

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24501367

研究課題名(和文) ライフステージを通じた体重と女性乳がんとの関連に関する研究

研究課題名(英文) Breast cancer, type2 diabetes mellitus, and body weight though life stage among women

研究代表者

片野田 耕太 (KATANODA, Kota)

国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策情報センター・室長

研究者番号：00356263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：日本の女性看護職を対象とした前向きコホート研究「女性の生活習慣と健康に関する疫学調査研究(JNHS)」のベースライン調査データ(49,927名中除外基準に該当しない26,949名)を用いて出生時体重と乳がんおよび2型糖尿病既往歴の関連を調べた。乳がんについては出生時体重との関連が観察されなかったが、2型糖尿病とは出生時体重100g増加当たりのオッズ比は0.93(95%信頼区間0.90-0.96)の負の関連が見られた。妊娠週数別胎児体重データに基づく出生時体重のパーセンタイルも2型糖尿病と負の関連が見られたことから、胎児の栄養状態が成人後の2型糖尿病に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To examine the association between adult-onset diabetes mellitus (DM) and birth weight, we conducted a self-administered questionnaire as a baseline survey of the Japanese Nurses' Health Study cohort between 2001 and 2007 (49,927 females). After exclusion criteria were applied, data from 26,949 female nurses aged 30 or older were used. The association between history of DM diagnosis and birth weight was analyzed by using logistic regression. A linear inverse association was observed between birth weight and DM, after adjustment for age, body mass index, and parental history of DM. The odds ratio for developing DM per 100 g increase in birth weight was 0.93 (95% confidence interval: 0.90-0.96). The association was unchanged when birth weight was converted to percentile for gestational age, suggesting a contribution of fetal undernutrition.

研究分野：疫学

キーワード：乳がん 体重 肥満 エストロゲン プロゲステロン

1. 研究開始当初の背景

乳がんの危険因子は、ライフステージによってリスクの増減の方向が逆転することが知られている。欧米人において、出生時における高体重は乳がんリスクの上昇と関連していることがメタ・アナリシスで報告されている[1]。逆に、閉経前の成人女性では、高体重は乳がんリスクの低下と関連することが、欧米人を対象としたメタ・アナリシスで報告されている[2]。さらに、閉経後の女性では、高体重が乳がんリスクの上昇と関連していることが日本人を含めて一致して認められている。つまり、少なくとも欧米人においては、高体重と乳がんとの関連は、出生時にはリスク上昇、成人閉経前においてはリスク低下、閉経後においては再度リスク上昇の方向に働くことが観察されている(図1)。

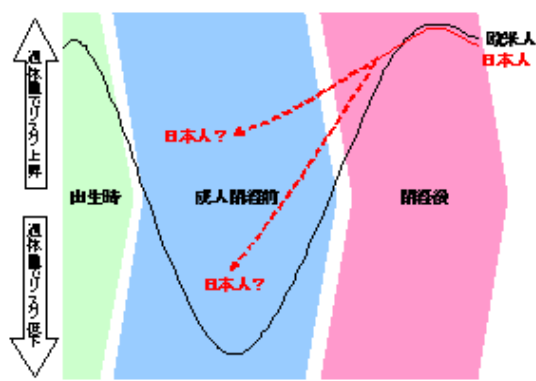


図1. ライフステージごとの体重と乳がんリスクとの関連

ライフステージごとの体重は互いに複雑に相関しているため、これらの結果は独立には解釈できない。例えば、胎児期の低栄養状態に起因する出生時の低体重は、脂肪細胞を蓄積する方向に働き、成人後の体重を増加させる方向に働く[3]。つまり成人期の体重は出生時体重と負の相関を示す部分があり、出生時体重の代替変数となっている可能性がある。しかし、先行研究において出生時体重を同時に考慮した研究は乏しい。

日本人を対象とした疫学研究では、閉経後乳がんについては欧米人と同様に高体重によるリスク上昇が一致して認められているが、閉経前乳がんについては、リスク上昇と低下の相反する結果が報告されている[4, 5]。いずれの先行研究も、出生時の体重を考慮していない。

申請者はこれまでに、日本の女性看護職を対象とした前向きコホート研究「女性の生活習慣と健康に関する疫学調査研究(以下、JNHS)」を整備してきた[6, 7]。JNHSは、ベースライン調査で約5万人、追跡調査で約1万7千人を対象としており、ベースライン調査では、出生時、18歳時、および現在の体重および閉経状態を把握している。さらに、追跡調査で2年ごとに体重や閉経状態を含めた身体状況・生活習慣の変化を調べている。

看護職を対象としているため、生理周期、使用薬剤の種類など、一般住民を対象とした質問票調査では把握しにくい項目も得られている。本研究は、JNHSの体重および閉経状態に関する経時的データを用いて、体重がライフステージを通じて乳がんに及ぼす動的な影響を明らかにすることを目的とする。

研究開始後、体重と密接な関連があり、がんの危険因子としても注目されている2型糖尿病をアウトカムに加えることとした。

2. 研究の目的

本研究は、日本人女性を対象とした大規模コホート研究のベースラインデータを用いて、出生時、18歳時、成人期の体重データに基づき、ライフステージを通じた体重と乳がんおよび2型糖尿病リスクとの関連を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

JNHSのベースライン調査のデータを用いて、出生時体重および18歳時体重・BMIと、乳がんおよび2型糖尿病既往歴の関連を調べた。出生時体重は、妊娠週数の影響を除去するために、日本人の代表性のある妊娠週数別胎児体重データを用いてパーセンタイルに変換した値も用いた。出生時体重についての自記式調査票の回答の妥当性調査を行った。

【対象者】

2001~2007年に実施されたJNHSのベースライン調査の参加者49,927名。参加者はすべて、女性看護職(看護師、准看護師、助産師、または保健師)の有資格者である。除外基準に該当しない30歳以上26,949名を対象とした。

【出生時体重との関連に関する解析】

出生時体重のカテゴリを独立変数、2型糖尿病または乳がんの既往歴有無を従属変数、年齢およびベースライン時BMIを共変量としたロジスティック回帰分析を行った。

【3時点の体重を用いたパス解析】

3時点の体重のそれぞれの影響を明らかにするために、出生時、18歳時、およびベースライン時の体重を独立変数、2型糖尿病または乳がんの既往歴を従属変数としたロジスティックパス解析を行った。

【出生時体重の妥当性調査】

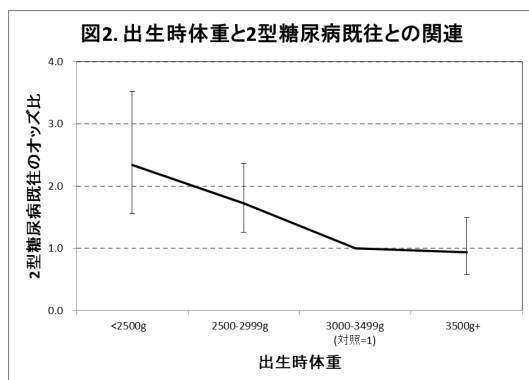
出生時体重の自己申告の回答の妥当性を調べるために、対象者の一部(120名)について自記式調査票による調査を行った。この妥当性調査では、test-retestの一致度と、母子手帳などとの一致度を検討した。

4. 研究成果

【出生時体重と2型糖尿病との関連に関する解析】

乳がんについては出生時体重との関連が観察されなかった一方、2型糖尿病とは負の関連が見られ、出生時体重100g増加当たりの2型糖尿病のオッズ比は0.93(95%信頼区

間 0.90-0.96) であった (図 2)。



妊娠週数に応じた出生時体重のパーセントイルも同様に2型糖尿病との関連が見られたことから、子宮内の胎児の栄養状態が成人後の2型糖尿病発症に関与している可能性が示唆された。

【3時点の体重を用いたパス解析】

乳がんでは現在体重で正の関連が見られたのみだったが、2型糖尿病では出生時体重で負、18歳時体重で関連なし、ベースライン時体重で正の関連が見られた。父母の糖尿病既往歴で層別すると、既往歴がない群では、出生時体重に加えて18歳時体重でも負の関連が見られた。出生時と18歳時の体重の組み合わせでは、2時点ともに低体重の群が最も糖尿病との関連が強く、18歳時とベースライン時の体重の組み合わせでは、18歳時に低体重でベースライン時高体重の群が最も糖尿病との関連が強かった。これらの結果から、日本人女性の糖尿病では若年期のやせが危険因子となっている可能性が示唆された。

【妥当性調査】

妥当性調査における test-retest の一致度は高かった (κ 係数 0.73, $p < 0.001$)。母子手帳など客観的情報の提供が得られた24名についてベースライン調査の自記式調査票への回答との一致度を検討した結果、自記式調査票の回答の妥当性は高かった (κ 係数 0.72, $p < 0.001$)。18歳時の体重については本研究の妥当性調査に含まれていないが、一般集団を対象とした先行研究では思い出しによるバイアスは小さいことが報告されている [8, 9]。

自己申告による疾病既往の妥当性について、2型糖尿病は、一般集団における自己申告の感度および陽性反応適中度は70%以上であることが報告されている (それぞれ70.4%および75.7%) [10]。一方、がんについては、一般集団における自己申告の感度は高いが陽性反応適中度が低いことが報告されている (乳がんについてそれぞれ82.6%および58.4%) [11]。現在、乳がんと2型糖尿病を含めた疾病既往および罹患の妥当性調査を進めているところである。

乳がんとの関連がベースライン時の体重

のみ観察された原因は不明であるが、閉経前後の区別、疾患既往情報の妥当性、追跡データを用いた疾病罹患での検討などを通じて今後明らかにしていく予定である。

引用文献

1. Michels, K.B., Xue, F., *Role of birthweight in the etiology of breast cancer*. Int J Cancer, 2006. **119**(9): p. 2007-25.
2. Suzuki, R., Orsini, N., Saji, S., Key, T.J., Wolk, A., *Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis*. Int J Cancer, 2009. **124**(3): p. 698-712.
3. Rogers, I., *Birth weight and obesity and fat distribution in later life*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2005. **73**(7): p. 485-6.
4. Iwasaki, M., Otani, T., Inoue, M., Sasazuki, S., Tsugane, S., *Body size and risk for breast cancer in relation to estrogen and progesterone receptor status in Japan*. Ann Epidemiol, 2007. **17**(4): p. 304-12.
5. Kuriyama, S., Tsubono, Y., Hozawa, A., Shimazu, T., Suzuki, Y., Koizumi, Y., Suzuki, Y., Ohmori, K., Nishino, Y., Tsuji, I., *Obesity and risk of cancer in Japan*. Int J Cancer, 2005. **113**(1): p. 148-57.
6. Hayashi, K., Mizunuma, H., Fujita, T., Suzuki, S., Imazeki, S., Katanoda, K., Matsumura, Y., Kubota, T., Aso, T., *Design of the Japan Nurses' Health Study: a prospective occupational cohort study of women's health in Japan*. Ind Health, 2007. **45**(5): p. 679-86.
7. Fujita, T., Hayashi, K., Katanoda, K., Matsumura, Y., Lee, J.S., Takagi, H.,

- Suzuki, S., Mizunuma, H., Aso, T., *Prevalence of diseases and statistical power of the Japan Nurses' Health Study*. *Ind Health*, 2007. **45**(5): p. 687-94.
8. Tamakoshi, K., Yatsuya, H., Kondo, T., Hirano, T., Hori, Y., Yoshida, T., Toyoshima, H., *The accuracy of long-term recall of past body weight in Japanese adult men*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. **27**(2): p. 247-52.
 9. Casey, V.A., Dwyer, J.T., Berkey, C.S., Coleman, K.A., Gardner, J., Valadian, I., *Long-term memory of body weight and past weight satisfaction: a longitudinal follow-up study*. *Am J Clin Nutr*, 1991. **53**(6): p. 1493-8.
 10. Goto, A., Morita, A., Goto, M., Sasaki, S., Miyachi, M., Aiba, N., Kato, M., Terauchi, Y., Noda, M., Watanabe, S., *Saku Cohort Study, G., Validity of diabetes self-reports in the Saku diabetes study*. *J Epidemiol*, 2013. **23**(4): p. 295-300.
 11. Inoue, M., Sawada, N., Shimazu, T., Yamaji, T., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Tsugane, S., *Japan Public Health Center-based Prospective Study, G., Validity of self-reported cancer among a Japanese population: recent results from a population-based prospective study in Japan (JPHC Study)*. *Cancer Epidemiol*, 2011. **35**(3): p. 250-3.
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5件)
1. Nagai, K., Hayashi, K., Yasui, T., Katanoda, K., Iso, H., Kiyohara, Y., Wakatsuki, A., Kubota, T., Mizunuma, H., *Disease history and risk of comorbidity in women's life course: a comprehensive analysis of the Japan Nurses' Health Study baseline survey*. *BMJ Open*, 2015. **5**(3): p. e006360.
 2. 片野田耕太, *乳癌死亡率・罹患率の欧米人との比較*. *コンセンサス 癌治療*, 2014. **13**(3): p. 120-3.
 3. Suzuki, R., Iwasaki, M., Hara, A., Inoue, M., Sasazuki, S., Sawada, N., Yamaji, T., Shimazu, T., Tsugane, S., *Japan Public Health Center-based Prospective Study, G., Fruit and vegetable intake and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: the Japan Public Health Center-based Prospective Study*. *Cancer Causes Control*, 2013. **24**(12): p. 2117-28.
 4. Miyazaki, Y., Hayashi, K., Mizunuma, H., Lee, J.S., Katanoda, K., Imazeki, S., Suzuki, S., *Smoking habits in relation to reproductive events among Japanese women: findings of the Japanese Nurses' Health Study*. *Prev Med*, 2013. **57**(5): p. 729-31.
 5. Suzuki, R., Saji, S., Toi, M., *Impact of body mass index on breast cancer in accordance with the life-stage of women*. *Front Oncol*, 2012. **2**: p. 123.
- 〔学会発表〕(計11件)
1. 鈴木礼子, 佐治重衡, 林邦彦, 小西敏郎. *野菜・果物の摂取量とホルモン受容体別乳がん罹患について～疫学調査に基づく知見～*. in 第17回MeT3 ネットキュ-ブ・NST研究会. 2015. Tokyo.
 2. 小林亜由美, 宮崎有紀子, 李廷秀, 松村康弘, 鈴木礼子, 林邦彦. *働く日本人女性のための短縮版食物摂取頻度調査票の評価-大豆食品を中心として-*. in 第30回日本女性医学会学術集会. 2015.

- Nagoya.
3. 久島早織, 今野聡大, 平山綾華, 峰村貴央, 吉村香子, 鈴木礼子. 乳がん予防情報への認知度調査～食育推進全国大会(長野・神奈川・広島)～. in 第62回日本栄養改善学会. 2015. Fukuoka.
 4. Suzuki, R., Hara, A., Iwasaki, M., Inoue, M., Sasazuki, S., Sawada, N., Yamaji, T., Shimazu, T., Tsugane, S. *Fruits and vegetables intake and breast cancer risk by hormone receptor status: JPHC cohort study.* in *The 20th IEA World Congress of Epidemiology 2014.* 2014. Anchorage, Alaska, USA.
 5. 鈴木礼子. 野菜・果物の摂取量とホルモン受容体別乳がん罹患について～疫学調査に基づく知見～. in 第15回MeT3 メットキュ-ブ・NST研究会. 2013. 東京.
 6. 鈴木礼子. 生活習慣と乳がん予防. in 健康食品管理士会近畿支部第1回教育講演会. 2013. 神戸.
 7. 雑賀公美子, 中村隆, 松田智大, 片野田耕太, 祖父江友孝. 乳がん死亡動向に対する年齢・時代・世代要因の影響. in 第72回日本公衆衛生学会総会. 2013. 三重.
 8. Hayashi, K., Mizunuma, H., Kubota, T., Yasui, T., Katanoda, K., Lee, J.S., Nagai, K., Suzuki, S. *Breast cancer and postmenopausal hormone therapy in a Japanese cohort of women: an interim analysis of Japan Nurses' Health Study.* in *29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management.* 2013. Montreal, Canada.
 9. 鈴木礼子. 「ライフステージ別の女性の体重と乳がんについて」の食育活動. in

第7回食育推進全国大会. 2012. 横浜.

10. Suzuki, R., Saji, S. *Educational Approach to preventive nutrition based on epidemiological evidence - Heterogeneous impact breast cancer in accordance with the life-stage of women.* in 第59回日本栄養改善学会学術総会. 2012. 名古屋.
11. Suzuki, R., Orsini, N., Saji, S., Key, T.J., Wolk, A. *Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status-Meta-analyses.* in *15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer.* 2012. Kanazawa.

〔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〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片野田 耕太 (KATANODA, Kota)
国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策情報センター・室長
研究者番号: 00356263

(2) 研究分担者

林 邦彦 (HAYASHI, Kunihiro)
群馬大学・保健学研究科・教授
研究者番号: 80282408

水沼 英樹 (MIZUNUMA, Hideki)
弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号: 10125875

鈴木 礼子 (SUZUKI, Reiko)
東京医療保健大学・医療保険学部・准教授
研究者番号: 20616239