

平成22年5月10日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17015006

研究課題名（和文） 前立腺がんのリスク評価と化学予防

研究課題名（英文） The risk evaluation and chemoprevention of the prostate cancer

研究代表者

赤座 英之 (AKAZA HIDEYUKI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号：70010486

研究成果の概要（和文）：前立腺がん患者はダイゼインをエコールへ代謝するエコール産生能が低いことが判明した。エコール産生者の糞便培養により、ダイゼイン-エコール変換能を有するグラム陽性桿菌 “NATTS 株” を初めて分離した。前立腺がん罹患のハイリスク群を対象とするイソフラボン製剤の二重盲検試験では、前立腺がん陽性率は実薬群の方がプラセボ群よりも低かった。本研究の成果をもとに、前立腺がん化学予防計画を立てることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The patients with prostate cancer were proved to have low equol-producing ability to metabolize daidzein to equol. For the first time, by the stool culture of the equol-producing volunteers persons, we isolated gram-positive bacilli "NATTS strain" which was a non-spore-forming rod bacterium with high ability to convert daidzein to equol. By the double-blind study of the high risk persons for prostate cancer, the prostate cancer incidence of the isoflavone group was lower than the placebo group. Based on this study, we will make a prostate cancer chemoprevention strategy in the future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	16,000,000	0	16,000,000
2006年度	16,200,000	0	16,200,000
2007年度	16,200,000	0	16,200,000
2008年度	16,200,000	0	16,200,000
2009年度	16,100,000	0	16,100,000
総計	80,700,000	0	80,700,000

研究分野：泌尿器科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：がん、ゲノム、食品、大豆イソフラボン、細菌

## 1. 研究開始当初の背景

前立腺がんの罹患率と死亡率には、世界的なレベルでの地域差が存在することが知られているが、それをまとめると以下ようになる。(1) 日本や多くのアジア諸国の罹患率は、欧米の10分の1以下である。(2) しかし、その格差は年々、縮まりつつある。この要因として、日本においては食生活を中心とした日本人の生活環境の欧米化が関与していると考えられる。(3) ハワイでの日本人移民一世や二世の罹患率は高く、日本在住日本人と欧米在住欧米人の中間程度になる。(4) 剖検例での前立腺潜在がんの頻度には、格差が少ない。以上の4点から、前立腺がんの発症には、生活環境要因が強く関連することが窺え、この点において前立腺がんに関する global な規模での予防戦略の構築が可能と考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、エコール産生に関する介入臨床試験として、前立腺がん罹患のハイリスク群を対象とする大豆イソフラボン製剤の二重盲検試験を行い、エコール産生能とイソフラボン摂取が内分泌動態と PSA に与える変化を評価する。さらに腸内細菌については、菌株の解明とともに、分子生物学的手法を用いた腸内フローラのダイゼイン-エコール変換機能の解明と DNA 解析を行う。一方、前立腺がんはアンドロゲン依存性であることから、エコール産生能の向上とアンドロゲン制御の両面から、前立腺がんの化学予防の可能性を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 前立腺がん罹患のハイリスク群を対象とするイソフラボン製剤の二重盲検試験：エコール産生能とイソフラボン摂取が内分泌動態と PSA に与える変化を評価する。

(2) エコール産生に関与する腸内細菌の同定：エコール産生者の糞便培養により、ダイゼイン-エコール変換能を有する細菌を同定し、菌株からエコールの変換酵素を同定する。

(3) ラット前立腺発がんモデルを用いたエコールの発がん抑制効果に関する検討：**3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl** と **testosterone propionate** による F344 ラット前立腺発がんモデルを用い、エコール経口摂取による発がん抑制効果を検討する。同時に培養細胞を用いた *in vitro* の研究を進める。

(4) エストロゲンレセプターを介した発がん予防：エコールの作用点の一つとされるエストロゲンレセプターを介した発がん予防

について検討する。

## 4. 研究成果

(1) エコール産生者の糞便培養により、ダイゼイン-エコール変換能を有するグラム陽性桿菌 “NATTS 株” を単離した。本菌株は *Coriobacteriaceae-Slackia* に属し、ジヒドロダイゼイン(DHD)を中間体とする強いダイゼイン-エコール変換活性を有することが示された。さらに遺伝子背景のサブ解析を進め、エコール産生能との関連について検討したところ、腸内に当該細菌を有する者は全てがエコール産生者であることが明らかとなった。今後の展望として、本菌株とプレバイオティクス効果を有する糖の組み合わせにより、前立腺がんなどホルモン依存性疾患の予防が期待できる。(2) 前立腺がんのハイリスク群を対象とする大豆イソフラボン製剤の二重盲検試験を行った結果、前立腺がんの陽性率は実薬群の方がプラセボ群よりも低く、65 歳以上に限ると両群間に有意差を認めた。

(3) アンドロゲン感受性前立腺がん細胞 LNCap を用いて、大豆イソフラボンによる前立腺発がん抑制メカニズムについて検討したところ、 $5\alpha$ -DHT のアンドロゲン受容体を介した細胞増殖抑制作用とは別に、前立腺がん細胞の MAPK カスケードを直接抑制する作用の存在が示唆された。

本研究の成果より、エコール産生者の割合の増加と大豆食品の積極的摂取、あるいは、合成エコールによる介入、などにより前立腺がんの罹患率の国際的減少を狙うことは、夢ではないと思われる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

①Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, Nishio K, Isotani S, Muto S, Hama T, Masuda T, Horie S, Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of Prostate-specific antigen, *The Prostate*, 査読有、2010、in press

②Tsuji H, Moriyama K, Nomoto K, Miyanaga N, Akaza H, Isolation and Characterization of the Equol-producing bacteria *Slackia* sp. strain NATTS, *Archives of Microbiology*, 査読有、Vol. 192、2010、279-287

③Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y, Combined

androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival, *Cancer*, 査読有, Vol. 115, 2009, 3437-3445

④ Mori M, Masumori N, Fukuta F, Nagata Y, Sonoda T, Sakauchi F, Ohnishi H, Nojima M, Tsukamoto T, Traditional Japanese diet and prostate cancer, *Mol Nutr Food Res*, 査読有, Vol. 53, 2009, 191-200

⑤ Sonoda T, Suzuki H, Mori M, Tsukamoto T, Yokomizo A, Naito S, Fujimoto K, Hirao Y, Miyanaga N, Akaza H, Polymorphisms in estrogen related genes may modify the protective effect of isoflavones against prostate cancer risk in Japanese men, *Eur J Cancer Prev*, 査読有, Vol. 19, 2009, 131-137

⑥ Tanaka M, Fujimoto K, Chihara Y, Torimoto K, Yoneda T, Tanaka N, Hirayama A, Miyanaga N, Akaza H, Hirao Y, Isoflavone supplements stimulated the production of serum equol and decreased the serum dihydrotestosterone levels in healthy male volunteers, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 査読有, Vol. 12, 2009, 247-252

⑦ Fujimoto K, Tanaka M, Hirao Y, Nagata Y, Mori M, Miyanaga N, Akaza H, Kim WJ, Age-stratified serum levels of isoflavones and proportion of equol producers in Japanese and Korean healthy men, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 査読有, Vol. 11, 2008, 252-257

⑧ Mori M, Masumori N, Fukuta F, Nagata Y, Sonoda T, Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T, Relationship between serum isoflavone concentrations and frequency of soybean products consumption in patients with prostate cancer, *Tumor Res*, 査読有, Vol. 43, 2008, 25-29

⑨ Nagata Y, Sonoda T, Mori M, Miyanaga N, Okumura K, Goto K, Naito S, Fujimoto K, Hirao Y, Takahashi A, Tsukamoto T, Akaza H, Dietary isoflavones may protect against prostate cancer in Japanese men, *J Nutr*, 査読有, Vol. 137, 2007, 1974-1979

⑩ Yamauchi A, Kawai K, Tsukamoto S, Ideyama Y, Shirai T, Akaza H, Persistence of prostatic intraepithelial neoplasia after effective chemoprevention of microscopic prostate cancer with antiandrogen in a rat

model, *J Urol*, 査読有, Vol. 175, 2006, 348-352

[学会発表] (計 12 件)

① 平尾佳彦, イソフラボン代謝と前立腺癌リスク、第 12 回 UTP シンポジウム、2010/01/17、東京

② Mori M, A case-control study on risk factors for prostate cancer: Results of analysis stratified by equol producers or non-producers, The Joint Scientific Meeting of the International Epidemiological Association Western Pacific Region and the Japan Epidemiological Association, 2010/01/09, Koshigaya

③ Ide H, Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of Prostate-specific antigen, 5th Congress of Asia Pacific Society for the Study of Aging Male, 2009/10/17, Osaka

④ 森 満, 前立腺がん患者における血中イソフラボン類濃度間の相関と大豆製品摂取頻度との関連、第 19 回日本疫学会学術総会、2009/1/24、金沢

⑤ Akaza H, Equol and Prostate Cancer Prevention in Humans, 8th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, 2008/11/10, Tokyo

⑥ 井手久満, 酸化ストレスとサプリメントによる前立腺癌予防、第 8 回日本 Men's Health 学会、2008/11/29、東京

⑦ Horie S, Combined inhibitory effects of soy isoflavone and curcumin on the production of PSA ; A randomized placebo-controlled doubleblind study and its biological role in vitro, American Urological Association Annual Meeting 2008, 2008/05/18, Orland

⑧ Akaza H, Comparisons of percent equol producer between prostate cancer patients and controls: case-controlled studies of isoflavones in Japanese, Korean, and American residents, ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2008, 2008/02/14, San Francisco (USA)

⑨Sonoda T, The interaction of genes and isoflavones intake on prostate cancer risk, 第 66 回日本癌学会学術総会、2007/10/05、横浜

⑩田中雅博、環境・宿主要因による前立腺癌発生の疫学的研究：健常人を対象としたイソフラボン錠投与における体内薬物動態の臨床研究、第 16 回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会、2007/07/13、大阪

⑪田中雅博、健常人を対象にしたイソフラボン錠投与における体内薬物動態に関する臨床研究、第 95 回日本泌尿器科学会総会、2007/04/15、神戸

⑫Akaza H, Soy isoflavones and prostate cancer, The 36th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, 2005/11/16, Tokyo

[図書] (計 1 件)

①Akaza H, 他、the Princess Takamatsu Cancer Research Fund、Developments in Cancer Epidemiology -Prospects for cancer control in the Asian pacific-, 2006、160

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

赤座 英之 (AKAZA HIDEYUKI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号：70010486

### (2) 研究分担者

塚本 泰司 (TSUKAMOTO TAIJI)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：50112454

内藤 誠二 (NAITO SEIJI)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：40164107

並木 幹夫 (NAMIKI MIKIO)

金沢大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70155985

平尾 佳彦 (HIRAO YOSHIHIKO)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00133207

藤岡 知昭 (FUJIOKA TOMOAKI)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：80173409

森 満 (MORI MISTURU)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：50175634

高橋 悟 (TAKAHASHI SATORU)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：50197141

堀江 重郎 (HORIE SHIGEO)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：40190243

### (3) 連携研究者

なし