

令和 5 年度 国内研修報告書

研究課題

妥当性の高い食事調査方法の検討

日本人の食事および生活習慣・生活環境と疾病との関連

大妻女子大学 家政学部 食物学科 准教授 上杉宰世

提出日：令和 6 年 5 月 3 1 日

目次

1. 研究の目的
2. 研修場所（国立がん研究センター）の選定理由
3. 研究テーマ
4. 研究の背景
5. 研究方法
6. 研究結果
7. 考察
8. 結論
9. その他の研修内容
10. 謝辞
11. 参考文献
12. 図表

1 研修の目的

本学において「栄養教育論」「応用栄養学」等の科目を担当しており、その内容は、対象者の食事調査等のアセスメントを実施し、ライフステージごとの身体特性、栄養特性、臨床症状を踏まえ、内容を分析した後に対象者に合わせた栄養教育の立案、実施、評価を検討することが軸となっている。今後、授業や研究を進めるにあたり、質の高い食事調査方法を検討し生活習慣や疾病等との関連を解析する能力が求められることから、今回の国内研修において人を対象とした研究の中でもエビデンスレベルの高い結果を得られるコホート研究を学ぶこととした。

2 研修場所（国立がん研究センター）の選定理由

日本国立がん研究センターでは、日本最大規模な疫学研究である Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study) を 1990 年から開始し、現在も追跡調査を継続している。この研究は、生活習慣や環境因子と疾病の発生との関連を明らかにすることを目的としており、日本の 11 地域（岩手、秋田、新潟、茨城、東京、長野、大阪、高、長崎、沖縄県）約 140,000 人の参加者を対象に、食事、運動、喫煙、飲酒などの生活習慣情報を収集し、追跡調査を行っている。これらのデータから、がん、心血管疾患、糖尿病などの主要な健康アウトカムに関するデータを解析し、日本人の健康増進に役立つ知見を提供しているものである。近年では、国内でもいくつかのコホート研究が立ち上がっているが、この JPHC Study の食物摂取頻度調査（FFQ）は、他のコホート研究と比較にならないほどの高い精度を保っている。そこで、エビデンスレベルの高い研究をするため、この国立がん研究センターと研修先に選定した。

3 研究テーマ

「日本人の抗酸化ビタミン摂取量と膵臓がんの発症リスクとの関連」および「日本人の抗酸化ビタミン摂取量と乳がんの発症リスクとの関連」を中心とした研究を実施した。

その中で、本研修の課題とした妥当性の高い食事調査方法の検討も行なった。

4 研究の背景

日本人成人の死因は「悪性新生物」「心疾患」「脳血管障害」が約6割を占めており、これらはいずれも食生活や運動習慣など生活習慣がその発症・進行に大きく関わっていることは周知の通りである。がんや循環器疾患などは罹患することで日常生活の維持が困難になる病気に対しては、予防に最大限の力を注がなくてはならない。さらに要介護状態、寝たきりの要因は、脳血管疾患をはじめとした生活習慣病が3割以上を占めていることから近年、寿命と健康寿命との差を埋めるための生活習慣病予防が健康日本21（厚生労働省）などにおいても重要視されている。脳血管疾患のうち、日本人は脳出血の発症が多く脳梗塞は欧米人に多いことが知られているが、食生活の欧米化に伴い日本人においても脳梗塞の発症が急増している。私は2017年に学術雑誌にて「抗酸化ビタミンの摂取により脳梗塞の発症を抑える可能性」を発表したが、抗酸化ビタミンとその他の疾病に関する研究は日本においてほとんど進められていない。

膵臓がんは、予後が悪く、診断が遅れがちで治療法が限られている高度な悪性腫瘍として知られている。2022年には、世界中で推定510,992件の膵臓がんの新規症例が診断され、推定467,409人が死亡し、膵臓がんはすべての悪性腫瘍の中で第6位にランクされている(1)。アジアは新規診断症例の45.5%、がん関連死亡の45.4%を占めておりさらに、近年、膵臓がんの発生率は着実に増加している現状である(2)。

一方、酸化ストレスと抗酸化システムががんの発症に果たす可能性のある役割に対する関心が高まり、レチノール、ビタミンC、ビタミンE、および β -カロテンなどの抗酸化ビタミンが活性酸素種(ROS)を中和し、細胞損傷を防ぐ能力はin vitro およびin vivo の両方で広く研究されている。ビタミンAは、活性酸素種(ROS)によって引き起こされるDNA損傷を防ぎ、それが発がんにつながることを防ぐ(3)。抗酸化ビタミンの主要な影響は、腫瘍促進性の炎症に重要な要素であるROS産生の調節にあり(4)、これらのビタミンは、果物、野菜、栄養補助食品に一般的に含まれ、その摂取はさまざまな健康上の利益と関連している(5)。

ヨーロッパおよび北アメリカで実施されたコホート研究のいくつかは、抗酸化ビタミンと膵臓がん発症リスクとの関連を解析しているが(6-9)、現在、予防効果を示す前向きな証拠には限界がある。いくつかの症例対照研究では潜在的な予防効果が示唆されている

が (10-14)、他の研究では予防効果が見られないことが示され (15-19)、これまでの研究結果は一貫しておらず、結論には至ってない。さらに、アジア人と他の集団との間での食事や体格が異なるにもかかわらず、アジアの集団におけるいくつかの症例対照研究ではカロテノイド、ビタミン E、およびビタミン C の摂取が予防効果を持つ可能性が示されているが (20, 21)、前向きコホート研究における報告はない。

5 研究方法

研究対象者

日本国立がん研究センターに基づく前向きコホート研究は、1990 年（コホート I）および 1993 年（コホート II）に開始された。研究デザインは他の文献で詳細に説明されている（22）。研究プロトコルは、国立がん研究センターの倫理審査委員会によって承認された。研究対象集団は、日本国内の 11 保健センター地域に登録された日本人住民で、コホート I では 40～59 歳、コホート II では 40～69 歳であった。住民は地方自治体が保有する人口登録簿から特定され、自己記入式アンケートにより 3 回調査を実施した。5 年後追跡調査は、最初の調査よりも食物摂取頻度に関する情報が包括的であったため、本分析ではこれを食事摂取量評価の開始点と定義した。アンケートには、ライフスタイル要因（喫煙、飲酒、身体活動など）や病歴などの項目も含まれていた。

5 年後追跡調査から以下の理由で 19,417 人の参加者を除外した：ある PHC 地域でのがん発生データの欠損（ $n = 7,097$ ）、日本国籍以外（ $n = 52$ ）、5 年後追跡調査前の移住（ $n = 188$ ）、生年月日不明（ $n = 7$ ）、重複登録（ $n = 12$ ）、および 5 年後追跡調査前の死亡または PHC 地域からの転出（ $n = 12,061$ ）である。最終的に、121,003 人の対象者のうち、アンケートに回答していた 98,468 人（回答率 81.4%）を本研究の対象者とした。さらに、がんの病歴がある者、またはエネルギー摂取量が欠落または極端（下位および上位 2.5%）である者をさらに除外し、89,687 人（男性 42,053 人、女性 47,634 人）を解析対象とした（図 1）。

曝露要因と調整変数

食物摂取頻度アンケート（FFQ）は、過去 1 年間における標準的な部分/単位サイズと 9 つの頻度カテゴリーを用いて、138 種類の食品および飲料の日常的な摂取状況について質問している（23）。各食品項目に対して標準的な部分サイズは、小（標準の 50% 少ない）、中（標準と同じ）、大（標準の 50% 多い）の 3 つの選択肢とした。各食品項目に対する頻度の回答は、「ほとんどなし」、「週 1-3 日」、「週 1-2 日」、「週 3-4 日」、「週 5-6 日」、「1 日 1 回」、「1 日 2-3 回」、「1 日 4-6 回」、および「1 日 7 回以上」の 9 つの選択肢とした。これらの回答から各食品の摂取量（グラム/日）を計算し、レチノール活性当量（ μg ）、 β -カロテン当量（ μg ）、 α -カロテン（ μg ）、 β -クリプトキサン

チン (μg)、リコピン (μg)、α-トコフェロール (mg)、およびビタミン C (mg) を含むエネルギーおよび栄養素の摂取量は、標準化食品成分表第 7 改訂版を用いて計算した (24)。2015 年に、日本の文部科学省は β-カロテンの新しい変換係数を導入し、従来のレチノール活性当量の係数に代わるものとしたため、現在の推定は次の変換係数を使用している：

$$\begin{aligned} \text{レチノール活性当量 (μg RAE)} = & \text{レチノール (μg)} + 1/12 \beta\text{-カロテン (μg)} \\ & + 1/24 \alpha\text{-カロテン (μg)} + 1/24 \beta\text{-クリプトキサンチン (μg)} \end{aligned}$$

ただし、FFQ にはサプリメント使用に関する質問が含まれていたが、包括的なサプリメントデータベースが利用できなかったため、サプリメントからの栄養素摂取は分析に含まれていない。

膵臓がんの特定

膵臓がんの症例は、各研究地域の主要な地域病院からの患者情報および人口ベースのがん登録データ連携を通じて決定し、死亡証明書も追加情報源として使用した。膵臓がんの症例は、国際疾病分類腫瘍学第 3 版のコード C25.0～C25.9 に基づいて定義し、最終的に、89,687 名の対象者（男性 42,053 名、女性 47,634 名）を解析した（図 1）。

統計解析

追跡調査の年数は、各被験者について開始点から診断日、研究地域からの移住日、死亡日、または追跡期間の終了日（吹田地区は 2012 年 12 月 31 日、その他の地区は 2013 年 12 月 31 日）のいずれか早い時点まで計算した。平均追跡期間 15.1 ± 4.3 年の間に、575 件の膵臓がん症例が特定された。抗酸化ビタミン（レチノール活性当量、β-カロテン当量、α-カロテン、β-クリプトキサンチン、リコピン、α-トコフェロール、およびビタミン C）は総エネルギー摂取量で調整した後、摂取カテゴリーについてハザード比（HR）および 95%信頼区間（CI）を計算した。解析には、四分位数に基づく Cox 比例ハザードモデルを使用し、最も低い摂取カテゴリーを参照とした。解析では、研究地域（10 の保健センター地域）、年齢（連続変数）、性別で調整を行った。多変量モデルでは、さらに喫煙状況（現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙者、1 日あたりの喫煙本数 <20、20-39、または

≥40 本、または不明)、アルコール消費量(週あたりエタノール<150g、≥150g または不明)、体格指数(BMI) (<25.0、≥25.0 kg/m²または不明)、膵臓がんの家族歴(有無)、糖尿病の病歴(有無)、コーヒー消費量(週あたり<1 杯、≥1 杯)、代謝当量タスク時間/日(連続変数)での身体活動、マルチビタミンのサプリメント使用(有無)、およびエネルギー調整された魚と加工肉の摂取量(連続変数)で調整した。性別特異的四分位数、喫煙状況(現在喫煙者および非喫煙者)、エタノール摂取量(不明、0、週あたり<150g、≥150g)、および BMI (<25.0 または≥25.0 kg/m²) に基づいて層別解析を行った。すべての統計検定は SAS (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina) を使用して実施し、すべての p 値は両側で検定し、統計的有意性は p<0.05 のレベルで判断した。

6 研究結果

研究課題 1 の妥当性の高い食事調査方法の検討に関する結果

FFQ の栄養データの妥当性は、14 日間または 28 日間の食事記録を用いて評価し、再現性は約 1 年の間隔で 2 回実施された 5 年後追跡アンケートを用いて評価した。男性および女性の妥当性のスピアマン相関係数（エネルギー調整）は次の通りであった：コホート I ではレチノール当量で 0.47 および 0.31、コホート II では 0.43 および 0.44、 β -カロテン当量でコホート I で 0.43 および 0.31、コホート II で 0.47 および 0.44、 α -カロテンでコホート I で 0.29 および 0.52、コホート II で 0.50 および 0.52、クリプトキサンチンでコホート I で 0.43 および 0.29、コホート II で 0.48 および 0.31、リコピンでコホート II で 0.29 および 0.37、 α -トコフェロールでコホート I で 0.37 および 0.50、コホート II で 0.24 および 0.37、ビタミン C ビタミン C でコホート I で 0.67 および 0.49、コホート II で 0.58 および 0.48 といずれも非常に高い妥当性と再現性があることを確認できた。

研究課題 2 の日本人の食事および生活習慣、生活環境と疾病との関連についての結果

追跡期間 1,357,043 人年（平均 15.1 ± 4.3 年）において、575 件（男性 318 件、女性 257 件）の膵臓がんの新規発症例が確認された。ベースライン時のリスク特性の中央値と割合は、食事中の抗酸化ビタミン摂取量の四分位数ごとに示した（表 1）。リコピンを除く抗酸化ビタミンを多く摂取する対象者は、年齢が高く、喫煙量とアルコール摂取量が少ない傾向であった。抗酸化ビタミンの摂取量が多い対象者は、総エネルギー摂取量とコーヒーを除いて、加工肉と魚の摂取量が多く、糖尿病病歴のある頻度が高かった。

また、抗酸化ビタミンの食事摂取量は、性別および年齢で調整した膵臓がんリスクとは関連しておらず、これらの傾向は有意ではなかった。抗酸化ビタミン摂取量が最も高い群と最も低い群を比較した多変量調整ハザード比（HR）は、レチノール活性当量で 0.90（95%CI、0.71-1.15；p for trend =0.35）、 β -カロテン当量で 1.05（0.82-1.35；0.98）、 α -カロテンで 1.13（0.88-1.45；0.51）、 β -クリプトキサンチンで 0.93（0.72-1.19；0.39）、リコピンで 1.10（0.86-1.39；0.27）、 α -トコフェロールで 1.04（0.79-1.37；0.64）、ビタミン C で 1.13（0.87-1.47；0.84）であった（表 2）。

さらに、対象者を性別で層別化した後も、抗酸化ビタミン摂取量と膵臓がんリスクとの間に有意な関連は観察されなかった（表 3）。

しかしながら、BMI で層別化した解析では、BMI が 25 kg/m^2 以上の対象者において、いくつかの抗酸化ビタミン摂取量と膵臓がんリスク低下との間に統計的に有意な関連が観察された。最も高い摂取量と最も低い摂取量を比較した HR は、レチノール活性当量で 0.51 (95%CI、0.31-0.85 ; p for trend <0.01) 、 β -カロテン当量で 0.54 (0.32-0.93 ; 0.01) 、 α -カロテンで 0.56 (0.33-0.97 ; 0.04) 、 β -クリプトキサンチンで 0.57 (0.34-0.97 ; 0.02) であった。対照的に、BMI が 25 kg/m^2 未満の対象者では抗酸化ビタミン摂取量との関連は見られなかった。また、レチノール当量、 β -カロテン当量、 α -カロテンおよび β -クリプトキサンチンの摂取と BMI との相互作用は統計的に有意であった (p for Interaction : 0.07、0.02、0.05、0.10) 。

喫煙状況およびアルコール消費で層別化した解析では、抗酸化ビタミン摂取量と膵臓がん発症リスクとの関連はなく、これらの解析における傾向の P 値は統計的に有意ではなかった（補足表 S1-S2）。さらに、ビタミンサプリメント使用を調整した後も結果は変わらなかった（データは示していない）。

7 考察

18 の症例対照研究と 4 つのコホート研究を対象としたメタアナリシスでは、ビタミン A、カロテンまたは β -カロテンの食事摂取が膵臓がんリスク低減に関連することが報告された (6)。しかし、前向き研究のサブグループでは、症例対照研究を含むすべての研究で要約相対リスクが逆相関しているにもかかわらず、前向きコホート研究では関連が見られなかった。さらに、これらの研究を人種別に層別化した後、ビタミン A 摂取量の増加に伴う膵臓がんリスクの減少は、アジア人よりもメタアナリシスの白人集団において顕著であった (6)。このメタアナリシスと同様に、今回のコホート研究も一般的に日本人集団において関連が見られなかった。しかし、BMI が 25 kg/m^2 以上の対象者 (対象者の 27.6%) において、脂溶性であるレチノール、カロテンおよび β -クリプトキサンチンを多く摂取することが膵臓がんリスクに対して予防的に働くことを明らかにした。アメリカの 5 つの研究とヨーロッパの 5 つの研究を含むメタアナリシスでは、ビタミン A の食事摂取が膵臓がんリスク低減に関連することが示された (8)。欧米の対象者は BMI が高い集団であり、その集団で抗酸化ビタミン摂取と膵臓がんとの間のこれらの逆相関を考えると、今回、BMI が 25 kg/m^2 以上のサブグループにおいてのみ同様の結果を観察したことは合理的である。

プロビタミン A、すなわち β -カロテン、 α -カロテン、および β -クリプトキサンチンがビタミン A として膵臓がん作用するメカニズムは次の通りである。まず、レチノイドは膵臓がん細胞にアポトーシスを誘導し、レチノイン酸受容体ガンマの活性化を通じて膵臓がんの成長を抑制することから、ビタミン A およびその代謝物が膵臓がんに対して保護的な役割を果たす可能性が示唆されている (25)。次に、ビタミン A の代謝物は活性化された膵星状細胞を停止させ、腫瘍周囲の結合組織の形成を防ぐことで抗腫瘍効果を発揮する可能性がある (26)。さらに、いくつかの前臨床研究に示されているように、ビタミン A の一種であるレチノールは、細胞成長、接着、移動に関連する多くのシグナル経路において役割を果たす (27, 28)。実際、レチノイン酸は最近、がん関連線維芽細胞 (CAFs) 細胞におけるインターロイキン 6 (IL-6) の発現を低下させることで、膵臓がん細胞の移動および上皮間葉転換を抑制することが示された (29)。

近年のメタアナリシスによると、4つの前向き研究を含む10件の報告では、ビタミンEの摂取が膵臓がんリスクの低減と関連していることが示された。このリスク低減効果は、研究デザイン（症例対照研究およびコホート研究）や民族（アジア人、ヨーロッパ人、および米国の人々）による層別化によっても変わらなかった（9）。しかし、このメタアナリシスに含まれる4つの前向きコホート研究の中で、サプリメントではなく、食品からの摂取のみでは膵臓がんリスクとの関連は見られなかった（30-32）。このメタアナリシスに含まれる10件の研究で推定された食品およびサプリメントからの総ビタミンE摂取量は膵臓がんリスクの低下と関連していたが、摂取量は本研究の約2倍であった。我々の研究で α -トコフェロールの摂取と膵臓がんリスクとの関連が見られなかったことは、食品からのビタミンE摂取を評価した先行研究と一致している。

メタアナリシス先行研究では、ビタミンCの摂取と膵臓がんとの間に逆相関があることが示されたが、症例対照研究（14研究）とコホート研究（6研究）におけるビタミンC摂取の最高カテゴリーと最低カテゴリーを比較した相対リスクは、それぞれ0.58（95% CI: 0.52-0.66）および0.93（0.78-1.11）であった（7）。本研究もまた関連が見られず、このメタアナリシスの結果と一致している。BMIが高い個人において、抗酸化ビタミンは膵臓がんのリスクを減少させる可能性がある。しかし、他の抗酸化ビタミンとは異なり、ビタミンCは水溶性であり、体脂肪や肝臓に蓄積しないため、レチノールやカロテノイドとは異なる機序による予防効果を持つと考えられている。

一方、体重過多や肥満が膵臓がんリスクを増加させるという報告がある（33）。体重過多および肥満は、複数の代謝障害のリスク要因として、炎症、腸内細菌、ホルモン、高脂肪食と関連するメカニズムを通じて膵臓がんリスクを増加させる可能性がある（34）が、ほとんどの報告は白人を対象とした研究結果に基づいている（35）。日本人男性においては、ベースライン時の肥満が膵臓がん発症リスクの増加と関連していた（BMI 30 kg/m²以上は23-25 kg/m²未満と比較して）（36）が、アジア人集団では膵臓がんによる死亡との関連は示されなかった（37）。肥満や過体重の個人は、脂肪細胞から放出される炎症性サイトカインにより、体内に慢性的な低レベルの炎症状態がある（38, 39）。抗酸化ビタミンは、特に慢性炎症状態にある肥満および過体重の集団において効果的である可能性がある。

本研究の強みは、JPHC 研究の特徴、すなわち長期の追跡調査を伴う前向きデザイン、高い回答率と高い追跡参加率を有する大規模な一般人口、詳細で妥当性のある FFQ を用いた食品摂取の推定の利用可能性にある。しかし、いくつかの限界点も挙げられる。第一に、食品摂取を含む生活習慣要因は、単一の時点で実施された 5 年間の追跡調査から推定されたため、食事の変化を評価できなかった。第二に、膵臓がんの発症件数は、曝露サブグループおよびリスク要因による層別解析には十分でなかった可能性があり、層別解析の結果は一部偶然によるものかもしれない。最後に、我々の関連性の発見は、残存交絡効果および未知の交絡変数の影響を受けている可能性がある。

8 結論

この大規模な日本人男性および女性を対象とした人口ベースの前向き研究において、レチノール活性当量、 β -カロテン当量、 α -カロテン、 β -クリプトキサンチン、リコピン、 α -トコフェロール、およびビタミン C の食事摂取量と膵臓がんとの間に全体的な関連は見られなかった。しかし、BMI が 25 kg/m^2 以上の対象者においては、レチノール活性当量、 β -カロテン当量、 α -カロテンおよび β -クリプトキサンチンが膵臓がんリスクを統計的に有意に軽減していたことから、BMI25 以上の日本人における膵臓がん発症リスクを下げるために、レチノールやカロテノイドの摂取が有効である可能性が示唆された。

9 その他の研修内容

所属していた、国立がん研究センターにて開催されていた、様々な研修やセミナーにも参加することができ、多角的な視点で研究を進めることができた。その一例を以下に示す。

① 生物統計セミナー

- ・データの記述
- ・仮設検定 1・2
- ・生存時間解析
- ・ランダム化と交絡
- ・診断法評価の統計的側面
- ・多変量解析 1・2
- ・傾向スコア
- ・観察研究 1・2
- ・サンプルサイズ

② 臨床研究セミナー

- ・研究者に知っていただきたい臨床研究におけるデータマネジメントの重要性
- ・責任ある研究活動を出版倫理
- ・指針・ガイドラインにおける研究不正防止対応

③ ICC 研究セミナー

- ・がん予防で実装を進めるべきエビデンスに基づく介入マッピング
 - ・院内がん登録・全国収集データの近年の活用
 - ・“胎児”を研究対象とする臨床研究の ELSI と新たな規制枠組みの模索
 - ・大腸がんの検診における内視鏡の有効活用に向けた臨床研究の取り組み
 - ・クラスターランダム化デザインの統計的側面
 - ・遺族調査結果と二次解析計画
- ④ 行動科学セミナー
- ・認知症行動療法の基本を学ぼう
 - ・AYA 世代がん患者のアンメットニーズへのサポート
- ⑤ 実装科学セミナー
- ・精神障害者に対するがん検診推奨法の開発と実装
 - ・診療ガイドラインの活用に向けて
- ⑥ その他
- ・心理的安全性を学んで安心して働ける職場にしよう
 - ・CoffeeBlake
 - ・ワークカンファレンス
 - ・ジャーナルクラブ

10 謝辞

1 年間、学外での研修をお認めいただき、研究に関する様々な支援をいただきましたことを心より感謝申し上げます。

また、「抗酸化ビタミンと乳がん発症リスクに関する研究」については、エビデンステーブルの作成、データセットの作成、解析プログラムの作成まで終えることができ、今後とも継続して研究を進める予定である。

11 参考文献

- (1) WHO. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022 [Internet]. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/home>. (Accessed 15 February 2024). Accessed.
- (2) Cai J, Chen H, Lu M, Zhang Y, Lu B, You L, Zhang T, Dai M, Zhao Y. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Lett.* 2021;520:1-11.
- (3) Fagbohun OF, Gillies CR, Murphy KPJ, Rupasinghe HPV. Role of Antioxidant Vitamins and Other Micronutrients on Regulations of Specific Genes and Signaling Pathways in the Prevention and Treatment of Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7).
- (4) Irimie AI, Braicu C, Pasca S, Magdo L, Gulei D, Cojocneanu R, Ciocan C, Olariu A, Coza O, Berindan-Neagoe I. Role of Key Micronutrients from Nutrigenetic and Nutrigenomic Perspectives in Cancer Prevention. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6).
- (5) Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, Greenwood DC, Riboli E, Vatten LJ, Tonstad S. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):1029-56.
- (6) Huang X, Gao Y, Zhi X, Ta N, Jiang H, Zheng J. Association between vitamin A, retinol and carotenoid intake and pancreatic cancer risk: Evidence from epidemiologic studies. *Sci Rep.* 2016;6:38936.
- (7) Hua YF, Wang GQ, Jiang W, Huang J, Chen GC, Lu CD. Vitamin C Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis of Published Case-Control and Cohort Studies. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148816.
- (8) Zhang X, Zhao H, Man J, Yin X, Zhang T, Yang X, Lu M. Investigating Causal Associations of Diet-Derived Circulating Antioxidants with the Risk of Digestive System Cancers: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients.* 2022;14(15).

- (9) Peng L, Liu X, Lu Q, Tang T, Yang Z. Vitamin E intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit.* 2015;21:1249-55.
- (10) Gong Z, Holly EA, Wang F, Chan JM, Bracci PM. Intake of fatty acids and antioxidants and pancreatic cancer in a large population-based case-control study in the San Francisco Bay Area. *Int J Cancer.* 2010;127(8):1893-904.
- (11) Jansen RJ, Robinson DP, Frank RD, Anderson KE, Bamlet WR, Oberg AL, et al. Fatty acids found in dairy, protein and unsaturated fatty acids are associated with risk of pancreatic cancer in a case-control study. *Int J Cancer.* 2014;134:1935-46.
- (12) Li D, Tang H, Wei P, Zheng J, Daniel CR, Hassan MM. Vitamin C and Vitamin E Mitigate the Risk of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma from Meat-Derived Mutagen Exposure in Adults in a Case-Control Study. *J Nutr.* 2019;149(8):1443-50.
- (13) Jansen RJ, Robinson DP, Stolzenberg-Solomon RZ, Bamlet WR, de Andrade M, Oberg AL, et al. Nutrients from fruit and vegetable consumption reduce the risk of pancreatic cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2013;44(2):152-61.
- (14) Bravi F, Polesel J, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, Serraino D, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and the risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study. *Ann Oncol.* 2011;22(1):202-6.
- (15) Howe GR, Jain M, Miller AB. Dietary factors and risk of pancreatic cancer: results of a Canadian population-based case-control study. *Int J Cancer.* 1990;45(4):604-8.
- (16) Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer in the francophone community in Montréal, Canada. *Int J Cancer.* 1991;47(1):1-6.
- (17) Anderson LN, Cotterchio M, Gallinger S. Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control.* 2009;20(6):825-34.
- (18) Zablotska LB, Gong Z, Wang F, Holly EA, Bracci PM. Vitamin D, calcium, and retinol intake, and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Cancer Causes Control.* 2011;22(1):91-100.

- (19) Heinen MM, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Intake of vegetables, fruits, carotenoids and vitamins C and E and pancreatic cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer*. 2012;130(1):147-58.
- (20) Ji BT, Chow WH, Gridley G, McLaughlin JK, Dai Q, Wacholder S, Hatch MC, Gao YT, Fraumeni JF. Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4(8):885-93.
- (21) Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ohno Y. Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan. *J Gastroenterol*. 2005;40(3):297-301.
- (22) Tsugane S, Sawada N. The JPHC study: design and some findings on the typical Japanese diet. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(9):777-82.
- (23) Sasaki S, Kobayashi M, Ishihara J, Tsugane S, JPHC. Self-administered food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the JPHC Study: questionnaire structure, computation algorithms, and area-based mean intake. *J Epidemiol*. 2003;13(1 Suppl):S13-22.
- (24) The Council for Science and Technology, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan. Standard Tables of Food Composition in Japan, the seventh revised and enlarged edition. Tokyo: Printing Bureau, Ministry of Finance; 2015.
- (25) Zhang X, Zhao H, Man J, Yin X, Zhang T, Yang X, Lu M. Investigating Causal Associations of Diet-Derived Circulating Antioxidants with the Risk of Digestive System Cancers: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2022;14(15).
- (26) Chronopoulos A, Robinson B, Sarper M, Cortes E, Auernheimer V, Lachowski D, et al. ATRA mechanically reprograms pancreatic stellate cells to suppress matrix remodelling and inhibit cancer cell invasion. *Nat Commun*. 2016;7:12630.
- (27) Rosewicz S, Brembeck F, Kaiser A, Marschall ZV, Riecken EO. Differential growth regulation by all-trans retinoic acid is determined by protein kinase C alpha in human pancreatic carcinoma cells. *Endocrinology*. 1996;137(8):3340-7.

- (28) Rosewicz S, Wollbergs K, Von Lampe B, Matthes H, Kaiser A, Riecken EO. Retinoids inhibit adhesion to laminin in human pancreatic carcinoma cells via the alpha 6 beta 1-integrin receptor. *Gastroenterology*. 1997;112(2):532-42.
- (29) Guan J, Zhang H, Wen Z, Gu Y, Cheng Y, Sun Y, Zhang T, Jia C, Lu Z, Chen J. Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett*. 2014;345(1):132-9.
- (30) Heinen MM, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Intake of vegetables, fruits, carotenoids and vitamins C and E and pancreatic cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer*. 2012;130(1):147-58.
- (31) Banim PJ, Luben R, McTaggart A, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Hart AR. Dietary antioxidants and the aetiology of pancreatic cancer: a cohort study using data from food diaries and biomarkers. *Gut*. 2013;62(10):1489-96.
- (32) Han X, Li J, Brasky TM, Xun P, Stevens J, White E, Gammon MD, He K. Antioxidant intake and pancreatic cancer risk: the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. *Cancer*. 2013;119(7):1314-20.
- (33) World Cancer Research Fund International. How diet, nutrition and physical activity affect pancreatic cancer risk. [Internet]. <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/pancreatic-cancer/>. (Accessed 26 March 2024). Accessed.
- (34) Cascetta P, Cavaliere A, Piro G, Torroni L, Santoro R, Tortora G, Melisi D, Carbone C. Pancreatic Cancer and Obesity: Molecular Mechanisms of Cell Transformation and Chemoresistance. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
- (35) Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Cade JE, Burley VJ, Norat T. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(4):843-52.
- (36) Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, Tamakoshi A, Sugawara Y, Hidaka A, et al. Body-Mass Index and Pancreatic Cancer Incidence: A Pooled Analysis of Nine Population-

Based Cohort Studies With More Than 340,000 Japanese Subjects. *J Epidemiol.* 2018;28(5):245-52.

- (37) Lin Y, Fu R, Grant E, Chen Y, Lee JE, Gupta PC, et al. Association of body mass index and risk of death from pancreas cancer in Asians: findings from the Asia Cohort Consortium. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(3):244-50.
- (38) Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(10):749-59.
- (39) Martinez-Useros J, Li W, Cabeza-Morales M, Garcia-Foncillas J. Oxidative Stress: A New Target for Pancreatic Cancer Prognosis and Treatment. *J Clin Med.* 2017;6(3).

12 图表

Table 1 Baseline characteristics of participants by intake of antioxidant vitamins

	Lowest	Second	Third	Highest	P trend
Retinol Eq (μ g/day)	< 255.9	255.9-490.8	490.8-1042.3	$\geq$ 1042.3	
Age (years), median (IQR)	51 (44-57)	51 (45-57)	51 (45-57)	52 (46-58)	<0.01
Men, %	53.6	43.6	43.8	46.6	<0.01
BMI (kg/m ²), median (IQR)	23.3 (21.4-25.4)	23.2 (21.4-25.3)	23.4 (21.5-25.4)	23.4 (21.5-25.4)	<0.01
History of diabetes mellitus, %	6.0	6.3	6.7	8.1	<0.01
Family history of pancreatic cancer, %	0.4	0.4	0.4	0.3	0.14
Current smoker, %	31.2	22.6	22.5	23.1	<0.01
Ethanol intake $\geq$ 150 g/wk, %	33.1	23.7	22.1	18.8	<0.01
Coffee intake >1 cup/wk, %	72.3	75.3	74.9	71.0	<0.01
Physical activity, MET-h/d, median (IQR)	31.3 (24.3-33.7)	31.3 (24.3-33.3)	31.3 (24.7-33.7)	31.3 (24.7-33.1)	0.01
Dietary intake, median (IQR)					
Total energy (kcal/d)	1894 (1495-2384)	1961 (1586-2427)	1948 (1589-2383)	1835 (1484-2274)	<0.01
Processed meat (g/d)	3 (1.0-7.4)	3.5 (1.3-8.6)	4.3 (1.7-9.1)	4.3 (2.0-9.6)	<0.01
Fish (g/d)	66.2 (39.3-107.6)	78.3 (48.3-122.6)	80.1 (50.1-122.4)	79.5 (49.4-123.2)	<0.01
β carotene Eq (μ g/day)	< 1071.1	1071.1-2345.9	2345.9-5390.3	$\geq$ 5390.3	
Age (years), median (IQR)	50 (44-56)	51 (45-57)	52 (46-58)	53 (47-59)	<0.01
Men, %	65.6	48.6	38.9	34.5	<0.01
BMI (kg/m ²), median (IQR)	23.3 (21.4-25.4)	23.3 (21.5-25.3)	23.3 (21.5-25.3)	23.4 (21.5-25.4)	<0.01
History of diabetes mellitus, %	6.6	6.5	6.4	7.6	<0.01
Family history of pancreatic cancer, %	0.3	0.4	0.4	0.3	0.84
Current smoker, %	40.2	25.9	18.8	14.6	<0.01
Ethanol intake $\geq$ 150 g/wk, %	42.4	26.1	17.6	11.6	<0.01
Coffee intake >1 cup/wk, %	76.1	76.4	73.8	67.3	<0.01
Physical activity, MET-h/d, median (IQR)	31.3 (24.1-33.7)	31.3 (24.3-33.7)	31.3 (24.7-33.1)	31.3 (24.7-33.1)	0.02
Dietary intake, median (IQR)					
Total energy (kcal/d)	1963 (1560-2458)	1954 (1565-2435)	1928 (1571-2359)	1803 (1467-2216)	<0.01
Processed meat (g/d)	3.3 (1.0-8.0)	4.3 (1.5-9.6)	4.3 (1.5-9.5)	3.3 (1.0-7.5)	<0.01
Fish (g/d)	64.9 (39.3-104.6)	80.4 (50.2-124)	84.1 (52.3-130)	75.4 (46.3-117.6)	<0.01
α carotene (μ g/day)	< 61.5	61.5-239.1	239.1-873.0	$\geq$ 873.0	
Age (years), median (IQR)	50 (44-57)	51 (45-57)	51 (45-57)	53 (46-58)	<0.01
Men, %	59.6	48.8	41.5	37.7	<0.01
BMI (kg/m ²), median (IQR)	23.2 (21.4-25.3)	23.3 (21.4-25.3)	23.4 (21.5-25.4)	23.4 (21.6-25.5)	<0.01
History of diabetes mellitus, %	6.9	6.3	6.4	7.6	<0.01
Family history of pancreatic cancer, %	0.3	0.4	0.4	0.3	0.78
Current smoker, %	35.9	26.2	21.2	16.3	<0.01
Ethanol intake $\geq$ 150 g/wk, %	36.2	26.2	20.7	14.6	<0.01
Coffee intake >1 cup/wk, %	74.3	76.3	74.7	68.2	<0.01
Physical activity, MET-h/d, median (IQR)	31.3 (24.1-33.7)	31.3 (24.3-33.7)	31.3 (24.7-33.7)	31.3 (24.7-33.1)	<0.01
Dietary intake, median (IQR)					
Total energy (kcal/d)	1926 (1501-2471)	1939 (1602-2387)	1992 (1609-2438)	1792 (1450-2173)	<0.01
Processed meat (g/d)	3 (1.0-7.4)	4.3 (1.5-9.1)	4.3 (1.7-9.6)	3.5 (1.3-8.4)	<0.01
Fish (g/d)	67.2 (40.0-110.4)	79.4 (51.3-120.8)	85.5 (52.7-132.9)	71.8 (43.7-112.7)	<0.01
β cryptoxanthin (μ g/day)	< 85.1	85.1-414.6	414.6-1540.6	$\geq$ 1540.6	
Age (years), median (IQR)	50 (44-56)	51 (45-57)	52 (45-58)	53 (46-59)	<0.01
Men, %	61.6	50.3	41.9	33.8	<0.01
BMI (kg/m ²), median (IQR)	23.4 (21.5-25.4)	23.3 (21.5-25.4)	23.3 (21.5-25.3)	23.3 (21.5-25.4)	0.04
History of diabetes mellitus, %	7.7	6.7	6.3	6.4	<0.01
Family history of pancreatic cancer, %	0.4	0.4	0.4	0.3	0.26
Current smoker, %	37.2	26.2	20.4	15.3	<0.01
Ethanol intake $\geq$ 150 g/wk, %	39.8	27.7	12.3	10.9	<0.01
Coffee intake >1 cup/wk, %	72.2	76.1	74.7	70.6	<0.01
Physical activity, MET-h/d, median (IQR)	31.3 (24.3-33.7)	31.3 (24.7-33.7)	31.3 (24.7-33.3)	31.3 (24.3-33.1)	<0.01
Dietary intake, median (IQR)					
Total energy (kcal/d)	1933 (1530-2437)	1991 (1610-2494)	1934 (1584-2315)	1783 (1455-2222)	<0.01
Processed meat (g/d)	3.8 (1.3-9.6)	4.3 (2.0-10.3)	4.0 (1.5-8.8)	3.0 (1.0-6.7)	<0.01
Fish (g/d)	66.3 (39.2-109.7)	80.5 (49.7-126.7)	82.4 (52.3-125)	74.4 (46.3-114.9)	<0.01

Table 1 Baseline characteristics of participants by intake of antioxidant vitamins (continued)

	Lowest	Second	Third	Highest	P trend
Lycopene (μ g/day)	< 51.7	51.7-329.6	329.6-3019.5	$\geq$ 3019.5	
Age (years), median (IQR)	52 (45-58)	51 (44-57)	51 (45-58)	51 (45-57)	<0.01
Men, %	53.0	41.9	41.5	51.2	<0.01
BMI (kg/m ²), median (IQR)	23.4 (21.5-25.5)	23.2 (21.4-25.3)	23.2 (21.4-25.2)	23.4 (21.6-25.4)	<0.01
History of diabetes mellitus, %	6.3	6.0	6.7	8.3	<0.01
Family history of pancreatic cancer, %	0.3	0.4	0.4	0.3	0.03
Current smoker, %	31.0	22.2	20.8	25.6	<0.01
Ethanol intake $\geq$ 150 g/wk, %	31.8	20.5	21.2	24.2	<0.01
Coffee intake >1 cup/wk, %	67.7	74.4	74.2	75.3	<0.01
Physical activity, MET-h/d, median (IQR)	31.3 (24.3-33.7)	31.3 (24.3-33.1)	31.3 (24.7-33.7)	31.3 (24.3-33.7)	<0.01
Dietary intake, median (IQR)					
Total energy (kcal/d)	1935 (1540-2434)	1845 (1500-2267)	2014 (1558-2610)	1876 (1560-2212)	<0.01
Processed meat (g/d)	3.3 (1.0-8.8)	3.9 (1.5-8.8)	4.1 (1.5-9.3)	3.5 (1.5-7.8)	<0.01
Fish (g/d)	68.6 (39.0-114.0)	75.3 (47.1-117.7)	85 (52.9-131.8)	74.9 (48.0-113.5)	<0.01
α tocoqherol (mg/day)	< 3.8	3.8-5.5	5.5-8.1	$\geq$ 8.1	
Age (years), median (IQR)	50 (44-57)	50 (44-57)	50 (44-57)	53 (47-59)	<0.01
Men, %	61.5	44.2	40.0	42.0	<0.01
BMI (kg/m ²), median (IQR)	23.3 (21.4-25.3)	23.3 (21.5-25.3)	23.3 (21.5-25.3)	23.4 (21.5-25.5)	<0.01
History of diabetes mellitus, %	6.1	6.1	6.4	8.6	<0.01
Family history of pancreatic cancer, %	0.4	0.4	0.3	0.3	0.81
Current smoker, %	37.4	23.8	20.2	18.0	<0.01
Ethanol intake $\geq$ 150 g/wk, %	44.1	23.9	17.2	12.5	<0.01
Coffee intake >1 cup/wk, %	72.9	75.1	74.6	71.1	<0.01
Physical activity, MET-h/d, median (IQR)	31.3 (24.7-33.7)	31.3 (24.3-33.3)	31.3 (24.7-33.1)	31.3 (24.7-33.1)	<0.01
Dietary intake, median (IQR)					
Total energy (kcal/d)	1963 (1555-2422)	1887 (1533-2337)	1907 (1558-2350)	1880 (1504-2350)	<0.01
Processed meat (g/d)	3.0 (1.0-6.4)	3.8 (1.5-8.8)	4.3 (1.8-9.8)	4.3 (1.5-9.6)	<0.01
Fish (g/d)	54.2 (33-84.1)	74.3 (47.7-111.1)	87.4 (55.3-132.6)	95.8 (57.8-150.5)	<0.01
Vitamin C (mg/day)	< 43.3	43.3-82.7	82.7-167.5	$\geq$ 167.5	
Age (years), median (IQR)	49 (43-55)	51 (44-57)	52 (46-58)	54 (47-59)	<0.01
Men, %	65.3	49.3	40.2	32.8	<0.01
BMI (kg/m ²), median (IQR)	23.4 (21.5-25.5)	23.3 (21.5-25.3)	23.3 (21.4-25.3)	23.3 (21.5-25.3)	<0.01
History of diabetes mellitus, %	6.7	6.7	6.7	7.1	0.15
Family history of pancreatic cancer, %	0.3	0.3	0.4	0.4	0.63
Current smoker, %	39.1	25.5	19.9	14.6	<0.01
Ethanol intake $\geq$ 150 g/wk, %	43.6	26.4	17.7	9.9	<0.01
Coffee intake >1 cup/wk, %	76	76	73.9	67.7	<0.01
Physical activity, MET-h/d, median (IQR)	31.3 (24.3-33.7)	31.3 (24.3-33.7)	31.3 (24.7-33.1)	31.3 (24.7-33.1)	0.55
Dietary intake, median (IQR)					
Total energy (kcal/d)	1969 (1565-2464)	1933 (1555-2401)	1904 (1549-2345)	1838 (1489-2265)	<0.01
Processed meat (g/d)	3.3 (1.0-8.4)	4.3 (1.5-9.6)	4.2 (1.5-9.4)	3.3 (1.0-7.4)	<0.01
Fish (g/d)	64.3 (38.7-105)	78.3 (48.4-122.7)	82.5 (51.9-127.3)	78.7 (49.0-120.6)	<0.01

Table 2 Hazard ratios for pancreatic cancer incidence by quartile of intake of antioxidant vitamins

	Lowest	Second	Third	Highest	p trend
Retinol Eq					
Median intake (IQR), μ g/day	364.1 (279.1-430.1)	606.6 (549.3-665.6)	864.6 (792.9-944.9)	1337.0 (1164.4-1666.4)	
Cases	156	146	136	137	
Person Years	337673	339942	341425	338004	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.95 (0.75-1.19)	0.89 (0.70-1.12)	0.88 (0.69-1.11)	0.22
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.94 (0.75-1.19)	0.89 (0.70-1.14)	0.90 (0.71-1.15)	0.35
β carotene Eq					
Median intake (IQR), μ g/day	1641.5 (1185.6-2009.4)	2995.2 (2667.7-3325.8)	4418.5 (4023.2-4869.2)	7017.6 (6070.3-8778.3)	
Cases	144	146	133	152	
Person Years	334697	339825	342189	340332	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.00 (0.79-1.25)	0.89 (0.70-1.13)	0.99 (0.78-1.26)	0.73
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.05 (0.83-1.33)	0.91 (0.71-1.17)	1.05 (0.82-1.35)	0.98
α carotene					
Median intake (IQR), μ g/day	127.7 (74.6-182.6)	351.0 (295.0-413.8)	649.3 (560.9-750.6)	1269.5 (1033.0-1735.0)	
Cases	144	149	135	147	
Person Years	334513	339918	342045	340567	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.07 (0.85-1.35)	0.97 (0.76-1.23)	1.04 (0.82-1.32)	0.94
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.11 (0.88-1.41)	1.01 (0.79-1.30)	1.13 (0.88-1.45)	0.51
β cryptoxanthin					
Median intake (IQR), μ g/day	196.8 (102-306.4)	624.4 (518.9-734.8)	1133.6 (984.4-1312.8)	2410.1 (1872-3448.6)	
Cases	154	144	128	149	
Person Years	337186	343426	342822	333609	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.90 (0.72-1.14)	0.77 (0.61-0.98)	0.88 (0.69-1.12)	0.16
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.93 (0.73-1.18)	0.82 (0.64-1.05)	0.93 (0.72-1.19)	0.39

Table 2 Hazard ratios for pancreatic cancer incidence by quartile of intake of antioxidant vitamins (continued)

	Lowest	Second	Third	Highest	p trend
Lycopene					
Median intake (IQR), μ g/day	156.9 (72.1-238.9)	549.2 (430.5-698.9)	1588.7 (1175.4-2209.2)	5502.5 (4060.9-8187.3)	
Cases	146	128	150	151	
Person Years	339701	339362	341507	336473	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.93 (0.73-1.18)	1.05 (0.84-1.32)	1.08 (0.86-1.35)	0.36
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.96 (0.75-1.22)	1.12 (0.88-1.42)	1.10 (0.86-1.39)	0.27
α tocopherol					
Median intake (IQR), mg/day	4.6 (4.0-5.1)	6.1 (5.8-6.4)	7.3 (7.0-7.7)	9.2 (8.6-10.4)	
Cases	140	141	155	139	
Person Years	338898	341421	340417	336307	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.03 (0.82-1.31)	1.12 (0.89-1.42)	0.97 (0.76-1.23)	0.97
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.13 (0.88-1.46)	1.27 (0.98-1.63)	1.04 (0.79-1.37)	0.64
Vitamin C					
Median intake (IQR), mg/day	61.7 (47.3-72.8)	101.3 (92-110.4)	140.8 (130.3-153.0)	208.7 (185.2-246.3)	
Cases	125	160	135	155	
Person Years	336544	340774	341618	338107	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.20 (0.95-1.52)	0.97 (0.76-1.25)	1.07 (0.83-1.37)	0.90
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.29 (1.01-1.65)	1.03 (0.79-1.33)	1.13 (0.87-1.47)	0.84

Model 1 was adjusted for age, sex, and study area.

Model 2 was further adjusted for BMI (<25, $\geq$ 25) , smoking status (Never, Ever, Current: <20, 20-40, $\geq$ 40) , history of diabetes mellitus ("yes" or "no"), family history of pancreatic cancer ("yes" or "no"), ethanol intake (unknown, 0, <150g/wk, $\geq$ 150g/wk), coffee intake (<1 cup/week, $\geq$ 1 cup/week), METs, Processed meat intake, Fish intake.

Table 3 Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of pancreatic cancer according to quintile of dietary vitamin intakes by sex.

	Men					Women				
	n=42,053					n=47,634				
	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend
Retinol Eq										
Median intake (IQR), $\mu\text{g/day}$	325.8 (242.6-391.9)	580.4 (516.7-642.6)	853.4 (777.5-937.6)	1353.1 (1166.4-1691.8)		401.2 (319.6-462.9)	628.1 (572.5-684.3)	873.9 (804.6-950.1)	1324.6 (1162.7-1644.3)	
Cases	77	84	77	80		73	71	56	57	
Person Years	155,017	154,906	155,678	152,434		184,080	183,886	185,560	185,482	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.05 (0.77-1.43)	0.97 (0.71-1.33)	1.01 (0.73-1.38)	0.91	Ref	0.88 (0.63-1.23)	0.81 (0.57-1.15)	0.75 (0.52-1.08)	0.09
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.04 (0.76-1.43)	0.93 (0.67-1.30)	1.03 (0.74-1.43)	0.96	Ref	0.88 (0.62-1.25)	0.84 (0.59-1.20)	0.76 (0.52-1.11)	0.12
β carotene Eq										
Median intake (IQR), $\mu\text{g/day}$	1320.4 (954.7-1626.3)	2460.8 (2179.4-2750.9)	3757.4 (3399.5-4187.2)	6262.1 (5353.6-7956.3)		2105.5 (1598.7-2499.3)	3511.5 (3188.2-3837.9)	4922.2 (4533.3-5359.1)	7520.9 (6575.4-9345.6)	
Cases	68	85	70	95		63	70	54	70	
Person Years	154,191	155,651	155,228	152,964		183,082	185,341	185,632	184,954	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.15 (0.84-1.59)	0.90 (0.64-1.26)	1.18 (0.86-1.62)	0.60	Ref	1.07 (0.76-1.50)	0.79 (0.55-1.14)	0.97 (0.69-1.36)	0.49
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.23 (0.88-1.71)	0.99 (0.70-1.41)	1.30 (0.92-1.82)	0.30	Ref	1.09 (0.77-1.55)	0.76 (0.52-1.11)	0.91 (0.63-1.30)	0.27
α carotene										
Median intake (IQR), $\mu\text{g/day}$	100.7 (59.1-140.7)	283.9 (235.6-334.5)	544.7 (464.4-639.5)	1130.5 (909.8-1556.4)		168.6 (99.2-235.8)	421.3 (358.6-489.6)	734.5 (646.2-838.9)	1372.1 (1126.4-1869.9)	
Cases	70	78	79	91		77	54	60	66	
Person Years	153,562	155,593	155,225	153,655		182,584	185,443	185,693	185,289	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.09 (0.79-1.51)	1.08 (0.78-1.49)	1.22 (0.89-1.68)	0.25	Ref	0.72 (0.51-1.03)	0.80 (0.57-1.12)	0.85 (0.61-1.19)	0.42
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.13 (0.81-1.58)	1.17 (0.84-1.64)	1.37 (0.98-1.92)	0.07	Ref	0.71 (0.49-1.01)	0.78 (0.55-1.11)	0.83 (0.59-1.18)	0.38
β cryptoxanthin										
Median intake (IQR), $\mu\text{g/day}$	132.9 (73.3-210.0)	481.7 (391.6-574.7)	912.6 (787.1-1062.2)	1917.1 (1504.6-2796.9)		297.9 (159.9-427.3)	778.2 (661.6-896.6)	1338.1 (1170-1538.2)	2792.6 (2189.8-3880.1)	
Cases	77	82	75	84		66	66	58	67	
Person Years	154,878	156,939	155,268	150,948		185,141	187,751	185,549	180,569	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.01 (0.74-1.37)	0.88 (0.64-1.21)	0.94 (0.68-1.29)	0.53	Ref	0.92 (0.66-1.30)	0.76 (0.53-1.08)	0.82 (0.57-1.17)	0.17
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.01 (0.73-1.39)	0.92 (0.66-1.27)	1.02 (0.73-1.42)	0.95	Ref	0.93 (0.66-1.33)	0.76 (0.53-1.10)	0.77 (0.53-1.11)	0.10

Table 3 Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of pancreatic cancer according to quintile of dietary vitamin intakes by sex. (continued)

	Men n=42,053					Women n=47,634				
	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend
Lycopene										
Median intake (IQR), μ g/day	128.6 (54.0-201.4)	493.6 (376.8-646.6)	1742.0 (1206.1-2501.6)	5911.0 (4417.8-8676.8)		189.1 (92.2-279.3)	592.1 (476.1-737.6)	1492.3 (1155.4-2000.2)	5132.2 (3707.6-7713.1)	
Cases	71	79	78	90		67	59	63	68	
Person Years	155,443	153,561	155,412	153,618		185,677	184,495	185,457	183,380	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.13 (0.82-1.55)	1.06 (0.77-1.46)	1.31 (0.96-1.79)	0.14	Ref	0.94 (0.66-1.34)	0.98 (0.69-1.38)	1.08 (0.76-1.51)	0.65
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.16 (0.83-1.62)	1.12 (0.81-1.57)	1.32 (0.95-1.82)	0.13	Ref	0.98 (0.68-1.42)	1.01 (0.70-1.45)	1.11 (0.78-1.59)	0.54
α tocopherol										
Median intake (IQR), mg/day	4.2 (3.5-4.6)	5.7 (5.4-6.1)	7.1 (6.7-7.5)	9.1 (8.4-10.3)		5.1 (4.5-5.5)	6.4 (6.1-6.7)	7.5 (7.2-7.9)	9.3 (8.7-10.5)	
Cases	68	89	75	86		65	58	75	59	
Person Years	156,064	155,989	154,374	151,607		185,335	185,643	184,456	183,575	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.24 (0.90-1.70)	1.01 (0.73-1.41)	1.13 (0.82-1.56)	0.78	Ref	0.92 (0.64-1.31)	1.17 (0.84-1.64)	0.89 (0.62-1.27)	0.88
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.35 (0.96-1.89)	1.13 (0.79-1.63)	1.27 (0.87-1.85)	0.46	Ref	0.98 (0.68-1.42)	1.24 (0.87-1.79)	0.85 (0.57-1.27)	0.73
Vitamin C										
Median intake (IQR), mg/day	51.7 (39-61.4)	86.2 (78-94.5)	122.5 (112.2-134)	186.5 (163.6-224.6)		75.3 (60.1-86.9)	116 (106.8-125.4)	155.8 (144.7-168.3)	223.2 (199.9-260.2)	
Cases	56	91	78	93		56	66	68	67	
Person Years	154,605	155,603	155,399	152,428		185,721	185,244	184,851	183,193	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.46 (1.05-2.04)	1.15 (0.82-1.63)	1.27 (0.91-1.79)	0.48	Ref	1.09 (0.76-1.56)	1.05 (0.73-1.51)	0.97 (0.68-1.41)	0.81
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.56 (1.10-2.20)	1.23 (0.86-1.78)	1.41 (0.98-2.03)	0.26	Ref	1.13 (0.78-1.64)	1.06 (0.73-1.54)	0.92 (0.62-1.35)	0.54

* sex-specific quartiles

Model 1 was adjusted for age, and study area.

Model 2 was further adjusted for BMI (<25, $\geq$ 25) , smoking status (Never, Ever, Current: <20, 20-40, $\geq$ 40) , history of diabetes mellitus ("yes" or "no"), family history of pancreatic cancer ("yes" or "no"), ethanol intake (unknown, 0, <150g/wk, $\geq$ 150g/wk), coffee intake (<1 cup/week, $\geq$ 1 cup/week), METs, Processed meat intake, Fish intake.

Table 4 Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of pancreatic cancer according to quintile of dietary vitamin intakes by BMI.

BMI <25.0						BMI ≥25.0						
n=62,652						n=24,788						
	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend		Q1	Q2	Q3	Q4	p trend	p interaction
Retinol Eq												
Median intake (IQR), μ g/day	366.8 (282.6-431.3)	607.0 (549.6-666.4)	864 (792.3-944.2)	1336.6 (1163.3-1666)			360.6 (275.4-428.1)	605.2 (548.9-663.7)	866.2 (794.4-946.1)	1332.7 (1165.4-1654.1)		
Cases	98	107	99	107			49	35	32	24		
Person Years	233,971	240,385	238,477	232,215			94,173	92,875	96,729	98,225		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.09 (0.83-1.44)	1.03 (0.78-1.36)	1.10 (0.83-1.45)	0.63		Ref	0.71 (0.46-1.10)	0.63 (0.40-0.99)	0.46 (0.28-0.76)	<0.01	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.07 (0.81-1.41)	1.01 (0.76-1.35)	1.08 (0.81-1.44)	0.71		Ref	0.69 (0.44-1.09)	0.66 (0.41-1.05)	0.51 (0.31-0.85)	<0.01	0.07
β carotene Eq												
Median intake (IQR), μ g/day	1647.1 (1192.6-2009.8)	2997.6 (2670.6-3324.7)	4417.0 (4024.4-4866.7)	6994.1 (6066.3-8746.2)			1647.9 (1184.6-2014.3)	2986.3 (2662.2-3328.3)	4423.1 (4019.3-4873.6)	7045.3 (6080.5-8836.5)		
Cases	91	105	96	119			42	40	33	25		
Person Years	231,869	239,008	239,904	234,267			93,611	94,190	95,614	98,587		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.14 (0.86-1.51)	1.03 (0.77-1.38)	1.27 (0.95-1.68)	0.17		Ref	0.89 (0.57-1.37)	0.70 (0.44-1.11)	0.51 (0.30-0.84)	0.01	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.15 (0.86-1.54)	1.03 (0.76-1.40)	1.30 (0.97-1.75)	0.15		Ref	0.97 (0.61-1.52)	0.74 (0.45-1.21)	0.54 (0.32-0.93)	0.01	0.02
α carotene												
Median intake (IQR), μ g/day	128.9 (76.5-183.2)	351.7 (295.4-413.2)	649.1 (560.7-749.7)	1264.8 (1031.8-1721.3)			129.4 (76.7-183.5)	349.1 (293.9-415.4)	651.1 (561-753)	1280.7 (1035.9-1756.4)		
Cases	89	109	95	118			44	37	35	24		
Person Years	232,801	240,063	239,187	232,997			91,078	93,945	96,669	100,310		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.24 (0.94-1.64)	1.10 (0.82-1.47)	1.36 (1.02-1.81)	0.08		Ref	0.84 (0.54-1.31)	0.78 (0.50-1.21)	0.52 (0.31-0.87)	0.01	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.27 (0.95-1.69)	1.11 (0.82-1.51)	1.42 (1.05-1.90)	0.05		Ref	0.91 (0.58-1.43)	0.86 (0.54-1.37)	0.56 (0.33-0.96)	0.04	0.05
β cryptoxanthin												
Median intake (IQR), μ g/day	198 (102.9-307.2)	626.2 (520.5-735.9)	1132 (982.6-1311)	2399 (1865-3418.2)			197.9 (104.2-308.3)	619.6 (515.3-732.4)	1139.1 (987.5-1315.4)	2413.8 (1876.1-3480.5)		
Cases	105	103	91	112			42	38	31	29		
Person Years	232,335	239,831	241,983	230,899			97,172	97,579	93,820	93,431		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.96 (0.73-1.26)	0.82 (0.62-1.09)	1.03 (0.78-1.37)	0.92		Ref	0.84 (0.54-1.30)	0.66 (0.41-1.05)	0.57 (0.34-0.93)	0.02	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.94 (0.71-1.25)	0.85 (0.63-1.14)	1.08 (0.81-1.45)	0.76		Ref	0.90 (0.57-1.42)	0.67 (0.41-1.11)	0.57 (0.34-0.97)	0.02	0.10

Table 4 Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of pancreatic cancer according to quintile of dietary vitamin intakes by BMI. (continued)

BMI <25.0						BMI ≥25.0					
n=62,652						n=24,788					
	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend		Q1	Q2	Q3	Q4	p trend
Lycopene											
Median intake (IQR), μ g/day	159.3 (74.4-240.7)	551.4 (430.2-703.0)	1579.1 (1170.5-2207.1)	5500.1 (4055.4-8202.3)		156.7 (76.1-238.2)	544.1 (432.6-689.3)	1614.4 (1185.7-2227.8)	5450.7 (4050.8-7981.5)		
Cases	100	90	114	107		38	35	33	34		
Person Years	229,270	240,556	242,925	232,297		99,599	92,443	92,256	97,704		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.93 (0.70-1.24)	1.13 (0.87-1.49)	1.10 (0.83-1.44)	0.29	Ref	1.00 (0.63-1.58)	0.90 (0.56-1.44)	0.90 (0.56-1.43)	0.57	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.92 (0.68-1.23)	1.18 (0.90-1.56)	1.09 (0.83-1.45)	0.25	Ref	1.07 (0.66-1.74)	1.03 (0.63-1.67)	0.96 (0.59-1.56)	0.83	0.35
α tocopherol											
Median intake (IQR), mg/day	4.6 (4.0-5.1)	6.1 (5.8-6.4)	7.3 (7.0-7.7)	9.2 (8.6-10.3)		4.6 (4-5.1)	6.1 (5.8-6.4)	7.4 (7-7.7)	9.3 (8.6-10.5)		
Cases	91	102	115	103		41	33	39	27		
Person Years	237,315	238,497	240,562	228,674		92,538	96,020	93,487	99,957		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.17 (0.88-1.56)	1.29 (0.98-1.71)	1.14 (0.86-1.52)	0.29	Ref	0.76 (0.48-1.20)	0.91 (0.58-1.42)	0.58 (0.35-0.95)	0.07	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.27 (0.94-1.71)	1.43 (1.05-1.93)	1.20 (0.87-1.66)	0.25	Ref	0.83 (0.51-1.36)	1.00 (0.61-1.65)	0.62 (0.35-1.09)	0.19	0.19
Vitamin C											
Median intake (IQR), mg/day	62.0 (47.8-72.8)	101.3 (92.1-110.4)	140.9 (130.4-153.2)	208.4 (185.1-245.4)		61.5 (47-72.7)	101.1 (91.8-110.5)	140.3 (130.1-152.3)	209.2 (185.4-247.7)		
Cases	81	115	99	116		37	38	34	31		
Person Years	229,296	238,547	240,603	236,602		99,292	95,155	94,451	93,105		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.33 (0.99-1.77)	1.11 (0.82-1.50)	1.26 (0.93-1.70)	0.34	Ref	0.98 (0.62-1.56)	0.82 (0.51-1.33)	0.72 (0.43-1.18)	0.14	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.38 (1.02-1.85)	1.15 (0.84-1.57)	1.30 (0.95-1.78)	0.29	Ref	1.13 (0.70-1.81)	0.87 (0.52-1.45)	0.79 (0.46-1.34)	0.24	0.23

Model 1 was adjusted for age, sex, and study area.

Model 2 was further adjusted for smoking status (Never, Ever, Current: <20, 20-40, ≥40) , history of diabetes mellitus ("yes" or "no"), family history of pancreatic cancer ("yes" or "no"), ethanol intake (unknown, 0, <150g/wk, ≥150g/wk), coffee intake (<1 cup/week, ≥1 cup/week), METs, Processed meat intake, Fish intake.

* p for interaction by BMI category (<25, ≥25).

Supplement 1 Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of pancreatic cancer according to quintile of dietary vitamin intakes by smoking status

Non-smokers						Current and past smokers					
n=55,663						n=28,753					
	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend		Q1	Q2	Q3	Q4	p trend
Retinol Eq											
Median intake (IQR), μ g/day	379.1 (302.0-438.4)	606.6 (549.1-665.6)	865.3 (792.9-945.3)	1328.3 (1160.8-1644.1)		341.9 (253.4-415.9)	607.6 (550.7-666.4)	862.8 (792.7-942.6)	1349.3 (1168.4-1689.4)		
Cases	73	75	71	66		70	59	50	55		
Person Years	191,606	225,036	228,252	221,325		126,511	97,454	96,728	98,279		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.88 (0.64-1.22)	0.82 (0.59-1.15)	0.78 (0.56-1.09)	0.13	Ref	1.06 (0.75-1.50)	0.91 (0.63-1.31)	0.96 (0.67-1.37)	0.65	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.88 (0.63-1.22)	0.84 (0.60-1.17)	0.80 (0.57-1.14)	0.21	Ref	0.99 (0.69-1.41)	0.84 (0.58-1.22)	0.92 (0.64-1.34)	0.51	
β carotene Eq											
Median intake (IQR), μ g/day	1741.4 (1309.6-2056.5)	3018.1 (2686.4-3346.4)	4430.7 (4037.1-4882.2)	7050.8 (6090.2-8815.4)		1554.9 (1096.9-1955.6)	2949.6 (2638-3283.6)	4383.4 (3990.6-4835.6)	6869.9 (5999.9-8611)		
Cases	55	74	73	83		76	65	47	46		
Person Years	157,875	212,484	241,144	254,714		157,354	110,754	84,231	66,633		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.98 (0.69-1.40)	0.82 (0.58-1.17)	0.84 (0.59-1.19)	0.20	Ref	1.13 (0.81-1.57)	1.01 (0.7-1.46)	1.20 (0.82-1.74)	0.48	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.96 (0.67-1.37)	0.76 (0.53-1.10)	0.80 (0.56-1.15)	0.13	Ref	1.13 (0.80-1.60)	1.00 (0.68-1.47)	1.22 (0.83-1.81)	0.46	
α carotene											
Median intake (IQR), μ g/day	137.8 (82.7-189.3)	354.9 (298.9-416.7)	654.0 (562.9-754.2)	1278.3 (1037.4-1749.4)		119.3 (71.4-175.3)	342.2 (288.5-406.7)	638.5 (554.2-739.0)	1231.7 (1016.6-1681.8)		
Cases	60	69	75	81		69	68	50	47		
Person Years	171,199	212,500	233,351	249,167		140,986	111,570	92,551	73,864		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.97 (0.69-1.37)	0.95 (0.67-1.33)	0.93 (0.66-1.31)	0.68	Ref	1.23 (0.88-1.71)	1.06 (0.74-1.53)	1.19 (0.81-1.74)	0.49	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.98 (0.68-1.39)	0.92 (0.65-1.31)	0.91 (0.64-1.29)	0.55	Ref	1.22 (0.86-1.73)	1.08 (0.74-1.57)	1.22 (0.82-1.81)	0.44	
β cryptoxanthin											
Median intake (IQR), μ g/day	217.4 (120.0-318.7)	630.9 (523.8-739.0)	1140.0 (988.7-1321.5)	2416.6 (1876.8-3444.0)		174.9 (89.1-295.5)	611.5 (509.5-725.0)	1114.1 (972.7-1290.4)	2311.7 (1825.2-3282.4)		
Cases	61	71	71	82		83	66	46	39		
Person Years	171,842	216,091	235,502	242,782		149,561	112,805	89,050	67,556		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.90 (0.64-1.27)	0.78 (0.55-1.10)	0.82 (0.58-1.16)	0.20	Ref	0.99 (0.72-1.37)	0.83 (0.58-1.20)	0.88 (0.59-1.30)	0.34	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.89 (0.62-1.26)	0.79 (0.55-1.12)	0.81 (0.56-1.15)	0.21	Ref	0.95 (0.68-1.33)	0.80 (0.55-1.17)	0.89 (0.59-1.33)	0.36	

Supplement 1 Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of pancreatic cancer according to quintile of dietary vitamin intakes by smoking status (continued)

Non-smokers						Current and past smokers					
n=55,663						n=28,753					
	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend		Q1	Q2	Q3	Q4	p trend
Lycopene											
Median intake (IQR), μ g/day	166.4 (81.0-246.4)	557.0 (435.3-706.1)	1553.2 (1163.0-2160.0)	5477.1 (4043.8-8126.0)		148.5 (66.1-231)	533.2 (423.6-681)	1665.9 (1201.8-2322.1)	5487.7 (4055-8108.9)		
Cases	66	71	84	64		63	48	56	67		
Person Years	195,447	227,950	233,967	208,853		122,599	94,781	91,064	110,528		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.97 (0.69-1.35)	1.09 (0.78-1.50)	0.94 (0.66-1.33)	0.92	Ref	0.99 (0.68-1.44)	1.15 (0.80-1.65)	1.19 (0.84-1.68)	0.26	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.99 (0.70-1.40)	1.13 (0.81-1.58)	0.95 (0.67-1.36)	0.99	Ref	0.94 (0.64-1.39)	1.14 (0.79-1.65)	1.13 (0.79-1.61)	0.36	
α tocopherol											
Median intake (IQR), mg/day	4.8 (4.2-5.2)	6.1 (5.8-6.4)	7.4 (7.0-7.7)	9.2 (8.6-10.4)		4.5 (3.8-5)	6.1 (5.8-6.4)	7.3 (7-7.7)	9.2 (8.6-10.4)		
Cases	54	74	80	77		75	56	61	42		
Person Years	171,420	222,029	235,256	237,513		148,217	102,368	88,523	79,863		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.07 (0.75-1.52)	1.08 (0.76-1.53)	0.98 (0.69-1.39)	0.86	Ref	1.04 (0.73-1.47)	1.25 (0.89-1.75)	0.89 (0.61-1.31)	0.98	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.14 (0.78-1.65)	1.12 (0.77-1.64)	1.00 (0.68-1.49)	0.88	Ref	1.06 (0.73-1.53)	1.31 (0.90-1.90)	0.86 (0.55-1.34)	0.89	
Vitamin C											
Median intake (IQR), mg/day	64.1 (51.0-74.1)	101.9 (92.6-110.9)	141.2 (130.6-153.4)	209.1 (185.5-246.7)		59.2 (44.5-71)	99.8 (90.9-109.5)	139.6 (129.4-151.5)	205.8 (183.8-241.5)		
Cases	45	80	74	86		71	68	48	47		
Person Years	165,312	213,428	236,634	250,843		154,485	110,745	87,863	65,879		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.29 (0.89-1.87)	1.02 (0.70-1.48)	1.04 (0.71-1.52)	0.64	Ref	1.19 (0.85-1.66)	0.97 (0.67-1.41)	1.16 (0.79-1.70)	0.69	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.41 (0.96-2.06)	1.03 (0.69-1.54)	1.06 (0.72-1.58)	0.55	Ref	1.17 (0.83-1.65)	0.95 (0.64-1.40)	1.16 (0.77-1.73)	0.73	

Model 1 was adjusted for age, sex, and study area.

Model 2 was further adjusted for BMI (<25, $\geq$ 25), history of diabetes mellitus ("yes" or "no"), family history of pancreatic cancer ("yes" or "no"), ethanol intake (unknown, 0, <150g/wk, $\geq$ 150g/wk), coffee intake (<1 cup/week, $\geq$ 1 cup/week), METs, Processed meat intake, Fish intake.

Supplement 2 Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of pancreatic cancer according to quintile of dietary vitamin intakes by ethanol intake status

< 150g/week						≥ 150g/week					
n=72,475						n=22,985					
	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend		Q1	Q2	Q3	Q4	p trend
Retinol Eq											
Median intake (IQR), $\mu\text{g/day}$	377.3 (296.9-437.0)	605.9 (549.1-665.6)	865.3 (793.7-945.9)	1340.6 (1166.0-1668.5)			333.3 (245.7-410.3)	608.9 (550.2-665.4)	862.8 (791.0-940.1)	1326.3 (1156.2-1656.3)	
Cases	105	100	104	106			51	46	32	31	
Person Years	227806	260575	267322	275154			109867	79368	74102	62850	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.84 (0.64-1.11)	0.87 (0.66-1.14)	0.83 (0.63-1.10)	0.25		Ref	1.24 (0.83-1.85)	0.91 (0.58-1.42)	1.01 (0.64-1.58)	0.76
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.85 (0.64-1.12)	0.88 (0.66-1.17)	0.86 (0.64-1.14)	0.36		Ref	1.20 (0.80-1.82)	0.89 (0.56-1.41)	1.05 (0.66-1.66)	0.86
β carotene Eq											
Median intake (IQR), $\mu\text{g/day}$	1722.8 (1281.7-2052.1)	3016.3 (2687.5-3343.5)	4433.6 (4037.1-4881.9)	7054.3 (6087.6-8842.6)			1530.9 (1075.9-1930.8)	2931.4 (2621.4-3267.7)	4340.0 (3972.1-4811.3)	6720.8 (5964.2-8313.7)	
Cases	79	108	107	121			65	38	26	31	
Person Years	194169	251925	283012	301751			140528	87900	59178	38581	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.05 (0.79-1.41)	0.9 (0.67-1.21)	0.92 (0.69-1.22)	0.35		Ref	0.87 (0.58-1.31)	0.83 (0.53-1.32)	1.44 (0.93-2.24)	0.33
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.08 (0.80-1.45)	0.88 (0.65-1.20)	0.92 (0.68-1.24)	0.31		Ref	0.92 (0.60-1.39)	0.90 (0.56-1.45)	1.67 (1.06-2.62)	0.10
α carotene											
Median intake (IQR), $\mu\text{g/day}$	132.8 (78.2-185.4)	355.7 (298.7-416.5)	652.1 (562.7-753)	1280.7 (1039.3-1755.4)			118.0 (70.1-177.0)	336.7 (286.0-403.1)	637.5 (554.0-738.2)	1193.5 (1000.6-1594.7)	
Cases	91	106	103	115			53	43	32	32	
Person Years	214537	252192	272252	291875			119976	87726	69793	48691	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.06 (0.80-1.40)	0.95 (0.72-1.26)	0.97 (0.74-1.29)	0.67		Ref	1.09 (0.73-1.64)	1.00 (0.64-1.55)	1.33 (0.84-2.10)	0.34
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.08 (0.81-1.44)	0.94 (0.70-1.27)	1.00 (0.75-1.34)	0.79		Ref	1.14 (0.75-1.74)	1.15 (0.73-1.81)	1.58 (0.98-2.52)	0.09
β cryptoxanthin											
Median intake (IQR), $\mu\text{g/day}$	210.8 (116.4-314.0)	631.6 (525.0-741.1)	1140.4 (989.5-1320.2)	2432.9 (1884.2-3492.4)			170.2 (85.2-293.4)	605.2 (504.1-717.4)	1102.9 (966.3-1282)	2209.4 (1783.5-3078.3)	
Cases	89	101	99	126			65	43	29	23	
Person Years	204779	249872	278392	297812			132407	93554	64430	35796	
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.91 (0.68-1.21)	0.74 (0.56-0.99)	0.82 (0.62-1.09)	0.11		Ref	0.89 (0.60-1.30)	0.83 (0.54-1.30)	1.13 (0.69-1.85)	1.00
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.92 (0.68-1.23)	0.76 (0.57-1.03)	0.83 (0.62-1.11)	0.14		Ref	0.93 (0.62-1.38)	0.92 (0.58-1.44)	1.30 (0.79-2.14)	0.54

Supplement 2 Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of pancreatic cancer according to quintile of dietary vitamin intakes by alcohol drink status (continued)

< 150g/week						≥ 150g/week					
n=72,475						n=22,985					
	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend		Q1	Q2	Q3	Q4	p trend
Lycopene											
Median intake (IQR), $\mu\text{g/day}$	164.0 (76.9-245.2)	555.3 (434.0-705.1)	1538.6 (1158.4-2146.9)	5704.7 (4138.1-8570.3)		142.0 (64.2-226.4)	525.8 (418.1-669.7)	1793.4 (1267.5-2406.7)	4962.0 (3864.0-7015.7)		
Cases	95	99	111	110		51	29	39	41		
Person Years	234005	271295	269598	255959		105696	68067	71909	80515		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	0.95 (0.72-1.26)	1.03 (0.78-1.36)	1.08 (0.82-1.42)	0.47	Ref	0.90 (0.57-1.42)	1.12 (0.74-1.71)	1.11 (0.73-1.68)	0.48	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	0.95 (0.71-1.28)	1.07 (0.81-1.43)	1.10 (0.83-1.46)	0.37	Ref	0.95 (0.59-1.52)	1.24 (0.80-1.09)	1.12 (0.73-1.72)	0.42	
α tocopherol											
Median intake (IQR), mg/day	4.8 (4.2-5.2)	6.1 (5.8-6.4)	7.4 (7.0-7.7)	9.3 (8.6-10.4)		4.4 (3.6-5.0)	6.1 (5.8-6.4)	7.3 (7.0-7.7)	9.1 (8.5-10.1)		
Cases	71	107	127	110		69	34	28	29		
Person Years	191909	261306	282572	295069		146989	80115	57845	41238		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.14 (0.84-1.54)	1.23 (0.92-1.64)	0.97 (0.71-1.31)	0.78	Ref	0.86 (0.57-1.29)	0.93 (0.60-1.45)	1.23 (0.79-1.92)	0.52	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.26 (0.92-1.72)	1.38 (1.01-1.89)	1.04 (0.74-1.45)	0.97	Ref	0.91 (0.59-1.41)	1.01 (0.63-1.64)	1.28 (0.78-2.10)	0.39	
Vitamin C											
Median intake (IQR), mg/day	64.4 (51.0-74.3)	101.9 (92.5-110.9)	141.2 (130.6-153.3)	209.7 (185.7-247.9)		57.8 (43.0-69.7)	99.5 (90.8-108.8)	139.0 (129.1-150.9)	200.2 (181.0-230.9)		
Cases	66	107	116	126		59	53	19	29		
Person Years	192079	251910	281676	305191		144465	88863	59942	32916		
Model 1 HR (95%CI)	Ref	1.17 (0.86-1.59)	1.06 (0.78-1.44)	0.97 (0.71-1.32)	0.52	Ref	1.31 (0.90-1.90)	0.65 (0.39-1.10)	1.71 (1.08-2.71)	0.32	
Model 2 HR (95%CI)	Ref	1.26 (0.92-1.74)	1.10 (0.80-1.51)	0.99 (0.72-1.37)	0.48	Ref	1.35 (0.92-1.99)	0.69 (0.40-1.18)	1.95 (1.22-3.12)	0.14	

Model 1 was adjusted for age, sex, and study area.

Model 2 was further adjusted for BMI (<25, ≥25), smoking status (Never, Ever, Current: <20, 20-40, ≥40), history of diabetes mellitus ("yes" or "no"), family history of pancreatic cancer ("yes" or "no"), coffee intake (<1 cup/week, ≥1 cup/week), METs, Processed meat intake, Fish intake.

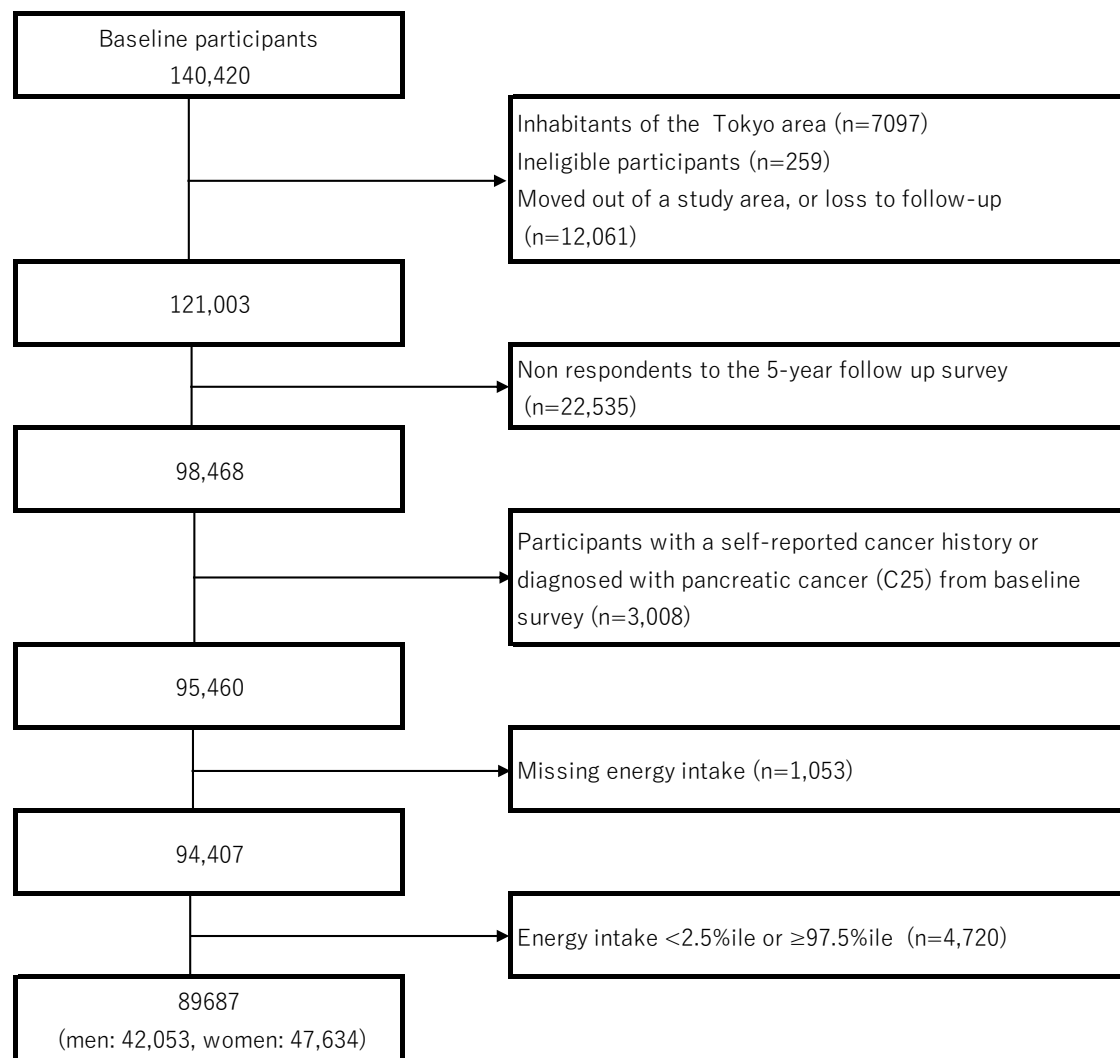


Fig. 1 Flow diagram of the study participant selection.