

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590638
 研究課題名（和文）赤血球膜・血清脂肪酸、血清・血漿イソフラボン、アディポネクチンと乳癌リスクの検討
 研究課題名（英文）Breast cancer risk and blood levels of fatty acids, isoflavones and adiponectin
 研究代表者
 坂内 文男（SAKAUCHI FUMIO）
 札幌医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：60325868

研究成果の概要：血清脂肪酸・高分子アディポネクチンレベルと乳がんの関連を、文部科学省の助成を得て進行している大規模コホート研究（JACC Study）の対象者を用いて、コホート内症例対照研究により検討した。JACC Study では、1998 年から 1990 年までにベースライン調査が行われ、40 歳から 79 歳までの女性約 2 万 5000 人の方々から血清を提供していただいている。また、同コホートでは、罹患は 2001 年まで、死亡は 2003 年まで追跡されている。今回我々の研究では、追跡により乳がん罹患・死亡と同定された 124 症例と、症例 1 例につき約 3 人を年齢・調査地域をマッチさせて選んだ 434 人を対照とした。方法としては、先ずベースライン調査時の食生活アンケートを基にして脂肪摂取量の推定を行い、次いで、症例と対照の血清中の飽和および不飽和脂肪酸を測定し、血清総脂肪酸濃度（ミリモル/L）に占める構成割合（mol%）を、対照群の値について 3 等分し、第 1 三分位（T1：最低値）を基準として、第 2 三分位（T2）、第 3 三分位（T3：最高値）について、乳がん罹患・死亡のオッズ比（OR）と 95%信頼区間（95% CI）を conditional logistic regression により算出した。また、高分子アディポネクチン値についても対照群の値について 3 等分し同様に検討した。主な結果として、一価不飽和脂肪酸とオレイン酸については、T1 に対する T3 の OR(95%CI)は 0.56(0.31-1.00, 傾向性 P 値 0.048)、0.57(0.32-1.03, 傾向性 P 値 0.06) であり、乳がんリスクと負の関連がみられた。ドコサペンタエン酸（DPA）とパルミトレイン酸/オレイン酸比については、1.92(0.99-3.71)、1.69(0.95-2.98) であり正の関連がみられた。特にベースライン調査時における閉経前女性では血清 DPA レベルと正の関連が強かった。一方、高分子アディポネクチンレベルについては、乳がんリスクと明らかな関連はみられなかった。しかし、閉経後の女性では、血清高分子アディポネクチンレベルが高いとオッズ比が低下する傾向にあった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：乳がん、コホート研究、脂肪酸、アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

(1) 実験室研究、および食生活習慣と乳がんの関連を国際比較した生態学的研究では、総脂肪摂取量が多いと乳がん罹患率が高くなるといわれていた。また、実験研究では、魚介類由来の脂肪に多く含まれるエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸などの不飽和脂肪酸が、乳がん発生を抑制する可能性が示唆されていたが、疫学データの蓄積は充分ではなかった。すなわち、魚介類摂取が多いことが、乳がん罹患の低下と関連するか否かヒトを対象として十分に検討されていなかった。また、最近のメタアナリシス研究では、魚介類摂取と乳がん罹患リスクには関連がみられないとの報告があったが、欧米のデータに基づいており、魚介類摂取の多いわが国のデータは考慮されていなかった。

(2) 日本人の食生活を含めた生活習慣と癌発生リスクの関連を調べるため、文部科学省研究費の補助を受けて行われている Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study) は現在も継続中である。この大規模コホート研究では、魚介類脂肪摂取が乳がん罹患を低下させる可能性が示されていた。

(3) 肥満が乳がん、特に閉経後女性の乳がんの増加と関連するといわれ、その機序として脂肪組織におけるエストロゲン産生とインスリン抵抗性が提案されていた。それに対して、血清アディポネクチンは脂肪組織から分泌されるホルモンの一種であるが、インスリン感受性を高めるので、乳がんリスクを低下させる可能性を有することが指摘されていた。しかし、多くは症例対照研究に基づいた推論であり、血清アディポネクチン値と乳がんの関連を調べたコホート研究による疫学データはまだ十分に存在していなかった。

2. 研究の目的

(1) 血清中 n-3 多価不飽和脂肪酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸の濃度は、魚介類に由来する脂質摂取の良い生体指標と報告されている。そこで、血清中の各種脂肪酸を測定し、コホート内症例対照研究により、それらと乳がんリスクとの関連を検討することを試みた。

(2) 高分子アディポネクチンは、各種アディポネクチンの中でも、特に生物学的活性が高いといわれている。そこで、血清高分子アディポネクチン値と乳がんリスクの関連を、

コホート内症例対照研究により検討することを試みた。

なお、研究開始時に目的とした、「イソフラボンと乳がんリスクの関連の検討」は、血清イソフラボン測定法を確立することができなかつたため断念した。

3. 研究の方法

(1) 対象

前述したとおり、文部科学省研究費の補助を受け、がん罹患リスクを研究している JACC Study は現在も進行中である。このコホート研究では、1988 年から 1990 年にベースライン調査が行われ、40 歳から 79 歳の女性約 2 万 5000 人から血清を提供していただいている。これらの方々を、罹患については 2001 年まで、死亡については 2003 年まで追跡し、145 人が乳がん罹患または死亡と同定した。なお、本研究の症例数は、乳がんの既往歴を有する方を除いた 124 例とした。また、症例 1 例に対して年齢と調査地域をマッチさせ約 3 人を無作為抽出し、計 434 人を対照とした。

(2) コホート内症例対照研究

先ずベースライン調査時の食生活アンケートを基にして脂肪摂取量の推定を行い、次いで、症例と対照の血清中の飽和および不飽和脂肪酸を測定し、血清総脂肪酸濃度 (ミリモル/L) に占める構成割合 (mol%) を、対照群値について 3 等分し第 1 三分位 (T1: 最低値) を基準として、第 2 三分位 (T2)、第 3 三分位 (T3: 最高値) について乳がん罹患・死亡のオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (95%CI) を conditional logistic regression により算出した。また、ELISA 法で測定した高分子アディポネクチン値についても対照群値について 3 等分し同様に検討した。なお、アディポネクチンの検討では、がん罹患調査地域に限定した症例 91 例と対照 269 例を用いた。これらオッズ比の計算には、ベースライン調査時の生活習慣アンケートをもとに交絡要因 (身長、Body Mass Index (BMI, Kg/m²)、初潮年齢、妊娠出産歴、初産年齢、閉経状態、閉経年齢、乳がん家族歴、女性ホルモン使用歴、教育歴、飲酒・喫煙歴、身体活動習慣、緑黄野菜摂取頻度等) で調整を行った。アンケート調査項目未回答による交絡要因の欠損は、ダミー変数を用いて処理した。

4. 研究成果

(1) ベースライン調査時における対象者 (症例 124 人、対照 434 人、合計 558 人) の特性は次のようであった (平均値、標準偏差)

(%) ; 年齢 : 症例 (54.4 歳、10.7) , 対照 (55.0 歳、10.5) ; BMI : 症例 (23.5、3.2) , 対照 (23.0、3.1) ; 閉経後女性の割合 : 症例 56.6% , 対照 58.3% ; 飲酒歴あり : 症例 31.5% , 対照 26.5% ; 喫煙歴あり : 症例 5.6% , 対照 4.1% ; 乳がん家族歴あり : 症例 4.8% , 対照 1.8%

(2) 科学的根拠に基づいた食事調査結果 : 魚介類由来脂質摂取量 (g/日) n-3 高度不飽和脂肪酸 (n-3 HUFA) : 症例 0.68, 対照 0.70、エイコサペンタエン酸 (EPA) : 症例 0.22, 対照 0.23、ドコサヘキサエン酸 (DHA) : 症例 0.40, 対照 0.41 であり、症例群と対照群に差はみられなかった。

(3) 脂肪酸濃度 (mol%) 一価不飽和脂肪酸 (MUFA) : 症例 24.1, 対照 25.0、オレイン酸 (OA) : 症例 20.9, 対照 21.6 であり、症例では対照と比較して MUFA と OA の濃度は低い傾向であった。閉経前では、n-3 多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) : 症例 7.3, 対照 6.9、n-3HUFA : 症例 6.3, 対照 6.0、EPA : 症例 2.4, 対照 2.3、DHA : 症例 0.59, 対照 0.57、ドコサペンタエン酸 (DPA) : 3.3, 対照 3.14 であり、症例が高い傾向がみられた。しかし、閉経後では特に傾向性はみられなかった。

(4) 脂質・脂肪酸摂取量と乳がんリスク 全対象者および閉経後女性では、魚介類由来脂質と乳がんリスクには関連がみられなかったが、閉経前女性では、T1 に対する T3 の OR (95%CI) は魚介由来脂質 : 8.88 (1.0-78.9, 傾向性 P 値 0.046)、DHA : 8.36 (0.95-73.4, 傾向性 P 値 0.048) という結果になった。

このように、魚介類由来の脂質摂取と乳がんリスクには負の関連はみられなかった。かつ、閉経前女性ではむしろ正の関連を示した。しかし、JACC Study 全体では背景の (2) で述べたとおり、魚介類高摂取は乳がんリスクが低かった。そこで、今回の研究対象者は JACC Study 全体の対象者と特性が異なることが推察されるが、詳細な検討は今後の課題としたい。また、JACC Study の観察開始は 1990 年からであり追跡期間が長くなっている影響も考慮しなければならない。

(5) 血清脂肪酸濃度と乳がんリスク 全対象者では、T1 に対する T3 の OR (95%CI) は、MUFA : 0.56 (0.31-1.00, 傾向性 P 値 0.048)、OA : 0.57 (0.32-1.03, 傾向性 P 値 0.06) であり、乳がんリスクと負の関連がみられた。しかし、DHA については、オッズ比は 1.92 (0.99-3.71) と正の関連がみられた。その他の脂肪酸には関連がみられなかった。なお、閉経前では、DPA : 7.25 (1.20-43.9, 傾向性 P 値 0.046) と正の関連が増強した。また、閉経後では、MUFA : 0.43 (0.18-1.04, 傾向性 P

値 0.068) であった。

(6) 脂肪酸比と乳がんリスク 全対象者では、T1 に対する T3 の OR (95%CI) は、Saturation index (SI)_{n-9} (パルミトレン酸/オレイン酸比) : 1.69 (0.95-2.98) であり正の関連がみられた。閉経前では、飽和脂肪酸 (SFA)/n-3HUFA 比 : 0.19 (0.03-1.08, 傾向性 P 値 0.061)、閉経後では、(SI)_{n-7} (パルミチン酸/ステアリン酸比) : 3.61 (1.37-9.51, 傾向性 P 値 0.01) であった。

今回の結果では、全対象者においては SI_{n-9} の高値と、閉経後では SI_{n-7} の高値は乳がんリスクと正の関連がみられた。しかし、赤血球膜を構成する脂肪酸を生体指標にした、日本・イタリアの研究では、日本人女性の赤血球膜中 SI_{n-9} は乳がんに関連がみられず、SI_{n-7} は負の関連がみられている。これまでに、魚介類由来の脂質摂取と生体指標の関連は、年齢による宿主要因の影響が報告されているので、対象者の特性や生体指標の特徴をよく理解し評価を下す必要がある。

(7) 高分子アディポネクチンレベルと乳がんリスクについては、T1 に対する T2、T3 の OR (95%CI) は、1.32 (0.93-1.87) と 1.09 (0.76-1.57) (傾向性 P 値 0.72) であり、乳がんリスクと明らかな関連はみられなかった。また、対照の BMI 中央値 22.4 で層別にした解析でも明らかな傾向はみられなかった。しかし、閉経後の女性では、T3 で 0.46 (0.14-1.56) であり、有意ではないが、血清高分子アディポネクチンレベルが高いとオッズ比が低下する傾向にあった。この結果は、高分子アディポネクチン濃度が高いと乳がんリスクが低下するとの既報に一致するものである。

(8) 他臓器がんの既往者を除いた結果 前述部分では、乳がん既往歴を有する対象者を除いて解析したが、さらに他臓器がんの既往者と、がん既往歴を調査していない地域の対象も除いた解析を行ってみた。その主な理由は、がん既往歴は食習慣に影響を及ぼす可能性があるからである。なお、解析対象者は、症例 94 人、対照 304 人の合計 398 人となった。主な結果を下に示したが、全対象者の場合と相違する点があり、今後とも検討する必要がある。

①脂質・脂肪酸摂取量と乳がんリスク 閉経前女性において、飽和脂肪酸 (SFA) と OA 濃度が高い者で乳がんリスクが低かった。
②脂肪酸比と乳がんリスク 閉経前女性において、SFA/多価不飽和脂肪酸 (PUFA) と SFA/n-3PUFA が高い者で乳がんリスクが低かった。閉経後女性では、SI_{n-9} が高い者で乳がんリスクが低かった。

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7件)

①Fujino Y, Mori M, Tamakoshi A, Sakauchi F, Suzuki S, Wakai K, et al. A prospective study of educational background and breast cancer among Japanese women. Cancer Causes and Control 2008; 19: 931-937. 査読有.

②Lin Y, Kicuchi S, Tamakoshi K, Wakai K, et al. Active smoking, passive smoking, and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. Journal of Epidemiology 2008; 18: 77-83. 査読有.

③Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Fujino Y, Wakai K, Lin Y, et al. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the Japan Collaborative Cohort Study. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2008; 17: 3396-3401. 査読有.

④Kuriki K, Wakai K, Matsuo K, et al. Gastric cancer risk and erythrocyte composition of docosahexaenoic acid with anti-inflammatory effects.

Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2007; 16: 2406-2415. 査読有.

⑤Kuriki K, Hirose K, Wakai K, Matsuo K, et al. Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese. International Journal of Cancer 2007; 121: 377-385. 査読有.

⑥Wakai K, Kojima M, Nishio K, et al. Psychological attitudes and risk of breast cancer in Japan: a prospective study. Cancer Causes and Control 2007; 18: 259-267. 査読有.

⑦Nishio K, Niwa Y, Toyoshima H, Tamakoshi K, Kondo T, Yamamoto A, Suzuki S, Tokudome S, Lin Y, Wakai K, et al. Consumption of soy foods and the risk of breast cancer: findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. Cancer Causes and Control 2007; 18: 801-808. 査読有.

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂内 文男 (SAKAUCHI FUMIO)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 60325868

(2)研究分担者

若井建志 (WAKAI KENJI)

名古屋大学大学院・医学研究科・准教授

研究者番号: 50270989

(3)研究協力者

栗木清典 (KURIKI KIYONORI)

愛知県がんセンター研究所・腫瘍病理学/疫

学予防部・研修生

研究者番号: なし