



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	Low Serum Daidzein Levels and High Serum Insulin Levels Increase Risk for Epithelial Ovarian Cancer: Results of a Case-Control Study (低濃度の血清ダイゼイン値と高濃度の血清インスリン値は上皮性卵巣がんのリスクを増大させる：症例対照研究の結果から)
Author(s) 著者	男澤, 聖子
Degree number 学位記番号	甲第 2751 号
Degree name 学位の種類	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 2751 号	氏 名	男澤 聖子
<p>研究目的</p> <p>卵巣がんは初期段階では症状がないことが多く進行してから発見されるため、他の婦人科の悪性腫瘍よりも予後不良で死亡する大きな原因となっているが、その病因についてはほとんど解明されていない。女性 hormone 様作用のある isoflavone 類には性 hormone 関連のがん、特に乳がんや前立腺がんの risk を低減させることが示唆されているが、卵巣がんの明確な報告はない。また isoflavone 類の 4 種類、genistein, daidzein, glycitein や equol を同時に検討した結果も未だ発表されていないことから、今回これらの血清 level と血清 adiponectin と insulin level が(1)卵巣がんの risk 要因となるか、(2)上皮性卵巣がんの Histologic type : Serous, Endometrioid, Clear cell と Mucinous carcinoma の診断前の marker になるか、(3)FIGO stage と同様の予後の marker として使用できるか評価することを目的とした。</p> <p>研究方法</p> <p><i>Study population:</i> Case-control study は 2010 年から 2012 年の間に卵巣がんが札幌医科大学医学部附属病院、婦人科に入院中の 82 例を case 群、循環器・腎臓代謝内科に入院中の 103 例を control 群とした。Case 群では上皮性卵巣がんでない 6 例、採血拒否 2 例を除外、Brenner tumor, Carcinosarcoma と Mixed adenocarcinoma 各 1 例は統計解析上除外し、糖尿病の罹患歴のない 71 例を case 群とした。Control 群はがん罹患歴がなく、婦人科系疾患の既往歴のない 103 例の中、糖尿病の罹患歴がある、または糖尿病の加療中の 23 例を除外した 80 例で、年齢を 5 歳以内と調整した。また女性の健康と生活習慣に関する調査票をもとに自記式調査結果と病理組織学的診断所見、臨床診断記録が完全なものについて血清中の isoflavones, adiponectin と insulin level を解析した。<i>Laboratory assays:</i>血清 Isoflavone 類は LC-MS/MS, adiponectin(high molecular- weight adiponectin)と insulin は CLEIA(化学発光酵素免疫)法で測定した。本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得て実施し参加者全員から同意書を得た。<i>Statistical analyses:</i> 調査票内の病歴、経産に関連する情報、hormone 療法および治療などは χ^2 検定、血清 level と卵巣がんの risk は Odd 比と信頼区間で表し conditional logistic 回帰分析を使用、また Fisher 直接確立法で得た血清 daidzein および insulin を独立変数とし逐次投入法で unconditional logistic 回帰分析を行った。血清 level の case, control 群の比較では Mann-Whitney 法、各 histologic type と各 FIGO stage 間と血清 level での検定は Mann-Whitney 法および Bonferroni の検定で有意差を調べた。すべての統計解析で p 値は両側、5%を有意 level とし、SPSS version 18 で実施した。</p> <p>研究成績</p> <p>Case 群と control 群の血清 level の比較では daidzein level は control 群に比べ低値を示し、insulin level は control 群に比べ高値を示し、両血清 levels は $p < 0.001$ と有意差が認められた。血清 level と卵巣がんの risk は OR(95%CI)で表し equol を除き tertile、equol は median で分割した。この結果、変数を投入しない unadjusted の daidzein level は Bottom tertile に比べ Top tertile: OR 0.18, 95%CI[0.07, 0.48], $P_{\text{trend}} = 0.003$ と risk が低下し、insulin level は Top tertile: 4.27[1.82, 10.02], $P_{\text{trend}} < 0.001$ で有意に卵巣がんの risk が上昇した。また daidzein の Model2(独立変数 insulin を</p>			

逐次投入)では Top tertile:0.14[0.05,1.11], $P_{\text{trend}}<0.001$ で有意に risk が低下し、insulin の Modell(独立変数 daidzein を逐次投入)では Top tertile: 5.94[2.35,15.03], $P_{\text{trend}}<0.001$ で有意に卵巣がんの risk が上昇した。Histologic type の年齢および閉経状態の分布では各 type とも 51-70 歳に分布しているが、clear cell carcinoma では 50 歳以下が 40%以上、また各 type で閉経後が多いが clear cell carcinoma では閉経前が 40%を示し、他の type の分布との違いが見られた。また mucinous carcinoma では 51 歳以上、閉経後が 100%であった。また unknown type とは手術前に化学療法をし、type が不明のものである。Histologic type と血清 level の各 type 間の比較では全ての type で血清 insulin level が control 群に比べると高く特に clear cell carcinoma では control 群に比べ、およそ 2 倍以上の高値を示した。また各血清 level が histologic type の診断前の marker となり得るのか解析した結果は Serous, endometrioid, clear cell, mucinous に unknown および control 群を入れた場合には clear cell carcinoma と control 群の間で daidzein, と insulin level で Bonferroni の補正後の $p<0.008$ で有意差が認められ、endometrioid carcinoma と control 群の間で insulin level が同様な有意差が認められた。Histologic type での FIGO stage の分布では unknown type を除く stage の分布は報告されているのと同様な結果であった。Unknown type は stage III, stage IV と予後不良の分布域であった。また各血清 level が FIGO stage と同様な予後の marker となるのか解析した結果、各 stage のほかに control 群を入れた場合、stage I と control 群の間で血清 daidzein level で Bonferroni の補正後の $p<0.01$ で有意差が認められた。卵巣がんの家族歴は case 群のみで 5 例であった。

考察

現在まで卵巣がんの risk 要因は家族歴、食生活、肥満、糖尿病、高血圧症や喫煙などが報告されているが、本研究では家族歴を除く上記の risk 要因は認められなかった。森らが報告した前立腺がん入院患者の isoflavone 類の血中濃度は卵巣がん入院患者の 3 倍以上高く、daidzein level では 8 倍も高濃度であることから、性差の影響も考えられる。卵巣がん患者は根底に daidzein level の欠乏や日常的に欠失していることが示唆される。Histologic type や FIGO stage で認められる高 Insulin 血症は肝臓における性 hormone 結合 globulin の産生を抑制するので free の estrogen が血中に増加し、がん細胞の増殖を促進することが指摘されており、がん細胞は glucose を energy 源として大量に取り込んでいるためにがん細胞の増殖は有利になる。Clear cell carcinoma で insulin 濃度が著明に高値を示すことは他の serous carcinoma などに比べるとがん細胞の増殖を促進させていると推測される。また FIGO stage では卵巣がんの進行と共に insulin level は増加した。

結論

低濃度の血清 daidzein と高濃度の insulin は上皮性卵巣がんの risk となることが強く示唆された。血清 isoflavone 類、adiponectin そして insulin level が診断前 marker や予後の marker として使用できるかといえば、各 histologic type や FIGO stage から control 群を除外すると type 間、stage 間での有意差は認められないことから、これらの marker は血清 isoflavone 類、adiponectin や insulin level からは検出できなかった。現在まで、低濃度の血清 daidzein や高濃度の血清 insulin が上皮性卵巣がんの risk であるという報告はない。

論文審査の要旨及び担当者

平成 25 年 9 月 26 日提出

(平成 26 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2751 号	氏名	男澤 聖子
論文審査 担当者	主査 森 満	副査 齋藤 豪	
	委員 三浦 哲嗣	委員 小林 宣道	

論文題名	Low Serum Daidzein Levels and High Serum Insulin Levels Increase Risk for Epithelial Ovarian Cancer: Results of a Case-Control Study (低濃度の血清ダイゼイン値と高濃度の血清インスリン値は上皮性卵巣がんのリスクを増大させる：症例対照研究の結果から)
------	--

結果の要旨

卵巣がんの発生には、遺伝的要因、内分泌状態などの内因性の要因、および、環境要因が関与しているが、女性ホルモン様作用のある isoflavone 類や adiponectin、insulin と卵巣がん発生リスクとの関連性については、いまだ明確になっていない。そこで Case-control study のデザインで、それらの血清 level と卵巣がんリスクとの関連性を検討し、さらに、卵巣がんの病理組織型別の関連性、診断上のマーカーとしての可能性、予後のマーカーとしての可能性などを検討した。その結果、isoflavone 類の daidzein 濃度が低いことが上皮性卵巣がんのリスク上昇と関連し、insulin 濃度が高いことが上皮性卵巣がんのリスク上昇と関連していた。病理組織型別には、それらの要因は clear cell adenocarcinoma と endometrioid adenocarcinomas との関連性が特に強かった。現在までのところ、daidzein 濃度や insulin 濃度と上皮性卵巣がんリスクとの関連性を検討した報告は少なく、特に、isoflavone 類の genistein、daidzein、glycitein、と equol、そして、adiponectin、insulin を同時に検討した報告は皆無であると考えられることから、本研究におけるこれらの成果は医学博士授与に値する、との評価を審査委員全員からいただいた。