

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390132

研究課題名（和文）食事由来のメラトニン：摂取量推定と閉経およびがん・循環器疾患との関連

研究課題名（英文）Estimation of dietary melatonin intake and its relationship with menopause, cancer, and cardiovascular disease

研究代表者 永田 知里 (NAGATA CHISATO)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30283295

研究成果の概要（和文）：約 120 品目の食品中のメラトニンを測定し、これを食物摂取頻度調査票に反映させることで普段の食事からのメラトニン摂取量を推定可能とした。食事からのメラトニン摂取量と閉経時期、がん、循環器疾患死亡との関連を成人でのコホート研究において評価したところ、食事からのメラトニン摂取量が高い女性において循環器疾患死亡リスクの低下が認められた。また、小児を対象に尿中メラトニン代謝物を測定し、生活環境因子やホルモン値との関連を評価した。

研究成果の概要（英文）：Melatonin concentrations of about 120 foods were measured and used as basic data to estimate melatonin intake from diet through a food frequency questionnaire. Associations of melatonin intake with the risk of menopause and mortality from cancer and cardiovascular disease were assessed in a cohort. A high melatonin intake was associated with a decreased risk of mortality from cardiovascular disease in women. Urinary 6-sulfatoxymelatonin was measured among children and its associations with lifestyle factors and hormone levels were assessed.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2011 年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2012 年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：医歯師薬学

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：疫学

1. 研究開始当初の背景  
植物にもメラトニンが産生されるという植物学分野の報告から、植物が野菜として人に摂取されれば内因性のメラトニンに影響を

及ぼす可能性があると考えた。分担者服部は植物中のメラトニン測定方法を確立し、メラトニンを含む植物を与えた動物の血中メラトニンが上昇することを報告している

(Biochem Mol Biol Int 1995)。代表者永田は、野菜摂取量の多い者に尿中メラトニン値が高いこと (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005) を見出し、さらに共同の介入研究にて、メラトニン含有量既知の野菜摂取により尿中メラトニンが上昇することを確認した (J Pineal Res 2008)。類似する先行研究は一つも見当たらない。現在、メラトニン含有量が既知であるのは一部の植物のみである。

メラトニンと健康との関わりは以前より注目されてきた。特にメラトニンのがんや循環器疾患予防の可能性が指摘されている

(Stevens 2005, Tengattini 2008)。これは主に実験研究でのメラトニンの細胞増殖抑制、抗酸化、血管増殖抑制、免疫修飾、内分泌機能に帰するもので、人を対象とした研究は少ない。がんは中でも乳がんの研究が進んでいるが、深夜夜勤 (IARC 2007) や短い睡眠 (前向き研究 4 つ) と乳がんに関連からメラトニン関与が示唆され、代表者永田らも成人女性を対象に夜間照明や睡眠時間、尿中メラトニン、エストロゲンの関連を評価している (Nagata, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005)。しかし、内因性メラトニンの指標である尿中メラトニン代謝物と乳がんの関連を評価した前向き研究は 4 つ (2 つは同一コホート) (Travis 2004, Schernhammer 2005, 2008, 2009) である。このうち 3 つに尿中メラトニン値が高いとリスク減少が認められた。結腸がん、前立腺がんもメラトニン関与が示唆されるが (Davis 2006) 乳がんのような前向き研究はない。循環器疾患では、患者へのメラトニン投与による降圧作用は幾つかの研究で認められ (review: Simko 2007)、睡眠時間と心疾患、脳卒中の関連は日本でも報告があるが (Eguchi 2008, Ikehara 2009)、尿中メラトニンと脳卒中発作や血清脂質との関連などは最近の研究であり (Atanassova 2009, Tamura 2008)、横断研究である。閉経年齢はがん (乳がん)、循環器疾患のリスクに関与することが知られている。経年齢に影響及ぼすことでこれらの疾患リスクに関与する可能性がある。メラトニンと閉経年齢の長期の関連は研究されていないが、閉経時期に内因性メラトニンが低下するという報告はある (Vakkuri 1996)。内因性メラトニンが閉経年齢の規定要因であるなら、やはり食事由来のメラトニンの影響は興味深い。閉経年齢に関する前向き研究は数多いが、食事由来あるいは内因性メラトニンのみならず睡眠、照明環境との関連を評価した研究もない。研究代表者は以前、前向き研究で野菜摂取と閉経年齢の関連を認めており (Nagata, Am J Epidemiol 2000)、食事由来のメラトニン関与の可能性があると考えた。

メラトニンが閉申請者の野菜摂取と尿中

メラトニンの研究結果より、内因性中メラトニン値は食事の影響をうけると考えられるが、食事由来のメラトニンによるこれらの疾患リスクへの影響は研究されていない。但し Schernhammer は申請者の研究に興味を示し (Cancer Detect Prev 2007)、最近は尿中メラトニン値と食事に関する横断研究を行った (Am J Clin Nutr 2009)。食事からのメラトニン摂取も考慮した疫学研究の必要性が認識されてきたと考えられるが、いずれ所属する Nurses' Health Study コホートでもその試みがされる可能性は高いと考えられた。

## 2. 研究の目的

次のことを明らかにすることを目的とした。

- 1) 食品由来のメラトニンを推定可能とし、食品中 (100 食品以上) のメラトニン量を測定し基礎データを構築するとともに、栄養素や食品群摂取について妥当性評価済みの食物摂取頻度調査票から食事由来のメラトニン量を推定可能なものとする。
- 2) 現存する高山市民約 3 万人からなるコホートにおいて、ベースライン時に用いた食物摂取頻度調査票より上述の 1) に基づき食事由来のメラトニン量を推定し、メラトニン摂取とがん死亡および心疾患や脳卒中死亡との関連性を評価する。
- 3) 2000-2002 年に乳がん検診受診した女性のうち、当時閉経前と回答した女性約 800 名を対象にあらたに閉経を outcome とした追跡調査を行い、食事由来のメラトニン摂取と閉経年齢との関連性を評価する。
- 4) 内因性のメラトニンと生活環境因子との関連は小児において少なく、食事由来のメラトニンの影響を考える上で、まず尿中メラトニン代謝物測定を行い、横断研究のデザインを用いて生活環境因子やホルモン因子等の関連性を評価する。

## 3. 研究の方法

- 1) 食品中のメラトニン測定と食事由来メラトニン摂取量の推定

植物中のメラトニン含有量を報告した研究は申請者が知る限り 10 近くあるが、特殊な植物に限られるなど、普段食品として摂取すると考えられる植物は合計で約 30 品目のみである。その多くが分担者服部による報告である (Biochem Mol Biol Int 1995)。これらは食品として野菜、果物、種実にも含まれる可能性があるものの調べられていない。研究代表者らが既に開発した食物摂取頻度調査票 (Jpn J Clin Oncol 1999) で食事全体からのメラトニン摂取量を推定するには、100 品目以上は測定を行う必要がある。測定食品の

選択は、代表者永田と当教室の研究生で栄養士資格を有する佐橋祐香里が過去の食事記録のデータも参考におこなった。食品中メラトニン測定はRIA法とHPLC法を用い、可食部1g中の含有量を求める。技術を有する研究補助員が測定を担当し、分担者の服部が指導・管理を行なった。

2) 食事由来のメラトニン摂取量とがん死亡および循環器疾患死亡に関するコホート研究

1992年に開始した高山市住民約3万人からなるコホートで、2008年10月までの死亡・転居、死因の情報を住民登録、人口動態統計より入手した。ベースライン時に食品摂取頻度調査票による食習慣の調査が行われており、上述の1)によりベースライン時の食事由来のメラトニン摂取量とその後のがん、循環器疾患死亡との関連を評価した。

3) 食事由来メラトニン摂取量と閉経に関するコホート研究

2000-2002年に乳がん検診受診者を対象に乳腺実質像に関する研究を行っている。生活習慣アンケート、食物摂取頻度調査票への記入、血液・尿採取を行った。本研究の対象者は当時、閉経前であると回答した者約800名である。新たに閉経に関する追跡調査を行った。質問票には、閉経の有無、閉経があった場合その年齢、ホルモン補充療法の使用歴について情報を求める。合わせて現在と当時の睡眠習慣(就寝・起床時刻、睡眠時間、寝室の照明環境(Davisらの質問票参考)、体重・身長、喫煙習慣、既往歴や内因性メラトニンに影響を及ぼすと考えられる降圧剤、睡眠剤使用についても情報を得た。また2000-2002年に早朝尿を得た対象者には尿中メラトニン代謝物を測定し、閉経戸の関連を評価した。

4) 小児における尿中メラトニン代謝物と生活環境要因およびホルモン値との関連

横断研究のデザインで幼稚園児(3-6歳児)約400名を対象に、早朝尿採取、生活習慣調査をおこなった。尿中のメラトニン代謝物6-sulfatoxymelatoninとホルモン、estradiol, estrone, testosterone, 5-androstene-3beta, 17 alpha diol, dehydroepiandrosteroneを測定した。これらの測定値は尿中クレアチニン量で補正した、生活習慣調査では保護者に幼児の体格、起床・就寝時刻、睡眠時間、寝室の照明、受動喫煙、運動習慣について尋ね、食習慣は3日間の摂取した食品、飲料、サプリメントを全て記録してもらい食事記録で評価した。幼稚園での食事と給食の残食量を推定することで評価した。

#### 4. 研究成果

1) 食品中のメラトニン測定と食事由来メラトニン摂取量の推定

生物学の分野では限定的ではあるが既に一部の植物においてメラトニンが含まれることが知られている。これらは食品として用いられているものもあるが、植物以外に多くの食品にメラトニンが含有されることがわかった。しかし特に脂肪の多い肉類等の食品ではきわめてメラトニン含有量の測定が困難であり、さらにより精度の高い測定法が必要とされる。

今後、測定法改良の後、尿中のメラトニン代謝物測定値との比較など食事由来メラトニン摂取推定の妥当性の評価をおこなう。

2) 食事由来のメラトニン摂取量とがん死亡および循環器疾患死亡に関するコホート研究

女性において食事からのメラトニン摂取量の多い上位1/4群に下位1/4群に比べ、年齢、体格、喫煙、教育歴、飲酒、婚姻歴、総エネルギーや脂肪摂取等で補正後HR=0.78と有意な循環器疾患死亡リスクの低下が認められた。男性においてはがん死亡、循環器疾患死亡とも有意な関連性は認められなかった。現時点で、食事由来のメラトニンとこれらの疾患死亡リスクとの関連は国外とも評価されていない。代表者らは内因性のメラトニン値の指標である6-sulfatoxymelatoninが循環器疾患のリスク因子と関連があったことから、食事由来のメラトニン摂取が内因性メラトニンを上昇させ、循環器疾患リスクに関与するものと考えられる。但し、メラトニン測定方法についてはなお改良する余地があり、再解析が必要である。また、内因性メラトニンに関与すると考えられる睡眠等の考慮もする必要がある。

3) 食事由来メラトニン摂取量と閉経に関するコホート研究

ベースライン時に早朝尿採取のできた対象者においての尿中メラトニン代謝物6-sulfatoxymelatoninとその後の閉経リスクとの関連について評価した。ホルモン補充療法使用者などを除外すると89名であった。尿中メラトニン代謝物が低い(<50 ng/mg creatinine)女性に比べそれ以上の高い女性では年齢、体格、喫煙歴で補正後閉経リスクは1.36でやや高い傾向が認められたものの有意でなかった。実験研究ではメラトニンに高い抗酸性能が示されている。そのため、閉経リスクの低下が想定されたが、そのような関連性は認められなかった。

4) 小児における尿中メラトニン代謝物と生活環境要因およびホルモン値との関連

尿中メラトニン代謝物は成人に比べ小児で高く、男児、女児とも体重およびbody mass indexが低いと尿中メラトニン代謝物値は高かった。尿中エストロゲン、アンドロゲンなどのホルモン値や起床時刻、就寝時刻などの睡眠習慣とは関連が認められな

かった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

- ① Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Masue T, Watanabe K, Ando K, Nagata C. Associations of urinary 6-sulfatoxymelatonin with demographics, body mass, sex steroids, and lifestyle factors in preschool Japanese children. *Ann Epidemiol*. 2013;23:60-5. 査読有
- ② Nagata C, Nakamura K, Wada K, Oba S, Tsuji M, Tamai Y, Kawachi T. Total fat intake is associated with decreased mortality in Japanese men but not in women. *J Nutr*. 2012;142:1713-9. 査読有
- ③ Masue T, Wada K, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K, Deguchi T, Nagata C. Associations of urinary 6-sulfatoxymelatonin with biomarkers related to cardiovascular disease in Japanese women. *Metabolism*. 2012;61:70-5. 査読有
- ④ Nagata C, Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Shimizu H. Associations of physical activity and diet with the onset of menopause in Japanese women. *Menopause*. 2012;19:75-81. 査読有

〔学会発表〕(計1件)

- ① 和田恵子、中村こず枝、辻美智子、玉井裕也、渡辺香織、大土早紀子、山本景子、安藤京子、永田知里。幼児期の行動的問題と睡眠習慣、内因性メラトニンとの関連。第22回日本疫学会学術総会 2012年1月27日、東京

〔その他〕

ホームページ等

<http://www1.gifu-u.ac.jp/~ph/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

永田 知里 (Nagata Chisato)  
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：30283295

### (2) 研究分担者

服部 淳彦 (Hattori Atsuhiko)  
東京医科歯科大学・教養部・教授  
研究者番号：70183910

### (3) 連携研究者

和田 恵子 (Wada Keiko)  
岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：00532673