

症例数は 150 例である。

B. 研究方法

前立腺がんとEDCとの関連性を解明するために、平成 17 年度に倫理審査を受けたプロトコールに従って、多施設症例対照研究を開始した。

症例は初発の前立腺がんで、東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座、帝京大学医学部泌尿器学講座で診断された 40 歳以上 90 歳未満の男性入院患者及び外来患者全員とした。対照者は上記症例に対して、三井記念病院人間ドッグ受診者の男性で、年齢（±3 歳）、居住地域が一致する者のうち最も年齢の近い 1 名を選び対照とした。それぞれの最終的な目標対象者数は、1000 例である。目標対象者数に到達したところで、生活習慣に関する質問票及び血清中のEDCやホルモン、シトクローム P450 などの環境化学物質の代謝に関与する酵素の遺伝子多型を分析し、前立腺がん発生とEDCとの関連性について検討する。

また過去に収集された 190 名の前立腺がん患者と 294 名の対照者を用い、収集終了後に分析する候補遺伝子について検討する。今年度は代表的な第 2 相薬物代謝酵素である *glutathione S-transferase (GST) A1*、*GSTT1*、*GSTM1*、*GSTP1* の遺伝子多型の頻度を比較検討した。統計解析にはロジスティック回帰分析を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は宮崎大学医学部、東京慈恵会医科大学、帝京大学、三井記念病院の各倫理委員会で研究が承認されている。また全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書によって研究参加の同意を得ている。

C. 研究結果

1. 症例、対照の収集

プロトコールに従って症例、対照を収集し、平成 18 年 2 月時点で、前立腺がん症例 130 例、対照 500 例を収集し、さらに継続中である。

2. 分析候補遺伝子検討のためのパイロット研究

190 名の前立腺がん患者と 294 名の対照者について、*GSTA1*、*GSTT1*、*GSTM1*、*GSTP1* の遺伝子多型の頻度を比較した。全体の解析では、前立腺がんといずれの遺伝子型との関連性もみられなかった（表 1）。次に喫煙状態によって層化し、解析を行った（表 2、表 3）。喫煙者群において、酵素活性の低い遺伝子型である *GSTA1**A/*B もしくは *GSTA1**B/*B 遺伝子型保有者の前立腺がん患者における頻度は 27.8% で、対照群における 18.2% とのあいだに有意な差がみられた（オッズ比：1.72 95%信頼区間：1.01–2.94）。また、喫煙者において *GSTT1* の非欠損遺伝子型の前立腺がん患者における頻度は 63.6% で、対照群における 51.2% とのあいだに有意な差がみられた（オッズ比：1.68 95%信頼区間：1.06–2.68）。次に有意な関連性の観察された *GSTA1**A/*B、*GSTA1**B/*B かつ *GSTT1* 非欠損の遺伝子型コンビネーションの *GSTA1**A/*A かつ *GSTT1* 欠損の遺伝子型コンビネーションに対するオッズ比は、2.08 で 95%信頼区間は 1.14–3.80 だった（表 4）。

D. 考察

本症例対照研究では、現在東京 2 施設から症例の収集を行っているが、進行状況を見ると予想より登録数は少ない。そこで、あと 1 施設の協力を依頼したところ承諾を得ることができた。その結果、

次年度末までに 500 症例を確保できる見込みである。一方、対照者の収集は順調であり、来年度末までに 1000 例の確保を目標としたい。

症例収集終了後の分析対象とする遺伝子を検討するために、過去に収集された 190 名の前立腺がん患者と 294 名の対照者を用い症例対照研究を行った。今年度は EDC やホルモンを含めた環境中化学物質の代表的な第 2 相薬物代謝酵素である *glutathione S-transferase (GST) A1*、*GSTT1*、*GSTM1*、*GSTP1* に焦点を合わせた。喫煙と前立腺がんとの関連については未だ見解が分かれている。タバコ煙にはラットの前立腺に変異を起こす 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-*b*] pyridine (PhIP) などの *GSTA1* によって代謝される物質やジクロロメタンなどの *GSTT1* によって代謝活性化される物質も含まれる。本研究の結果、喫煙者において *GSTA1* および *GSTT1* の遺伝子多型が、前立腺がんの発癌感受性に関与していることが示された。これらの結果から、PhIP、ジクロロメタンなどの環境要因と遺伝要因との交互作用が前立腺がんの発生の一因となっている可能性が示唆された。

これまでわが国では、EDC に焦点を当てた大規模な前立腺がん症例対照研究の報告はない。前立腺がんは、ヨーロッパ、北アメリカ、アフリカの一部において男性の最も頻度の高い癌である。一方、日本ではその発生率は低かったが、近年は増加しつつある。これらの原因として、EDC を含めた環境要因の暴露、エストロゲンのレベル、植物エストロゲン摂取量が日本人と欧米人と大きく異なることが考えられている。日本人の前立腺がんに関する研究は、EDC と前立腺がん発生との関連を解明するうえで、有益な科学的情報をもたらすものである。

E. 結論

前立腺がん発生に関する EDC 暴露のリスクを明らかにするために、前立腺がんの多施設症例対照研究における症例収集を行った。

また、分析候補遺伝子の検討のため、過去に収集された前立腺がん検体を用い、第 2 相薬物代謝酵素である *GSTA1*、*GSTT1*、*GSTM1*、*GSTP1* の遺伝子多型の頻度を分析した。喫煙者において *GSTA1* および *GSTT1* の遺伝子多型は、前立腺がんの発癌感受性に関与していることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsukino H, Kuroda Y, Nakao H, Imai H, Inatomi H, Osada Y, Kato T. Cytochrome P450 (CYP) 1A2, sulfotransferase (SULT) 1A1, and N-acetyltransferase (NAT) 2 polymorphisms and susceptibility to urothelial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:99-106.

Tatemichi M, Sawa T, Gilibert I, Tazawa H, Kato T, Ohshima H. Increased risk of intestinal type of gastric adenocarcinoma in Japanese women associated with long forms of CCTTT pentanucleotide repeat in the inducible nitric oxide synthase promoter. *Cancer Lett* 2005; 217: 197-202.

Komiya Y, Tsukino H, Nakao H, Kuroda Y, Imai H, Kato T. Human glutathione S-transferase A1 polymorphism and susceptibility to urothelial cancer in the

Japanese population. Cancer Lett 2005; 221: 55-59.

Komiya Y, Tsukino H, Nakao H, Kuroda Y, Imai H, Katoh T. Human glutathione S-transferase A1, T1, M1, and P1 polymorphisms and susceptibility to prostate cancer in the Japanese Population. J Cancer Res Clin Oncol 2005; 131: 238-242.

2. 学会発表

加藤貴彦, 小宮康裕. 感受性バイオマーカーの産業保健への応用 (シンポジウム)、第2回日本癌学会カンファレンス, 2005. 3月, 蓼科

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
該当せず

表1 *GSTA1*, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* 遺伝子型と前立腺がんの関連

		Controls % (n)	Prostate cancer % (n)	OR (95% CI) ^a
<i>GSTA1</i>	*A/*A	81.0% (238)	73.7% (140)	1
	*A/*B	17.0% (50)	23.7% (45)	1.48 (0.94-2.35)
	*B/*B	2.0% (6)	2.6% (5)	1.33 (0.39-4.51)
	*A/*B or *B/*B	19.0% (56)	26.3% (50)	1.49 (0.96-2.32)
<i>GSTT1</i>	Null genotype	48.3% (139)	39.8% (74)	1
	Non-deletion genotype	51.7% (149)	60.2% (112)	1.39 (0.95-2.03)
<i>GSTM1</i>	Non-deletion genotype	45.5% (131)	50.0% (93)	1
	Null genotype	54.5% (157)	50.0% (93)	0.76 (0.52-1.12)
<i>GSTP1</i>	105 Ile/Ile	72.9% (212)	76.5% (143)	1
	105 Ile/Val	23.7% (69)	20.9% (39)	0.86 (0.55-1.36)
	105 Val/Val	5.4% (10)	2.7% (5)	1.01 (0.32-3.12)
	105 Ile/Val or 105 Val/Val	27.1% (79)	23.5% (44)	0.87 (0.57-1.35)

^aOdds Ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI). ORs were adjusted for age and smoking status.

表 2 非喫煙者の *GSTA1*, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* 遺伝子型と前立腺がんの関連

		Controls % (n)	Prostate cancer % (n)	OR (95%CI) ^a
<i>GSTA1</i>	*A/*A	79.1% (72)	77.2% (44)	1
	*A/*B or :B/*B	20.9% (19)	22.8% (13)	1.10 (0.49-2.46)
<i>GSTT1</i>	Null genotype	46.6% (41)	47.4% (27)	1
	Non-deletion genotype	53.4% (47)	52.6% (30)	0.95 (0.49-1.86)
<i>GSTM1</i>	Non-deletion genotype	37.5% (33)	56.1% (32)	1
	Null genotype	62.5% (55)	43.9% (25)	0.46 (0.23-1.06)
<i>GSTP1</i>	105 Ile/Ile	71.9% (64)	71.9% (41)	1
	105 Ile/Val or 105 Val/Val	28.1% (25)	28.1% (16)	1.00 (0.47-2.09)

^aOdds Ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI). ORs were adjusted for age.

表3 喫煙者の *GSTA1*, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* 遺伝子型と前立腺がんの関連

		Controls % (n)	Prostate cancer % (n)	OR (95%CI) ^a
<i>GSTA1</i>	*A/*A	81.8% (166)	72.2% (96)	1
	*A/*B or *B/*B	18.2% (37)	27.8% (37)	1.72 (1.01-2.94) ^b
<i>GSTT1</i>	Null genotype	48.8% (104)	36.4% (47)	1
	Non-deletion genotype	51.2% (109)	63.6% (82)	1.68 (1.06-2.68) ^b
<i>GSTM1</i>	Non-deletion genotype	49.3% (105)	47.3% (61)	1
	Null genotype	50.7% (108)	52.7% (68)	0.96 (0.61-1.51)
<i>GSTP1</i>	105 Ile/Ile	73.3% (148)	78.5% (102)	1
	105 Ile/Val or 105 Val/Val	26.7% (54)	21.5% (28)	0.84 (0.49-1.44)

^aOdds Ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI). ORs were adjusted for age.

^bP<0.05

表 4 *GSTA1* と *GSTT1* 遺伝子型の交互作用

<i>GSTA1</i>	<i>GSTT1</i>	Controls	Cases	OR (95%CI) ^a
*A/*A	Null	112	56	1
	Non-deletion	120	80	1.36 (0.88-2.10)
*A/*B or *B/*B	Null	27	18	1.45 (0.73-2.89)
	Non-deletion	29	32	2.08 (1.14-3.80) ^b

^aOdds ratio (95% confidence interval). ORs were adjusted for age and smoking status.

^bP=0.018

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

乳がんの症例対照研究

分担研究者 岩崎 基
国立がんセンター がん予防検診研究センター 予防研究部 研究員

研究要旨 有機塩素系化合物などの化学物質曝露と乳がんとの関連を検証するための多施設症例対照研究を行っている。平成17年10月に有効症例406例(406ペア)に到達し、症例対照の収集を終了した。症例の平均年齢は53.7歳、閉経後女性の割合は54.3%であった。一方、対照は平均年齢が53.9歳、閉経後女性の割合は64.8%であった。生体試料の分析として、まず血清中有機塩素系農薬類とPCB類の分析項目選定のために解析除外検体を予備的に分析し、その存在割合をもとに項目を決定、測定を開始した。また対象者の末梢血よりDNAを抽出し、エストロゲンの合成・代謝に関連する遺伝子、環境化学物質の代謝に関連する遺伝子、ホルモンレセプター遺伝子などを中心とする40遺伝子61多型についてTaqMan real-time RT-PCR法による多型解析を開始した。食物摂取頻度調査票を含む自記式質問票から得られるデータについては、生理・生殖関連、既往歴、職業、居住地、飲酒、喫煙、食物・栄養素摂取量などの要因と乳がん罹患リスクの関連を予備的に検討した。

研究協力者		などの化学物質曝露との関連が危惧されている。日常の生活環境におけるこのような化学物質への曝露が、乳がんの発症と関連するか否かを疫学的に検討することを目的として多施設症例対照研究を行い、化学物質曝露による乳がん罹患リスクを検証する。
春日好雄	厚生連長野松代総合病院・外科部長	今年度は、平成14年度から16年度の研究計画に引き続き、症例および対照例の収集を行う。目標症例数(400)に到達した時点で、対象者の収集を終了し、質問票データ、臨床情報の整理を行い、解析を開始する。同時に血液検体の分析計画を立て、解析を開始する。
横山史朗	長野赤十字病院・外科部長	
小沼 博	長野赤十字病院・外科副部長	
西村秀紀	長野市民病院・外科部長	
草間 律	北信総合病院・外科部長	
池田仁子	国立がんセンター・がん予防・検診研究センター予防研究部・研究員	

A. 研究目的

乳がんは内因性エストロゲンレベルやホルモンレセプターとの関連が強く、その発がんはエストロゲンレセプター、アンドロゲンレセプターに親和性がある有機塩素系化合物

B. 研究方法

1. 研究デザイン

長野県内の4病院(長野松代総合病院、長野赤十字病院、長野市民病院、北信総合

病院)において多施設症例対照研究を行った。

2. 対象者

初発の乳がんと診断され、上記の4病院に入院した20歳以上75歳未満の女性患者全員を症例とし、400症例を目標に収集した。対照は長野松代総合病院と北信総合病院の人間ドック受診予定者の女性で上記症例に対して年齢(±3歳)と居住地域が一致する者のうち最も年齢の近い1名とした。

3. 調査方法

対象者本人による自記式の質問票調査を行った。質問票は、生理・生殖関連、既往歴、職業、居住地、飲酒、喫煙などに関する質問票と食物摂取頻度調査票の2つを用いた。がんの部位、進行度、ホルモンレセプターなどの臨床情報の記載を担当医師に依頼した。また生体試料として7ml EDTA2Na採血管1本、および血清9ml用採血管2本分の血液検体を収集した。

4. 生体試料の分析

高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計(GC/HRMS)を用いた血清中有機塩素系農薬類とポリ塩化ビニル(PCB)の分析を島津テクニサーチで開始した。

また対象者の末梢血よりDNAを抽出し、エストロゲンの合成・代謝に関連する遺伝子、環境化学物質の代謝に関連する遺伝子、ホルモンレセプター遺伝子などを中心とする40遺伝子61多型についてTaqMan real-time RT-PCR法による多型解析を開始した(表1)。

5. 解析方法

食物摂取頻度調査票を含む自記式質問票から得られる生理・生殖関連、既往歴、職業、居住地、飲酒、喫煙、食物・栄養素摂取量などの曝露要因と乳がん罹患リスクの関連をConditional logistic modelを用いて検討した。

(倫理面への配慮)

研究計画について国立がんセンター倫理

審査委員会に申請し、平成12年12月27日に承認されている。全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書により研究参加の同意を得た。

症例収集数を増やすために、平成16年度に新たに北信総合病院を加え、症例収集期間を延長することとした。これに伴いプロトコル改訂し、平成15年7月23日に国立がんセンター倫理審査委員会において承認された。

C. 研究結果

1. 対象者の収集

平成17年10月に有効症例406例(406ペア)に到達し、症例対照の収集を終了した。症例の平均年齢は53.7歳、閉経後女性の割合は54.3%であった。一方、対照は平均年齢が53.9歳、閉経後女性の割合は64.8%であった。

乳がん症例406例の特徴を表2に示す。がんの発見動機は自覚症状が約80%を占め、がんの占拠部位としては複数の領域にまたがる病変が37.2%と最も多く、次にC領域の病変が31.5%と多かった。組織型としては浸潤性乳管癌が85.7%を占め、その中の半数程度が硬癌であった。その他、粘液癌、髄様癌、浸潤性小葉癌がそれぞれ3-4%見られた。進展度は、T1、T2症例が全体の約9割を占め、N0症例が83.3%、M0症例が98%であった。エストロゲンレセプター陽性症例は74.7%、プロゲステロンレセプター陽性症例は59.8%であった。

2. 生体試料の分析

血清中有機塩素系農薬類とPCB類の分析については、まず解析除外検体を用いて分析項目選択のために予備的な分析を行った。その結果、存在割合が高く測定対象になり得る有機塩素系農薬は、p,p'-DDT、p,p'-DDE、trans-及びcis-Nonachlor、Oxychlorane、HCB、Mirex、b-HCHであった。またPCB異性体のうち#17、#28、#51、

#48/#47、#74、#66、#101、#99、#118、#105、#146、#153、#164/#163、#138、#156、#182/#187、#183、#180、#170、#199、#194の存在割合の高く、これらに先行研究によりエストロゲン活性、抗エストロゲン活性が指摘されている異性体(#44、#49、#52、#77、#114、#123、#126、#128、#167、#169、#174、#177、#189、#196、#201、#203)を加え、測定の対象とした。

3. 質問票データの解析

自記式質問票から得られる生理・生殖関連、既往歴、職業、居住地、飲酒、喫煙などの曝露要因と乳がん罹患リスクの関連を明らかにするための予備的な解析としてマッチドペアに基づく粗オッズ比を算出した(表3)。初経年齢が遅い群で有意ではないが乳がん罹患リスクが高い傾向が見られ、一方、閉経年齢は遅い群で有意にリスクが低かった。妊娠回数では有意な関連が見られなかったが、出産数では人数が多くなるほどリスクが低いという関連が観察された。有意ではないが、乳がんの家族歴がある群でリスクが高く、また良性乳房疾患の既往歴ありの群では有意にリスクが高かった。身長や体重、肥満指数などの体格に関する要因の間には関連が見られなかった。喫煙については、非喫煙者に比べて、過去喫煙、現喫煙者ともに有意に乳がん罹患リスクが高かった。運動習慣については、12歳時の激しい運動、20歳時の激しいないしは中程度の運動、最近5年間の中程度の運動の頻度が高いほど有意に乳がん罹患リスクが低いという傾向が見られた。その他、農薬を扱う職業の経歴は関連が見られなかったが、PCBまたはダイオキシンを扱う職業の経歴がある人は、有意でないもののリスクが高い傾向が見られた。また、缶コーヒーやその他の缶飲料の摂取頻度と乳がん罹患リスクの間に有意な正の関連がみられた。

食物摂取頻度調査票のデータをもとに栄養素・食品群別の粗摂取量、及び残差法に

よるエネルギー調整を行った摂取量を算出した。総エネルギー摂取量が500kcal未満または400kcal以上の対象者を除いた390ペアについて、栄養素・食品群別摂取量と乳がん罹患リスクの関連を明らかにするための予備的な解析としてマッチドペアに基づく粗オッズ比を算出した(表4)。粗摂取量及びエネルギー調整済み摂取量の両者が一致して、摂取量の増加とともに乳がん罹患リスクの有意な低下が観察された栄養素は、たんぱく質、カルシウム、カロテン、レチノール当量、アルファカロテン、ベータカロテン、ルテイン、ビタミンE、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、飽和脂肪酸、n-3脂肪酸、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、総食物繊維であった。同様に有意な負の関連が観察された食品群は、乳類と野菜であった。一方、グニスチン、ダイゼイン、魚介類、肉類、果物の摂取量と乳がん罹患リスクの間には有意な関連は見られなかった。

D. 考察

1. 対象者の収集

平成12年12月に倫理審査委員会の承認を得て、平成13年5月より対象者の収集を開始した。途中、予定調査期間内での目標症例数の到達が困難との予測から調査医療機関の追加と収集期間を延長し、平成17年10月に有効症例数がようやく400を超え、対象者の収集を終了した。対象者の収集は、調査医療機関の担当医師をはじめとするスタッフに多大な負担をかけて行われているため、収集期間の長期化は大きな問題であったが、担当医師をはじめとするスタッフの理解と協力のもと、無事目標症例数を収集することができた。今後は、長期かつ、または大規模な研究計画のもとに症例を収集する際には、調査医療機関への人的サポートも含めた研究体制の構築が鍵になると思われる。

2. 生体試料の分析

血清中有機塩素系農薬類とPCB類の分

析を行うにあたり、解析除外検体を予備的に分析し、その存在割合をもとに分析項目の選択を行った。したがって、社会で現実に人が曝露しているレベルにおいて、これらの化学物質が乳がん罹患リスクに関連しているかどうかを検討することが可能であると考えている。

3. 質問票データの解析

各種データのクリーニングを行った後、生理・生殖関連、既往歴、職業、居住地、飲酒、喫煙などに関する質問票と食物摂取頻度調査票の2つから得られる曝露要因と乳がんの関連を予備的に検討した。表3、4の結果は粗オッズ比であり、交絡要因の調整は行っていない。したがって今回は個別の解析結果の考察は控える。

解析における今後の課題を以下に示す。今回の解析は閉経前と閉経後の女性と一緒に扱っているが、いくつかの要因については乳がんに対する影響が閉経前後で異なることが指摘されており、閉経状況で層別した解析が必要である。また乳がんはホルモンレセプターの状況によって病因が異なると言われており、これを明らかにするためにレセプター陽性の乳がんと陰性の乳がんに分け、その発生に関連する要因を検討する必要がある。

有機塩素系化合物などの化学物質に焦点を当てた症例対照研究の報告は、わが国にはない。日本人の乳がんは、欧米諸国と比較して罹患率が低く、しかし最近増加しているという特徴がある。また日本人はエストロゲンレベルや植物エストロゲン摂取量が欧米人と大きく異なるため、日本人の乳がんに関する検討は内分泌かく乱作用が疑われる化学物質(EDC)と乳がん発症についての関係を解明するうえで有益な情報をもたらすものであると考えられる。

E. 結論

乳がん発症への有機塩素系化合物など

の化学物質曝露のリスクを明らかにするための症例対照研究を行い、対象者の収集が終了し、血清中有機塩素系農薬類とPCB類の分析、遺伝子多型の解析を開始した。また食物摂取頻度調査票を含む自記式質問票のデータを用いて乳がん罹患リスクの予備的な解析を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Association of body mass index and height with risk of prostate cancer among middle-aged Japanese men. *Br J Cancer*. 2006;94:740-2.

Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev* (in press).

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず

表1. 解析対象の遺伝子多型リスト

Gene	Trivial name	rs or IMS-JST number	nucleotides change	Amino acid change
CYP17A1		743572	t>c	-
CYP19A1		10046	c>t	-
HSD17B1		605059	g>a	Gly313Ser
HSD3B1		1047303	a>c	Asn367Thr
CYP1A1		1048943	a>g	Ile462Val
CYP1A1	Msp I	4646903	t>c	-
CYP1A2	CYP1A2*1F	762551	a>c	-
CYP3A4	CYP3A4*1B	2740574	a>g	-
CYP3A5	CYP3A5*3	776746	a>g	-
CYP11B2		1799998	c>t	-
CYP1B1		10012	c>g	Arg48Gly
CYP1B1		1056836	g>c	Val432Leu
COMT		4680	g>a	Val158Met
GSTM1	null	-	Deletion	-
GSTM3		4970737	c>g	-
GSTT1	null	-	Deletion	-
GSTP1		947894	a>g	Ile105Val
NAT1	NAT1*10	1057126	c>t	-
NAT1	NAT1*10	15561	c>a	-
NAT1	NAT1*11	4987076	g>a	Val149Ile
NAT2	NAT2*5	1801280	t>c	Ile114Thy
NAT2	NAT2*6	1799930	g>a	Arg197Gln
NAT2	NAT2*7	1799931	g>a	Gly286Gln
NAT2	NAT2*14	1801279	g>a	Arg64Gln
SULT1A1		9282861	g>a	Arg213His

ESR1	Pvu II	2234693	c>t	-
ESR1	Xba I	9340799	a>g	-
ESR1		1913474	c>t	-
ESR2	Rsa I	1256049	g>a	Val328Val
ESR2	Alu I	4986938	a>g	-
ESR2		928554	a>g	-
PGR		1042838	g>t	Val660Leu
PGR		1042839	c>t	His770His
SHBG		6259	g>a	Asp356Asn
AHR		2066853	g>a	Arg554Lys
ADH2		1229984	a>g	His48Arg
ALDH2		671	g>a	Glu504Lys
CYP2E1	Ras I	2031920	c>t	-
NQO1		1800566	c>t	Pro187Ser
MnSOD (SOD2)		1799725	t>c	Val16Ala
ADRB3		4994	t>c	Trp64Arg
PPARG		180128	c>g	Pro12Ala
PPARG		17241090	c>g	Pro12Ala
APM1(ADIPOQ)		1501299	c>a	-
IGF1R		2229765	g>a	Glu1043Glu (silent)
IGFBP3		2854746	c>g	Ala32Gly
GH1		2665802	a>t	-
GH1		6171	a>g	-
GHR		6180	a>c	Ile544Leu
GHR		6182	g>t	Cys440Phe
GHR		6179	a>g	Gly186Gly (silent)
LEPR		1137101	a>g	Gln223Arg

LEPR		1137100	a>g	Lys109Arg
LEPR		1805096	g>a	Pro1019Pro (silent)
MTHFR		1801133	c>t	Ala222Val
MTHFR		1801131	a>c	Glu429Ala
VDR	Taq I	731236	t>c	Ile352Ile (silent)
VDR	Bsm I	1544410	t>g	-
OGG1		1052133	c>g	Ser326Cys
ERCC2		1799793	g>a	Asp312Asn
ERCC2		13181	a>c	Lys751Gln

表2. 乳がん症例 (N=406) の特徴

	度数	%
医療機関		
長野松代総合病院	44	10.8
長野赤十字病院	197	48.5
長野市民病院	135	33.3
北信総合病院	30	7.4
発見動機		
自覚症状	327	80.5
検診	72	17.7
他疾患観察中	7	1.7
部位		
右側	201	49.5
左側	205	50.5
がんの占拠部位		
C500 (E)	7	1.7
C502 (A)	69	17.0
C503 (B)	12	3.0
C504 (C)	128	31.5
C505 (D)	33	8.1
C506 (C')	2	0.5
C508 (境界部)	151	37.2
C509 (不明)	4	1.0
組織型		
浸潤性乳管癌	348	85.7
乳頭腺管癌	124	30.5
充実腺管癌	48	11.8
硬癌	174	42.9
粘液癌	14	3.5
髄様癌	12	3.0
浸潤性小葉癌	16	3.9
アポクリン癌	5	1.2
管状癌	4	1.0
その他	7	1.7
T		
Tx	3	0.7
T0	5	1.2
Tis	3	0.7
T1	159	39.2
T2	201	49.5
T3	23	5.7
T4	12	3.0
N		
Nx	0	0.0
N0	338	83.3
N1	56	13.8
N2	9	2.2
N3	3	0.7
M		
Mx	3	0.7
M0	398	98.0
M1	5	1.2
エストロゲンレセプター		
陰性	102	25.3
陽性	301	74.7
プロゲステロンレセプター		
陰性	162	40.2
陽性	241	59.8

表3. 自記式質問票の回答に基づく各要因と乳がんの関連

	症例 N=406	対照 N=406	オッズ比*	95%信頼区間	傾向性の 検定
閉経状態					
閉経前	185	142	1.00		
閉経後	221	264	0.28	0.17, 0.49	
初経年齢					
12歳未満	44	50	1.00		0.09
12歳	102	102	1.17	0.71, 1.93	
13歳	76	94	0.95	0.57, 1.58	
14歳	95	90	1.29	0.77, 2.18	
15歳以上	88	70	1.73	0.96, 3.11	
閉経年齢(閉経後女性のみ)					
48歳未満	62	58	1.00		0.03
48歳以上51歳未満	83	97	0.75	0.44, 1.28	
51歳以上53歳未満	37	58	0.54	0.29, 1.00	
53歳以上	37	50	0.54	0.30, 0.99	
妊娠回数					
なし	40	53	0.42	0.22, 0.82	
1回	42	23	1.00		0.16
2回	139	133	0.59	0.33, 1.04	
3回	102	117	0.50	0.28, 0.88	
4回	62	58	0.60	0.32, 1.13	
5回以上	21	22	0.53	0.24, 1.20	
出産数					
なし	56	57	0.62	0.34, 1.12	
1人	49	29	1.00		0.01
2人	201	193	0.64	0.39, 1.06	
3人	91	117	0.47	0.28, 0.80	
4人以上	9	10	0.56	0.21, 1.51	
初産年齢(出産歴あり)					
25歳未満	89	95	1.00		0.13
25歳以上27歳未満	88	111	0.92	0.59, 1.42	
27歳以上29歳未満	81	73	1.28	0.79, 2.05	
29歳以上	92	70	1.31	0.83, 2.09	
授乳期間					
なし	30	15	1.00		0.22
6ヶ月未満	78	79	0.54	0.25, 1.13	
6ヶ月以上12ヶ月未満	59	75	0.37	0.17, 0.81	
12ヶ月以上21ヶ月未満	93	93	0.52	0.25, 1.08	
21ヶ月以上	78	83	0.47	0.22, 1.00	
家族歴: 実母又は姉妹の乳がん既往					
なし	375	383	1.00		
あり	31	23	1.38	0.79, 2.42	
家族歴: 祖母の乳がん既往					
なし	392	401	1.00		
あり	13	5	3.00	0.97, 9.30	
既往歴: 良性の乳房疾患					
なし	353	375	1.00		
あり	46	30	1.65	1.02, 2.69	

	症例 N=406	対照 N=406	オッズ比*	95%信頼区間	傾向性の 検定
身長					
148cm未満	36	28	1.00		0.79
148cm以上152cm未満	56	68	0.65	0.35, 1.20	
152cm以上156cm未満	108	109	0.78	0.44, 1.40	
156cm以上160cm未満	111	98	0.90	0.49, 1.65	
160cm以上	94	103	0.71	0.38, 1.32	
体重					
50kg未満	103	93	1.00		0.28
50kg以上55kg未満	112	102	1.01	0.69, 1.48	
55kg以上60kg未満	92	100	0.85	0.58, 1.25	
60kg以上65kg未満	46	63	0.65	0.40, 1.05	
65kg以上	52	48	1.01	0.61, 1.67	
Body mass index(BMI) 2					
19未満	45	35	1.00		0.27
19以上21未満	87	74	1.39	0.80, 2.42	
21以上23未満	106	116	1.28	0.83, 2.00	
23以上25未満	80	85	0.99	0.67, 1.48	
25以上27未満	40	57	0.74	0.44, 1.23	
27以上30未満	33	28	1.21	0.67, 2.21	
30以上	14	11	1.35	0.59, 3.11	
喫煙習慣					
非喫煙	318	373	1.00		
過去喫煙	50	8	7.69	3.45, 17.1	
現喫煙	34	23	2.02	1.10, 3.71	
12歳時の激しい運動					
しない	340	253	1.00		<0.0001
月1-3日以下	7	2	2.19	0.43, 11.1	
週3-4日以下	10	19	0.33	0.14, 0.79	
週5-6日以上	47	129	0.27	0.18, 0.40	
12歳時の中程度の運動					
しない	277	306	1.00		0.047
月1-3日以下	13	8	1.76	0.73, 4.28	
週3-4日以下	65	51	1.38	0.92, 2.06	
週5-6日以上	45	37	1.43	0.86, 2.37	
20歳時の激しい運動					
しない	382	368	1.00		0.02
月1-3日以下	6	1	6.00	0.72, 49.8	
週3-4日以下	9	22	0.37	0.16, 0.88	
週5-6日以上	6	13	0.46	0.18, 1.21	
20歳時の中程度の運動					
しない	308	285	1.00		0.004
月1-3日以下	48	46	0.94	0.61, 1.44	
週3-4日以下	39	59	0.63	0.40, 0.97	
週5-6日以上	4	14	0.21	0.06, 0.76	
最近5年間の激しい運動					
しない	380	391	1.00		0.65
月1-3日以下	7	2	3.00	0.61, 14.9	
週3-4日以下	9	7	1.29	0.48, 3.45	
週5-6日以上	2	3	0.67	0.11, 3.99	

	症例 N=406	対照 N=406	オッズ比*	95%信頼区間	傾向性の 検定
最近5年間の中程度の運動					
しない	269	243	1.00		0.01
月1-3日以下	40	35	1.04	0.65, 1.67	
週3-4日以下	68	95	0.64	0.45, 0.92	
週5-6日以上	24	33	0.66	0.39, 1.14	
農薬を扱う職業					
なし	359	355	1.00		
あり	44	47	0.92	0.59, 1.45	
PCBまたはダイオキシンを扱う職業					
なし	386	395	1.00		
あり	10	6	2.25	0.69, 7.30	
温かい缶コーヒーの摂取頻度					
飲まない	247	310	1.00		<0.0001
月1-3回以下	111	69	2.01	1.41, 2.85	
週1-2回以上	45	25	2.25	1.32, 3.84	
冷たい缶コーヒーの摂取頻度					
飲まない	250	311	1.00		<0.0001
月1-3回以下	112	65	2.34	1.60, 3.42	
週1-2回以上	41	28	1.93	1.14, 3.25	
コーヒー以外の温かい缶飲料の摂取頻度					
飲まない	226	306	1.00		<0.0001
月1-3回以下	124	81	2.11	1.50, 2.97	
週1-2回以上	52	17	4.63	2.47, 8.70	
コーヒー以外の冷たい缶飲料の摂取頻度					
飲まない	144	255	1.00		<0.0001
月1-3回以下	169	99	3.08	2.17, 4.38	
週1-2回以上	90	51	3.07	2.02, 4.66	

*粗オッズ比(マッチドペアによる解析)

表4. 食物摂取頻度調査票から推定した栄養素・食品群別摂取量と乳がんの関連

	平均粗摂取量		症例		対照		オッズ比*		95%信頼区間		傾向性の検定	
			N=390	N=390	N=390	N=390	オッズ比*		95%信頼区間		傾向性の検定	
エネルギー												
最も少ない	1375.60	126	97	97	1.00							
2番目	1729.87	84	98	98	0.65	0.43, 0.97						
3番目	2037.67	89	97	97	0.71	0.48, 1.06						
最も多い	2613.17	91	98	98	0.72	0.49, 1.06						
たんぱく質												
最も少ない	52.63	140	97	97	1.00						0.04	
2番目	66.33	82	98	98	0.55	0.36, 0.83				0.59, 1.30		
3番目	80.70	87	97	97	0.62	0.41, 0.92				0.59, 1.34		
最も多い	103.14	81	98	98	0.58	0.39, 0.85				0.42, 0.96		
脂質												
最も少ない	41.00	146	97	97	1.00						0.06	
2番目	54.27	76	98	98	0.53	0.36, 0.79				0.54, 1.22		
3番目	71.08	81	97	97	0.56	0.37, 0.83				0.62, 1.34		
最も多い	94.13	87	98	98	0.62	0.43, 0.89				0.42, 0.95		
炭水化物												
最も少ない	184.64	107	97	97	1.00						0.02	
2番目	223.00	100	98	98	0.93	0.63, 1.36				0.57, 1.37		
3番目	263.81	98	97	97	0.92	0.62, 1.37				1.11, 2.51		
最も多い	333.71	85	98	98	0.79	0.53, 1.18				0.89, 2.05		
カルシウム												
最も少ない	394.51	142	97	97	1.00						0.008	
2番目	552.50	99	98	98	0.70	0.48, 1.03				0.35, 0.80		
3番目	726.10	72	97	97	0.51	0.34, 0.77				0.51, 1.08		
最も多い	1035.38	77	98	98	0.56	0.38, 0.83				0.33, 0.76		
レチノール												
最も少ない	151.90	110	97	97	1.00						0.65	
2番目	264.81	115	98	98	1.08	0.73, 1.60				0.51, 1.15		
3番目	462.15	76	97	97	0.71	0.48, 1.05				0.58, 1.32		
最も多い	852.46	89	98	98	0.82	0.56, 1.21				0.59, 1.27		

	平均粗摂取量	症例 N=390	対照 N=390	オッズ比* 95%信頼区間	傾向性の 検定	症例 N=390	対照 N=390	オッズ比*(工 ネルギー調 整済み)	95%信頼区間	傾向性の 検定
カロテン										
最も少ない	2191.93	139	97	1.00	0.0004	121	97	1.00		0.004
2番目	3868.19	96	98	0.67	0.46, 0.99	118	98	0.92	0.64, 1.34	
3番目	5550.07	86	97	0.60	0.40, 0.90	73	97	0.58	0.38, 0.88	
最も多い	8371.56	69	98	0.48	0.32, 0.73	78	98	0.62	0.40, 0.94	
レチノール当量										
最も少ない	637.20	141	97	1.00	0.003	133	97	1.00		0.005
2番目	987.51	82	98	0.58	0.39, 0.85	82	98	0.62	0.42, 0.92	
3番目	1400.02	95	97	0.68	0.46, 0.99	108	97	0.80	0.53, 1.20	
最も多い	2129.01	72	98	0.51	0.34, 0.76	67	98	0.48	0.32, 0.74	
アルファカロテン										
最も少ない	383.40	130	97	1.00	0.001	128	97	1.00		0.004
2番目	765.52	102	98	0.79	0.55, 1.15	103	98	0.80	0.55, 1.19	
3番目	1063.60	91	97	0.68	0.46, 1.01	83	97	0.65	0.44, 0.97	
最も多い	1778.28	67	98	0.50	0.33, 0.76	76	98	0.58	0.38, 0.87	
ベータカロテン										
最も少ない	1597.84	143	97	1.00	<0.0001	127	97	1.00		0.0002
2番目	2867.72	99	98	0.68	0.47, 0.98	124	98	0.90	0.62, 1.31	
3番目	4096.21	86	97	0.59	0.39, 0.89	71	97	0.52	0.33, 0.80	
最も多い	6215.95	62	98	0.43	0.29, 0.66	68	98	0.51	0.34, 0.78	
ベータクリプトキサンチン										
最も少ない	254.67	105	97	1.00	0.95	112	97	1.00		0.87
2番目	597.11	97	98	0.92	0.61, 1.39	88	98	0.78	0.53, 1.16	
3番目	1152.71	77	97	0.73	0.48, 1.10	77	97	0.69	0.46, 1.03	
最も多い	2773.70	111	98	1.08	0.71, 1.62	113	98	1.02	0.68, 1.52	
ルテイン										
最も少ない	2007.55	129	97	1.00	0.0002	137	97	1.00		0.0001
2番目	3898.11	108	98	0.78	0.53, 1.15	99	98	0.68	0.46, 1.01	
3番目	6237.68	93	97	0.68	0.45, 1.02	90	97	0.59	0.39, 0.89	
最も多い	10953.32	60	98	0.44	0.28, 0.68	64	98	0.42	0.27, 0.65	