

平成22年5月6日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19390176  
 研究課題名（和文）イソフラボン類代謝産物エクオールの産生能別にみた前立腺癌のリスク要因に関する研究  
 研究課題名（英文）The study on risk factors for prostate cancer according to production of equol, a metabolite of isoflavone.  
 研究代表者  
 森 満（MORI MITSURU）  
 札幌医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：50175634

研究成果の概要（和文）：イソフラボン的一种であるエクオール（研究課題名ではエクオール）を体内で産生できる者の層では、前立腺がん家族歴、乳がん家族歴、および、20歳からの体重増加10kg以上が前立腺がんリスクと有意に関連していた。一方、エクオールを体内で産生できない者の層では、前立腺がん家族歴は前立腺がんリスクと有意に関連していたが、乳がん家族歴と20歳からの体重増加10kg以上はいずれも前立腺がんリスクと関連していなかった。以上から、エクオール産生者とエクオール非産生者では、前立腺がんのリスク要因に違いがある可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：For equol producers with prostate cancer (PCa), family history of PCa, family history of breast cancer and weight gain  $\geq 10$ kg from 20 years old were significantly associated with elevated risk of PCa. Contrastly, for equol non-producer with PCa, family history of PCa was significantly associated with increased risk of PCa, but family history of breast cancer as well as weight gain  $\geq 10$ kg from 20 years old were not associated with risk of PCa. Accordingly, it has been suggested that a risk factor for PCa may be different between equol producer and equol non-producers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	3,500,000円	1,050,000円	4,550,000円
2008年度	3,200,000円	960,000円	4,160,000円
2009年度	3,800,000円	1,140,000円	4,940,000円
年度			
年度			
総計	10,500,000円	3,150,000円	13,650,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：前立腺がん・症例対照研究・イソフラボン・エクオール・前立腺がんの家族歴・乳がんの家族歴・体重増加・交互作用

## 1. 研究開始当初の背景

日本人男性における前立腺がんの罹患率は1960年代頃までは低かったが、それ以降

上昇し現在に至っている。これには、日本人男性の生活習慣の変化、特に、食生活習慣の欧米化が関係している可能性が示唆されて

いる。しかしながら、日本における前立腺がんの分析疫学的研究は数少なく、日本人男性における前立腺がんの罹患率上昇の原因は十分に解明されているとは言い難い。

前立腺がんの家族歴が前立腺がんのリスク要因であることはよく知られているが、それ以外の要因はいまだ不明確であるといえる。しかし、われわれは症例対照研究の結果から、大豆イソフラボン（ゲニステイン、ダイゼイン、グリステイン）が前立腺がんのリスクを低下させることを報告した。さらに、われわれはコホート研究の結果から、イソフラボン的一种であるエコール（研究課題名ではエクオール）が前立腺がんのリスクを低下させることを報告した。

## 2. 研究の目的

腸内細菌によってダイゼインがエコールに代謝されることが示されているが、それに関与する腸内細菌の有無によって、生体内でエコールを産生できる者（エコール産生者）と、生体内でエコールを産生できない者（エコール非産生者）がいることも示されている。

前立腺がんの培養細胞などを使った研究から、エコールはイソフラボン・アグリコンの中で最も発がん抑制作用が強いことが示されている。そこでわれわれは、エコール産生者とエコール非産生者の間で前立腺がんのリスク要因に違いがあるのではないかとこの仮説を立てるに至った。そして、このことを証明するために、エコール産生の有無で層別にして前立腺がんのリスク要因を検討することを計画した。

## 3. 研究の方法

2007年1月から2008年4月までの間に札幌医科大学附属病院で前立腺がんと診断された142人のうち、文書による同意を得た117人（応答率82.3%）について、質問紙による28食品摂取頻度などの生活習慣調査とLC-MS法（SRL（株），東京）による血中イソフラボン濃度（エコールを含む）の測定を行った。そして、血中エコール濃度が0.5 ng/mL未満の者をエコール非産生者（生体内でエコールを産生できない者）、0.5 ng/mL以上の者をエコール産生者（生体内でエコールを産生できる者）とした。結局、117人の前立腺がん患者のうち、47人（40.2%）がエコール産生者であり、70人（59.8%）がエコール非産生者であった。生活習慣については、前立腺がんの診断を受ける1,2年前のそれを調査した。

2009年3月に、各市町村の住民台帳を利用して、年齢と地域（市区町村）をマッチして1人の症例に対して4人の対照を無作為に抽出した。従って、合計で468人を抽出したが、そのうちの死亡者（2人）や転出者（7人）を除いて、文書による同意の得られた318人

（応答率69.5%）について、症例群と同様の生活習慣調査を行った。なお、対照群については、血中イソフラボン濃度（エコールを含む）の測定は実施しなかった。318人のうち、がんの既往歴を有していた41人を除外した277人の対照群のデータを用いて以下の解析を行った。

年齢と住所をマッチングした症例対照研究のデータについて、条件付きロジスティック回帰分析を行い、オッズ比（OR）とその95%信頼区間（95%CI）を求めた。その際、統計解析ソフトウェアのSASシステムを用いた。有意水準は5%とした。

## 4. 研究成果

表1. 全体のデータにおける前立腺がんのオッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）

リスク要因	症例群 117人	対照群 277人	OR	95%CI
前立腺がんの家族歴あり	20人 (17.1%)	5人 (1.8%)	9.71 ***	3.59, 26.27
乳がんの家族歴あり	10人 (9.4%)	11人 (4.0%)	2.70 *	1.12, 6.49
20歳以降体重増加10Kg以上	75人 (64.1%)	136人 (49.1%)	2.17 **	1.13, 3.59

\*\*\*: P<0.001    \*\*: P<0.01    \*: P<0.05

表1に、全体のデータにおいて前立腺がんリスクと有意な関連性を示した要因のORとその95%CIを示した。父親・兄弟に前立腺がんの家族歴があることのOR（95%CI）は5.35（1.55-18.48）であり、母親・姉妹に乳がん家族歴があることのそれは5.12（1.13-23.21）であり、20歳からの体重増加が10kg以上であったことのそれは2.46（1.13-5.46）であり、いずれも有意であった。調査した要因では、28品目の食品摂取頻度を含めて、これら以外に前立腺がんリスクと関連していた要因はなかった。

表2. エコール産生者の層における前立腺がんのオッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）

リスク要因	症例群 47人	対照群 116人	OR	95%CI
前立腺がんの家族歴あり	10人 (21.3%)	4人 (3.5%)	5.92 **	1.81, 19.33
乳がんの家族歴あり	7人 (14.9%)	5人 (4.3%)	4.88 *	1.39, 17.15
20歳以降体重増加10Kg以上	30人 (63.8%)	49人 (42.2%)	2.76 **	1.28, 5.94

\*\* : P<0.01    \* : P<0.05

表2に、エコー産生者の層における前立腺がんリスクのORと95%CIを示した。父親・兄弟に前立腺がん家族歴があることのOR(95%CI)は5.92(1.81-19.33)であり、母親・姉妹に乳がん家族歴があることのそれは4.88(1.39-17.15)であり、20歳からの体重増加が10kg以上であったことのそれは2.76(1.28-5.94)であり、いずれも有意であった。

表3. エコー非産生者の層における前立腺がんのオッズ比(OR)と95%信頼区間(95%CI)

リスク要因	症例群 70人	対照群 161人	OR	95%CI
前立腺がんの家族歴あり	10人 (14.3%)	1人 (0.6%)	25.03 **	3.16, 198.55
乳がんの家族歴あり	4人 (5.7%)	6人 (3.7%)	1.45	0.40, 5.23
20歳以降体重増加10Kg以上	45人 (64.3%)	87人 (54.0%)	1.79	0.92, 3.48

\*\*：P<0.01

表3に、エコー非産生者の層における前立腺がんリスクのORと95%CIを示した。父親・兄弟における前立腺がん家族歴のOR(95%CI)は25.03(3.16-198.55)であり有意であったが、母親・姉妹の乳がん家族歴のそれは1.45(0.40-5.23)であり、20歳からの体重増加が10kg以上であったことのそれは1.79(0.92-3.48)であり、いずれも有意でなかった。

以上から、本研究を開始するときを立てた仮説のとおり、生体内でエコーを産生できる者と生体内でエコーを産生できない者では、前立腺がんのリスク要因に違いがある可能性が示唆された。

この結果の解釈は、今のところ困難であるが、生体内でエコーを産生できない者では前立腺がんの家族歴のリスク比が非常に大きいことから、遺伝的要因がより強く働いているのかも知れない。一方、生体内でエコーを産生できる者では、体重増加が有意なリスク要因であったことから、環境要因がより強く働いているのかも知れない。

今後は、前立腺がん症例群のみならず、対照群においてもエコー産生能を測定することが必要であると考えられた。

表4. 両親・兄弟姉妹に前立腺がん・乳がんの家族歴ありの層における前立腺がんのオッズ比(OR)と95%信頼区間(95%CI)

リスク要因	症例群 29人	対照群 16人	OR	95%CI
20歳以降体重増加10Kg以上	15人 (51.7%)	16人 (62.5%)	0.50	0.05, 5.51

表4に、両親・兄弟姉妹に前立腺がん、あるいは、乳がんの家族歴があった層(症例群29人、対照群16人)における、20歳からの体重増加が10Kg以上であったことのOR(95%CI)を示したが、0.50(0.05-5.51)であり、有意ではなかった。

次に、臨床病期やリスク要因間の相関行列を求めたが、有意な相関があった項目は、臨床病期とGleason Score(相関係数 $r=0.229$ ,  $P<0.05$ )、および、母親・姉妹の乳がん家族歴と20歳からの体重増加( $r=0.272$ ,  $P<0.05$ )であった。

表5. 両親・兄弟姉妹に前立腺がん・乳がんの家族歴なしの層における前立腺がんのオッズ比(OR)と95%信頼区間(95%CI)

リスク要因	症例群 88人	対照群 261人	OR	95%CI
20歳以降体重増加10Kg以上	60人 (62.8%)	126人 (48.3%)	3.51 ***	1.80, 6.82

\*\*\*：P<0.001

表5に、両親・兄弟姉妹に前立腺がんも乳がんの家族歴もなかった層(症例群88人、対照群261人)における、20歳からの体重増加が10Kg以上であったことのOR(95%CI)を示したが、3.51(1.80-6.82)であり有意であった。

表6. 条件付きロジスティック回帰分析による家族歴と体重増加の交互作用の検討

要因	回帰係数	標準誤差	有意性
家族歴あり	2.285	0.655	<0.001
体重増加	1.010	0.278	<0.001
交互作用	-2.747	0.971	0.005

家族歴あり：両親・兄弟姉妹に前立腺がんか乳がんの家族歴あり  
体重増加：20歳からの体重増加が10Kg以上  
交互作用：家族歴×体重増加

表6に、条件付きロジスティック回帰分析による家族歴と体重増加の交互作用の検討結果を示したが、有意な負の交互作用が検出された( $P=0.005$ )。

従って、両親・兄弟姉妹に前立腺がんの家族歴も乳がんの家族歴もない場合には、20歳からの体重増加が10Kg以上であったことは前立腺がんのリスク要因となるが、両親・兄弟姉妹に前立腺がんの家族歴か乳がんの家族歴がある場合には、20歳からの体重増加が10Kg以上であったことは前立腺がんのリスク要因とはならないことが示唆された。

以上から、前立腺がんの予防にとっては、両親・兄弟姉妹に前立腺がんの家族歴か乳がんの家族歴がない場合に、特に体重増加を避けることが必要であると考えられた。

## 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3件)

1. 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) 2010; 19: 131-137.
2. 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) 2009; 53: 191-200.
3. 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) 2008; 43: 25-30.

[学会発表] (計3件)

1. Mori M, Masumori N, Fukuta F, Nagata Y, Sonoda T, Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T. 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. Koshigaya, 9-10, January, 2010.
2. 森 満, 舛森直哉, 福多史昌, 宮永直人, 赤座英之, 塚本泰司. 無作為抽出した住民を対照群とした前立腺がんの症例対照研究によるリスク要因の検索. 第68回日本癌学会. 横浜, 2009年10月1-3日.
3. 森 満, 舛森直哉, 福多史昌, 長多好恵, 園田智子, 宮永直人, 赤座英之, 塚本泰司. 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, 金沢, 2009年1月23-24日.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森 満 (MORI MITSURU)  
札幌医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 50175634

### (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

舛森 直哉 (MASUMORI NAOYA)  
札幌医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 20295356