

平成30年 5月25日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08779

研究課題名(和文) 前立腺がん予防に関する分子栄養学的研究

研究課題名(英文) Molecular nutritional study for prevention of prostate cancer

研究代表者

加藤 貴彦 (Kato, Takahiko)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：70169506

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：分子栄養疫学的な解析によって、日本人の前立腺がん発生に関わる特性を明らかにする。本研究の結果、日本人において、ヘテロサイクリックアミン類の高量摂取が前立腺がん罹患リスク因子となること、そしてヘテロサイクリックアミン類の代謝酵素である、N-acetyltransferase 2, Cytochrome P4501A1, Cytochrome P4501A2 の遺伝子多型がヘテロサイクリックアミン類の代謝力を変化させ、前立腺がん罹患リスクに影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted a comprehensive molecular nutrition epidemiological analysis to clarify the risk factors for prostate cancer in Japanese population. These finding indicate that high heterocyclic aromatic amines intake is a risk factors of prostate cancer in Japanese men, and that the genotypes of N-acetyltransferase 2, Cytochrome P450CYP1A1, and Cytochrome P4501A2 may affect the degree of cancer risk via changes in heterocyclic aromatic amines -metabolizing enzymes.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：前立腺がん 栄養 食物摂取頻度調査票 分子疫学 ヘテロサイクリックアミン 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

我が国において、前立腺がんは男性悪性腫瘍死亡率の 5.2%を占め、死亡順位では現在 6 位である (2013 年)。粗死亡率は人口 10 万に当たり 1950 年の 0.2 から 2012 年には 18.2 へ、粗罹患率も人口 10 万に当たり 1975 年に 4.0 であったものが 2010 年には 104.2 と著しく増加している。年齢調整死亡率、年齢調整罹患率の上昇は、粗死亡率、粗罹患率の上昇ほどではないが、1950 年以降 2000 年まで直線的に増加している。近年、年齢調整死亡率は横ばいであるが、人口の高齢化に伴い、死亡数は毎年増加し 2012 年では 1 万 1 千人が死亡している。これらのデータから、前立腺がんの死亡率、罹患率の上昇は人口の高齢化だけでは説明がつかない本質的なものだと考えられる。これまでに、前立腺がんのリスク要因として、動物性脂肪・赤身肉・乳製品の高摂取や野菜の低摂取、塩素系農薬、塩素系有機溶剤、PCB などの化学物質が挙げられているが、いずれも結論を得るには至っていない。

本研究によって、分子栄養学的視点から前立腺がんの遺伝・環境リスク要因を疫学的に解析し、増加しつつある前立腺がんの予防策を樹立する。

2. 研究の目的

本研究では、ライフスタイル情報に加え、詳細な食事調査票データを保持し、遺伝的背景が可能な限り画一化された前立腺がん 1,200 症例、健常対照者 1,350 例を用いた「症例-対照研究」を行う。対照群は、一般集団による対照者と比較し詳細な情報が得られ、かつ性・年齢をマッチングさせた人間ドック受診者とした。

3. 研究の方法

東京都内の病院の協力により、前立腺がん患者 1,200 例、対照者 (人間ドック受診者) 1,350 例のライフスタイル (詳細な食事調査を

含む) を含めたサンプル収集が終了している。

本研究では、PSA 値とがん検診の結果をもとにして健常者対照群を定義する。そして、以下の項目を明らかにする。

(1) 食物摂取頻度調査票を用いた食品目摂取量と栄養素摂取量 (不飽和脂肪酸, カテキン, イソフラボン, 発がん性化学物質摂取量

(heterocyclic aromatic amines (HAA) 等) の推定

(2) ホルモンリセプター, HAA 代謝酵素遺伝子群の遺伝子多型と前立腺がん罹患リスクとの関連性に関する検討

(3) 遺伝子・栄養に関する総合的解析

得られたデータの総合的な解析を行い、個人レベルで利用できる前立腺がん発生・悪性度・進展・予後を規定する発生リスクモデルを作成する。そして、遺伝子情報をもとにした前立腺がん発症予防に関する方策を提案する。

4. 研究成果

(1) 食物摂取頻度調査票を用いた摂取量摂取量の推定

調査対象者の個人データを作成した。

1) ライフスタイル情報の整理: 前立腺がん 1,200 症例、健常対照者 1,350 例の食物摂取頻度調査票、仕事時間、喫煙、飲酒、運動習慣に関するデータのクリーニング及び定量化を行った。

2) 食物摂取頻度調査票をもとに、栄養素摂取量 (不飽和脂肪酸, カテキン, イソフラボン), 発がん性化学物質摂取量 (HAA 等) を推定した。

(2) ホルモン受容体遺伝子と前立腺がん罹患リスクに関する解析

前立腺がん罹患リスクに関する喫煙状況とエストロゲン受容体 1 (ESR1) と 2 (ESR2) 遺伝子多型との関連性について解析した。

方法としては、前立腺癌患者 750 例と健常対照者 870 例を対象者とし、ケース・コントロール

ールにおける年齢の一致した後、352例のコントロールと352例を対象者として解析を行った。

その結果、ESR2 rs4986938 AGおよびAG + AA遺伝子型が前立腺がんの有意な罹患リスク低下と関連していた (AG: OR = 0.68, 95%CI, 0.47- 0.97, P < 0.05, Ag +AA : OR = 0.67, 95%CI, 0.47 -0.94, P < 0.05)。しかし、ESR1のrs2234693と前立腺がん罹患リスクとのあいだには有意な関連性は認められなかった。また患者群を喫煙状態で層化したところ、喫煙者群において、ESR2のrs1256049のAA遺伝子型 (OR = 0.48, 95%CI, 0.25~0.95, P < 0.05) とESR2 rs4986938 AG +AA遺伝子型(OR = 0.64, 95%CI, 0.41- 1.00) において、有意な罹患リスクの低下が認められた。以上の結果から、ESR2は前立腺がんの罹患予測するための非常に重要な機能を有し、異なる遺伝子多型が異なる予測値を有することが示唆された。さらに喫煙がエストロゲン活性に影響を与え、エストロゲン受容体とともに前立腺がん罹患リスクに影響を与える可能性も示唆された。

(3)Heterocyclic aromatic amines (HAA) 曝露と前立腺がん罹患リスクの解析

分子栄養学疫学的な解析によって、日本人の前立腺がん発生に関わる特性を明らかにする。その結果、1) HAA 高量摂取群では、有意に前立腺がん罹患リスク (Odds ratio (OR), 1.90; 95% confident Interval (95% CI), 1.40–2.59; P for trend, < 0.001) の上昇を認めた。 2) HAA 代謝酵素遺伝子多型と前立腺がん罹患との関連性については、N-acetyltransferase 遅延型 (OR, 1.65; 95% CI, 1.04–2.61), Cytochrome P450 (CYP) 1A1 GA+GG 型 (OR, 1.27; 95% CI, 1.02–1.59) , CYP1A2 型 CA+AA (OR, 1.43; 95% CI, 1.03–2.00) において有意な罹患リスクの上昇を認めた。また、上記遺伝子型で HAA 高量摂取群では、対立遺伝子多型保有群に比べ OR が高かった。特に、CYP1A1 GA+GG は

HAA 摂取量に依らず有意な関連性を認めた。

(4) 食習慣 (栄養素摂取) と遺伝子解析結果を用いた具体的な健康指導方法に関する検討

1) 遺伝子検査の人の意識・行動に与える影響について検討した。その結果、遺伝子検査は一般に受け入れられつつあり、その利用に関しても肯定的な意見が多いこと、年齢や性別、最終学歴などが意識に違いを与え、対象者の健康への意識や科学に対する関心などが影響することが推察された。今後、健康に対して興味を持っている人に対して、健康診断時や特定保健指導の際に遺伝子検査を実施し、その結果を利用することで、行動変容のきっかけになる可能性が示唆された (日衛誌, 71, 133-137, 2016.)。

2) 研究成果 (3) で解析を行った栄養素のデータと遺伝子との様々な交互作用については現在解析中である。

(5) まとめ

食物摂取頻度調査票から得られた食物摂取量や栄養素と前立腺がん罹患リスクとの関連性について解析を行った。その結果、用量依存性に HAA 摂取量と前立腺がん罹患とのあいだに有意な関連性が認められた (Environ Health Prev Med 2017: 22, 72.)。

本研究は、日本人集団の特性に合わせた食物摂取頻度調査票を利用し、HAA 摂取量を推定した初めての研究である。我々は様々な栄養素を含めた環境因子の代謝に関わる遺伝子に関する研究を継続しており、これら遺伝子と環境因子との交互作用を総合的に解析することで個人の遺伝子型に対応したテーラメイドの前立腺がん予防方策を検討していきたいと考えている。

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)

なし

[雑誌論文] (計 3 件)

Lu X, Yamano Y, Takahashi H, Koda M, Fujiwara Y, Hisada A, Miyazaki W, Katoh T. Associations between estrogen receptor genetic polymorphisms, smoking status, and prostate cancer risk: a case-control study in Japanese men. Environ Health Prev Med. 2015; 20: 332-337.

中下千尋, 藤原悠基, 盧溪, 久田文, 宮崎航, 加藤貴彦. 遺伝子検査に係る意識調査—対象者特性が意識に与える影響の検討—. 日衛誌, 2016; 71: 133-137.

Koda M., Iwasaki M, Yamano Y, Lu X, Katoh T. Association between NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 genotypes, heterocyclic aromatic amines, and prostate cancer risk: a case control study in Japan. Environ Health Prev Med 2017; 22: 72-81.

[学会発表 (シンポジウム)] (計 1 件)

加藤貴彦. 環境・人の多様性と健康障害, 第 87 回日本衛生学会学術総会(招待講演), 2017 年 3 月 28 日, 宮崎

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 貴彦 (KATOH TAKAHIKO)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号 : 70169506

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者