

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17015049
 研究課題名（和文）日系移民のがんの疫学研究とその成果に基づく予防法の開発
 研究課題名（英文）Cancer epidemiological studies for Japanese immigrants and development of preventive strategy for cancer based on the evidence from the studies
 研究代表者
 津金 昌一郎 (TSUGANE SHOICHIRO)
 国立がんセンター（研究所及び東病院臨床開発センター）・予防研究部・部長
 研究者番号：40179982

研究成果の概要（和文）：

ブラジルに居住する日系人を対象に症例対照研究や断面研究などの手法を用いた疫学研究を行った。乳がんの症例対照研究は、サンパウロ州在住日系人（83例）と非日系人（389例）の2つの症例対照セットに、別の研究費により収集した日本在住日本人（405例）を加えた3セットを用いて解析を行った。その結果、イソフラボン摂取と乳がんリスクの間に負の関連が見られ、特に、エストロゲン受容体 β 、17 β -HSD1、SHBGの遺伝子多型との間に交互作用が示唆された。また、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12摂取との間には有意な関連は見られなかった。大腸腺腫の断面研究は、2つの医療機関で対象者のリクルートを行っており、平成22年3月末の時点で719人の調査が終了している。

研究成果の概要（英文）：

We have conducted epidemiological studies such as cross-sectional and case-control study among Japanese Brazilians living in São Paulo. In case-control studies for breast cancer, we analyzed data from in three populations: Japanese living in Japan, Japanese Brazilians living in São Paulo, and non-Japanese Brazilians living in São Paulo. We found an inverse association between isoflavone intake and breast cancer risk, and stratified analysis suggested that polymorphisms in the estrogen receptor beta, 17 β -HSD1 and SHBG genes may modify the association between isoflavone intake and breast cancer risk. We found no overall association between folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake and the risk of breast cancer. In a cross-sectional study of colorectal adenoma among Japanese Brazilians living in São Paulo, Brazil, participants have been recruited in two hospitals and we completed a survey from 719 participates at the end of March, 2010.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	10,000,000	0	10,000,000
2006年度	10,100,000	0	10,100,000
2007年度	10,100,000	0	10,100,000
2008年度	9,000,000	0	9,000,000
2009年度	9,000,000	0	9,000,000
総計	48,200,000	0	48,200,000

研究分野：がんの診断と疫学・化学予防

科研費の分科・細目：がんの民族疫学

キーワード：ブラジル日系移民、がん、乳がん、大腸腺腫、症例対照研究、断面研究、環境要

因、遺伝的素因

1. 研究開始当初の背景

移民を対象としたがんの罹患特性や発生要因に関する疫学研究は、これまでも、がん発生における環境要因の役割についての重要な情報を提供してきた。米国の日系人については、米国の研究者と研究費のもとで、現在でも精力的な研究が展開されているが、本研究計画のように、日本在住者・移民・受入れ国住民の各々を対象として、同一プロトコールで、遺伝素因に関する情報を含めて症例対照研究が行われた事はない。また、ブラジルなど南米大陸の日系人に関しては、南米諸国の研究基盤が充分ではないこともあり、その人口規模の大きさ（150万人以上と推定される）にもかかわらず、本格的な研究は殆ど行われてこなかった経緯がある。米国とは異なる生活環境に適応しているブラジルの日系人について調査し情報を得ることは、日本人の発がんとその予防について、多くの重要な示唆を与えてくれることが期待される。

そこで我々は、特定領域研究（平成12～16年度）において「ブラジル日系移民を対象としたがんの疫学研究」と題する研究課題のもと、記述統計や症例対照研究などの手法を用いた疫学研究を実施してきた。主な個別研究計画の経過と成果は、以下のとおりである。

（1）サンパウロ在住日系人の1999年～2001年の3年間の死亡・死因統計を作成し、胃がんが最頻のがん死因であること、年齢調整死亡率により日本在住者と比較すると、胃がんや大腸がんは同程度、前立腺がんや乳がんは高値、肝臓がんは低値であることが明らかになった。（2）既に収集されていたデータと血液試料に基づいた胃がんの症例対照研究により、サンパウロ在住の日系人（症例96例、対照192例）と非日系人（症例236例、対照236例）、および日本の長野県在住日本人（症例149例、対照287例）のそれぞれについて、環境要因、遺伝素因、そして両者の相互作用についての関連を検討した。その結果、喫煙、食習慣、*Helicobacter pylori*感染、胃粘膜萎縮が胃がんリスクと関連していたが、その関連の度合いは、人種や居住地により異なることが明らかになった。また、ニトロソ化合物代謝に関連する薬物代謝酵素Cyp2E1のRsaI多型やDNA酸化損傷修復酵素hOGG1のSer326Cys多型などの遺伝子多型解析を行い環境要因との相互作用を検討した結果、いずれの多型も、症例対照間よりも人種間差の方が顕著であったが、非日系人においてCyp2E1多型がニトロソ化学物の暴露量の少ない場合（非喫煙、低焼肉

摂取）に関連してくる事が示唆された。（3）上記研究課題のもとで新たに乳がんの症例対照研究の研究計画を立案し、データと血液試料の収集を2001年より開始した。

2. 研究の目的

ブラジルに居住する日系人を対象として、がんの発生要因とその予防法を解明するために、症例対照研究や断面研究などの手法を用いた疫学研究を実施する。日本人に頻度が少なく、米国やブラジルの日系移民で増加している乳がんについて、ブラジルサンパウロ州在住の日系人と非日系人、そして日本在住日本人の症例対照3セットを用いて、生活習慣アンケート調査や血液中の栄養素や汚染化学物質の測定に基づく環境要因、ゲノム解析に基づく遺伝素因、そして両者の相互作用との関連について検討する。また、米国在住日系人での高い罹患率に反して、ブラジル在住日系人では日本在住者と同程度にとどまっている大腸がんについて、その前がん病変である腺腫保有に関連する要因を、ブラジルサンパウロ州在住の日系人、日本在住日本人に加えて、米国ハワイ州在住日系人と非日系人の4つの集団を用いた断面研究により検討する。さらに、ブラジルや米国の日系移民を対象として行われた疫学研究などから得られたエビデンスに基づいて、日本人のがん予防のために有効であることが期待される方法を開発する。

3. 研究の方法

（1）記述疫学研究

死亡データは、State System Foundation for Statistical Data Analysis (SEADE)より、1980年、1990年、2000年、それぞれを中心に前後各1年、計3年間ずつ、サンパウロ州に住所を有する死亡票から、出生地が日本であるもの、両親の名前から日系であると推定されるものを収集した。分母人口は、Brazilian Geographic and Statistic Institute Foundationから、1980年、1991年、2000年の国勢調査データより提供を受けた。本研究では、出生地が日本であったものを日系人1世と定義し、分母人口が入手可能であることから死亡率の検討に用いた。

また、これらに対応するサンパウロ州在住ブラジル人の死亡データはSEADEより、分母人口データはBrazilian Geographic and Statistic Institute Foundationより提供を受けた。日本人のデータは、人口動態統計から死亡データを、国勢調査データから分母人

口をそれぞれ抽出し、解析に用いた。

(2) 乳がんの症例対照研究

症例は、サンパウロ市内の8病院で初発の乳がんとして組織学的に診断された20歳以上75歳未満の患者とした。対照は、症例と同一の病院に通院する非がん患者のうち、年齢(上下5歳以内)と人種が同じ方から1名選んだ。2001年から2006年の調査期間中に、日系人症例83人、非日系人症例389人が調査の参加に同意した。参加率は、日系人が91%、非日系人が99%であった。また、症例群と同数の対照群に対して調査を行い、参加率は96%であった。

参加者に対して、生理や生殖に関する項目、既往歴、職業、喫煙、飲酒、食生活などの項目を含む質問票を用いて、面接法により調査を行った。また、研究用に採血を行い、遺伝子多型解析などのためのDNAサンプルと、血中のホルモン、栄養素などの分析のための血漿サンプルを収集した。

本研究計画と並行して、別の研究費により、長野県内4病院にて乳がんの症例対照研究(日本在住日本人405ペア)を行った。これは、サンパウロで行った乳がんの症例対照研究とほぼ同一のプロトコールを使用しており、サンパウロ州在住日系人および非日系人の結果との比較が可能である。

(3) 大腸腺腫の断面研究

サンパウロ州在住日系人を対象に大腸腺腫保有に関連する要因を明らかにする研究計画を作成した。これは、先行する国立がんセンターがん予防・検診研究センター検診受診者を対象とした大腸腺腫研究(日本在住日本人を対象)およびハワイ大学のLoic Le Marchand教授が主任研究者を務める大腸腺腫研究(ハワイ在住日系人と非日系人が対象)との間で比較が可能なものである。各施設の倫理審査委員会の承認を得たのちに2007年5月より対象者のリクルートを開始した。

サンパウロ市内の2つの医療機関の大腸内視鏡検査受診者を対象に、1. 40から79歳、2. 日系人の程度が75%以上(例:父方、母方の祖父母4人のうち最低3人以上が遺伝的に純粋な日本人の場合は75%とする)、3. 最低6ヶ月以上はサンパウロ州に在住していること、の3つの条件を満たす受診者を対象に調査を行った。また、大腸腺腫既往、大腸がん既往、過去10年以内に大腸がん以外の浸潤がんの既往、家族性大腸腺腫症、炎症性腸疾患の既往、大腸切除の既往、大腸の検査準備不良(内視鏡報告から判断)、不完全検査(盲腸に届かなかった場合)であった受診者は調査の対象外とした。症例は、大腸内視鏡の結果、病理組織学的に診断された大腸腺腫を最低1個以上持つ者とした。

同意が得られた参加者に対して、既往歴や家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動度、サプリメント摂取状況、半定量的食物摂取頻度調査を含む質問票を面接法により行った。また、研究用に採血を行い、遺伝子多型解析などのためのDNAサンプルと、血中のホルモン、栄養素などの分析のための血漿サンプルを収集した。

調査に使用した半定量的食物摂取頻度調査の妥当性を検討するために、本研究参加者のうちさらに同意が得られた対象者に対して4日間の食事記録調査を行った。

4. 研究成果

(1) 記述疫学研究

1980年、1990年、2000年の死亡統計データを用いて、日本人、サンパウロ州在住日系人1世、ブラジル人の3つの集団の間でがん死亡の推移を比較検討した。3集団とも胃がん死亡は減少、結腸がん・乳がん・前立腺がん死亡は増加していた。日系人の死亡は、胃がん・結腸がんは日本人の値に近づき、乳がん・前立腺がんは日本人とブラジル人の間の値をとりながら推移する傾向が見られた。(1、以下、括弧内番号は5. 主な発表論文等〔雑誌論文〕に対応)

(2) 乳がんの症例対照研究

2006年に対象者のリクルートを終え、解析用データベースの構築を行い、以下のテーマについて検討を行った。

・イソフラボンと乳がん

イソフラボン摂取量と乳がんリスクの関連を、長野とサンパウロにおける病院ベースの乳がん症例対照研究で検討した。全体として、食事からの中程度のイソフラボン摂取により乳がんリスクが軽減される可能性が示された。(2)

・イソフラボン摂取、エストロゲン受容体遺伝子多型と乳がん

イソフラボン摂取とエストロゲン受容体遺伝子多型(α : rs9340799, rs1913474, rs2234693, β : rs4986938, rs1256049)の交互作用を、長野とサンパウロにおける病院ベースの乳がん症例対照研究で検討した。その結果、rs4986938の多型のうちAAおよびAG群では負の関連が見られず、GG群に限って負の関連が見られた。この傾向は、日本人、日系人、非日系人の3集団とも同様だったが、いずれの集団も統計学的に有意な交互作用は検出されなかった。またその他の遺伝子多型については明らかな違いは観察されなかった(4)

・イソフラボン摂取、CYP17、CYP19、17 β -HSD1、SHBGの遺伝子多型と乳がん

イソフラボン摂取とCYP17(rs743572)、CYP19(rs10046)、17 β -HSD1(rs605059)、SHBG(rs6259)の遺伝子多型との交互作用を、

長野とサンパウロにおける病院ベースの乳がん症例対照研究で検討した。その結果、日本人、日系人、非日系人の3集団において、rs605059の多型のうちAアレルを持つ群に限って負の関連が見られた。また、日本人と日系人ではrs6259の多型のうちGG群に限って負の関連が見られたが、非日系人ではAアレルを持つ群に限って負の関連が見られるという違いが観察された。これらは交互作用を示唆する結果だが、いずれも統計学的には有意でなかった。(9)

・エストロゲン代謝に関連する遺伝子多型と乳がん

エストロゲン代謝に関連する遺伝子多型のうち、CYP1A1*2A、CYP1A1*2C、CYP1A2*1F、CYP1B1 Arg48Gly、CYP1B1 Leu432Val、CYP3A5*3との関連を、長野とサンパウロにおける病院ベースの乳がん症例対照研究で検討した。日本人、日系人、非日系人の3集団を合わせた解析では、いずれの多型においても関連は見られなかった。しかし日本人のみの解析では、CYP1B1 Leu432ValのValアレルを持つ群でのリスク低下、およびCYP3A5*3の*1アレルを持つ群でのリスク上昇がみられた。また非日系人のみの解析では、CYP1A2*1FのCC群でのリスク低下が観察された。(3)

・ブラジル人女性を対象とした食物摂取頻度調査票の妥当性の検討

乳がんの症例対照研究に使用した食物摂取頻度調査の妥当性を検討するために、対照群の55名に対して8日間の食事記録と食物摂取頻度調査票の調査を行った。その結果、カルシウムやイソフラボンなどの栄養素は、食事記録と食物摂取頻度調査票から算出した摂取量の相関係数が0.5以上であり、乳がんとの関連を検討する上で妥当な指標となり得ることが確認できた。(5)

・葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12摂取およびそれらに関連する酵素の遺伝子多型と乳がん

葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12摂取、およびこれらの栄養素が関与する代謝酵素の遺伝子多型のうちMTHFR C677T、MTHFR A1298C、MTR A2756Gとの関連、さらにこれらの栄養素と遺伝子多型の交互作用を検討した。全体では葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12の栄養素との間に有意な関連は観察されなかったが、閉経前女性では葉酸高摂取群で乳がんリスクの上昇が見られた。またMTHFR遺伝子多型(C677T、A1298C)との間には有意な関連は見られなかったが、MTR遺伝子多型(A2756G)ではAAアレルを持つ群に比べてGGアレルをもつ群で有意なリスク上昇が見られた。また栄養素と遺伝子多型の組み合わせでは、生物学的なメカニズムを反映すると想定される交互作用は観察されなかった。(7)

(3) 大腸腺腫の断面研究

調査の準備として、サンパウロ在住日系人の食事摂取量を把握するために半定量的食物摂取頻度調査の開発を行った。1つの調査協力医療機関において、日系人を対象に24時間思い出し法による食事調査を60人に対して行った。このデータをもとに、食物リストを作成し、目安量を決めて、半定量的食物摂取頻度調査票を作成した(6)。また食物リストに対応するレシピを収集しデータベース化した(10)。さらにヘテロサイクリックアミン摂取量把握のために、加熱食品中のヘテロサイクリックアミンを分析し、成分表データベースを構築した(8)。

対象者のリクルートは2007年5月から開始した。2010年3月末までに2つの医療機関にて719人の調査が終了し、そのうち大腸腺腫の症例は164人であった。

また半定量的食物摂取頻度調査の妥当性の検討のために2008年9月から2009年10月まで調査を行い、100人に対して4日間の食事記録調査を行った。現在、データを整理し、解析用データベースの構築とデータ解析を行っている。

(4) まとめ

サンパウロ在住日系人の乳がん死亡率は、日本人とブラジル人との間をとりながら、1980年から2000年の20年間の間で上昇していた。イソフラボンは、日本在住日本人で摂取量が多く、サンパウロ在住非日系人ではほとんど食べられていない。また日系人の摂取量は、日本人と非日系人の中間ぐらいである。乳がんの症例対照研究で、イソフラボンと乳がんリスクの関連を検討したところ、3集団とも摂取量が多い群でのリスク低下が観察された。これは乳がんリスクが、日本人、日系人、非日系人の順で高い理由に対する説明の一つに成り得ると同時に、食事などの生活習慣改善による乳がん予防の可能性を示唆する知見である。さらに、エストロゲン受容体 β 、17 β -HSD1、SHBGの遺伝子多型との間に交互作用を示唆する結果を得ており、これはイソフラボン摂取による予防効果の恩恵を受けやすい集団とそうでない集団が存在する可能性を示唆しており、個別化予防への発展が期待される結果として注目に値する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計10件)

1. Iwasaki M, Mameri CP, Hamada GS, Tsugane S. Secular trends in cancer mortality among Japanese immigrants in the state of São Paulo, Brazil, 1979-2001. Eur J Cancer Prev. 17:1-8, 2008. (査読あり)

2. Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Breast Cancer Res Treat.* 116:401-11, 2009. (査読あり)

3. Shimada N, Iwasaki M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Hamada GS, Nishimoto IN, Ieyasu H, Motola J Jr, Laginha FM, Kurahashi N, Tsugane S. Genetic polymorphisms in estrogen metabolism and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *J Hum Genet.* 54:209-15, 2009. (査読あり)

4. Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Cancer Sci.* 100:927-33, 2009. (査読あり)

5. Ishihara J, Iwasaki M, Kunieda CM, Hamada GS, Tsugane S. Food frequency questionnaire is a valid tool in the nutritional assessment of Brazilian women of diverse ethnicity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 18:76-80, 2009. (査読あり)

6. Sharma S, Iwasaki M, Kunieda C, Cao X, Ishihara J, Hamada G, Miyajima NT, Tsugane S, Le Marchand L. Development of a Quantitative Food Frequency Questionnaire for assessing food, nutrient, and heterocyclic aromatic amine intake in Japanese Brazilians for a colorectal adenoma case-control study. *Int J Food Sci Nutr* 20:1-12, 2009. (査読あり)

7. Ma E, Iwasaki M, Ishihara J, Hamada GS, Nishimoto IN, Carvalho SM, Motola J Jr, Laginha FM, Tsugane S. Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. *BMC Cancer.*

9:122, 2009. (査読あり)

8. Iwasaki M, Kataoka H, Ishihara J, Takachi R, Hamada GS, Sharma S, Le Marchand L, Tsugane S. Heterocyclic amines content of meat and fish cooked by Brazilian methods. *J Food Compost Anal.* 23:61-9, 2010. (査読あり)

9. Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Dietary isoflavone intake, polymorphisms in the CYP17, CYP19, 17 β -HSD1 and SHBG genes, and risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Nutr Cancer* 62:466-75, 2010. (査読あり)

10. Sharma S, Brambilla A, Cao X, Iwasaki M, Hamada G, Miyajima NT, Tsugane S, Le Marchand L. Nutritional composition of dishes commonly consumed by Japanese Brazilians in São Paulo, Brazil. *Int J Food Sci Nutr.* 2010 Apr 16. [Epub ahead of print] (査読あり)

[学会発表] (計 4 件)

1. 岩崎 基, 津金昌一郎. サンパウロ州在住日系人のがん死亡の経年変化. 第 66 回日本癌学会学術総会、2007 年 10 月 3 日-5 日、パシフィコ横浜

2. Iwasaki M, Hamada GS, Kasuga Y, Tsugane S. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. 2007 AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research, December 5-8, 2007, Philadelphia, PA

3. Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Dietary isoflavone intake, polymorphisms in estrogen receptor genes and the risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. XVIII IEA World Congress of Epidemiology, September 20-24, 2008, Porto Alegre

4. Tsugane S, Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T. Dietary isoflavone intake, polymorphisms in CYP17, CYP19, 17 β -HSD1 and SHBG genes, and the risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. XVIII IEA World Congress of Epidemiology, September 20-24, 2008, Porto Alegre

[その他]

ホームページ等

<http://epi.ncc.go.jp/>

特に、本研究課題に関するページ：

<http://epi.ncc.go.jp/spF/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

津金 昌一郎 (TSUGANE SHOICHIRO)

国立がんセンター (研究所及び東病院臨床
開発センター)・予防研究部・部長

研究者番号：40179982

(2) 研究分担者

岩崎 基 (IWASAKI MOTOKI)

国立がんセンター (研究所及び東病院臨床
開発センター)・予防研究部・室長

研究者番号：60392338 (2005-2007 年度)

大谷 哲也 (OTANI TETSUYA)

国立がんセンター (研究所及び東病院臨床
開発センター)・予防研究部・研究員

研究者番号：70392339 (2005 年度のみ)

(3) 連携研究者

岩崎 基 (IWASAKI MOTOKI)

国立がんセンター (研究所及び東病院臨床
開発センター)・予防研究部・室長

研究者番号：60392338 (2008-2009 年度)

Gerson Shigueaki Hamada

Nikkei Disease Prevention Center ・
Director

研究者番号：なし (2005-2009 年度)