北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Relationship of serum isoflavone, insulin and adiponectin levels with breast cancer risk （乳がんと血清イソフラボン・アディポネクチン・インスリン濃度の関連性）
Author(s) 著　者	湊屋, 街子
Degree number 学位記番号	甲第 2762 号
Degree name 学位の種別	博士（医学）
Issue Date 学位取得年月日	2014-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

学位論文の内容の要旨

報　告　番　号	甲第　2762　号	氏　　名	湊屋　街子

乳がんと血中イソフラボン・アディポネクチン・インスリン濃度の関連性の検討のための症例対照研究

研究目的

乳がんの発生率は国や地域によって異なる。日本での乳がん発生率は近年上昇傾向にあり、日本人女性の死因第四位である。また年齢別発生率はアジア諸国と欧米諸国では異なる。これは生活習慣が異なることや、肥満率の違いであると考えられる。例えば日本の伝統的食生活ではイソフラボン類が多く含まれており、日本での低い乳がんリスクとの関連が考えられる。また肥満は特に閉経後の女性で乳がんリスクとして知られているが、閉経前女性では乳がんリスクとの関連は明確になっていない。肥満とインスリン抵抗は強く関連しており、インスリンの乳がんの発達における分裂促進作用が指摘されている。またアディポネクチンは BMI と逆相関にあることが知られており、インスリン抵抗とも関連している。BMI と乳がんリスクの関連はよく知られているが、疫学研究における血中インスリン、アディポネクチンと乳がんリスクの関連は明確になっていない。また、血中イソフラボン類とインスリン、アディポネクチンを同時に検討した報告もない。本研究では、血清イソフラボン類とインスリン、高分子量アディポネクチンが乳がんリスクと関連するかを月経状態別に検討することを目的とした。また、乳がん患者において、血清ダイゼイン、ゲニステイン、インスリン、高分子量アディポネクチンとエストロケン、プロゲステロン、HER2 受容体の有無との関連を検討することを目的とした。

研究方法

札幌医科大学附属病院第一外科に通院中の病理学的に確認された、糖尿病の既往歴のない 63 名の乳がん患者を症例群とし、血清サンプルは 2012 年 9 月から 2013 年 7 月に採取した。対照群は同病院第二内科に入院中かつ乳がん、糖尿病の既往歴のないことが確認された患者 76 名とした。エストロゲン、プロゲステロン、HER2 受容体の有無は病理診断より判断した。プロトコールと方法は、札幌医科大学附属病院の倫理委員会の承認のもと実施され、すべての参加者から同意書を得た。乳がんリスクに関連がある可能性のある生活習慣などは、自記式調査票により調査した。すべての血清サンプルは朝食前に採取された。乳がん患者の血清サンプルは、化学療法、放射線療法、ホルモン療法中に採取されたものである。血清サンプル中のイソフラボン（ダイゼイン、エコール、ゲニステイン、グリシテイン）は LC-MS/MS 法（測定下限値 0.5μg/ml)、インスリン、高分子量アディポネクチンは CLEIA 法（測定下限値 0.31μIU/ml、0.20μg/ml)を用い測定した。測定はＳＲＬ(株）で行われた。統計解析では、血清イソフラボン、インスリン、高分子量アディポネクチンは Mann-Whitney 検定で検討した。血清ダイゼイン、ケニステイン、インスリン、高分子量アディポネクチンと乳がんリスクの検討には、ロジステイック回帰モデルを用いた。モデルは年齢、BMI、初潮年齢、出産回数、喫煙の有無、アルコール摂取の有無を調整要因とした。オッズ比、95%信頼区間はロジステイック回帰モデルで検討した。血清インスリン、ダイゼインと高分子量アディポネクチンの相関性は Wald カイ 2 乗検定で検討した。すべての統計解析には SPSS(V19)を用い、P 値は両側、5%未満を有意とした。

研究成績

アルコール摂取量と喫煙率は閉経前女性で閉経後女性よりやや高かった。初潮年齢は閉経前女性で閉経後女性より若かったが、有意差は見られなかった。BMI は月経状態によらず症例群では、対照群より有意に高かった。(P=0.021、0.049)　高分子量アディポネクチンは症例群で 5.0±3.2 μg/ml、対照群で 8.1±5.7 μg/ml となり、有意差が見られた。(P<0.001) 月経状態別で検討したところ、閉経後女性では有意差が見られたが、閉経前女性では見られなかった。イソフラボンについては、症例群、対照群で有意差はみられなかった。インスリンについても有意差は見られなかった。インスリンは、閉経前後の女性ともに BMI と正の相関関係にあった。(r=0.12、0.08) アディポネクチンは BMI と負の相関関係にあった。(r=-0.41、-0.37) ダイゼインはゲニステイン、グリシテインと正の相関性があり、ゲニステインはグリシテインと正の相関性があった。イソフラボン、インスリン、高分子量アディポネクチンの相関性はみられなかった。ダイゼイン、ゲニステイン、インスリン、高分子量アディポネクチンを対照群の人数が等しくなるように低、中、高の濃度別に 3 グループに分類し、月経状態別に解析した。エコールとグリシテイン濃度は低すぎたため、グループ分けした解析は行わなかった。ダイゼインが中(≧11.7, <41.1 ng/ml)、高(≧41.1 ng/ml)グループでは低 (<11.7 ng/ml)グループと比較して、乳がんリスクが低かったが、有意差はなかった(p=0.686)。閉経前女性では、ゲニステインと乳がんリスク低下の傾向が見られたが、閉経後女性では、乳がんリスク上昇の傾向が見られた。インスリンと乳がんリスクの関連性は月経状態によらず見られなかった。アディポネクチンが高グループ(≧9.59μg/ml)では、低グループ(<4.72μg/ml)と比べ有意に乳がんリスクが低かった。(オッズ比=0.09、95%信頼区間=0.03-0.33) 閉経前女性では有意差は見られず、閉経後女性ではオッズ比 0.06、95%信頼区間 0.01-0.28 となった。ゲニステイン、インスリンと高分子量アディポネクチンの相互関連性の検討では、相互の影響は見られなかった。(P=0.572、P=0.780) 乳がんにおいて、肥満とエストロゲン受容体が関連しているとの報告もあるため、乳がん患者のエストロゲン、プロゲステロン、HER2 受容体の有無と、ダイゼイン、ゲニステイン、インスリン、アディポネクチンの関連性をそれぞれの濃度別に 2 グループに分けて検討した。各グループにおける有意差は見られなかった。

考察

これまでの報告同様に、閉経後女性では乳がん患者で血清アディポネクチンの低下が見られた。一方閉経前女性では見られず、これまでの報告同様に明確な関連性は見られなかった。これは、アディポネクチンの生理活性がイソ型により異なり、イソ型が多様であることによると考えられる。血中アディポネクチン濃度は脂肪量と逆相関しており、また乳がんの発生にはエストロケンが関連しているとされる。閉経後女性では主に脂肪組織でエストロゲンが生産されるため、閉経後女性の肥満は乳がんリスクを高めると考えられる。Vitro 研究においても、アディポネクチンが MCF-7 乳がん細胞や T47D 乳がん細胞の増殖を抑制することや、ER(-)MDA-MB-231 乳がん細胞株の成長を抑制することが報告されている。これまでにイソフラボンと乳がんリスクの低下の報告があったが、本研究では血清イソフラボンと乳がんリスクの関連性は見られなかった。しかしイソフラボンと乳がんの関連性は食生活、腸内バクテリアなどが年代によって変化するため、この点も考慮する必要がある。最近の研究では、エコールの乳がんの臨床的有用性についての報告もあるが、本研究ではこれを支持する結果は得られなかった。閉経後女性の BMI と乳がんリスクの関連についてはよく知られているが、閉経前女性での BMI と乳がんリスクに関する報告は多様である。これは報告のあった諸国において、月経周期異常やホルモン量の変化をもたらす程度の肥満率に違いがあることが背景にあると考えられる。本研究では、

血清インスリンと乳がんリスクの関連は見られなかったが、血清インスリンと BMI が正の関連があることがわかった。インスリンと乳がんに関する Vitro 研究の報告も様々である。インスリンが乳がん株の正常な細胞分裂を促進する可能性や、動物モデルにおける腫瘍の成長を助長する可能性の報告がある。また ER(+)MCF-7、T47D、ZR-75-1 乳がん株がインスリンによって成長促進されたという報告もある。一方、乳がん株 ER(-)MDA-MB-468、MDA-MB-231 は分裂促進的作用を示さないという報告もある。疫学研究では、乳がん細胞のタイプは明らかにされていない場合が多く、これらの報告は慎重に解釈されるべきである。本研究では、ホルモン受容体の有無と、血清ダイゼイン、ゲニステイン、インスリン、アディポネクチンの関連性は見られなかった。これまでに、アディポネクチンが ER(+)腫瘍とのみ逆相関があるという報告や、一方で ER/PR(-)の患者ではアディポネクチン濃度と乳がんリスクが逆相関であるという報告もある。これらの研究は比較的人数が少ないため、結果については諸説がある。本研究には以下に示す弱点がある。血清イソフラボン、インスリン、アディポネクチン濃度が一度しか測定していないこと、アジア人のみの結果であること、病院対照群との比較であること、人数が少ないことである。ゆえに、本研究の結果は他の人種には当てはまらない場合や、一般対照群（健康な対照群）と異なる可能性が考えられる。また少人数の解析のため、統計結果が影響を受けている可能性も考えられる。さらに、症例群の血液サンプルが診断後に採取されたものであるため、病気の影響や治療の影響を受けている可能性もある。

結論

本研究では、血清イソフラボンと乳がんリスクの関連性はみられなかった。血清インスリンと乳がんリスクの関連性も見られなかった。これは血清インスリン、イソフラボンが乳がんの予見にはならないことを示唆する。高分子量アディポネクチンは閉経後女性において、乳がん患者で有意に低く、これはディポネクチンが乳がんの原因に重要な役割を担っているという仮定を支持するものである。しかし、その機序についてはまだ明確になっていない。本研究では乳がんリスクのより正確な検討には、血清アディポネクチンと他のリスク要因を考慮した解析が有用である可能性を示唆するものとなった。

論文審査の要旨及び担当者

平成 25 年 12 月 12 日提出　　（平成 26 年 3 月 31 日授与）

報告番号	甲第　2762　号	氏　　名	湊屋　街子
論文審査担当者	主査　　森　満	副査　　平田　公一	
	委員　　三浦　哲嗣	委員　　小林　宣道	

論文題名	Relationship of serum isoflavone, insulin and adiponectin levels with breast cancer risk　（乳がんと血清イソフラボン・アディポネクチン・インスリン濃度の関連性）

結果の要旨

本研究は、予防医学的な観点から世界的に注目されているイソフラボン類、インスリン、および、アディポネクチンの血中濃度と乳がんリスクとの関連性について、症例対照研究を行って検討し、専門誌 Breast Cancer に accept されたものである。解析の結果、これらのうち、血中アディポネクチン濃度の上昇と乳がんリスクの低下に量反応関係があることが明らかになり、この傾向は特に閉経後女性で強くみられた。一方、閉経状態によらずイソフラボン類やインスリンの血中濃度と乳がんリスクとの間には関連性はみられなかった。以上から、血中アディポネクチン濃度が乳がんのバイオマーカーとしての役割を果たす可能性があることとともに、閉経後の肥満に関してより一層の予防対策が必要であることが示唆された。従って、本研究は医学博士の学位授与に値するものと全審査委員から評価をいただいた。