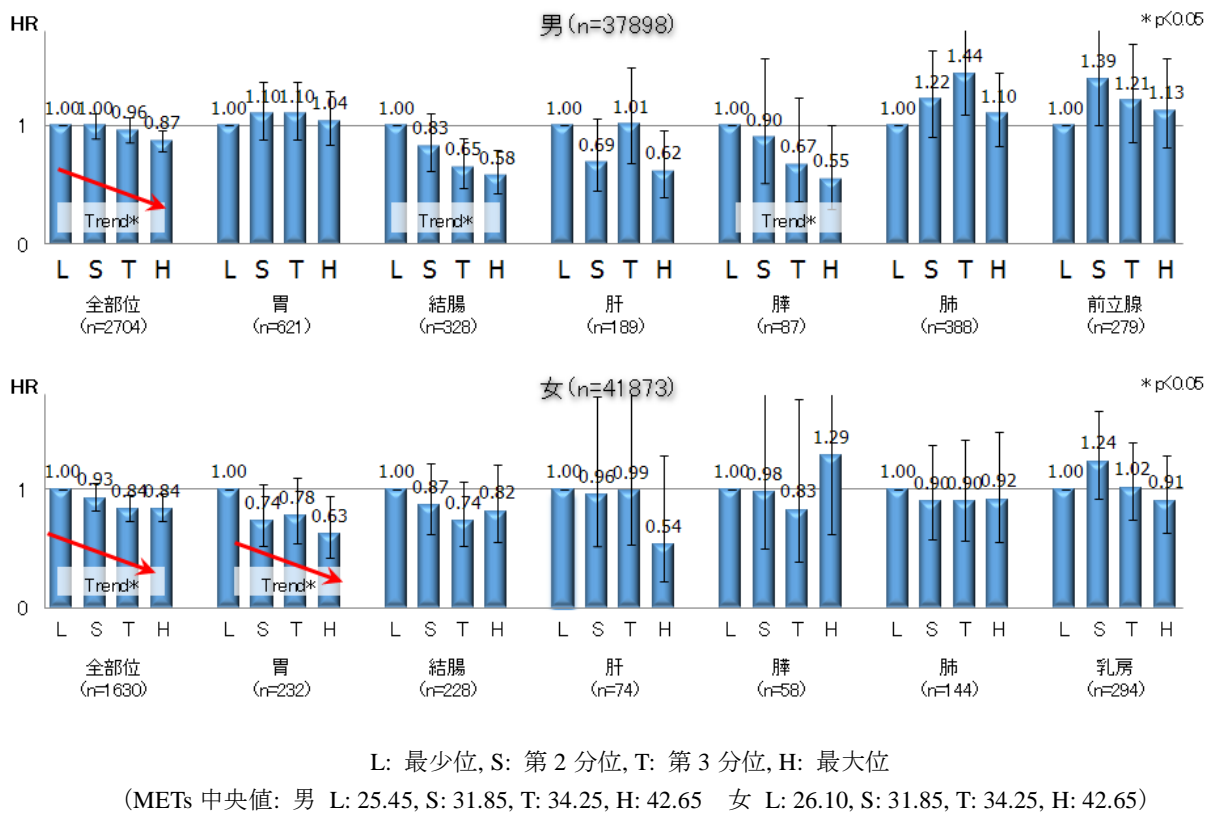


図5 身体活動度とがん罹患との関連<sup>4)</sup>

1998年に実施された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, 普段の1日総身体活動量と総死亡および主要死因別(がん, 心疾患, 脳血管疾患)にみた死亡との関連を検討した<sup>3)</sup>。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)が死亡した。身体活動度については, 5年後調査を用いて推計した1日総身体活動量により四分位に分けた。

男女とも, 身体活動量が多い群ほど, 死亡リスクが低下した(図4)。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倍と有意に低下していた。年齢や余暇の運動の頻度で分けても結果は変わらなかったが, 肥満度BMIにより分けてみると, 27より大きい群では身体活動による死亡リスク低下の度合いが小さかった。

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。

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年以内の死亡者を除いて分析したが, 男性で死亡リスク低下の度合いが若干弱まるものの有意な低下に変わりなく, 女性では結果は変わらなかった。

対象者の年齢から, 本研究で分析対象とした死亡は平均寿命前の早死と考えられるため, 早死の予防という観点から今回の研究を実施した。男女とも, 仕事や余暇等の身体活動の種類によらず, 全体的に身体活動量が多いことで, 死亡リスクが低下する傾向がみられた。このように身体活動量の増加により早世が予防できる理由は, 完全に解明されているわけではなく, また, 死因によっても機序はさまざまである。がんや循環器疾患との関連では, インスリン抵抗性, 脂質異常, 血圧, 血液線溶系, 恒常性機能の改善や, 老化, 炎症に関連する酸化ストレスの軽減などが, 機序として示唆されている。更に, 身体活動が, 健康な生活を営んでいくうえで, 心理的によい影響を及ぼし

ているとも考えられているが, この機序は解明されていない。

#### 4-2. 身体活動度とがん罹患との関連<sup>4)</sup>

この研究では, 全地域の研究対象者のうちがん罹患情報のない1地域を除く10保健所地域において, 1993~1998年に実施された5年後調査の自記式質問票に回答した45~74歳の男女79,771人(男性37,898人, 女性41,873人)を解析対象として, 普段の1日総身体活動量と全部位および主要部位のがん罹患との関連を検討した<sup>4)</sup>。2004年までの約8年の追跡期間中に4,334人(男性2,704人, 女性1,630人)が何らかのがんに罹患した。身体活動度については, 前述研究と同様, 5年後調査を用いて推計した1日総身体活動量により四分位に分けた。

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(図5)。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。低下の傾向は女性, 高齢群や余暇の運動頻度の多い群でよりはっきりしていた。

部位別にみると, 男性では結腸がん・肝がん・膵がん, 女性では胃がん, 身体活動最大群で有意に罹患リスクが低下していた。

死亡研究と同様, 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したが, 結果は変わらなかった。

対象者の年齢から, 男女とも, 仕事, 余暇に限らず, 全体的に身体活動量が多いことにより, がんにかかる危険性が低下する傾向がみられた。このように, 身体活動量の増加により, がんにかかるのを予防できる理由は, 完全に解明されてはいない。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

表 1 5つの健康習慣の定義<sup>5)</sup>

健康習慣	具体例
非喫煙 (過去喫煙は含まない)	
節酒 (エタノール換算で 150g/週 未満)	例えば, 日本酒 1 合はエタノールに換算して 23g。これを毎日飲む場合, エタノール換算で 161g/週。
塩蔵品を控える (0.67g/日 未満)	例えば, たらこ 1/4 腹 (20g) を月に 1 回食べると, 約 0.67g/日。
活発な身体活動 (男: 37.5 メッツ・時/日以上, 女: 31.9 メッツ・時/日以上)	例えば, 活発な身体活動をする会社員 (1日に筋肉労働や激しいスポーツ: 1時間以上, 座っている: 8時間以上, 歩いたり立っている: 1時間未満) の活動量はちょうど 37.5 メッツ・時/日。 また, 典型的な主婦の活動 (筋肉労働や激しいスポーツ: なし, 座っている: 3時間以下, 歩いたり立っている: 3~8時間) は, 31.4 メッツ・時/日。
適正 BMI (男 21-27, 女 19-25)	肥満指数(BMI)は, 体重 kg/(身長 m) <sup>2</sup> で計算。

表 2 5つの健康習慣(効果の高い順 1~5)とその組み合わせによる 10年間がん罹患確率

男						
健康習慣の種類	45 歳	50 歳	55 歳	60 歳	65 歳	70 歳
いずれもなし	3.87	5.82	9.62	16.45	23.73	28.68
<b>単独の影響</b>						
非喫煙 (1)	2.64	3.98	6.62	11.46	16.75	20.45
節酒 (2)	3.37	5.07	8.40	14.44	20.94	25.41
塩蔵品を控える (3)	3.47	5.22	8.65	14.84	21.5	26.07
活発な身体活動 (4)	3.50	5.27	8.73	14.99	21.7	26.31
適性 BMI (5)	3.74	5.63	9.31	15.94	23.02	27.85
<b>組み合わせ</b>						
(1)+(2)	2.29	3.46	5.77	10.02	14.71	18.00
(1)+(2)+(3)	2.05	3.10	5.17	9.00	13.25	16.25
(1)+(2)+(3)+(4)	1.85	2.80	4.68	8.17	12.05	14.80
(1)+(2)+(3)+(4)+(5)	1.79	2.71	4.53	7.90	11.66	14.33
女						
健康習慣の種類	45 歳	50 歳	55 歳	60 歳	65 歳	70 歳
いずれもなし	4.45	5.47	6.74	8.31	10.23	12.58
<b>単独の影響</b>						
非喫煙 (1)	3.67	4.52	5.57	6.88	8.48	10.46
活発な身体活動 (2)	3.93	4.84	5.96	7.35	9.07	11.17
適性 BMI (3)	4.12	5.07	6.25	7.71	9.50	11.70
節酒 (4)	4.21	5.18	6.38	7.87	9.69	11.93
塩蔵品を控える (5)	4.21	5.19	6.40	7.88	9.71	11.96
<b>組み合わせ</b>						
(1)+(2)	3.24	3.99	4.93	6.08	7.51	9.28
(1)+(2)+(3)	3.00	3.70	4.57	5.64	6.97	8.61
(1)+(2)+(3)+(4)	2.84	3.50	4.32	5.34	6.60	8.16
(1)+(2)+(3)+(4)+(5)	2.69	3.32	4.10	5.06	6.26	7.74

一細胞、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。ただし、激しい運動は活性酸素やフリーラジカルを増加させ、脂質や蛋白質、DNAの損傷につながる一方、中等度の運動では、抗酸化物質の損失を抑制するため、そのバランスによって、運動は有益とも有害ともなり得る。その他、運動により腸管の通過時間が短縮し、胆汁の内容や分泌により影響を与えるともいわれている。

以上、身体活動の種類によらず、全体的によく動いている人で、死亡およびがん罹患リスクの低下が示された。男女別、就業の有無、家事の有無等によって日頃の身体活動の種類は異なるが、ライフスタイルのなかで可能な方法によりよく動く時間を増やしていくことが、早死およびがん罹患の予防につながると考えられる。

#### 4-3. 身体活動度に関するエビデンスの活用<sup>5,6)</sup>

これらの結果を受けて、多目的コホート研究では、「活発な身体活動」を、がんを予防する5つの健康習慣(表1)のうちの1つとして位置づけ、それを実践することによって、がんのリスクがどの程度低下するかシミュレーションし、がん予防の効果予測を行っている<sup>5)</sup>。

具体的には、5つの健康習慣のうち、実践しているのが0または1個の群を基準とした場合の、2個、3個、4個、5個実践している群のがん罹患リスクは、男性で0.86, 0.72, 0.61, 0.57, 女性で0.86, 0.73, 0.68, 0.63と直線的に低下した。平均すると、1つ健康習慣を実践することにより、がん罹患リスクは男性で14%、女性で9%低下すると予測された。

男性では60歳未満と60歳以上とで結果に差はみられなかったが、女性では60歳未満では健康習慣の数によりリスクが低下する傾向はあるものの、統計学的に有意でなかった。今回の対象集団では、乳がんが60歳未満の女性のがんの21%で首位を占めていた。乳がんの危険因子としては、女性ホルモンであるエストロゲンが関係することが知られており、エストロゲンにさらされる期間は、初経年齢、自然に閉経した年齢、出産経験、初産年齢などが知られているが、5つの健康習慣のなかには含まれておらず、また、簡単に変えられる要因でないことが原因していると考えられる。

この結果を更に発展させ、5つの健康習慣の組

み合わせに基づくがん罹患リスクを相対危険度ではなく、健康習慣の内容ごとに、今後10年間のがん罹患確率で示した<sup>6)</sup>。単独での効果が高いものから並べると(表2)、男性では非喫煙、節酒、塩蔵品を控える、活発な身体活動、適正BMIの順であり、女性の場合、非喫煙の次は活発な身体活動、適正BMIと続き、節酒、塩蔵品を控えるは下位であった。45歳、55歳では男女差はあまりないが、女性のほうががんの発生確率は高い傾向であったが、これは子宮頸がんや乳がんなど、比較的若年で発生するがんが女性には含まれるためと考えられた。

いずれにしても、年齢が高くても、これらの5つの健康習慣の実践によって、がん予防効果が得られると考えられ、あきらめずに、いつでもこれまでの習慣を見直し改善することが重要である。

## 5. おわりに

以上、多目的コホート研究の概要、大規模コホート研究における身体活動度の評価方法と、それを用いたこれまでの研究について紹介した。研究集団が大規模になればなるほど、身体活動の評価は簡便なものが有効である反面、身体活動の評価が詳細に行えないという限界と常に向き合わなければならない。しかし、このような大規模コホート研究からのエビデンスは、疾病予防の観点から貢献度が大きいと、今後も、適切な尺度を用いて適切に評価し、更なるエビデンスを提示していくことが、多目的コホート研究にかかわる研究者の責務と考える。

## 文 献

- 1) 今井(武田)富士美, 山本精一郎, 藤井仁美, 野田光彦, 井上真奈美, 津金昌一郎. 大規模疫学研究における簡易自記式身体活動調査票の妥当性と信頼性—厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHC Study)より—. 運動疫学研究. 2010; 12: 1-10.
- 2) Fujii H, Yamamoto S, Takeda-Imai F, Inoue M, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M. Validity and applicability of a simple questionnaire for the estimation of total and domain-specific physical activity. *Diabetol Int*. 2011; 2: 47-54.
- 3) Inoue M, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S; Japan Public Health



- Center-based Prospective Study Group. 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.* 2008; 168: 391-403.
- 4) Inoue M, Iso H, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. 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). *Ann Epidemiol.* 2008; 18: 522-30.
- 5) Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; JPHC Study Group. Combined impact of five lifestyle factors and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center Study. *Prev Med.* 2012; 54: 112-6.
- 6) Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; JPHC Study Group. Impact of five modifiable lifestyle habits on the probability of cancer occurrence in a Japanese population-based cohort: results from the JPHC study. *Prev Med.* 2013; 57: 685-9.