

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590650

研究課題名(和文) 乳癌リスクとその治療感受性における不飽和脂肪酸の役割

研究課題名(英文) The roles of unsaturated fatty acids in breast cancer risk and the responsiveness to treatment

研究代表者

郡山 千早 (KORIYAMA CHIHAYA)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：30274814

研究成果の概要(和文)：本研究では、乳がん症例とがん検診目的で受診した対照群を用いて、年齢、肥満度、およびその他の生活習慣・出産歴等の分布を考慮しながら、血清中のn-3系高度不飽和脂肪酸と乳がんリスクとの関連を検討した。症例群と対照群では、血清中のアラキドン酸/EPA比、アラキドン酸/DHA比のいずれにおいても両群間に有意な差は認めなかった。また乳がん患者の抑うつ状態とアラキドン酸/DHA比との間に弱い正の相関傾向があった。

研究成果の概要(英文)：In the present study, the association between n-3 highly-unsaturated fatty acids in serum and the breast cancer risk was examined in taking account the risk factors of breast cancer such as age, obesity, reproductive history and other life styles. There was no significant difference in the ratios of arachidonic acid to EPA and DHA in blood serum between breast cancer case and control groups. There was a weakly-positive association between the ratio of arachidonic acid to DHA and depressive state in breast cancer patients.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2006年度 |           |         |           |
| 2007年度 |           |         |           |
| 2008年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2009年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2010年度 | 800,000   | 240,000 | 1,040,000 |
| 総計     | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |

研究分野：疫学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：乳がん、不飽和脂肪酸、治療感受性

## 1. 研究開始当初の背景

これまでの動物実験やin vitro実験における結果より、ドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)などのn-3系高度不飽和脂肪酸(n-3 HUFAs)ががんの発症リスクを下げる可能性が示唆されているが、ケース・コントロール研

究などのヒトにおける観察研究においては一致した結果が得られていなかった。しかし、これらの矛盾については、特に比較的初期の研究において、(1)十分に吟味された質問票が用いられていなかったこと、(2)不飽和脂肪酸測定技術に施設間のばらつきがあったことや、(3)統計

学的解析において可能性のある交絡因子の影響を十分に考慮できていない、などの問題点が指摘されている (Terry et al. J Nutr 2004)。また、いくつかの欧米におけるコホート研究や無作為割付による介入研究においては、n-3 HUFA と乳がん発症リスクとの間に関連は認められないとされていたが、最近の日本におけるコホート研究やケース・コントロール研究では、n-3 HUFA が乳がんのリスク低下と関連する結果を示している (Wakai et al. Cancer Sci 2005, Kuriki et al. Int J Cancer 2007)。特にこれらの日本の研究結果では、魚介性脂質の多量摂取が乳がんの発症リスクを有意に低下させる可能性を示唆しており、魚介摂取量が世界各国の中でも上位にある日本の研究において報告されていることは興味深い。

また我々の研究グループでは、科学研究費の補助を受けて乳がんと有機塩素系化合物との関連を検討してきたが (課題名「乳房脂肪組織中の有機塩素系化合物レベルと乳がんリスク」)、予備的な解析結果において、魚食の摂取量と有機塩素系化合物との間に正の相関傾向が見られたことより、魚介性脂質の摂取と乳がんの発症リスクとの関連を検討する上では、これらの要因との相互作用も検討する必要がある。

一方、n-3 HUFA 摂取量は、乳がんの発症リスクと関係するのみならず、乳がん治療の感受性とも関連する可能性が指摘されている (Hardman J Nutr 2004)。乳がん症例の中には、tamoxifen 抵抗性の乳がんが存在することがわかっているが、Akt 活性の上昇が tamoxifen 抵抗性の一つの原因として考えられている。deGraffenried ら (Ann Oncol 2003) は *in vitro* 実験において、EPA 投与が Akt 活性を下げ、さらに EPA 併用により tamoxifen の効果が上がることを報告している。また Colas ら (Int J Cancer 2004) は DHA 摂取量が放射治療効果を修飾する可能性を指摘している。

また一方で、n-3 HUFA 摂取量が抗うつ効果を示すことは以前より知られており (Sontrop and Campbell Prev Med 2006)、n-3 HUFA の補充により抑うつ状態が改善することも報告されている。乳がんは他の悪性腫瘍と比べて、比較的予後の良い疾患であり、治療後の QOL をいかに高めるのかという点も重要となっているが、がんの治療後において心理的にも安定した状態を保持することは、治療後の QOL にも深く関連す

るものと考えられる。

## 2. 研究の目的

魚介類に多く含まれる n-3 HUFA の生体内における役割は、乳がんにおける発がん過程のみならず、その治療効果や QOL にも大きく影響を与えている可能性が示唆されている。そこで本研究では、下記の項目について検討を行うものとする。

- (1) 鹿児島県住民を対象としたケース・コントロール研究において、血中の n-3 HUFA 濃度が乳がんのリスクと関連しているか。
- (2) 乳がん症例のみを対象として、治療前の血中の n-3 HUFA 濃度が化学療法 (特に tamoxifen) の効果に影響を与えているか。
- (3) 乳がん症例のみを対象として、血中の n-3 HUFA 濃度と標準化された質問票を用いた抑うつ状態との間に関連があるか。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

鹿児島大学病院およびその関連病院にて診断・治療を受けた乳がん症例と、検診目的で外来受診した女性を対照群とした症例・対照研究を行った。

乳がん症例については、入院時に研究者より本研究の目的と方法について説明を行い、同意が得られた場合においてのみ末梢血を 5ml 採血した。さらに質問票を用いて、乳がんの家族歴、飲酒・喫煙習慣、栄養、婚姻や出産に関する項目、授乳歴、月経に関する項目などの情報を得た。術後退院前に K6/K10 の質問票を用いて抑うつ状態の有無を把握した。

対照群については、外来受診時に本研究の目的と方法について説明を行い、同意が得られた場合においてのみ採血と質問調査を行った。

本研究計画については、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科の遺伝子解析研究に関する倫理委員会の承認を得ている。

### (2) 血液中の不飽和脂肪酸の測定

採血した血液は、血清、バッフィーコート、赤血球成分に分けて測定まで冷凍保存した。血清 200  $\mu$  L を NaOH とメタノールで処理をし、ヘキサンにて不飽和物を除去した。その後、塩酸・メタノール処理をした上で脂肪酸メチルエステル含有液を回収し、ガスクロマトグラフィーを用いて脂肪酸成分の分析と測定を行った。内部標準にはトリコサン酸を用いた。

(3) 統計学的解析

ロジスティック回帰モデルを用いて、乳がんの家族歴、飲酒・喫煙習慣、栄養、婚姻や出産に関する項目、授乳歴、月経に関する項目などと乳がんリスクとの関連を検討した。さらに、血液中の不飽和脂肪酸、特にアラキドン酸/EPA比、およびアラキドン酸/DHA比と乳がんリスクとの関連を検討した。

また、これらの脂肪酸比と生活習慣などの要因との関連についても検討を行った。抑うつ状態と不飽和脂肪酸との関連については、K6/K10質問票の結果をスコア化し、解析に用いた。

解析の対象には、閉経後の女性に限定し、すでに以前より代表研究者らが行っていた乳がんの症例・対照研究のデータもあわせて解析を行った。

4. 研究成果

(1) 対象者の属性

表 1

|             | 対照        | 乳がん       |
|-------------|-----------|-----------|
| 年齢          |           |           |
| 40歳未満       | 9 (1%)    | 0 (0%)    |
| 40-49歳      | 81 (10%)  | 14 (9%)   |
| 50-59歳      | 495 (60%) | 58 (37%)  |
| 60-69歳      | 206 (25%) | 55 (35%)  |
| 70歳-        | 31 (4%)   | 28 (18%)  |
| BMI         |           |           |
| 19未満        | 58 (7%)   | 9 (6%)    |
| 19-25未満     | 596 (73%) | 95 (62%)  |
| 25以上        | 159 (20%) | 50 (32%)  |
| 20歳の頃のBMI   |           |           |
| 19未満        | 169 (21%) | 25 (16%)  |
| 19-25未満     | 600 (76%) | 112 (74%) |
| 25以上        | 23 (3%)   | 15 (10%)  |
| 婚姻状況        |           |           |
| 未婚          | 33 (4%)   | 13 (9%)   |
| 既婚          | 631 (83%) | 105 (72%) |
| 死別          | 57 (7%)   | 19 (13%)  |
| 離婚          | 43 (6%)   | 8 (6%)    |
| 初潮年齢        |           |           |
| 12歳未満       | 20 (2%)   | 5 (3%)    |
| 12-13歳      | 492 (62%) | 104 (69%) |
| 14歳以上       | 296 (37%) | 41 (27%)  |
| 30歳の頃の生理の周期 |           |           |
| 規則的         | 391 (51%) | 91 (61%)  |
| ほぼ規則的       | 348 (45%) | 48 (32%)  |
| 不規則         | 34 (4%)   | 11 (7%)   |

表 1 (続き)

|          | 対照        | 乳がん       |
|----------|-----------|-----------|
| 乳がんの家族歴  |           |           |
| あり       | 88 (12%)  | 25 (17%)  |
| なし       | 677 (89%) | 124 (83%) |
| 他のがんの家族歴 |           |           |
| あり       | 381 (51%) | 79 (53%)  |
| なし       | 363 (49%) | 69 (47%)  |

対照群と比べて、症例群の方は、現在および20歳の頃のいずれも肥満傾向(BMI25以上)がある者の割合が高かった (P<0.01)。婚姻状態は、未婚または死別と回答した者の割合が高かった (P=0.01)。

初潮年齢は、症例群でやや早い傾向が認められた (P=0.086)。30歳代の生理の周期は、規則的と答えた者の割合が高い一方で、不規則と回答している者もやや多く認められた (P=0.008)。

乳がんの家族歴は、症例群でやや高い傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった (P=0.073)。他のがんの家族歴の頻度に差は見られなかった。

(2) 生活習慣と乳がんリスク

表 2

|           | 対照        | 乳がん       |
|-----------|-----------|-----------|
| 喫煙        |           |           |
| 非喫煙者      | 748 (93%) | 128 (84%) |
| 禁煙者       | 26 (3%)   | 6 (4%)    |
| 喫煙者       | 34 (4%)   | 18 (12%)  |
| 飲酒        |           |           |
| 週に5日以上    | 38 (5%)   | 12 (9%)   |
| 週に1-4日    | 60 (8%)   | 10 (7%)   |
| 週に1日未満    | 205 (27%) | 31 (22%)  |
| 全く飲まない    | 437 (59%) | 85 (61%)  |
| 禁酒した      | 5 (1%)    | 2 (1%)    |
| 魚料理の摂取頻度  |           |           |
| 毎日        | 172 (22%) | 36 (24%)  |
| 週に2-3回    | 460 (58%) | 88 (60%)  |
| 時々食べる     | 158 (20%) | 22 (15%)  |
| 食べない      | 2 (0.3%)  | 1 (0.7%)  |
| 豆腐・油揚げの摂取 |           |           |
| 毎日        | 199 (25%) | 58 (39%)  |
| 週に2-3回    | 414 (53%) | 70 (48%)  |
| 時々食べる     | 173 (22%) | 16 (11%)  |
| 食べない      | 2 (0.3%)  | 3 (2%)    |
| みそ汁の摂取    |           |           |
| 毎日        | 507 (64%) | 99 (66%)  |
| 週に2-3回    | 207 (26%) | 34 (23%)  |
| 時々食べる     | 80 (10%)  | 13 (9%)   |
| 食べない      | 2 (0.3%)  | 3 (2%)    |

表 2 (続き)

|                 | 対照        | 乳がん      |
|-----------------|-----------|----------|
| 無農薬・減農薬の米・野菜の購入 |           |          |
| できるだけ           | 354 (45%) | 67 (46%) |
| 時々買う            | 223 (28%) | 26 (18%) |
| 特に気にしない         | 208 (27%) | 53 (36%) |

対照群と比較し、症例群では喫煙者の割合が高く (P=0.001)、表 1 で有意であった変数を共変数として解析を行っても、喫煙者のオッズ比は 5.7 (95%信頼区間: 2.7-12.0) と有意であった。

食事では、豆腐・油揚げ (P<0.001) やみそ汁 (P=0.041) を摂取する頻度が高かったが、多変量解析結果では、「毎日食べる」群と比べると「時々食べる」群において、リスクが最も低かった (オッズ比: 0.4、95%信頼区間: 0.2-0.8)。

症例群では、米や野菜を購入する際に農薬の使用を「特に気にしない」者が多く、多変量解析によるオッズ比は 1.5 (1.0-2.5) であった。

(3) 出産・授乳歴と乳がんリスク

表 3

|             | 対照        | 症例        |
|-------------|-----------|-----------|
| 出産回数        |           |           |
| なし          | 73 (9%)   | 21 (14%)  |
| 1 回         | 72 (9%)   | 17 (11%)  |
| 2 回         | 333 (42%) | 58 (39%)  |
| 3 回         | 223 (28%) | 37 (25%)  |
| 4 回以上       | 91 (12%)  | 16 (11%)  |
| 授乳期間        |           |           |
| なし          | 76 (12%)  | 22 (18%)  |
| 6 ヶ月以内      | 77 (12%)  | 14 (12%)  |
| 半年-1 年      | 155 (25%) | 16 (13%)  |
| 1-2 年       | 174 (28%) | 27 (22%)  |
| 2-3 年       | 88 (14%)  | 27 (22%)  |
| 3 年以上       | 50 (8%)   | 15 (12%)  |
| 女性ホルモン剤の服用歴 |           |           |
| なし          | 685 (87%) | 135 (92%) |
| あり          | 104 (13%) | 11 (8%)   |

症例の出産回数は、対照と比べて少ない傾向にあり、その差は統計学的に有意であった (傾向性の P 値=0.024)。一方、授乳期間との有意な関係は見られなかった。女性ホルモン剤の服用歴については、対照群が 13%と、症例群 8%よりも多かった。

(4) 不飽和脂肪酸 (アラキドン酸/EPA 比とアラキドン酸/DHA 比) と乳がんリスク

図 1

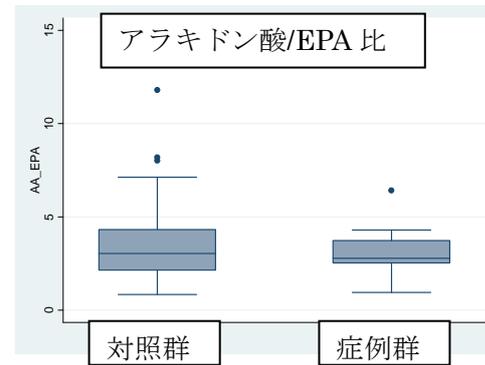
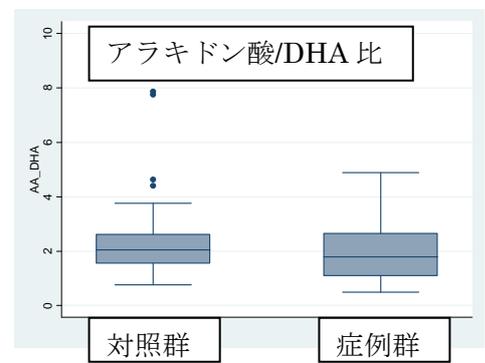


図 2



症例群と対照群では、血清中のアラキドン酸/EPA 比、アラキドン酸/DHA 比のいずれにおいても両群間に有意な差は認めなかった。他のリスク要因 (年齢、出産回数、肥満の有無など) を調整しても同様の結果であった。また、n6・n3 高度不飽和脂肪酸濃度を比較したが、両群間に有意差は見られなかった。

最近の日本における疫学研究では、n-3 HUFAs が乳がんのリスク低下と関連する結果を示しているが、本研究では確認できなかった。しかしながら、今回は血清中の n-3 HUFAs レベルしか測定できていなかったため、今後は、過去数カ月の食事内容を反映していると考えられる赤血球中の n-3 HUFAs も含めて検討する予定である。

(5) 不飽和脂肪酸 (アラキドン酸/EPA 比とアラキドン酸/DHA 比) と生活習慣

アラキドン酸/EPA 比とアラキドン酸/DHA 比のいずれも年齢とともに有意に低くなる傾向を認め、高齢になるほど血液中の EPA や DHA の値が高かった (P=0.005)。魚の摂取頻度が低いほど、アラキドン酸/EPA 比とアラキドン酸/DHA 比が高くなる傾向を認めたが、統計学的には有意ではなかった。その他の生活

習慣との関連についても検討したが、有意な関連を示すものはなかった。

(6) 不飽和脂肪酸(アラキドン酸/EPA比とアラキドン酸/DHA比)と抑うつ状態

抑うつ状態を評価することができた症例17名のみについて、アラキドン酸/EPA比とアラキドン酸/DHA比との関連を検討した結果、アラキドン酸/DHA比と抑うつ状態との間に正の相関傾向(スピアマン相関係数0.35)を認めたが統計学的には有意ではなかった(P=0.16)。アラキドン酸/EPA比との間には、相関傾向は認めなかった。

タモキシフェン治療反応性との関連については、タモキシフェンの術後補助療法は閉経前女性に限定されており、且つエンドポイントが再発となるため、研究期間内では再発例がなかったために評価することはできなかった。

#### 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7件)

Nomiyama K, Yonehara T, Yonemura S, Yamamoto M, Koriyama C, Akiba S, Shinohara R, Koga M. Determination and characterization of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in serum and adipose tissue of Japanese women diagnosed with breast cancer. Environmental Science and Technology, 44(8): 2890-2896, 2010. 査読有

[学会発表] (計2件)

- (1) Koriyama C, Kijima Y, Yanagi M, Khan N, Yoshinaka H, Natsugoe S, Eizuru Y, Akiba S. Prognostic role of HPV in adenocarcinomas of the breast and the lung. 69<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 22-24, 2010, Osaka (Osaka).
- (2) Koriyama C, Shinkura R, Ando T, Yamamoto M, Koga M, Ryota S, Arizono K, Tsuji M, Sagara Y, Akiba S. Residual organochlorine levels in breast

adipose tissue among Japanese women with breast cancer and benign tumor of the breast. The second JCA-AACR Special Joint Conference. July 14-16, 2008, Awaji (Hyogo)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

郡山 千早 (KORIYAMA CHIHAYA)  
鹿児島大学・医歯学総合研究科・准教授  
研究者番号: 30274814

##### (2) 研究分担者

秋葉 澄伯 (AKIBA SUMINORI)  
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 50145554

喜島 裕子 (KIJIMA YUKO)  
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・助教  
研究者番号: 60381175

神宮司 メグミ (SHINGUJI MEGUMI)  
鹿児島大学・医歯学総合研究科・助教  
研究者番号: 70418862