

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659325

研究課題名(和文) イソフラボン類エコール産生能と腸内ナッツ菌に関する乳がんの症例対照研究

研究課題名(英文) A case-control study on breast cancer with special reference to equol productivity and intestinal bacteria NATTS.

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：肥満関連のリスク要因として、BMI、血清中アディポネクチン濃度、血清中インスリン濃度と乳がんリスクとの関連性を検討した。方法として、病院ベースの症例対照研究によって、年齢と閉経状態をマッチした66セットの乳がん症例群と対照群の解析を条件付きロジスティック回帰分析によって行った。その結果、閉経前発症の場合でも、閉経後発症の場合でも、BMIが高いほど乳がんリスクが高く、血清中アディポネクチン濃度が高いほど乳がんリスクが低かった。血清インスリン濃度と乳がんリスクとの関連性は見られなかった。結論として、欧米での研究結果と異なって、日本人では閉経前発症の乳がんにおいても、肥満と関連することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Obesity-related risk factors including serum adiponectin and insulin levels have been analyzed together with BMI in association with breast cancer risk. Methods: We measured serum high molecular weight (HMW) adiponectin and insulin levels in a hospital based case-control study, including 66 sets of female breast cancer cases and age and menopausal status matched controls. Serum levels of HMW adiponectin, insulin levels and body mass index (BMI) were examined in association with breast cancer risk with adjustment for the various known risk factors by menopausal status. Results: Women in the highest HMW adiponectin levels showed significant reduced risk of breast cancer in both pre and postmenopausal women. Lower BMI showed decreased breast cancer risk in both pre and postmenopausal women. Conclusions: These results indicated that higher serum HMW adiponectin levels and lower BMI are associated with a decreased breast cancer risk in both pre and postmenopausal women in Japan.

研究分野：疫学

キーワード：乳がん アディポネクチン インスリン BMI 症例対照研究

1. 研究開始当初の背景

乳がん、特に閉経後発症の乳がんにとって、肥満はリスク要因の一つである。アジア人では、閉経前発症の乳がんに関しても、肥満がリスク要因であると報告されている。また、脂肪細胞から分泌される adiponectin は、抗動脈硬化作用、抗糖尿病作用、抗炎症作用がある。Adiponectin は血清中には、trimer、hexamer、および、high molecular weight (HMW) forms という3つの型で存在している。その中で、HMW adiponectin は活性型であると考えられている。HMW adiponectin は、代謝性疾患と関連し、また、BMI と逆相関すると報告されている。adiponectin はエストロゲン濃度と逆相関することから、乳がんのリスク低下との関連性が報告されている。疫学的研究から、乳がんの患者では血清 adiponectin 濃度が低下していることが示されている。しかし、adiponectin がどのような機序で乳がんのリスクに関与するかは不明である。

肥満が insulin 抵抗性と関連することはよく知られている。adiponectin 刺激による膵臓からの insulin 分泌は、高 insulin 血症をもたらす。慢性の高 insulin 血症は、卵巣におけるエストロゲン産生を増加させ、血中のフリーのエストロジオール濃度を高める。しかし、血中 insulin 濃度と乳がんリスクとの関連性についての疫学的研究は数少ない。

2. 研究の目的

血清 HMW adiponectin 濃度と乳がんリスクとの関連性を検討する。また、血清 insulin 濃度と乳がんリスクとの関連性を検討する。その際、症例対照研究のデザインを用い、年齢、閉経状態、BMI などの交絡要因を調整した検討を行う。

3. 研究の方法

症例群と対照群

2012年9月から2013年7月までに、札幌医科大学附属病院で新しく乳がんと確定診断された乳がん患者を症例群とした。対照群は2012年12月から2013年9月までに、同じく札幌医科大学附属病院において心血管疾患、高血圧症、不整脈、腎炎、ネフローゼ症候群などの治療を受けた女性とした。がんや糖尿病を合併している場合には、対照群に含めなかった。症例群との年齢差が3歳以内で、かつ、月経の有無が同じになるようにマッチングして、1症例につき1人の対照を選んだ。そして、66対の症例と対照が形成された。

倫理的配慮

本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行った。研究に参加した症例群や対照群の一人一人から、インフォームド・コンセントを得て行った。

情報の収集

自記式調査票によって、生殖歴、生活習慣歴、

身長、体重などの情報が収集された。病歴情報から、確定診断名、がんの進行度、手術歴、既往歴などの情報が収集された。

血清中物質の測定

症例群も対照群も全員、早朝空腹時に採血を行った。症例群は、乳がんの手術後で化学療法、ホルモン療法、あるいは、放射線治療中であった。そして、血清中の HMW adiponectin 濃度と insulin 濃度が CLEIA 法によって測定された(SRL, Tokyo, Japan)。

統計学的解析

症例群と対照群について、血清中の HMW adiponectin 濃度と insulin 濃度の測定結果を平均値と標準偏差で示し、Student の t 検定やカイ二乗検定によって、比較検定を行った。年齢と閉経状態をマッチしたデータについて、conditional logistic regression model を用いた解析を行い、オッズ比 (OR) とその 95%信頼区間 (95%CI) を計算した。その際、交絡要因となっている可能性がある初経年齢、出産数、経口避妊薬の服用歴、更年期障害に対するホルモン補充療法歴、飲酒習慣、喫煙習慣、および、BMI を調整した多変量解析を行った。統計解析はすべて、SPSS version 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) を用いて行った。P 値はすべて両側検定で、有意水準を 5% とした。

4. 研究成果

(1) 乳がん症例群と対照群の特性を閉経前発症の層 22 対と閉経後発症の層 44 対に分けて検討した。閉経前発症の層では、血清中 HMW adiponectin 濃度について、乳がん症例群の平均値 (標準偏差) 4.2 (1.8) $\mu\text{g/mL}$ は、対照群のそれ 7.6 (5.9) $\mu\text{g/mL}$ よりも有意に低かった ($p=0.015$)。閉経後発症の層でも、乳がん症例群の平均値 (標準偏差) 5.2 (3.6) $\mu\text{g/mL}$ は、対照群のそれ 9.2 (6.7) $\mu\text{g/mL}$ よりも有意に低かった ($p=0.001$)。初経年齢、閉経年齢、出産数、初産年齢、飲酒習慣、喫煙習慣、更年期障害に対するホルモン補充療法、BMI、血清中 insulin 濃度には、閉経前発症の層でも、閉経後発症の層でも、乳がん症例群と対照群の間に有意な差異はなかった。

(2) conditional logistic regression model を用いて、閉経前発症の層と閉経後発症の層に分けて、交絡要因となる可能性がある初経年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、出産数、更年期障害に対するホルモン補充療法を調整して、乳がん症例群の対照群に対するリスクを検討した。その結果、閉経前発症の層では、BMI が低いほど乳がんのリスクが有意に低かった ($P_{\text{trend}}=0.018$)。また、閉経後発症の層でも、BMI が低いほど乳がんのリスクが有意に低かった ($P_{\text{trend}}=0.043$)。特に、閉経前発症の層では、BMI が 19.6 未満の OR (95%CI) は 0.04 (0.00-0.69) であり、有意に低かった ($p=0.027$)。

(3) 同様の解析で、さらに BMI も調整しても、閉経前発症の層では、血清中の HMW

adiponectin 濃度が高いほど乳がんのリスクが有意に低かった($p=0.001$)。特に、血清中の HMW adiponectin 濃度が $8.99 \mu\text{g/mL}$ 以上の OR (95%CI)は 0.01 (0.00-0.26)であり、有意に低かった($p=0.008$)。また、閉経後発症の層でも、血清中の HMW adiponectin 濃度が高いほど乳がんのリスクが有意に低かった($P_{\text{trend}}=0.014$)。特に、血清中の HMW adiponectin 濃度が $9.92 \mu\text{g/mL}$ 以上の OR (95%CI)は 0.13 (0.03-0.57)であり、有意に低かった($p=0.007$)。なお、閉経前発症の層では、血清中の HMW adiponectin 濃度は BMI と有意な負の相関を示し ($r=-0.471$, $p=0.001$)、閉経後発症の層においても、血清中の HMW adiponectin 濃度は BMI と有意な負の相関を示した($r=-0.323$, $p=0.002$)。

(4) 同様の解析で、BMI も調整して、血清中の insulin 濃度と乳がんのリスクとの関連性を検討したが、閉経前発症の層でも閉経後発症の層でも、有意な関連性はみられなかった。研究成果に対する考察：

(1) 肥満は乳がんのリスク要因であることは、以前から報告されているが、今回の結果も同様であった。特に、閉経後発症の乳がんでは、肥満はどの人種にも共通したリスク要因であると言えるだろう。閉経後の肥満女性では、脂肪組織においてアンドロゲンが芳香族化されて、エストロゲンが形成される量が増加する。このことによって、閉経後の肥満女性は乳がんのリスクが高いと考えられる。

(2) 欧米人と異なって、アジア人では、閉経前発症の場合でも、肥満が乳がんのリスクを高めるといった報告があり、今回の結果は、それと符合していた。閉経前の女性では、エストロゲンは主として卵巣で形成され、脂肪組織の影響を直接的には受けない。閉経前の肥満は、むしろ、プロゲステロン濃度の減少をもたらしたり、無排卵性の不妊症をもたらしたりすることによって、乳がんのリスクを高めるのかもしれない。また、肥満女性には月経不順が多いことも報告されている。

(3) 閉経前発症の層でも、閉経後発症の層でも、血清中の HMW adiponectin 濃度が高いほど乳がんのリスクが低かったが、これはアジア人を対象とした以前の報告と符合していた。この結果に関する生物学的機序として、いくつか挙げられる。まず、adiponectin によるがん細胞増殖抑制に、AMP-activated protein kinase (AMPK) が介在しているという説がある。また、AdipoRs、APPL1、AMPK、JNK、AKT、MAPK-GLUT4、GSK-3 β 、I κ B、kinase/NF- κ B、caspase などの数多くのサイトカインやアダプターカインが adiponectin の発がん抑制と関与しているという説もある。

(4) 血清中の insulin 濃度は乳がんのリスクと関係しないという結果であった。血清中の insulin 濃度は乳がんのリスクを高めるといった報告が散見されるが、今回の結果は、それらと符合しなかった。最近のメタ分析の結果

では、われわれの今回の結果と同様に、血清中の insulin 濃度と乳がんリスクとの間には関連性が見られなかったと報じられている。従って、今後のさらなる研究が必要である。

(5) 今回の研究には、いくつかの限界がある。血清中 HMW adiponectin 濃度や血清中 insulin 濃度は、1 回のみ測定結果であること、アジア人のみを対象とした研究であること、症例群も対照群も標本数が少ないこと、病院ベースの研究で病気を有していることによるバイアスが特に対照群に存在する可能性があること、などがその限界として挙げられる。

(6) 結論として、今回の研究から、閉経前発症の場合でも、閉経後発症の場合でも、肥満の指標としての BMI が高いほど、乳がんリスクが高く、血清中の HMW adiponectin 濃度が高いほど乳がんリスクが低かった。欧米では、閉経前発症の乳がんの場合、やせていることがリスクを高めると報告されていることから、今回の日本人を対象とした研究の結果から、人種によって乳がんのリスク要因に違いがある可能性が示唆された。従って、今後のさらなる研究が必要であると考えられた。

<引用文献>

1. Amadou A, et al (2013). *Obesity Reviews*, 14, 665-78.
2. Arita Y, et al (1999). *Biochem Biophys Res Commun*, 257, 79-83.
3. Barb D, et al (2007). *Am J Clin Nutr*, 86, 858-66.
4. Berstad P, et al (2010). *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 19, 1532-44.
5. Bruning PF, et al (1992). *Int J Cancer*, 52, 511-16.
6. Calle EE, Kaaks R (2004). *Nat Rev Cancer*, 4, 579-91.
7. Chen DC, et al (2006). *Cancer Lett*, 237, 109-14.
8. Chen X, Wang Y (2011). *Med Oncol*, 28, 1288-95.
9. Cheraghi Z, et al (2012). *PLoS One*, 7, 51446.
10. Dai Q, et al (2009). *J Clin Oncol*, 27, 2482-8.
11. Dalamaga M, et al (2012). *Endocr Rev*, 33, 547-94.
12. Dalamaga M (2013). *World J Exp Med*, 3, 34-42.
13. Del Goudice ME, et al (1998). *Breast Cancer Res Treat*, 47, 111-120.
14. Gavrila A, et al (2003). *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 4823-31.
15. Grossmann ME, et al (2008). *Cell Res*, 18, 1154-56.
16. Grossmann ME, et al (2010). *Cancer Metastasis Rev*, 29, 641-53.
17. Gulceli MA, et al (2012). *Asian Pac J*

- Cancer Prev, 13, 395-98.
18. Harris HR, et al (2011). *J Natl Cancer Inst*, 103, 273-78.
 19. Harvie M, et al (2003). Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev*, 4, 157-73.
 20. Hu E, et al (1996). *J Chiol Chem*, 271, 10697-703.
 21. Iwasaki M, et al (2007). *Ann Epidemiol*, 17, 304-12.
 22. Jernstrom H, Barrett-Connor E (1999). *J Wom Health Gend Bas Med*, 8, 1265-72.
 23. Kang JH, et al (2005). *Arch Pharm Res*, 28, 1263-69.
 24. Kang JH, et al (2007). *J Korean Med Sci*, 22, 117-21.
 25. Karimi N, Roshan VD (2013). *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 2845-50.
 26. Karistad O, et al (2013). *Curr Drug Saf*, 8, 333-48.
 27. Kawai M, et al (2010). *Br J Cancer*, 103, 1443-47.
 28. Key TJ, et al (2010). *Lancet Oncol*, 11, 530-42.
 29. Kiddy DS, et al (1990). *Clin Endocrin*, 32, 213-20.
 30. Kim AY, et al (2010). *Mol Endocrinol*, 24, 1441-52.
 31. Kuriyama S, et al (2005). *Int J Cancer*, 113, 148-57.
 32. Lahmann PH, et al (2005). *Br J Cancer*, 93, 582-89.
 33. Liu LY, et al (2013). *PLoS One*, 8, 73183.
 34. Lukanova A, et al (2006). *Int J Cancer*, 118, 458-66.
 35. Mantzoros CS, Flier JS (1995). *Adv Endocrinol Metab*, 6, 193-232.
 36. Mantzoros C, et al (2004). *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 1102-07.
 37. Mathew A, et al (2008). *Br J Cancer*, 99, 207-13.
 38. Minatoya M, et al (2013). *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 2191-99.
 39. Minatoya M, et al (2013). *Breast Cancer*, Oct 2013.
 40. Mink PJ, et al (2002). *Am J Epidemiol*, 156, 349-68.
 41. Miyoshi Y, et al (2003). *Clin Cancer Res*, 9, 5699-704.
 42. Muti P, et al (2002). *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 11, 1361-68.
 43. Nakano Y, et al (1996). *J Biochem*, 120, 803-12.
 44. Pajvani UB, et al (2003). *J Biol Chem*, 278, 9073-85.
 45. Pajvani UB, et al (2004). *J Biol Chem*, 279, 12152-62.
 46. Pandey S, et al (2010). *J Hum Reprod Sci*, 3, 62-7.
 47. Prentice RL, et al (2006). *JAMA*, 295, 629-42.
 48. Renehan AG, et al (2008). *Lancet*, 371, 569-78.
 49. Renehan AG, et al (2008). *Arch Physiol Biochem*, 114, 71-83.
 50. Rose DP, et al (2004). *Obes Rev*, 5, 153-65.
 51. Rose DP, Vona-Davis L (2010). *Maturitas*, 66, 33-8.
 52. Rush EC, et al (2009). *Br J Nutr*, 102, 632-41.
 53. Sarkissyan M, et al (2011). *Cancer*, 117, 3814-23.
 54. Schairer C, et al (2004). *Int J Cancer*, 108, 773-9.
 55. Shahar S, et al (2010). *Asian Pac J Cancer Prev*, 11, 61-66.
 56. Tehard B, Clavel-Chapelon F (2006). *Int J Obes (Lond)*, 30, 156-63.
 57. Toniolo P, et al (2000). *Int J Cancer*, 8, 828-32.
 58. Travis RC, Key TJ (2003). *Breast Cancer Res*, 5, 239-47.
 59. Trujillo ME, Scherer PE (2005). *J Intern Med*, 257, 167-75.
 60. Verkasalo PK, et al (2001). *Cancer Causes Control*, 12, 47-59.
 61. Wada K, et al (2014). *Ann Oncol*, 25, 519-24.
 62. Wenten M, et al (2002). *Ann Epidemiol*, 12, 435-44.
 63. Wu MH, et al (2006). *Ann Epidemiol*, 16, 223-29.
 64. Yang WS, et al (2002). *Obes Res*, 10, 1104-10.
- 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. Minatoya M, Kutomi G, Shima H, Asakura S, Otokozawa S, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T, Mori M, Hirata K. Relation of serum adiponectin levels and obesity with breast cancer: a Japanese case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(19): 8325-30. (査読有) DOI:http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.19.8325
 2. Minatoya M, Kutomi G, Asakura S, Otokozawa S, Sugiyama Y, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T, Mori M, Hirata K. Relationship of serum isoflavone, insulin and adiponectin levels with breast cancer risk. *Breast Cancer*. 2013 Oct 29. [Epub ahead of print] PMID: 24166746 (査読有) DOI 10.1007/s12282-013-0502-2
 3. Minatoya M, Kutomi G, Asakura S, Otokozawa S, Sugiyama Y, Nagata Y, Mori

M, Hirata K. Equol, adiponectin, insulin levels and risk of breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(4): 2191-9.(査読有)
DOI:http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.4.2191

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等(なし)

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：5 0 1 7 5 6 3 4

(2) 研究分担者

九富 五郎 (KUTOMI, GORO)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号：1 0 4 0 4 6 2 5

平田 公一 (HIRATA, KOICHI)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：5 0 1 3 6 9 5 9