



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	Counts of Slackia sp. strain NATTS in intestinal flora are correlated to serum concentrations of equol both in prostate cancer cases and controls in Japanese men (腸内細菌叢の NATT 菌と血清エコール濃度は日本人男性の前立腺がん症例・対照両群と相関する)
Author(s) 著者	杉山, 由紀子
Degree number 学位記番号	甲第 2758 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 2758 号	氏 名	杉 山 由 紀 子
<p>Counts of <i>Slackia</i> sp. strain NATTS in intestinal flora are correlated to serum concentrations of equol both in prostate cancer cases and controls in Japanese men</p> <p>〔 腸内細菌叢の NATTS 菌と血清エコール濃度は日本人男性の前立腺がん症例・対照両群と相関する 〕</p>			
<p><b>【研究目的】</b></p> <p>大豆に含まれるイソフラボン類は植物性エストロゲンとして、弱いエストロゲン作用を持ち、前立腺がんに対して予防的作用の可能性を持ち合わせていると考えられている。イソフラボン類の一つであるエコールはダイゼインの代謝産物であり、その活性はダイゼインより高いことが報告されている。エコールの産生には、ある種の腸内細菌の関与を受け、さらに個人差のあることが示唆されている。近年、いくつかのエコール産生能を持つと考えられている腸内細菌が報告され、<i>Slackia</i> sp. strain NATTS（以下：NATTS 菌）が高いエコール産生能を持っているとされ、日本人における健康成人の糞便から単離・同定された。しかし、NATTS 菌と前立腺がんのリスクについての調査はされていない。</p> <p>今回、われわれは、血清イソフラボン濃度および NATTS 菌と前立腺がんのリスクとの関連について調べる事を目的とし、日本人男性において症例対照研究を行った。</p>			
<p><b>【研究方法】</b></p> <p>調査期間は、2011 年 9 月 1 日～2013 年 5 月 31 日であった。</p> <p>症例群は、札幌医科大学付属病院泌尿器科入院中の前立腺早期がんと診断されて 1 年以内の、腹腔鏡下による前立腺切除術実施後の患者とした。除外基準は食事制限をしている患者とした。</p> <p>対照群は、同病院皮膚科及び循環器・腎臓・代謝内分泌内科入院中の患者で、食事制限をしていない、前立腺疾患既往のない、かつ PSA(血清前立腺特異抗原)値 4.0ng/ml 未満の患者とした。</p>			

札幌医科大学倫理委員会の承認を受け、いずれも 50～70 歳代で文書によって同意が得られた患者とした

調査方法は、症例群の臨床調査では診断日、TNM 分類、手術前 PSA 値、Gleason score の情報を収集した。血液検査は、早朝空腹時採血を行いイソフラボン類(ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテイン、エコール)の血清濃度(LC-MS 法)および対照群は PSA 測定を追加しそれぞれ(株)SRL にて測定した。便の検査は、(株)ヤクルト本社 中央研究所にて NATTS 菌の有無(定量的 RT-qPCR 法)を測定した。ただし、抗生物質服用中の場合は服用中止後 1 カ月を経過して採便するものとした。

統計解析は、症例群と対照群との比較では t 検定または  $\chi^2$  検定、Mann-Whitney U 検定、Fisher の直接法を使用し、ロジステック回帰分析では対照群の各中央値をカットオフとしてオッズ比と 95%信頼区間を算出した。相関関係は Spearman の相関係数を用いた。それぞれ有意水準を 5% とし、解析ソフトは SPSS18.0J を使用して行った。

#### 【研究結果】

対象者は、症例群では 44 名(平均年齢 64.7 標準偏差 6.6 歳)、対照群は 28 名(平均年齢 63.4 標準偏差 6.6 歳)であった。症例群と対照群では年齢、BMI、喫煙状況、血清イソフラボン類および NATTS 菌に有意な差はみられなかった。

症例群の臨床調査では、TNM 分類では T1a-c が 50.0%、biopsy Gleason score 3+4 は 45.5%、pathologic Gleason score 3+4 は 43.2%であった。

NATTS 菌検出の割合は、症例群 34.1%、対照群 25.0%であった。NATTS 菌検出者におけるエコール産生者(症例群：80.0%、対照群：85.7%)とエコール非産生者(症例群：20.0%、対照群：14.3%)の割合には、症例群と対照群の間に有意な差はなかった。NATTS 菌未検出者においても同様の結果であった。

NATTS 菌は、症例群・対照群ともにエコールとの間にのみ相関がみられた(症例群 相関係数  $r_s = 0.64$ 、対照群  $r_s = 0.57$ ,  $p < 0.01$ )。症例群での、血中イソフラボン類の相関関係は、ゲニステインがダイゼイン (相関係数  $r_s = 0.83$ ) とグリシテイン (相関係数  $r_s = 0.70$ )にそれぞれ有意な相関があり、ダイゼインはグリシテイン (相関係数  $r_s = 0.85$ )と有意な相関がみられた。同様に、対照群での血中イソフラボン類の相関関係は、ゲニステインはダイゼイン(相関

係数  $r_s = 0.80$ ) とグリシテイン (相関係数  $r_s = 0.57$ ) にそれぞれ有意な相関があり、ダイゼインはグリシテインと有意な相関(相関係数  $r_s = 0.77$ )がみられた。また症例群、対照群ともにエコールは血中イソフラボン類との間に、相関はみられなかった。

血清イソフラボンと前立腺がんリスクとの間に関連はみられなかった。NATTS 菌もまた前立腺がんリスクについては同様の結果であった。(OR=1.27, 95% CI : 0.42-3.83)。

### 【考 察】

本研究の症例と対照両群において、糞便中 NATTS 菌と血清エコールとの間に有意な相関が示された。NATTS 菌検出者は血清エコールの検出率も高く、この結果から NATTS 菌は、ダイゼインからエコールへの高い変換能を持つことが示唆された。Tsuji らは、健康な 40 人の糞便中 NATTS 菌の検出率は 40 歳未満で 33%、40 歳以上で 47%であったと報告しており、本調査よりも高かったが、これは対象を健康な成人としたことの違いからではないかと思われる。今回の調査で、ゲニステイン、ダイゼインそしてグリシテインの三者間に症例群・対照群ともに有意な相関がみられたことは、Ozasa らの調査でも、ゲニステイン、ダイゼインは相互に強い相関関係がみられ、Mori らの前立腺がん患者における測定でも、ダイゼインはゲニステインとグリシテインに有意な相関がみられたと報告している。一方、われわれの調査で、エコールは症例群、対照群ともにゲニステインとダイゼインには相関がみられなかったが、このことは Mori らの調査でも同様にエコールはゲニステイン、ダイゼインそしてグリシテインとも関連していなかった。Sawada らも日本人男性においてエコールは血漿ゲニステインと関連していないことを示し、われわれの調査結果と一致している。しかし、Ozasa らの調査では、エコールはゲニステインとダイゼインにそれぞれ中程度の相関関係がみられたと示している。

ヨーロッパでの広範な予防研究では、ゲニステインの血漿濃度が高いほど前立腺がんのリスクが低いことやダイゼインとエコールの血漿濃度は、前立腺がんのリスクと関連がみられなかったことが示されている。また、日本人男性での他の報告では院内症例対照研究で、高いイソフラボン濃度、中でもエコールは前立腺がんのリスクを減少させる傾向が報告されていて、最も高い血中濃度レベルのゲニステインとエコールは限局性前立腺がんリスクの減

少に関連していた。これに対して、今回の症例対照研究においてイソフラボン類の血清濃度および糞便中の NATTS 菌は、前立腺がんのリスクと関連がなかった。NATTS 菌と前立腺がんリスクとの関連を調査した報告は、本研究以外にまだみられない。

本研究にはいくつかの限界が考えられる。限られた研究費のためサンプル数が少なかったことや次に続くサブ解析度が減少することであった。さらに、症例群は放射線治療やホルモン治療を受けていなかったが、血液サンプルは前立腺がんの診断後に採血をしていることで、症例対照研究として前立腺がんのリスクの予防的効果を考えるには好ましいものではなかった。また、対照群は入院中の患者であるため症例対照研究の潜在的限界である選択バイアスが含まれていると考えられる。

#### **【結 論】**

この研究において、糞便中 NATTS 菌と血清エコール濃度は日本人男性の前立腺がん症例・対照両群と相関することが示唆された。さらなる研究が望まれる。

## 論文審査の要旨及び担当者

平成 25 年 11 月 28 日提出

(平成 26 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2758 号	氏名	杉山 由紀子
論文審査 担当者	主査 森 満	副査 舛森 直哉	
	委員 小林 宣道	委員 三浦 哲嗣	

論文題名	Counts of <i>Slackia</i> sp. strain NATTS in intestinal flora are correlated to serum concentrations of equol both in prostate cancer cases and controls in Japanese men (腸内細菌叢の NATT 菌と血清エコール濃度は日本人男性の前立腺がん症例・対照両群と相関する)
------	--

### 結果の要旨

本研究では、札幌医科大学付属病院の泌尿器科および皮膚科と循環器・腎臓・代謝内分泌内科の症例群(44 例)、対照群(28 例)について、血清イソフラボン濃度および NATTS 菌を測定して、日本人男性における前立腺がんの症例対照研究を行った。その結果、糞便中 NATTS 菌と血清エコール濃度は、いずれも前立腺がんリスクと統計学的に有意な関連はみられなかったが、糞便中 NATTS 菌と血清エコール濃度は、日本人男性の前立腺がん症例群でも、対照群でも有意な相関がみられた。このように、NATTS 菌がダイゼインからエコールへの変換に強く関連することを示唆した報告は今までになく、新しい発見であるといえる。今後の研究課題としては、エコール濃度を高める日本の伝統的食材である大豆製品の摂取に着目して、その食品分析と腸内細菌の存在との関連に焦点を当てた研究を行っていくことが重要と思われる。以上から、本論文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。