

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390135

研究課題名（和文） 血中エコール濃度測定を含む症例対照研究による病理組織型別の卵巣癌リスク要因の検討

研究課題名（英文） Assessment of risk factors for ovarian cancer including serum equol concentration by histopathology with a case-control study

研究代表者

森 満 (MORI MITSURU)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：50175634

研究成果の概要（和文）：イソフラボン類、Adiponectin、Insulin の血中濃度を測定して、卵巣がんリスクとの関連性を検討した。2010年11月から2012年7月までに札幌医科大学附属病院に入院した卵巣がん患者を症例群とし、同病院に入院した主として循環器疾患の患者を対照群とした症例対照研究を行った。Unconditional logistic regression model によって年齢、出産数、BMI を調整して症例群と対照群の比較を行った。症例群 71 人と対照群 80 人に関して多変量解析を行った結果、Daizein の血中濃度が高いことが卵巣がんのリスク低下と有意に関連し ($P < 0.001$)、Insulin の血中濃度が高いことが卵巣がんのリスク上昇と有意に関連していた ($P < 0.001$)。卵巣がんの病理組織型では、serous、clear cell、および、endometrioid adenocarcinoma において、上記の関連がみられた。

研究成果の概要（英文）：We conducted a case-control study on association of serum components with ovarian cancer (OC) risk. OC cases ($N=71$) and their controls ($N=80$) were recruited from inpatients at Sapporo Medical University Hospital. Unconditional logistic regression analysis was used for adjustment of age, number of live-births, and BMI. As a result from the multivariate analysis, serum daizein level was significantly associated with decreased risk of OC ($P < 0.001$), and serum insulin level was significantly associated with increased risk of OC ($P < 0.001$). Similarly, daizein and insulin were significantly associated, respectively, with decreased and increased risk of serous, clear cell, and endometrioid adenocarcinoma in histopathological subgroup analysis.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2010年度 | 4,000,000 | 1,200,000 | 5,200,000 |
| 2011年度 | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |
| 2012年度 | 4,200,000 | 1,260,000 | 5,460,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 11,800,000 | 3,540,000 | 15,340,000 |

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：卵巣がん・症例対照研究・イソフラボン・エコール・ダイゼイン・病理組織型

1. 研究開始当初の背景

イソフラボン類の摂取量が多いほど卵巣がんのリスクが低い可能性が示唆されてい

る。また、肥満や耐糖能異常と卵巣がんとの関連性が示唆されている。

2. 研究の目的

経口摂取されるイソフラボン類 aglycone は、Genistein、Daizein、Glycitein である。腸内細菌叢の働きによってイソフラボン類の Daizein は Equol に代謝されるが、その働きの有無によって、Equol を産生できる者（産生者）と産生できない者（非産生者）がいる。そこで、それらのイソフラボン類の血中濃度を測定して、卵巣がんリスク低下との関連性を検討した。また、肥満によって値が低下する Adiponectin (Adipokines の一種) や耐糖能異常の指標となる Insulin についても、血中濃度を測定した。

3. 研究の方法

2010 年 11 月から 2012 年 7 月までに札幌医科大学医学部附属病院婦人科に入院した卵巣がん患者を症例群とし、同病院第 2 内科に入院した主として循環器疾患の患者（がんや卵巣疾患に罹った患者を除く）を対照群とした症例対照研究を行った。Genistein、Daizein、Glycitein、Equol、Adiponectin、および、Insulin の血中濃度を卵巣がん症例群と対照群について測定した。採血はすべて早朝空腹時であった。Unconditional logistic regression model によって年齢、出産数、および、BMI を調整して症例群と対照群の比較を行い、オッズ比 (OR) とその 95% 信頼区間 (95%CI) を求めた。

4. 研究成果

Table 1 のとおり、症例群 71 人と対照群 80 人の平均年齢 (±標準偏差) は 57.4 歳 (±11.7) と 56.3 歳 (±14.5) であり有意差はなかった。Total Isoflavone では、症例群の方が対照群よりも有意に値が低かった (P=0.049)。Daizein では、症例群の方が対照群よりも有意に値が低かった (P<0.001)。Glycitein では、症例群の方が対照群よりも有意に値が低かった (P<0.001)。Equol には有意な差異がなかった。Adiponectin では、症例群の方が対照群よりも値が低い傾向がみられたが、有意ではなかった (P=0.090)。Insulin では、症例群の方が対照群よりも有意に値が高かった (P<0.001)。

Table 2 のとおり、Genistein の血中濃度が高いほど、卵巣がんのリスクが低い傾向がみられたが、有意ではなかった (Level3 の OR=0.47, 95%CI 0.21, 1.06, P trend, P=0.076)。Daizein の血中濃度が高いほど、卵巣がんのリスクが有意に低かった (Level3 の OR=0.14, 95%CI 0.06, 0.37, P trend, P<0.001)。Glycitein の血中濃度が高いほど、卵巣がんのリスクが有意に低かった (Level3 の OR=0.12, 95%CI 0.04, 0.35, 95%CI 0.06, 0.37, P trend, P<0.001)。しかし、Equol の産生者 (+) と非産生者 (-)

Table 1. Characteristics of the ovarian cancer cases and the control groups.

| Variables | Cases (N=71) | Controls (N=80) | P value |
|--|----------------------|----------------------|---------|
| Age (years) | 57.4 (11.7) | 56.3 (14.5) | 0.807 |
| Body mass Index (BMI) (kg/m ²) | 21.8 (3.3) | 21.4 (4.0) | 0.198 |
| Total Isoflavone (ng/mL) | 53.7 [28.7-108.9] | 79.7 [27.5-214.5] | 0.049 |
| Genistein (ng/mL) | 41.4 [18.9-82.7] | 49.9 [20.2-143.1] | 0.259 |
| Daizein (ng/mL) | 9.0 [4.6-19.8] | 22.2 [7.1-67.7] | <0.001 |
| Glycitein (ng/mL) | 0.8 (1.4) | 2.8 (4.7) | <0.001 |
| Equol (ng/mL) | 1.9 (5.6) | 4.0 (10.0) | 0.190 |
| Adiponectin (μg/mL) | 6.0 (3.0) | 7.9 (5.6) | 0.090 |
| Insulin (μUI/mL) | 11.9 (9.2) | 7.1 (6.0) | <0.001 |

Values were expressed as mean (SD) or median [inter-quartile range]. P values were obtained by the Mann-Whitney U test.

には、両群間に有意な差異はなかった (OR=0.80, 95%CI 0.39, 1.65, P=0.548)。また、Adiponectin の血中濃度が高いほど卵巣がんのリスクが有意に低かった (Level3 の OR=0.22, 95%CI 0.08, 0.58, P trend, P=0.006)。さらに、Insulin の血中濃度が高いほど卵巣がんのリスクは有意に高かった (Level3 の OR=5.74, 95%CI 2.40, 13.73, P trend, P<0.001)。

Table 3 のとおり、卵巣がん症例群においては、Genistein は Daizein と有意な正の相関がみられ (r=0.86)、また、Glycitein と有意な正の相関がみられた (r=0.62)。さらに、Daizein と Glycitein との有意な正の相関がみられた (r=0.75)。

Table 4 のとおり、対照群においては、Genistein は Daizein と有意な正の相関がみられ (r=0.88)、Glycitein と有意な正の相関がみられた (r=0.79)。Daizein と Glycitein とに有意な正の相関がみられた (r=0.88)。また、Glycitein と Adiponectin に有意な正の相関がみられた (r=0.23)。さらに、Adiponectin と Insulin に有意な負の相関が

Table 2. Adjusted odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI) of Isoflavones, Adiponectin, and Insulin in a case-control study on ovarian cancer.

| Item | OR | 95%CI | P value |
|--------------------|------|----------------------|---------|
| Genistein | | | |
| Level1 | 1.00 | | |
| Level2 | 1.17 | 0.57, 2.40 | P=0.578 |
| Level3 | 0.47 | 0.21, 1.06 | P=0.076 |
| | | P for trend, P=0.09 | |
| Daizein | | | |
| Level1 | 1.00 | | |
| Level2 | 0.56 | 0.29, 1.17 | P=0.127 |
| Level3 | 0.14 | 0.06, 0.37 | P<0.001 |
| | | P for trend, P<0.001 | |
| Glycitein | | | |
| Level1 | 1.00 | | |
| Level2 | 1.01 | 0.48, 2.13 | 0.826 |
| Level3 | 0.12 | 0.04, 0.35 | P<0.001 |
| | | P for trend, P<0.001 | |
| Equol | | | |
| (-) | 1.00 | | |
| (+) | 0.80 | 0.39, 1.65 | P=0.548 |
| Adiponectin | | | |
| Level1 | 1.00 | | |
| Level2 | 1.32 | 0.64, 2.72 | P=0.459 |
| Level3 | 0.22 | 0.08, 0.58 | P=0.022 |
| | | P for trend, P=0.006 | |
| Insulin | | | |
| Level1 | 1.00 | | |
| Level2 | 2.50 | 0.97, 6.43 | P=0.121 |
| Level3 | 5.74 | 2.40, 13.73 | P<0.001 |
| | | P for trend, P<0.001 | |

Adjusted for age, number of live-births, and BMI.

みられた ($r=-0.21$)。

Table 3とTable 4に示した相関分析から、Isoflavoneに関する多変量解析を行う際には、多重共線性を考慮して、全ての項目を同時に入れない方がよいと判断された。そこで、Table 5のように、Daizein、Adiponectin、Insulinと、着目しているEquolとを説明変数に加えた多変量解析を行った。その結果、Daizeinの血中濃度が高いことが卵巣がんのリスク低下と有意に関連していた(Level3のOR=0.13, 95%CI 0.04, 0.39, P trend, P<0.001)。また、Insulinの血中濃度が高いことが卵巣がんのリスク上昇と有意に関連していた(Level3のOR=7.37, 95%CI 2.71, 20.06, P trend, P<0.001)。しかし、Equolとの有意な関連性はみられなかった(OR=0.77, 95%CI 0.32, 1.84, P=0.558)。Adiponectinと卵巣がんリスクの間にも関連性はみられなかった(Level3のOR=0.33, 95%CI 0.11, 1.02, P trend, P=0.570)。

Table 6に卵巣がんの病理組織型別に検討

Table 3. Matrix of Spearman's correlation coefficients of serum Isoflavones, Adiponectin, and Insulin in the ovarian cancer case group.

| | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ |
|--------------|------|------|------|-----|------|
| ①Genistein | .86* | .62* | .02 | .08 | .14 |
| ②Daizein | | .75* | -.12 | .06 | .13 |
| ③Glycitein | | | -.09 | .11 | .19 |
| ④Equol | | | | .01 | .05 |
| ⑤Adiponectin | | | | | -.06 |
| ⑥Insulin | | | | | 1.00 |

*: P<0.05

Table 4. Matrix of Spearman's correlation coefficients of serum Isoflavones, Adiponectin, and Insulin in the control group.

| | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ |
|--------------|------|------|------|------|-------|
| ①Genistein | .88* | .79* | -.03 | .19 | -.03 |
| ②Daizein | | .88* | -.11 | .06 | .13 |
| ③Glycitein | | | -.09 | .23* | .04 |
| ④Equol | | | | .04 | .02 |
| ⑤Adiponectin | | | | | -.21* |
| ⑥Insulin | | | | | 1.00 |

*: P<0.05

Table 5. Multivariately adjusted odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI) of Isoflavones, Adiponectin, and Insulin in a case-control study on ovarian cancer.

| Item | OR | 95%CI | P value |
|--------------------|------|----------------------|---------|
| Daizein | | | |
| Level1 | 1.00 | | |
| Level2 | 0.49 | 0.22, 1.11 | P=0.087 |
| Level3 | 0.13 | 0.04, 0.39 | P<0.001 |
| | | P for trend, P<0.001 | |
| Equol | | | |
| (-) | 1.00 | | |
| (+) | 0.77 | 0.32, 1.84 | P=0.558 |
| Adiponectin | | | |
| Level1 | 1.00 | | |
| Level2 | 1.68 | 0.73, 3.86 | P=0.223 |
| Level3 | 0.33 | 0.11, 1.02 | P=0.055 |
| | | P for trend, P=0.570 | |
| Insulin | | | |
| Level1 | 1.00 | | |
| Level2 | 2.49 | 0.84, 7.37 | P=0.099 |
| Level3 | 7.37 | 2.71, 20.06 | P<0.001 |
| | | P for trend, P<0.001 | |

Adjusted for each other in addition to age, number of live-births, and BMI

し、対照群と比較検定した結果を示した。Total Isoflavoneはclear cell OCで対照群よりも有意に低く、Daizeinはserous、endometrioid、およびclear cell OCで対

Table 6. Association of serum Isoflavones, Adiponectin, and Insulin level with risk of ovarian cancer by histopathological classification.

| | Serous (N=30) | Endometrioid (N=18) |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|
| Age (years) | 58.0 (11.9) | 54.4 (12.1) |
| Total Isoflavone (ng/mL) | 55.8 [33.5-99.8] | 66.7 [15.4-220.0] |
| Genistein (ng/mL) | 44.7 [23.0-75.5] | 54.6 [8.3-192.0] |
| Daizein (ng/mL) | 12.3 ↓ [4.6-19.8] | 11.7 ↓ [7.1-67.7] |
| Glycitein (ng/mL) | 1.3 (1.7) | 0.9 (0.9) |
| Equol (ng/mL) | 0.7 (0.9) | 5.1 (9.2) |
| Adiponectin (μg/mL) | 6.2 (3.1) | 6.0 (3.3) |
| Insulin (μUI/mL) | 9.4 ↑ (7.3) | 11.0 ↑ (5.1) |
| | Clear cell (N=14) | Mucinous |
| Age (years) | 55.9 (10.4) | 65.8 (6.7) |
| Total Isoflavone (ng/mL) | 39.3 ↓ [17.9-63.9] | 62.4 [35.1-119.5] |
| Genistein (ng/mL) | 34.4 [11.3-52.0] | 52.0 [22.7-102.0] |
| Daizein (ng/mL) | 5.5 ↓ [2.2-9.8] | 9.3 [4.6-17.6] |
| Glycitein (ng/mL) | 0.7 ↓ (0.4) | 0.1 (0.3) |
| Equol (ng/mL) | 1.4 (1.9) | 2.3 (3.7) |
| Adiponectin (μg/mL) | 6.0 (3.4) | 4.4 (0.9) |
| Insulin (μUI/mL) | 15.4 ↑ (12.0) | 13.2 (9.1) |

↓: 有意な低下 ↑: 有意な上昇

照群よりも有意に低かった。Glycitein は clear cell OC で対照群より有意に低かった。Insulin は、serous、endometrioid、および、

clear cell OC で対照群よりも有意に高かった。しかし、mucinous OC では、以上のような傾向はみられなかった。

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1件)

- ① 森 満, 朝倉純代, 男澤聖子, 湊屋街子. 婦人科がん-概論-. がんの予防. 日本臨床 2012; 70(Suppl4): 10-14. (査読無し)

[学会発表] (計3件)

- ① Mori M, Otokozawa S, Asakura S, Ohnishi H, Akasaka S, Saitoh S, Miura T, Tanaka R, Itoh H, Saitoh T. A case-control study to assess association of serum isoflavones, adiponectin, and insulin with ovarian cancer risk. 71st Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Sapporo, Sept. 19, 2012.
- ② 男澤聖子, 田中綾一, 赤坂 憲, 大西浩文, 朝倉純代, 伊東英樹, 齊藤重幸, 三浦哲嗣, 齊藤 豪, 森 満. 卵巣がんにおける表層上皮由来とされる各腺がんの血中 Isoflavone 類、Insulin および Adiponectin 濃度を含む症例対照研究. 第35回日本がん疫学・分子疫学研究会総会, 広島, 2012. 7. 5-6.
- ③ 男澤聖子, 伊東英樹, 齊藤 豪, 赤坂憲, 齊藤重幸, 三浦哲嗣, 朝倉純代, 大西浩文, 森 満. 血中 Isoflavone 類, Insulin 濃度を含む卵巣がんの Case-Control study. 第18回日本がん予防学会, 第34回日本がん疫学分子疫学研究会, がん予防大会 2011. 京都, 2011. 6. 19-20.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

未作成

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 満 (MORI MITSURU)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号: 50175634

(2) 研究分担者

齊藤 豪 (SAITO TSUYOSHI)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90145566