

平成 22年 5月 13 日現在

研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2007～2009
課題番号：19390172
研究課題名(和文) 乳がんリスクとしてのエストロゲン、メラトニンとサーカディアンリズムに関する研究
研究課題名(英文) Interrelationship of estrogen, melatonin and circadian rhythm
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)：乳がんリスクの指標としての血中・尿中エストロゲン値と生活環境要因の中からサーカディアンリズムに関わる睡眠・夜間照明・夜勤・生活リズム等、サーカディアンリズムの指標である尿中メラトニン値との関連性を成人女性、妊婦、幼児を対象に評価した。成人女性において、夜間照明への暴露あるいはサーカディアンリズムの乱れが内因性エストロゲン値を変化させ、ひいては乳がんリスクに影響を及ぼす可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：Associations among concentrations of serum estrogen and urinary metabolite of melatonin, and lifestyle factors related to circadian rhythm including sleeping habits, time of meals, exercise, and history of graveyard-shift work were assessed in Japanese women and children. Exposure to light at night created a significant association with serum estrogen levels among postmenopausal women suggesting its implication for the risk of breast cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2008年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2009年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

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：成人保健、がん疫学

1. 研究開始当初の背景

米国の Stevens らを中心に照明環境が乳がん発生率を高めているという仮説が出されていた。これを支持するものとして深夜勤と乳がんリスクとの間に正の関連性が Nurses' Health Study など3研究で報告された。その機序として夜間での照明への暴露が、エストロゲンなどの性ホルモンの制御に関わるメラトニン産生を抑えるので、その結果として高エストロゲン状態がもたらされ、乳がんリスクの増加につながるという可能性が考えられている(メラトニン仮説)。その後、この仮説は照明環境のみならず circadian disruption としてがんとの関わりを評価することに発展していった(NIEH ワークショップ 2006年)。

生活環境因子が circadian disruption を引き起こす可能性は大きい。特に睡眠の恒常性は密接な関係があると考えられている。2006年に、睡眠の長さや乳がんリスクの前向き研究が報告されたが、生活習慣や環境をサーカディアンリズムとの関わりで捉え、乳がんリスクとの関連性を評価する疫学研究が必要と考えられた。特に、乳がんリスクは胎児期あるいは乳幼児期の生活習慣・環境が決定するという説もあり、成人のみならず乳幼児を対象とした研究、妊娠中の母親の情報を得ての研究は興味深い。

メラトニンは circadian disruption の状態を表す指標であり、これが内分泌かく乱を引き起こし乳がんリスクに関与する可能性を評価するのに、メラトニンとエストロゲンとの関連を確かめるのは重要である。一方、細胞を用いた研究ではメラトニン直接のがん抑制作用が示されている。メラトニンと乳がんリスクに関する疫学研究は 2004年、2005年になってのみ2つ実施されたが、このうち一つに尿中メラトニン値が高いほどその後の乳がんリスクの有意な減少が認められたが、他方は有意な関連性は認められなかった。メラトニンもエストロゲンと同様に乳がんリスクのマーカーと考えられるかもしれない。このため、サーカディアンリズムへの関与の解明は別として、内因性メラトニン値の規定要因に関する疫学研究は重要であるが、当初、メラトニン値に関する疫学研究は申請者が知る限り4つと少なかった。

2. 研究の目的

幼児期、成人期(閉経前と閉経後)において circadian disruption に関わると考えられる因子を中心とした生活環境要因と内因性メラトニン、エストロゲンとの関連性を評価す

る横断研究を行い、次のことを明らかにすることを目的とした。

(1) 幼児、成人を対象に、起床・就寝時刻、夜間照明の強さ、昼寝、食事の摂取時刻、入浴時間、夜間勤務歴、運動時間など生活リズムに関する習慣や因子と尿中のメラトニン(6-sulfatoxymelatonin)およびエストロゲン値との関連性の有無を評価する。

(2) (1)の生活リズムに関する習慣以外に、微量の金属カドミウム、植物エストロゲン、農薬、殺虫剤等への暴露も尿を用いた測定、食事評価による摂取推定を行い、尿中メラトニンおよびエストロゲン値との関連性も評価する。これらの因子は endocrine disruption を引き起こす可能性があるため、実験研究が示唆しており申請者らも疫学研究で血清エストロゲン値との関連性を認めている。さらに尿中メラトニンとの関連を調べることにより、メラトニンの anti-estrogen としての修飾の可能性を考察する。

(3) circadian disruption と endocrine disruption の関わりを評価するため、幼児、成人を対象に、尿中メラトニンと尿中または血清エストロゲンとの間に負の関連性があるかどうかを調べ、乳がんリスクのマーカーであるマンモグラフィによる乳腺実質密度を用い、尿中メラトニン、血清エストロゲンとの関連を調べ、両者が独立して乳腺実質密度に関連しているのか評価する。これは成人女性のみを対象にする。

(4) メラトニンの規定要因を明らかにするため、生活リズムに関する因子以外に、既に乳がんリスク要因として知られている初経年齢、初産年齢、出産数、肥満、閉経年齢(成人女性)、出生時体重、体重増加、母親の年齢(幼児)についても尿中メラトニン値との関連性を評価する

3. 研究の方法

(1) 成人女性、人間ドック受診者を対象とした研究

人間ドック参加時にインタビュー形式で、過去10年間にわたる睡眠習慣(平日および週末の起床・就寝時刻、夜間の照明の強さ、夜勤勤務について)情報を得た。照明環境については米国での David ら(J Natl Cancer Inst 2001)の開発による調査票を参照にした。自己式の調査票で、乳がんリスク要因あるいはその候補である初経年齢、出産歴(出産数と各出産時の年齢)、閉経年齢、運動習慣、食習慣に関する情報を得た。食習慣、運動習慣に関する調査票は既に妥当性が評価されているものである。身長・体重はドック参加時に

測定された。エストロゲン測定のための採血は午前中空腹時に行った。閉経前女性の場合には、直前の月経開始日、月経周期の長さについて情報を得た。翌日、自宅で早朝尿を採取してもらい、保冷剤とともに当教室に郵送してもらった。この方法での尿中メラトニン測定の妥当性は先行する研究で確認されている。血液サンプル提供者は700名ほどであったが、早朝尿採取は200名ほどと少なかった。

(2) 成人女性、乳がん検診受診者を対象とした研究

(1)と同様にデータ収集をおこなうが、加えて乳がん検診により撮影されたマンモグラフィ像のコピーを入手した。デジタル化されたマンモグラムの画像解析を行い、高密度域を同定し、乳房全体に占める面積の割合を計算した。早朝尿は自宅で採取してもらい午前中に回収した。約300名からサンプルを得た。

(3) 妊娠時の研究参加者を対象とした研究

胎児期におけるエストロゲンの高暴露が成人してからの乳がんリスクに関係するという仮説がある。妊娠時の栄養摂取と母親のエストロゲン値や出生時の臍帯血中のエストロゲン値との関連を調べるために妊婦約500名を対象に既に研究を行っている。妊娠10週、29週、出産時において採血、臍帯血採取を行っている。早朝尿の採取は行わなかった。本研究では当時の研究参加者に再度研究参加を依頼し、妊娠中の母親の睡眠習慣、夜間照明への暴露を尋ねた。

(4) 幼児を対象とした研究

3-5歳の幼稚園児を対象に起床・睡眠時刻、食事時刻、食事の長さ、入浴時刻、テレビや読書の時間について保護者から回答を得た。睡眠の妨げになる夜尿、歯軋りなど幼児の睡眠に関する研究に用いられている Sleep Behavior Questionnaire 等を参考に調査票に加えた。幼児では日本に適した適切な食物摂取頻度調査票が開発しないため、3日間食事記録を用い食習慣の把握を行った。3日間のうち1日は休日を含み、平日の昼食は給食の残食量を調べた。早朝尿は保護者に自宅での採取してもらい午前中に幼稚園にて回収した。

(5) エストロゲン、メラトニンの測定

妊婦を含む成人女性では血液中のエストロゲンを幼児では尿中のエストロゲンを測定した。閉経女性および幼児ではエストロゲン値が非常に低く通常のRIA法では検出できないことも多いため、高感度のLC-MS/MS法を用いエストロン、エストラジオール、テ

トステロンを測定した。メラトニンは尿中代謝物6-sulfatoxymelatoninを測定した。

4. 研究成果

(1) 閉経後女性における睡眠習慣とエストロゲン、メラトニンの関係

206名の閉経後女性を対象とした解析では、夜間のメラトニン上昇があると考えられる午前1時以降に就寝する女性は、この時間より前に就寝する女性に比べ、血清エストラジオール値が有意に高かった。深夜勤務を経験したことのある女性はそうでない女性に比べ、血清エストロン値が有意に高かった。テストステロン、DHEASは就寝時刻と関連性は認められなかった。尿中メラトニン代謝物は午前1時に就寝していない女性に低い傾向があったが、統計的に有意な差ではなかった($p = 0.08$)。尿中メラトニン代謝物とエストラジオール、エストロンとも関連性はなかった。これらの結果は夜間照への暴露あるいはサーカディアンリズムの乱れが内因性エストロゲン値を変化させ、ひいては乳がんリスクに影響を及ぼす可能性を示唆するものであった。しかし、メラトニンの血中エストロゲンへの影響が示唆されるデータは見出せなかった。

(2) 乳腺実質密度とメラトニンの関連

乳がん検診受診者289名を対象とした研究では、検診時に撮影されたマンモグラフィ像より画像解析を行い、高密度域の割合(percent density)を求め、サーカディアンリズムの指標である尿中メラトニンとの関連を評価した。尿中メラトニンが高値ほど乳がんリスクのマーカーであるpercent densityが低いことを期待したが、むしろ統計的に有意でないものの正の関連性が認められた。メラトニンが乳腺組織を分化させることによって乳がんリスクを下げるならばそれは質的变化であり量的にはむしろ高密度の面積を上げる結果となるのかもしれない。またメラトニンが反エストロゲンの作用がるとしても、それはマンモグラフィ像には反映されないという解釈もありうる。

(3) 妊婦における睡眠習慣と母体血および臍帯血エストロゲンとの関連

対象は236名の妊婦で、午前1時以降に就寝する女性はこの時間より前に就寝する女性に比べ、妊娠10週、29週時の血清テストステロン値が有意に高かった。週末の睡眠時間が長い妊娠では29週での血清エストラジオール値が低かった。平日での睡眠時間は臍帯血テストステロン値と有意な負の相関を示した。母親の睡眠時刻や時間が妊娠中のホルモン値に影響を及ぼすことが示唆された。今後、早朝尿採取によるメラトニン測定も加

えた新たな研究が必要である。

(4) 幼児における睡眠習慣と尿中エストロゲン、メラトニン

428名の幼稚園児3-6歳を対象とした。尿中エストラジオール、エストロン、テストステロン、DHEAを測定したが、これらのホルモン値は尿中メラトニン値と関連性を示さなかった。また、睡眠時刻、睡眠時間とも尿中メラトニンやホルモン値と関連性は認められなかった。幼児においては成人に比べ内因性の性ホルモン、メラトニンとも睡眠習慣にかかわらず恒常性が保持されているのかもしれない。また、成人において肥満は乳がんの確立されたリスク要因であるが、閉経前女性の解析と同様に、幼児においても尿中ホルモン値はBMIと正の関連性を示していた。

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 2 件)

- ① Nagata C, Nagao Y, Yamamoto S, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. Light exposure at night, urinary 6-sulfatoxymelatonin, and serum estrogens and androgens in postmenopausal Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 1418-23. 査読有
- ② Nagata C, Matsubara T, Hara T, Fujita H, Nagao Y, Yamamoto S, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. Urinary 6-sulfatoxymelatonin and mammographic density in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:2509-12. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

- ① Nakamura N, Wada K, Nagata C, Shimizu H. Associations of sleep habits with maternal and umbilical cord hormone levels in pregnant Japanese women. 第68回日本癌学会 2009年11月3日、横浜
- ② Wada K, Nakamura K, Oba S, Nagata C. Association of dietary soy intake with urinary sex steroid among Japanese young children. 第68回日本癌学会 2009年11月3日、横浜
- ③ Nagata C. Risk factors for breast cancer in Japanese women. 第67回日本癌学会 2008年10月28日、名古屋
- ④ 永田知里 JCA-AACR Cancer Research Conference. The Latest Advances in Breast

Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics (2008,7.15, Hyogo, Japan :Hormone-related risk factors for breast cancer in Japanese women; speaker)

[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

清水 弘之 (Shimizu Hiroyuki)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：90073139

(3) 研究分担者

武田 則之 (Takeda Noriyuki)

朝日大学・歯学部・教授

研究者番号：20163412

(4) 研究分担者

藤田 広志 (Fujita Hiroshi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10124033