

平成21年 6月 26日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790414
 研究課題名 (和文) 前立腺がんの予防要因を明らかにするためのコホート内症例対照研究
 研究課題名 (英文) Nested case-control study to clarify preventive factors of prostate cancer. ???
 研究代表者 倉橋 典絵 (KURAHASHI NORIE)
 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：00446551

研究成果の概要：1990年と1993年から開始されているコホートにおける、40歳以上70歳未満（調査開始時年齢）の男性を対象とし、コホート内症例対照研究を行った。2004年末までの追跡期間中に前立腺がんを発症した201名とその対照の402名の、コホート研究開始時の血液サンプルについて、血漿中イソフラボン類の値を比較した。その結果、イソフラボンは限局前立腺がんリスクの低下に関連することが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,100,000	0	2,100,000
20年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	360,000	3,660,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：予防医学・がん疫学・前立腺がん・イソフラボン

1. 研究開始当初の背景

前立腺の発達には、男性ホルモンが関与していることから、前立腺がんの発生には内分泌系の要因の関与が大きいことが示唆されてきた。しかし、これまでに明らかにされている予防に役立つ変容可能な要因は少ない。日本をはじめとするアジアでの前立腺がん罹患率は、欧米と比較して非常に低い (Parkin 2002)。ところが、アメリカやブラジルに移民した日本人の前立腺がんの発生率が高い (Tsugane 1990, Shimizu 1991) ことや、潜在的な、または、臨床的に問題にならない前立腺がん (ラテントがん) の発生率は欧米と日

本で差がないことが、剖検の研究で報告されている (Yatani 1989, Muir 1991)。それゆえ、前立腺がんの進行には、環境要因が重要な役割を果たしていることが示唆されている。アジア人はゲニステインやダイゼインといったイソフラボンを含む大豆製品を多く摂取し、日本人の血漿中イソフラボン量は、欧米人の 10-100 倍であり (Morton 2002)、また、欧米人と比較して、アジア人の前立腺液中におけるダイゼインの濃度が高いことも報告されている (Adlercreutz 1993)。ゲニステインとダイゼインは、*in vitro* 研究では抗発がん作用やエストロゲン活性を示しており、動物

実験では前立腺がんに対する予防効果を示している(Magee 2004)。また、イソフラボン摂取と血清フリーテストステロンには負の相関があることも報告されている(Nagata 2000)。このことから、イソフラボン類は、アジアにおいて前立腺がんの発生率が低いということを説明できる可能性のある物質であると認識されている。ところが、イソフラボンや大豆製品の摂取と前立腺がんとの関連を調べた、これまでの疫学研究の結果は一致していない。血液中のイソフラボン濃度と前立腺がんとの関連を調べた研究は、ほとんどないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、発がんに予防的に働くと考えられるイソフラボン類(ゲニステイン、ダイゼイン、イコール)について、1)血液サンプルを分析し、前立腺がん罹患との関連を検討する。2)血液サンプルから得られたイソフラボン濃度と、質問紙票から得られたイソフラボン摂取量との相関を検討する。3)血液サンプルから得られたイソフラボン濃度と他の食品摂取との交互作用を検討する。また、4)血液中イソフラボン濃度と内因性ホルモンの関連を検討し、内因性ホルモンと前立腺がん罹患との関連を検討する。

3. 研究の方法

1990年と1993年から開始されているコホートにおける、岩手県二戸保健所、秋田県横手保健所、長野県佐久保健所、沖縄県中部保健所、茨城県水戸保健所、新潟県長岡保健所、高知県中央東保健所、長崎県上五島保健所、沖縄県宮古保健所に在住の住民の中から、質問票に回答した40歳以上70歳未満(調査開始時年齢)の男性約5万人を対象とする。追跡期間中に発症した前立腺がん罹患例とそれに対する適切な対照例を、年齢、居住地、採血年月日、採血時間、空腹時間をマッチングして選択し、コホート内症例対照研究を行う。2004年12月31日までの追跡期間中に前立腺がんを発症した170名の、コホート研究開始時の血液サンプルについて、以下のような計画で、血液中イソフラボン濃度、血液中内因性ホルモンと前立腺がん罹患との関連の検討を行う。

(1) 血漿中イソフラボン類(ダイゼイン、ゲニステイン、エコール)の分析を行う。さらに、質問票から得られる、喫煙習慣、飲酒習慣、前立腺がんの家族歴、BMI、食習慣などを交絡要因として調整した上で多変量解析を用いて、前立腺がん罹患リスクを検討する。

(2) 血漿中イソフラボン濃度と喫煙、飲酒などの生活習慣やBMIとの関連を検討する。

(3) イソフラボン含有食品以外の食品と、

血漿イソフラボン濃度との交互作用について解析し、血漿イソフラボン濃度に影響を与える食品の有無を検討する。

4) 血漿中内因性ホルモン(テストステロン、フリーテストステロン、エストロゲン、Sex hormone binding globulin(SHBG))を測定し、前立腺がん罹患リスクを検討する。

5) 血漿中イソフラボン濃度と血漿中内因性ホルモンとの関連を検討する。

4. 研究成果

(1) 2004年12月31日までの追跡期間中に前立腺がんを発症した201名とその対照の402名の、コホート研究開始時の血液サンプルについて、血漿中イソフラボン類(ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテイン、イコール)の値を測定し、その値と前立腺がん罹患との関連について解析を行った。その結果、各イソフラボンの濃度を3分位に分けた場合、ゲニステインの最も高い群($\geq 151.7\text{ng/mL}$)の最も低い群($< 57\text{ng/mL}$)を基準としたときの、Odds ratio(OR)、及び、95% confidence interval(CI)は、0.66(0.40-1.08)であった。ダイゼインとの関連はみられなかったが、その代謝物であるイコールの最も高い群($\geq 15.0\text{ng/mL}$)の、イコールを産生できない群を基準としたときのORは0.60(0.36-0.99)であった。また、病期別に解析を行ったところ、ゲニステインとイコールは限局前立腺がんを負の関連があった(最も低い群 vs 最も高い群のゲニステイン: OR=0.54, 95%CI=0.29-1.01、産生できない群 vs 最も高い群のイコール: OR=0.43, 95%CI=0.22-0.82)。進行前立腺がんは、いずれのイソフラボンとも統計学的有意な関連がみられなかった。本研究では、イソフラボンは限局前立腺がんリスクの低下に関連することが示唆された。

この研究は、血中イソフラボン濃度と前立腺がんとの関連を病期別に解析した、国際的にも初めての前向き研究である。

イソフラボンは、エストロゲン活性、血中テストステロンレベル低下作用、発がんに関わるチロシンキナーゼや血管新生の阻害作用などにより前立腺がんを予防するということが、多くの実験研究で報告されている。多目的コホート研究では、すでに、食事摂取頻度アンケートから算出されたイソフラボン摂取量と前立腺がんの関連について、イソフラボン摂取量が高い群で限局前立腺がんリスクが低くなる、と報告しており、血液を用いた今回の研究も、摂取量で評価した結果と同様の結果がえられた。

特に、今回の研究では、血中ダイゼイン濃度との関連はみられなかったが、その代謝物であるイコールの濃度が高い群で限局前立腺がんのリスクの低下がみられた。イコールは、

腸内細菌によって産生される、ダイゼインより作用の強い代謝物であり、今回の結果は、代謝物を測定できる血液を用いた研究でしか得られない知見である。

一方、今回の研究では、血中イソフラボン濃度と進行前立腺がんとの関連はみられなかった。このことは、限局がんと進行がんになる前立腺がんの性質が異なる可能性が考えられる。また、イソフラボンの予防的効果のメカニズムの一つとして、エストロゲンレセプター β (ER- β) を介した作用が考えられるが、進行前立腺がんでは、ER- β が少なくなることが報告されていることを考慮すると、イソフラボンは進行前立腺がんでは作用しないことが考えられる。また、イソフラボンは、テストステロンからより活性の強いジヒドロテストステロンに変換する 5α リダクターゼという酵素を阻害する作用を持っているが、 5α リダクターゼが低下すると、前立腺特異抗原 (Prostate Specific Antigen, PSA) が低下することも報告されている。PSAの値は前立腺がんの診断の一つに用いられるので、PSAの値が比較的低い限局がんでは、さらにPSAの値が低下し、前立腺がんとして発見されることが少なくなるのに対して、PSAの値が高い進行がんでは、血中イソフラボン濃度の影響をうけない、ということも考えられる。いずれにしても、今回の研究では、進行前立腺がんの症例数が少なく (48例)、結果が偶然であることも否定できず、今後の研究での確認が必要である。

(2) 現在検討中である。

(3) 現在検討中である。

(4) (1) の解析対象者において、血漿中テストステロン、Sex hormone binding globulin (SHBG) の分析を行った。その結果、テストステロンの血漿中濃度の中央値 (ng/dL) は、症例で、450.0、対照で461.0であり、SHBGの血漿中濃度の中央値 (nmol/L) は、症例で、49.9、対照で48.6であった。今後は、この測定値をもとに、内因性ホルモンと前立腺がん罹患リスクを検討するとともに、(5) 血漿中イソフラボン濃度と血漿中内因性ホルモンとの関連も検討する。

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)

[雑誌論文] (計2件)

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Soy product and isoflavone consumption in relation to prostate cancer in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:538-45. 査読有

Kurahashi N, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center. *J Clin Oncol.* 2008;26:5923-9. 査読有

[学会発表] (計2件)

倉橋典絵、岩崎基、笹月静、大谷哲也、井上真奈美、津金昌一郎 大豆製品・イソフラボン摂取量と前立腺がんとの関連 がん予防大会 2007年7月13日 東京都

倉橋典絵、岩崎基、井上真奈美、笹月静、津金昌一郎 血中イソフラボン濃度と前立腺がん罹患リスクとの関連：厚生労働省研究班による多目的コホート研究より 第19回 日本疫学会学術総会 2009年1月24日 金沢市

[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：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://epi.ncc.go.jp/jphc/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

倉橋 典絵 (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：00446551