

平成22年 3月31日現在

研究種目：若手研究(スタートアップ)

研究期間：2008 ～ 2009

課題番号：20890291

研究課題名(和文) 肺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 a preventive factor of lung cancer.

研究代表者

島津 太一 (SHIMAZU TAICHI)

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：00466202

研究成果の概要(和文)：1) イソフラボン摂取量と肺がんとの関連について前向きコホート研究デザインにて検討し、未喫煙者でのみ肺がんリスクの低下が示唆された。2) 女性においてコホート内症例対照研究デザインにて検討したところ、血漿イソフラボン類濃度による肺がんリスクの低下が示めされた。摂取量、血中濃度という異なる測定方法で一致してイソフラボンによる肺がんリスクの低下を示す関連性がみられ、イソフラボンが肺がんの予防要因である可能性が示めされた。

研究成果の概要(英文)：1) We investigated the association between isoflavone intake and lung cancer risk in a prospective cohort study. Isoflavone intake may be associated with a decreased risk of lung cancer in never smokers only. 2) We conducted a nested case-control study among women within the cohort, and found an inverse association between plasma level of genistein and lung cancer risk. The associations of isoflavone assessed by different methods with a decreased risk of lung cancer support the possibility that isoflavone is a preventive factor of lung cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：がん疫学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：肺癌、イソフラボン、疫学、コホート研究

## 1. 研究開始当初の背景

肺がんの発生に關与する最大の要因は喫煙であることが知られている。しかし、喫煙者の一部にしか肺がんが発生しない一方、非喫煙者からも肺がんが発生するという事実

は、肺がんの発生にその他の要因が關与することを示唆するものである。食物要因はそのひとつであり、野菜・果物についてはとくに肺がんの発生に予防的にはたらくことが示唆されている(WCRF 2007)。

未喫煙者にたいする現在喫煙者での肺がん罹患の相対危険度は欧米人よりも日本人において低いことが示されており (Sobue 2002)、これを説明する理由の一つとして日本人特有の食生活の関与が注目されている。日本人で摂取量が多い食品のなかでも、大豆については質問票により大豆製品の摂取を評価した前向き研究が3件行われている (Kahn 2004、Takezaki 2003、Ozasa2001)。一方、大豆に含まれる栄養素レベルの検討では、イソフラボンが注目されている。質問票により評価したイソフラボンと肺がん罹患との関連においては、米国での症例対照研究が1件あり負の関連を示している (Schabath 2005)。しかしながら、イソフラボンと肺がんとの関連を前向きに検討した研究はない。

イソフラボンは、乳がん (Iwasaki 2008) や前立腺がん (Kurahashi 2007) などのホルモン関連がんの発生に予防的に作用することが示唆されている。そのメカニズムとしては、エストロゲン依存性と非依存性の機序が提唱されている (Magee 2004)。エストロゲン依存性の機序としては、イソフラボンのエストロゲンレセプターへの結合を介するものが考えられている (Limer 2004)。肺がんの組織においてもエストロゲンレセプターの発現が報告されており (Stabile 2004)、イソフラボンがエストロゲン依存性の機序で肺がんに予防的にはたらく可能性が考えられる。エストロゲンレセプターの発現は、男性より女性に (Fasco 2002)、また扁平上皮癌より腺癌 (Omoto 2001) で多いことが報告されている。また非小細胞肺癌の組織では喫煙者よりも非喫煙者でエストロゲンレセプター (ER $\beta$ ) の発現が多くみられる (Wu 2005)。したがって肺がんの組織型、喫煙習慣、性別による検討を行うことでイソフラボンが肺がんの発生に予防的にはたらくメカニズムについても考察することができる。

本研究計画の主要な長所を挙げる。まず、欧米人と比較して大豆の摂取量が多い日本人においては、イソフラボン摂取量および血液中の濃度の集団内での差が大きく、肺がんとの関連を特定しやすいことが予想される。つぎに、本研究は前向き研究であり、がん診断前に得られた血液や質問票からの情報を用いるために、がんに罹患したことによる食習慣を含む生活習慣の変化の影響を除外できる。さらに、質問票から推定した食事からのイソフラボン摂取量と血漿イソフラボン濃度を比較することにより、吸収や代謝の影響について考察することができる。

肺がんの罹患率を減少させるには、喫煙率を低下させることがもっとも有効である。しかしながら、近年非喫煙者における肺がんの罹患率が増加しており (Wakelee 2007)、喫煙者における肺がんリスクを修飾する要因

とならんで、非喫煙者において肺がんに予防的な要因を特定することも重要である。今回の研究によりイソフラボンが肺がんに予防的であることが示されれば、肺がんの予防実践のために応用可能な科学的証拠が得られることが期待される。

## 2. 研究の目的

1) 日本人の男女におけるイソフラボン摂取と肺がんリスクとの関連について、前向きコホート研究デザインにより検討する。

2) 血漿イソフラボン類 (ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテイン、イコール) 濃度と肺がんリスクとの関連について、コホート内症例対照研究デザインにて検討する。1) の検討により男性、女性とも未喫煙者でのみイソフラボン摂取による肺がんリスクの低下が示唆されたため、血漿イソフラボン類濃度の検討については未喫煙者が大部分をしめる女性に焦点をおくこととした。

## 3. 研究の方法

1) 多目的コホート研究 (JPHC Study) の対象9保健所管内 (岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部、茨城県水戸、新潟県長岡、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古) において1995-1999年の5年後調査票に回答した45-74歳の地域住民のうち、がんの既往歴のないものなどを除外した男性36,177名、女性40,484が解析対象者である。イソフラボン摂取量は、138項目の食物摂取頻度調査票から推定された大豆食品中のゲニステインを用い、男女別に4つのグループに分けた。Cox比例ハザードモデルによりグループごとの肺がん罹患のハザード比 (HR) (95%信頼区間 [CI]) を算出した。

2) JPHC Studyの対象10保健所管内 (岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部、茨城県水戸、新潟県長岡、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田) に居住していた40歳以上70歳未満 (調査開始時年齢) の住民約14万人のうち、質問票に回答し、研究開始時 (1990-1995年) に採取し凍結保存した血液サンプルが利用可能であった女性が本コホート内症例対照研究の対象者である。症例は追跡期間中の肺がん罹患例 (2006年12月31日までの追跡期間中の肺がん罹患例)、対照は、年齢・居住地・喫煙状況・採血年月日・採血時間・空腹時間をマッチングし選択した。マッチングは症例1例につき対照2例とした。

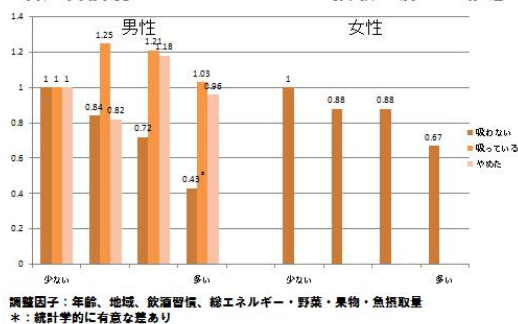
血漿イソフラボン類 (ダイゼイン、ゲニステイン、イコール) 濃度を測定し、条件付ロ

ジスティック回帰分析にて肺がん罹患との関連を検討した。

#### 4. 研究成果

1) 11年間の追跡期間中に、男性481例、女性178例の肺がん罹患を同定した。男性では、未喫煙者(n=13,051)についてイソフラボン摂取と肺がんリスクとの間に負の関連をみとめた(摂取量が最も少ない群に対する最大摂取群の多変量補正HR[95%CI]=0.43[0.21, 0.90][傾向性のP値=0.024])。しかし、現在喫煙者、過去喫煙者においては関連を認めなかった。未喫煙女性(n=38,211)においても男性と同じような負の関連性をみとめたが統計学的に有意な関連ではなかった(多変量補正HR[95%CI]=0.67[0.41, 1.10][傾向性のP値=0.135])。

喫煙習慣別に見たイソフラボン摂取と肺がん罹患



肺がん細胞をもちいた実験や動物実験などでイソフラボンが予防的にはたらくことが報告されているものの、イソフラボンが肺がんの発生を予防するメカニズムについては今のところよく分かっていない。イソフラボンがエストロゲンの働きに影響を与えている可能性や、エストロゲンとは関係のない他のメカニズムで作用している可能性も考えられる。

本研究では、イソフラボン摂取による肺がんリスクの低下は喫煙経験のない男性では統計学的に有意であった。一方女性では、イソフラボン摂取の多いグループで肺がんリスクは低下していたものの、統計学的に有意なものではなかった。この理由として、たばこを吸わない女性での受動喫煙の影響や、肺がんの症例数が少ないことなどにより関連性をとらえきれなかった可能性が考えられた。シンガポールの女性を対象としたコホート研究(Seow 2009)では、非喫煙者でのみイソフラボンの肺がんに対する予防的な関連性を認めており本研究の結果と矛盾しない。また、喫煙者ではたばこの影響があまりに大きいため、イソフラボンの肺がん予防効

果があるとしても隠されてしまった可能性が考えられた。

日本における大規模コホートにおいて、未喫煙者ではイソフラボン摂取により肺がん罹患リスクが低下する可能性が示唆された。

2) 症例126名(未喫煙者117名、93%)・対照252名について血漿イソフラボン類(ゲニステイン、ダイゼイン、イコール)濃度を測定した(血漿濃度中央値[四分位範囲]ng/mlは、ゲニステイン：症例72.0[25.4, 163.1]ng/ml、対照72.4[29.8, 127.0]ng/ml、ダイゼイン：症例29.3[9.9, 66.3]ng/ml、対照31.8[11.6, 61.4]ng/ml、グリシテイン：症例1.8[0, 4.1]ng/ml、対照2.1[0, 4.1]ng/ml、イコール：症例2.8[0, 20.2]ng/ml、対照3.5[0, 15.4]ng/ml)。

血漿イソフラボン類と肺がんリスクとの間に有意な負の関連は認められなかった。しかし、血液採取から3年以内の肺がん罹患者を除くと、ゲニステインについてのみ肺がんリスクとの間に負の関連をみとめた。血液採取から早い時期に診断された肺がん罹患者は、診断はされていないものすでに肺がんが発生していたことにより食事など生活習慣が変化していた可能性が考えられるため、除外した結果が因果性の検討には妥当と考えられた。

ダイゼインやその代謝産物であるイコールについては肺がんリスクとの関連をみとめなかった。イコールはゲニステインよりもエストロゲン活性が高いとの報告もあるが(Breinholt 1998)、ゲニステインと比較すると血中濃度が低いため肺がんリスクとの関連を見出すことができなかったのかもしれない。

質問票からのイソフラボン摂取量と血漿中イソフラボン濃度の両方が得られた対象者については比較を行い、イソフラボンの吸収や代謝の影響について考察する予定である。

本研究ではイソフラボン摂取量、血中イソフラボン濃度という異なる測定方法で一致してイソフラボンによる肺がんリスクの低下を示唆する関連性がみられた。これらの結果はイソフラボンが肺がんの予防要因である可能性を支持するものであった。

#### 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1件)

Shimazu T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, Tsugane S, Isoflavone

intake and risk of lung cancer: a prospective cohort study in Japan, Am J Clin Nutr、査読有、91 巻、2010、722-728

〔学会発表〕(計 1 件)

Shimazu T、Inoue M、Sasazuki S、Iwasaki M、Sawada N、Yamaji T、Tsugane S、Isoflavone intake and risk of lung cancer: a prospective cohort study in Japan、8th AACR-JCA Joint Conference、2010 年 2 月 7 日、Waikoloa、Hawaii、US

〔その他〕

ホームページ等

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

島津 太一 (SHIMAZU TAICHI)

研究者番号 : 00466202