

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 24 年 5 月 8 日現在

機関番号： 10101

研究種目： 挑戦的萌芽研究

研究期間： 2010 ～ 2011

課題番号： 22650239

研究課題名（和文） ホルモン剤使用食肉の摂取とヒトの組織中エストロゲン蓄積
および発癌との関連性の究明研究課題名（英文） Correlation analysis of diet and estrogen concentrations in the human
body according to the incidence of estrogen-dependent cancers

研究代表者

半田 康 (YASUSHI HANDA)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・客員研究員

研究者番号： 70571785

研究成果の概要（和文）：

食肉中のエストロゲン濃度について、日本産とフィリピン産、アメリカ産の牛肉、鶏肉を対象として国別に比較を行った。エストラジオール濃度、エストロン濃度ともに牛肉ではアメリカ産、フィリピン産、日本産の順に高濃度で、鶏肉ではアメリカ産、日本産、フィリピン産の順に最も高濃度だった。フィリピン産牛肉の脂肪部位のエストラジオール濃度は日本産よりも8倍高濃度で、日本産鶏肉の脂肪部位のエストロン濃度はフィリピン産の鶏肉よりも12倍高濃度だった。これらの違いは外的に投与されたホルモン剤の残留によると考えられた。ヒトの脂肪組織中エストロゲン濃度の比較は日本とフィリピンの2カ国で行った。閉経後女性の皮下脂肪中のエストロン濃度、エストラジオール濃度は、フィリピン人女性(n=6)が日本人女性(n=15)よりも高濃度であった。食事頻度調査においては、日本、フィリピンの2国間で食肉摂取の違いが見られた。このヒトの皮下脂肪中エストロゲン濃度の違いは、食肉中エストロゲン濃度、食事頻度調査のみからは説明が困難で、症例数が少ないため BMI の違いを補正できないことに起因する可能性を否定できなかった。本研究では、ホルモン剤使用食肉の摂取とヒト組織中エストロゲン蓄積との関連、ホルモン依存性癌の発生率の関連について、結論を出すことはできなかった。今後、ヒトの検体数を増やして再度検討を行う必要がある。

研究成果の概要（英文）：

Estrogen concentrations in meat were compared by country regarding beef and chicken produced in Japan, the Philippines, and the United States. Beef and chicken produced in the US showed the highest estrogen levels. The lowest estrogen levels in beef were seen in Japanese beef. Estradiol levels of fat in beef produced in the Philippines were 8 times higher than Japanese beef. The lowest estrogen levels in chicken were seen in chicken produced in the Philippines. Estrone levels of chicken fat in Japanese chicken were 12 times higher than chicken in the Philippines. These differences were assumed to be due to residue of hormone agents externally administrated to the livestock. Estrogen concentrations in human adipose tissue were compared between Japan and the Philippines. Intra-tissue estrogen concentration measurement of fat tissues in post-menopausal women showed the Filipino women (n=6) have higher estrogen levels than Japanese women (n=15). Food Frequency Questionnaires showed different tendency of meat consumption between Japan and the Philippines. Difference in estrogen levels in human subcutaneous fat is difficult to be explained only by the estrogen concentrations in meat and food frequency questionnaire, and could not be ruled out the inability to compensate for differences in BMI due to low number of cases. In this study, we could not conclude the association between intake of meat after hormonal use and estrogen accumulation in human tissue, and relationship in the incidence of hormone-dependent cancer, until now. Further study is needed to review this result by increasing number of human samples.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	0	1,900,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	300,000	3,200,000

研究分野： 総合領域

科研費の分科・細目： 腫瘍学、がん疫学・予防

キーワード： 遺伝子環境相互作用

1. 研究開始当初の背景

先進国においてホルモン依存性癌は年々増加し、わが国でも、近年 25 年間に、ホルモン依存性癌の発生数は 5 倍に増加している。この間、わが国の食生活は欧米化により大きく変化し、中でも牛肉消費量は 5 倍に増加した。この牛肉消費量の増加は、ホルモン依存性癌の増加の推移と非常に近似している。わが国の牛肉消費量の 25% をアメリカ産牛肉が占めてきたが、アメリカでは 1950 年代から肉牛の発育促進の目的にエストロゲンを含むホルモン剤（天然と合成ステロイドの合剤）が仔牛に投与されている。さらに、鶏においても飼料にホルモン剤が添加されているが、これは、日本においても行われている。このため、近年のホルモン依存性癌の発生増加の原因として食肉に残留するエストロゲンが関連しているのではないかと考えた。すなわち、ホルモン剤使用食肉を摂取することにより、ヒトの組織中エストロゲン蓄積がおり、さらに発癌と関連するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、近年増加している乳癌、前立腺癌などのホルモン依存性癌の発生が日常摂取する食肉（牛肉、鶏肉）に関連があるかを検討することを目的とする。北米を中心に、食肉を生産する畜産業界では生産性向上（短期間でよく太らせる）のために、飼育時にエストロゲンを含むホルモン剤が飼料あるいは皮下投与の方法で家畜に投与されている。ホルモン依存性癌は北米が最多で、日本でも着実に増加している。本研究は日本、フィリピン、アメリカの 3 か国で比較する。まず、各国の食肉中のエストロゲン濃度を精密測定して、エストロゲンの残留の有無を調査する。次に、エストロゲン残留食肉の摂取がヒトに及ぼす影響について、ヒト脂肪組織中エ

ストロゲン濃度を測定し、エストロゲン暴露程度を評価する。さらに、これらの結果とホルモン依存性癌の発生頻度の相関分析を多国間で行い、エストロゲン残留食肉の摂取と発癌との関連性を検討する。

3. 研究の方法

食肉中のエストロゲン濃度の測定から開始する。牛肉、鶏肉について、脂肪と赤身をそれぞれ 30 検体ずつ 1cm 角の大きさに切除し、冷凍保存する。いずれも 3 か国について準備する。これら検体についてエストラジオール (E2) とエストロン (E1) の濃度を LC-MS/MS で測定する。ヒトの下腹部の皮下脂肪組織として、閉経後の開腹手術が必要な良性疾患の女性患者の下腹部の皮下脂肪を 1cm 角に採取、冷凍保存し検体（各国 30 検体）とする。閉経後女性を対象とするのは、月経周期による変動を避けるためである。これらの E2 と E1 を LC-MS/MS で測定する。被験者の血液から、血清は E2、E1 の濃度測定を行い、血球部分より DNA を抽出してエストロゲンレセプター遺伝子多型を調べる。一般に公開されている、ホルモン依存性癌の発生頻度、食肉の摂取量と、以上の結果との相関分析を多国間で行い、食肉がホルモン依存性癌の発生に関連するかを解析する。

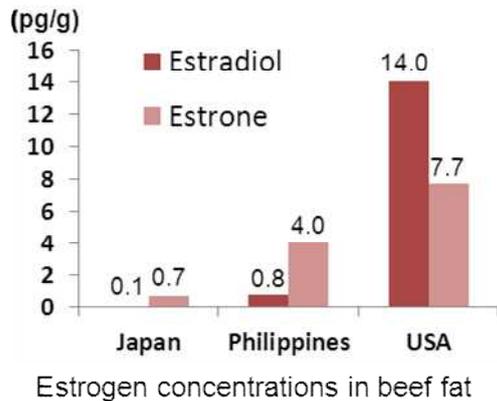
4. 研究成果

研究の対象とする国を研究計画時に日本、ベトナム、アメリカとしたが、ベトナムの病院でのヒトの検体採取が困難となり、途中からベトナムをフィリピンへ変更した。ヒトの検体を採取するにあたって、手術患者から血液・皮下脂肪の検体採取を行うことについて病院での倫理審査に時間を要した。フィリピンと日本で承認が得られたため、検体の採取を開始したが、「閉経後の開腹手術が必要な良性疾患の女性患者」の症例数が予想された

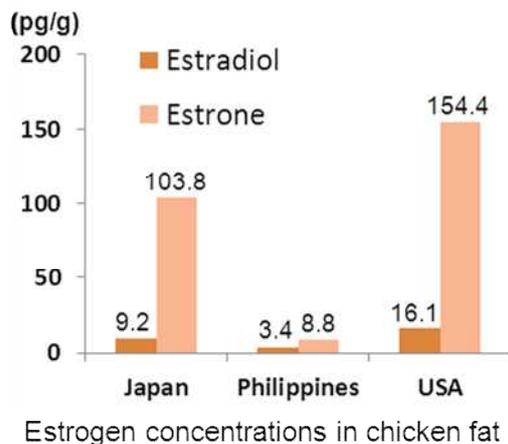
よりも少なく、研究期間内に日本で15症例、フィリピンで6症例から検体採取するにとどまった。アメリカについては期間内に検体を採取することができず、今回の研究では検討することができなかった。このため、ヒトの検体の比較は日本とフィリピンの2か国間でのみ検討を行った。血清中のエストロゲン濃度測定、および、遺伝子多型の解析は研究期間中に行うことができなかった。

(1) 牛肉、鶏肉中のエストロゲン（エストラジオール、エストロン）濃度測定

食肉中のエストロゲン濃度測定は、牛肉では、日本、フィリピン、アメリカの3か国の間の比較では、アメリカ産、フィリピン産、日本産の順にエストラジオールとエストロンが高濃度の結果だった。これは、脂肪部位、赤身部位、いずれにおいても同様であった。フィリピン産と日本産の牛肉の脂肪部位のエストラジオール濃度には8倍の濃度差が認められた。



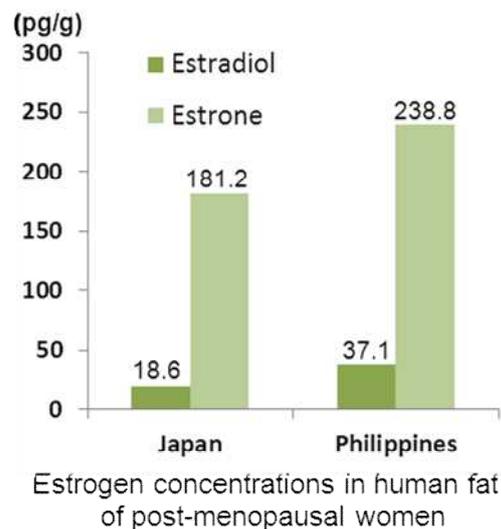
鶏肉では、アメリカ産、日本産、フィリピン産の順に、脂肪部位、赤身部位ともにエストラジオール、エストロンが高濃度として認められた。日本産鶏肉の脂肪部位のエストロン濃度は、フィリピン産の鶏肉よりも12倍高濃度であった。



これらの各国産のエストロゲン濃度の違いは外的に投与されたホルモン剤の残留によると考えられる。

(2) ヒトの皮下脂肪組織中のエストロゲン（エストラジオール、エストロン）濃度測定

日本とフィリピンの閉経後の女性患者（良性疾患）の皮下脂肪組織中のエストロゲン濃度は、日本人女性(n=15)とフィリピン人女性(n=6)の間には有意差は認められなかったが、中央値の比較ではフィリピン人女性の脂肪組織中のエストロンは日本人女性に比べて高濃度だった。閉経後の良性疾患女性の症例が乏しく、予定の症例数を集積することが困難だった。アメリカ人女性の比較検討は今回の研究で行えなかった。



(3) 食事内容の比較

食事頻度調査から、フィリピン人女性では、日本人女性に比較して、牛肉、鶏肉の摂取頻度、摂取量ともに少ない一方、マクドナルド等のファーストフード店でのハンバーガー、チキンなどの加工食肉の摂取頻度が高かった。アメリカ人女性の検討は行えなかった。

(4) 結論

ヒトの脂肪組織中エストロゲン濃度はフィリピン人女性が日本人女性よりも高濃度の結果であったが、この違いは、食肉中エストロゲン濃度、食事頻度調査のみからは説明が困難である。すなわち、症例数が少ないためBMIの違いを補正できないことに起因する可能性を否定できなかった。本研究では、ホルモン剤使用食肉の摂取とヒト組織中エストロゲン蓄積との関連、ホルモン依存性癌の発生率の関連について、結論を出すことはできなかった。今後、ヒトの検体数を増やして再度検討を行う必要がある。

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)

[学会発表] (計 3 件)

① Yasushi Handa, Estrogen concentrations in beef and cancers: Does estrogen intake from meat relate to the incidence of hormone-dependent cancers?, 6th International Symposium on Hormonal Oncogenesis, 2010 年 9 月 14 日、シェラトングランド東京ベイホテル(千葉県)

② Yasushi Handa, Does estrogen intake from meat relate to the incidence of hormone-dependent cancers?, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting, 2010 年 6 月 3 日、McCormick Place (米国、シカゴ)

③ 半田康, 牛肉および癌組織のエストロゲン濃度－ホルモン剤使用牛肉の摂取と婦人科癌発生増加との関連－, 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 25 日、東京国際フォーラム (東京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

半田 康 (YASUSHI HANDA)
北海道大学・遺伝子病制御研究所・客員研究員
研究者番号： 70571785

(2) 研究分担者

吉岡 英治 (EIJI YOSHIOKA)
旭川医科大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号： 70435957

佐々木 成子 (SEIKO SASAKI)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号： 30448831
(2010→2011 連携研究者)

(3) 連携研究者

岸 玲子 (REIKO KISHI)
北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任教授
研究者番号： 80112449