

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

研究の総括、コホート内症例対照研究、子宮内膜症の症例対照研究

分担研究者 津金 昌一郎
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 部長

研究要旨 日常生活環境における有機塩素系化合物などの化学物質曝露とホルモン関連腫瘍の関連を疫学的に検証することを目的として、既存の前向きコホート研究において収集された保存生体試料を用いた乳がんと前立腺がんのコホート内症例対照研究を行った。また平成11年度から平成13年度の厚生労働科学研究費補助金によって収集した子宮内膜症の症例対照研究のデータを詳細に検討した。乳がんのコホート内症例対照研究では、血漿中イソフラボンと乳がんリスクの関連を検討し、血漿中ゲニステイン濃度の高い女性において乳がんリスクの低下が示唆された。また前立腺がんのコホート内症例対照研究は、内因性ホルモンおよびイソフラボン類の分析を終え、有機塩素系農薬類とPCB類の分析を開始した。子宮内膜症の症例対照研究では、尿中カドミウムおよび尿中フタル酸モノエステル類との関連を検討したが、いずれも統計学的に有意なリスク上昇は観察されなかった。

研究協力者
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・室長
伊藤弘明 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・リサーチレジ
デント

コホート研究)において収集された保存生体試料を用いたコホート内症例対照研究を行う。また平成11年度から平成13年度の厚生労働科学研究費補助金によって収集した子宮内膜症の症例対照研究のデータを詳細に解析する。

今年度も既存の前向きコホート研究において収集された保存生体試料を用いた乳がんと前立腺がんのコホート内症例対照研究を引き続き行う。また子宮内膜症の症例対照研究については、尿中カドミウムおよび尿中フタル酸モノエステル類との関連を検討する。

A. 研究目的

有機塩素系化合物などの化学物質に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ものが認められるため、日常生活環境における有機塩素系化合物などの化学物質曝露がホルモン関連腫瘍の発生に関連するか否かを疫学的に検証することを目的として、既存の前向きコホート研究(厚生労働省研究班による多目的コホ

B. 研究方法

1. 乳がんのコホート内症例対照研究

(1) 対象者

岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、

沖縄県中部(以上、1990年開始のコホート I)、茨城県水戸、新潟県柏崎、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市(以上、1993年開始のコホート II)の10保健所管内に研究開始時点に在住していた女性地域住民67521人(40~69歳)のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった者から、追跡開始後に判明した不適格者(外国人、調査開始前の転出者、対象年齢外の者、重複登録者)、乳がんまたは卵巣嚢腫の既往がある者を除外した24226人を研究対象者とした。

本研究の症例は、ベースライン調査後から2002年12月31日までの追跡期間中に組織学的に診断された初発の乳がん患者のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった144人である。対照は、研究対象者24226人のうち症例の乳がん発症日(診断日)の時点で乳がんにかかっていない者から、症例と年齢が ± 3 歳以内、管轄保健所が一致、市部または郡部在住が一致、採血年月日が ± 90 日以内、採血時間が ± 3 時間以内、空腹時間が ± 3 時間以内、閉経状況が一致する条件でマッチングし、条件にあう対象者の中からさらに無作為に2名を選び対照とした。

(2) 調査方法

ベースライン調査(生活習慣アンケート調査、血液の採取・保存)およびフォローアップ調査(異動、死亡、疾病罹患の把握)は、「厚生省コホート研究班コホートI実施要綱」「厚生省コホート研究班コホートII実施要綱」「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究 研究計画書 平成13年度改訂版」(国立がんセンター倫理審査委員会平成13年10月承認)に基づいて実施してきた。

(3) 測定対象物質

分析項目は、内因性ホルモンとして、総エストラジオール、フリーエストラジオール、性ホルモン結合グロブリン、イソフラボン類としてゲニステイン、ダイゼイン、有機塩素系農

薬として、 β -hexachlorocyclohexane (β -HCH)、Hexachlorobenzene (HCB)、dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p' -DDE)、dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p' -DDT)である。

(4) 解析方法

測定対象物質の曝露量による乳がん罹患リスク(相対危険度)を条件付ロジスティック回帰分析を用いて検討する。必要に応じて多変量解析を行い、交絡要因を調整する。また、期間(採血時期から乳がん発症まで)で層別化した解析を行う。

血漿中イソフラボン濃度と乳がんリスクの検討では、対照群の血中濃度の四分位点に基づいて四群に分け、条件付ロジスティック回帰分析を用いて、出産数と出産年齢で調整したオッズ比を算出した。

(倫理面への配慮)

研究プロトコールは、国立がんセンター倫理審査委員会において平成15年5月22日に承認された。

研究計画全体については国立がんセンター倫理審査委員会が平成13年10月18日に承認されている。また、パンフレットやニュースレター、インターネット・ホームページを通じて、具体的方法などについて研究対象者個人および広く社会に広報している。血液検体については主として1990年から1994年にかけてすでに収集されているが、対象者に対してすべての地域で説明文書の個別配布、保健所職員による口頭説明、あるいは説明文書の掲示もしくは配布によって説明を行った。一部地域(秋田横手、沖縄石川、大阪吹田)は同意書を用いて被験者本人の署名を得た。他の地域でも口頭による同意は受けている。

追跡調査によって収集される死亡・住所異動・疾病罹患などの個人情報や既に収集されている生活習慣・健康診査・血液などの個人情報については、厚生労働省多目的コホート研究班・個人情報保護安全管理措置

マニュアルに従って、コホート研究対象者に危険・不利益が及ばないように厳格に管理する。解析は、個人識別情報を外したデータを用いて集団として統計的な解析を行う。

2. 前立腺がんのコホート内症例対照研究

(1) 対象者

岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部(以上、1990年開始のコホートI)、茨城県水戸、新潟県柏崎、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市(以上、1993年開始のコホートII)の10保健所管内に研究開始時点に在住していた男性地域住民65801人(40~69歳)のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった者から、追跡開始後に判明した不適格者(外国人、調査開始前の転出者、対象年齢外の者、重複登録者)、前立腺がんの既往がある者を除外した14203人を研究対象者とした。

本研究の症例は、ベースライン調査後から2005年12月31日までの追跡期間中に診断された初発の前立腺がん患者のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった201人である。対照は、研究対象者14203人のうち症例の前立腺がん発症日(診断日)の時点で前立腺がんにかかっていない者から、症例と年齢が ± 3 歳以内、居住地が市・郡で一致、採血年月日が ± 60 日以内、採血時間が ± 3 時間以内、空腹時間が ± 3 時間以内の条件でマッチングし、条件にあう対象者の中からさらに無作為に2名を選び対照とした。

(2) 調査方法

ベースライン調査(生活習慣アンケート調査、血液の採取・保存)およびフォローアップ調査(異動、死亡、疾病罹患の把握)は、「厚生省コホート研究班コホートI実施要綱」「厚生省コホート研究班コホートII実施要綱」「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究 研究計画書 平成13年度改訂版」(国

立がんセンター倫理審査委員会平成13年10月承認)および「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究 研究計画書 平成13年度改訂・平成16年度修正版」(国立がんセンター倫理審査委員会平成16年7月承認)に基づいて実施してきた。

(3) 測定対象物質

血漿中テストステロン、性ホルモン結合グロブリン。血漿中イソフラボン、有機塩素系農薬類、ポリ塩化ビフェニル(PCB)類など。

(4) 解析方法

測定対象物質の曝露量による前立腺がん罹患リスク(相対危険度)を条件付ロジスティック回帰分析を用いて検討する。必要に応じて多変量解析を行い、交絡要因を調整する。また、期間(採血時期から前立腺がん発症まで)で層別化した解析を行う。

(倫理面への配慮)

研究プロトコールは、国立がんセンター倫理審査委員会において平成18年1月26日に承認された。

研究計画全体については国立がんセンター倫理審査委員会にて平成13年10月(改訂版)及び平成16年7月(修正版)がそれぞれ承認されている。また、パンフレットやニュース・レター、インターネット・ホームページを通じて、具体的方法などについて研究対象者個人および広く社会に広報している。血液検体については主として1990年から1994年にかけてすでに収集されているが、対象者に対してすべての地域で説明文書の個別配布、保健所職員による口頭説明、あるいは説明文書の掲示もしくは配布によって説明を行った。一部地域(秋田横手、沖縄石川、大阪吹田)は同意書を用いて被験者本人の署名を得た。他の地域でも口頭による同意は受けている。

追跡調査によって収集される死亡・住所異動・疾病罹患などの個人情報や既に収集されている生活習慣・健康診査・血液などの個人情報については、厚生労働省多目的コ

ホート研究班・個人情報保護安全管理措置マニュアルに従って、コホート研究対象者に危険・不利益が及ばないように厳格に管理する。解析は、個人識別情報を外したデータを用いて集団として統計的な解析を行う。

3. 子宮内膜症の症例対照研究

(1) 調査対象者および調査方法

症例および対照は東京慈恵会医科大学産婦人科で収集した、不妊症治療を目的として受診した20～45歳の未経産婦で、腹腔鏡検査を行った全員を把握、登録し、研究参加に同意した者を研究対象者とした。症例と対照の定義は、腹腔鏡検査によって診断されたStage分類(AFS1985の基準に従う)に基づき研究ごとに設定した。ただし、妊娠3ヶ月以上の妊娠経験者は除いた。また出産と授乳は内分泌系に影響をおよぼすため、対象者についても出産と授乳の経験がないことを条件とした。

不妊治療または腹腔内視鏡検査以前の時期に採血(約40 mL)と採尿(約30 mL)を行った。採血・採尿と同時期に面接による質問票調査を行った。

血清中ダイオキシン濃度に差がみられた場合に、それを確認する目的で脂肪組織中のダイオキシン量の測定を行う。このために、腹腔鏡下に脂肪組織も採取した。腹腔鏡検査は研究目的ではなく、主治医の判断で診断あるいは治療目的で行われるものであり、脂肪組織の採取を含む説明と同意は腹腔鏡検査前に行った。患者が検査の前に同意した場合のみ、脂肪組織を腹腔鏡検査中に採取した。

また、血液および尿採取の性周期における時期を確認するために、治療目的のために記録された調査時期の基礎体温データを、患者が検査の前に同意した場合に収集した。

(2) 分析対象物質と分析方法

尿中カドミウム濃度の測定は、(独)労働

者健康福祉機構・東京労災病院産業中毒センターに委託した。尿中カドミウム濃度はカドミウムの長期累積曝露を反映することから、本研究では尿中カドミウム濃度をヒトのカドミウム曝露量の指標として用いることとした。カドミウムはヒト尿中ではメタロチオネイン等タンパクの結合体または遊離体として存在している。誘導プラズマ質量分析法(ICP-MS)では結合体を分解し、カドミウム遊離体の総濃度として検出した。カドミウムイオンには複数の同位体が存在する。存在比の大ききで有利なイオン(m/z 112)はSnイオンとも重なるため採用せず、モニターイオンは m/z 111および114とした。一酸化モリブデンの質量干渉に対しては、キレート樹脂による固相抽出で尿を精製し、一酸化モリブデンを事前に除去した。測定には尿0.5-2 mLを使用し、内部標準物質としてロジウム(m/z 103)を尿に既知量添加して、回収率や感度の変化を補正した。本研究では採尿・保存容器は酸洗浄していない。分析の前検討と精度管理には米国NISTが配付している標準尿を用いた。本分析法の再現性は低濃度(0.056 $\mu\text{g/L}$; $n=5$)で $CV = 5.4\%$ 、高濃度(4.917 $\mu\text{g/L}$; $n=5$)で $CV = 1.4\%$ であった。定量下限値は0.011 $\mu\text{g/L}$ であり全検体からカドミウムを検出することができた。

フタル酸エステル類の分析は、ジエステル体の代謝物(1相反応生成物)である尿中の各フタル酸モノエステル体を対象とした(米国CDCと同様)。フタル酸モノエステルはヒト尿中ではグルクロン酸抱合体または遊離体として存在している。国際外部精度管理事業(G-EQUAS)のパイロットプログラムから分与された標準物質と尿検体を用いて分析条件(機器分析および前処理)を検討した。

G-EQUASの標準物質と尿検体にはフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)とフタル酸ジイソノニル(DINP)の二次代謝物数物質およびフタル酸モノイソブチル(MiBP)とフタル酸モノ-n-ブチル(MnBP)が入っていた。こ

れらとそれぞれの重水素置換体をクロマトグラフ上で分離・同定した。

機器分析には高速液体クロマトグラフ (Waters Alliance HT 2795) とタンデム型質量分析計 (Micromass Quattro Ultima Pt) を用いた。機器分析条件は先行研究 (1) と同様とし変更していない。ただし、装置の個体ごとにモニターイオンの質量数および選択反応検出 (MRM) の諸条件は最適化が必要であるため、インフュージョンで最適な値を求め直して適宜変更した (掲載は省略)。

試料前処理は尿 0.2 mL を用いて近年の先行研究 (2) の方法を参考にして検討した。

尿中クレアチニン濃度の測定は SRL に委託して酵素法で測定した。

(2) 解析方法

尿中カドミウムと子宮内膜症の関連の検討では、カドミウム濃度は酵素法で測定した尿中クレアチニン濃度で除して解析に供した。子宮内膜症の進行度によって stage 0, I の対象者を対照 ($n = 74$)、stage II-IV を症例 ($n = 54$) と定義し、二群間の尿中カドミウム濃度の差を Wilcoxon の順位和検定を用いて比較するとともに、対照群の分布の三分位点に基づいて群分けし、ロジスティック回帰分析でオッズ比を算出した。共変量として喫煙状況・月経周期日数・Body mass index を用いた。

尿中フタル酸モノエステル類と子宮内膜症の関連の検討では、測定した尿中フタル酸エステル代謝物濃度はクレアチニン濃度で除して解析に供した。DEHP 代謝物の MEHP, MEHHP, MEOHP については、さらにそれらの和 (Σ MEHP) とそれに占める一次代謝物 MEHP の割合 (%MEHP) という変数を作成して子宮内膜症との関連を検討した。子宮内膜症の進行度によって stage 0, I の対象者を対照 ($n = 80$)、stage II-IV を症例 ($n = 57$) と定義し、二群間の尿中フタル酸モノエステル類濃度の差を Wilcoxon の順位和検定を用いて比較するとともに、対照群の分布

の四分位点に基づいて群分けし、ロジスティック回帰分析でオッズ比を算出した。共変量として月経の規則性・月経周期日数を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本および米国の関連 4 施設 (東京慈恵会医科大学、国立がんセンター、国立環境研究所、米国疾病管理予防センター) の倫理委員会で研究が承認され、かつ日本側の研究機関と米国の間で Project Assurance が取り交わされた。また全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書により研究参加の同意を得た。

尿中カドミウム濃度を (独) 労働者健康福祉機構・東京労災病院産業中毒センターに委託するため、同センターを研究協力機関に加えた研究計画の変更申請を行い、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 乳がんのコホート内症例対照研究

今年度は分析が終了した項目のうち、イソフラボン類 (ゲニステイン、ダイゼイン) と乳がんの関連を検討した。

ゲニステイン濃度は症例群で 131.8 ng/mL、対照群で 144.5 ng/mL であり、乳がんリスクとの間に有意な負の関連が観察された (傾向性の検定 $p = 0.02$) (表 1, 2)。一方、ダイゼイン濃度は、症例群で 16.7 ng/mL、対照群で 17.9 ng/mL であり、乳がんリスクとの間には負の関連は見られなかった (傾向性の検定 $p = 0.54$) (表 1, 2)。最低濃度群に対する最高濃度群のオッズ比 (95% 信頼区間) は、ゲニステインが 0.34 (0.16-0.74)、ダイゼイン 0.71 (0.35-1.44) であった (表 2)。また対照群のゲニステイン濃度の中央値 (ng/mL) は、最低濃度群が 31.9、最高濃度群が 353.9 であった。さらにベースライン調査時の閉経状態で層別したところ、ゲニステイン濃度が最

低群に対する最高群のオッズ比(95%信頼区間)は、閉経前が0.14(0.03-0.69)(傾向性の検定 $p=0.20$)、閉経後が0.36(0.12-1.12)(傾向性の検定 $p=0.10$)であり、明らかな違いは観察されなかった(表3)。

2. 前立腺がんのコホート内症例対照研究

内因性ホルモン(血漿中テストステロン、性ホルモン結合グロブリン)とイソフラボン類(ゲニステイン、ダイゼイン、イコール)の分析を行った。また、有機塩素系農薬類とPCB類の分析を開始した。

3. 子宮内膜症の症例対照研究

(1) 尿中カドミウムと子宮内膜症の関連

尿中カドミウム濃度の中央値(25, 75%点)は、症例群・対照群でそれぞれ0.53(0.40, 0.73) および 0.54(0.34, 0.76) $\mu\text{g/g creatinine}$ であり、両群の間で有意な差は見られなかった($p=0.88$)。多変数調整オッズ比(95%信頼区間)も最低濃度群を参照カテゴリとして中濃度群・最高濃度群でそれぞれ1.69(0.64, 4.44) および 0.86(0.30, 2.49)(p for trend = 0.79)であり、子宮内膜症との間に関連が見られなかった(表4)。なお、子宮内膜症Stage 0を対照、Stage III-IVを症例と再定義した場合や、三分位点の代わりに四分位点で群分けして解析した場合も同様であった。

(2) 尿中フタル酸モノエステル類と子宮内膜症の関連

本研究ではフタル酸エステル類(ジエステル体)の代謝物(I相反応生成物)である尿中の各フタル酸モノエステル体をフタル酸エステル類各物質の曝露の指標として用いた(表5)。

クレアチニン補正した尿中フタル酸モノエステル類濃度を症例対照間で比較したところ、いずれの物質においても統計学的に有意な濃度差はなかった(p for difference =

0.11-0.75)(表6)。最低濃度群を参照カテゴリとしたオッズ比は、MEHPでは1.00、0.87、1.06、1.84(95%信頼区間0.65-5.20)(p for trend = 0.14)であり、子宮内膜症との間に関連が見られなかった(表7)。

D. 考察

有機塩素系化合物などの化学物質に焦点を当てたこれまでの乳がん及び前立腺がんの疫学研究は、PCB類などの有機塩素系化合物についての欧米諸国の症例対照研究が大部分で、わが国からの報告はない。コホート内症例対照研究は追跡開始時点での曝露情報を正確に評価できる優れた研究デザインであり、日本人の乳がん・前立腺がんの発生と有機塩素系化合物などの化学物質曝露の関係を検証するうえで有益な情報をもたらすと考えられる。本コホート内症例対照研究の元となるコホート研究では、生活習慣や食習慣の詳細な情報、さらに植物エストロゲンの推定摂取量などの情報が把握されており、すでにデータベース化されている。一方、生体試料については、長期保存による影響の検討、また検体量に限りがあるため微量化学分析法の検討が求められ、分析に時間を要した。

乳がんのコホート内症例対照研究では、分析が終了した血漿中イソフラボンと乳がんの関連を検討した。これまでに大豆製品・イソフラボン摂取と乳がんの関連を検討した疫学研究では、負の関連が示唆されているが、動物研究では逆にリスク上昇を示唆する結果も報告されている。また生体指標を用いた疫学研究は欧米人を対象としたものしかなく、数も少ない上に結果も一致していない。そこで本研究は、大豆製品をよく食べる日本人を対象に、比較的高い濃度でのイソフラボンの乳がんリスクに対する影響を検討したところ、食事から摂取した範囲で到達しうる血中濃度においては、高い濃度でも乳がんリスクの上昇は見られず、むしろ血漿中ゲニステイ

ン濃度の高い女性では、乳がんリスクの低下が示唆された。

今回の検討では、ゲニステインとの間に負の関連が観察されたが、ダイゼインとの間には関連が見られなかった。その理由としては、ゲニステインはダイゼインよりもエストロゲン受容体への結合力が強く、血中濃度が高く、半減期が長いことため、効果がよりはっきり観察された可能性が考えられる。またダイゼインは腸内細菌によって作用のより強いイコールに代謝されるが、その代謝は人によって異なり、実際に代謝できる人は30から50%程度と言われている。したがってダイゼイン濃度との関連では、イコールの影響で関連が弱められた可能性が考えられる。しかし、今回はイコール濃度が分析できなかったため、その影響を考慮することができなかった。

子宮内膜症の症例対照研究では、これまでに、血清中ダイオキシン類22項目、血清中PCB類36項目、血清中有機塩素系農薬類13項目、尿中ビスフェノールAとの関連を検討し、これらの化学物質はいずれも子宮内膜症とは関連しておらず、子宮内膜症の発症にこれらの内分泌かく乱作用が懸念される化学物質が関与しているという証拠は得られなかったことを報告している。また、エストラジオール合成酵素遺伝子であるHSD17B1遺伝子多型、ダイオキシン類やPCB類の作用発現において重要な役割を果たしているAhRR遺伝子多型において子宮内膜症との関連を報告している。さらに環境要因と遺伝要因の交互作用に焦点を当てた解析を行い、ゲニステイン曝露とER β Rsa I 遺伝子多型、ダイオキシン類曝露とCYP1A1 Ile462Val遺伝子多型の間交互作用を示唆する結果が得られている。

カドミウムは実験研究によりエストロゲン様作用をもつことが示唆されているが、子宮内膜症との関連を検討した疫学研究は少なく、これまでのところ2件とも

関連なしという報告である。一方、乳がんリスクと関連ありという報告もあり、結果は一致していない。そこで本研究では、長期の曝露を反映する尿中カドミウム濃度を曝露指標とし子宮内膜症との関連を検討したが、先行研究と同様に有意なリスク上昇は観察されなかった(表8)。

その理由の1つには本研究が比較的低い曝露量の範囲の集団を観察していたために低用量域ではメタロチオネンによる解毒が飽和していなかった可能性がある。本研究では尿中カドミウム濃度とカドミウムの既知の曝露源である喫煙やコメ摂取頻度との間に関連が見られなかった。このように、今後の研究はカドミウム曝露量の範囲がより幅広い集団を対象とすることや、メタロチオネン未結合の遊離体濃度と子宮内膜症の関連を検討することが考えられる。

McElroy et al. (2006) は子宮内膜症同様にエストロゲン関連疾患である乳がんリスクとの間に有意な関連を見出した唯一の研究である(表8)。McElroy et al. (2006) の対象者は56歳(対照群中央値)であり本研究の対象者(同32歳)に比べてだいぶ高齢であるが、対照群の尿中カドミウム濃度中央値はMcElroy et al. (2006) では0.4 $\mu\text{g/g creatinine}$ と本研究(同 0.54 $\mu\text{g/g creatinine}$)と同じか低い水準であった。蓄積性物質であるカドミウムの尿中排泄量は高齢であるほど高いことから、McElroy et al. (2006) の対象集団のカドミウム生涯曝露量は本研究の対象集団のそれよりもずっと低いことが考えられ、また、子宮内膜症と乳がんは両者ともエストロゲン依存性であるが発生機序に対してカドミウムの作用が異なる可能性が示唆された。

近年、フタル酸エステル類のエストロゲン様作用が疑われており、エストロゲンに敏感な疾患である子宮内膜症との関

連が調べられてきた。インド人女性を対象とした症例対照研究では、子宮内膜症進行度が高いほど、ある種の血中フタル酸エステル類濃度が高いことを示した。しかし、血中ではフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの半減期は28~32分と報告されており、血中のジエステル体は曝露指標として適していないため、観察された関連には疑問がある。2000年以降、尿中の安定な代謝物（モノエステル体）が曝露指標として開発され、多くのフタル酸エステルの疫学研究が採用している。本研究では尿中の代謝物フタル酸モノエステル体を測定して、子宮内膜症とフタル酸エステル類曝露の関連を検討したところ、先行研究とは異なり、子宮内膜症との間に有意な関連は観察されなかった（表9）。

本研究はフタル酸エステル類曝露と子宮内膜症の関連を、より適切な曝露指標である尿中代謝物を指標として調べた初めての研究である。尿中フタル酸モノエステル濃度の曝露指標としての信頼性については、同一対象者から尿を複数の日に採取して個人内変動を検討した研究があり、級内相関係数0.53 (MBzP) ~ 0.80 (MEHP) との再現性を報告している(3)。それに加え、本研究の曝露指標測定における分析の精確さは先行研究以上であり（表10）、さらに信頼性の高い結果が得られていると推測される。一方、関連が検出されなかったのは小標本に起因する検出力不足のためかもしれない。本研究のサンプルサイズでは、曝露割合が今回と同様で $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ のとき、四分位の最低濃度群を参照カテゴリとした場合の最高濃度群の粗オッズ比OR = 2.09 を検出するのに必要な最小標本サイズは今回の本研究の3.4倍である。本研究で観察された子宮内膜症との関連は血中濃度を指標とした先行研究結果と一致しておらず（表9）、今後さらに検討が必要と思われる。

る。

E. 結論

有機塩素系化合物などの化学物質曝露と乳がん罹患の関連を検証するためのコホート内症例対照研究は、血漿中イソフラボンと乳がんリスクの関連を検討し、血漿中ゲニステイン濃度の高い女性において乳がんリスクの低下が示唆された。また前立腺がんのコホート内症例対照研究は、内因性ホルモンおよびイソフラボン類の分析を終え、有機塩素系農薬類とPCB類の分析を開始した。子宮内膜症の症例対照研究では、尿中カドミウムおよび尿中フタル酸モノエステル類との関連を検討したが、いずれも統計学的に有意なリスク上昇は観察されなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.* 2007;16:116-23.

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Soy Product and Isoflavone Consumption in Relation to Prostate Cancer in Japanese Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:538-45.

Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Nakao H, Katoh T, Ikenoue T, Kabuto M, Tsugane S. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology.* 2007;18:402-8.

Tsuchiya M, Tsukino H, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Katoh T, Patterson DG Jr, Turner W, Needham L, Tsugane S. Interaction between cytochrome P450 gene polymorphisms and serum organochlorine TEQ levels in the risk of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2007;13:399-404.

Tsuchiya M, Iwasaki M, Otani T, Nitadori J, Goto K, Nishiwaki Y, Uchitomi Y, Tsugane S. Breast cancer in first-degree relatives and risk of lung cancer: assessing the existence of gene-sex interaction. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:419-23.

Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: a cross-sectional study. *Environ. Health Prev. Med*. 2007;12:258-64.

Iwasaki M, Mameri CP, Hamada GS, Tsugane S. Secular Trends in Cancer Mortality among Japanese Immigrants in the State of São Paulo, Brazil, 1979-2001. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17:1-8

Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, Yamamoto S, Tsugane S. Plasma Isoflavone Level and Subsequent Risk of Breast Cancer Among Japanese Women: A Nested Case-Control Study From the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 3; [Epub ahead of print]

2. 学会発表

岩崎 基、山本精一郎、大谷哲也、井上真奈美、花岡知之、祖父江友孝、津金昌一郎. 特定の集団を対象とした疫学研究における

相対リスクの外的妥当性について. 第17回日本疫学会学術総会 広島市. 2007.1

岩崎 基、大谷哲也、井上真奈美、笹月 静、津金昌一郎. 生理・生殖要因、体格と乳がんの関連:厚生労働省研究班による多目的コホート研究より. がん予防大会 東京. 2007.7

倉橋典絵、岩崎 基、笹月 静、大谷哲也、井上真奈美、津金昌一郎. 大豆製品・イソフラボン摂取量と前立腺がんとの関連. がん予防大会 東京. 2007.7

岩崎 基、津金昌一郎. サンパウロ州在住日系人のがん死亡の経年変化. 第66回日本癌学会学術総会 横浜. 2007.10

Iwasaki M, Hamada G, Kasuga Y, Tsugane S. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. 2007 AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research. Philadelphia, PA. 2007.12

伊藤弘明、岩崎基、花岡知之、春日好雄、横山史朗、小沼博、西村秀紀、草間律、津金昌一郎. 血清中有機塩素系化合物濃度と乳がんリスクの関連:長野県における症例対照研究. 第18回日本疫学会学術総会 東京. 2008.1

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず

参考文献

1. Itoh H. Analysis of human exposure and health risks of phthalates based on measuring their metabolites in human urine (in

Japanese; Thesis). Yokohama National University, 2005.

2. Fujimaki K, Arakawa C, Yoshinaga J, et al. Estimation of intake level of bisphenol A in Japanese pregnant women based on measurement of urinary excretion level of the metabolite [in Japanese]. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 2004;59:403-408.

3. Hoppin JA, Brock JW, Davis BJ, et al. Reproducibility of urinary phthalate metabolites in first morning urine samples. *Environ Health Perspect* 2002;110:515-518.

表 1. 症例と対照群における血漿中イソフラボン濃度の比較

	Cases (n=144)		Controls (n=288)		p*
	Median	(interquartile range)	Median	(interquartile range)	
Genistein (ng/mL)	131.8	(67.9, 202.6)	144.5	(78.8, 255.6)	0.046
Daidzein (ng/mL)	16.7	(7.0, 34.0)	17.9	(5.5, 40.8)	0.45

*P for Mantel-Haenszel test with matched-set strata.

表 2. 血漿中イソフラボン濃度と乳がんリスクの関連

	Quartile category				P for trend
	1	2	3	4	
Genistein (ng/mL), median	31.9	108.1	190.8	353.9	
No. of cases/No. of controls	41/72	37/72	45/72	21/72	
OR	1.00	0.84	1.04	0.46	0.07
(95% CI)	(reference)	(0.47, 1.51)	(0.57, 1.91)	(0.23, 0.91)	
Adjusted OR*	1.00	0.69	0.87	0.34	0.02
(95% CI)	(reference)	(0.36, 1.32)	(0.45, 1.67)	(0.16, 0.74)	
Daidzein (ng/mL), median	0	12.0	27.0	53.7	
No. of cases/No. of controls	30/72	45/72	44/72	25/72	
OR	1.00	1.50	1.44	0.79	0.59
(95% CI)	(reference)	(0.85, 2.64)	(0.80, 2.61)	(0.41, 1.54)	
Adjusted OR*	1.00	1.30	1.51	0.71	0.54
(95% CI)	(reference)	(0.70, 2.42)	(0.80, 2.86)	(0.35, 1.44)	

*Adjusted for number of births (0, 1, 2, 3, 4, 5+) and age at first birth (<21, 22-25, 26-29, 30+, nulliparous). Adjusted ORs were calculated based on a total of 405 subjects with complete information of covariates.

表 3. 血漿中イソフラボン濃度と乳がんリスクの関連（閉経前後で層別）

	Quartile category				P for trend
	1	2	3	4	
Premenopausal women					
Plasma genistein (ng/mL)					
No. of cases/No. of controls	24/41	14/28	19/25	2/24	
Adjusted OR* (95% CI)	1.00 (reference)	0.76 (0.31, 1.86)	1.75 (0.68, 4.50)	0.14 (0.03, 0.69)	0.20
Plasma daidzein (ng/mL)					
No. of cases/No. of controls	17/27	21/45	15/23	6/23	
Adjusted OR* (95% CI)	1.00 (reference)	0.80 (0.34, 1.88)	1.27 (0.48, 3.38)	0.49 (0.15, 1.57)	0.48
Postmenopausal women					
Plasma genistein (ng/mL)					
No. of cases/No. of controls	17/28	23/41	25/46	15/45	
Adjusted OR* (95% CI)	1.00 (reference)	0.54 (0.18, 1.62)	0.57 (0.20, 1.65)	0.36 (0.12, 1.12)	0.10
Plasma daidzein (ng/mL)					
No. of cases/No. of controls	13/40	23/27	27/47	17/46	
Adjusted OR* (95% CI)	1.00 (reference)	2.86 (1.03, 7.98)	2.06 (0.82, 5.17)	1.16 (0.43, 3.15)	0.95

*Adjusted for number of births (0, 1, 2, 3, 4, 5+) and age at first birth (-21, 22-25, 26-29, 30+, nulliparous).

表 4. 尿中カドミウム濃度と子宮内膜症のオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI)

Urinary cadmium concentration	No. of cases	No. of controls	Crude OR		Adjusted OR*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Tertile cut-points (median)						
Unadjusted concentration [$\mu\text{g/L}$]						
0.11-0.632 (0.42)	14	24	1.00	(referent)	1.00	(referent)
0.642-1.30 (0.88)	20	25	1.37	0.57 to 3.32	1.14	0.40 to 3.19
1.32-13.80 (1.81)	20	25	1.37	0.57 to 3.32	1.61	0.59 to 4.36
P for trend				0.51		0.34
Creatinine-adjusted concentration [$\mu\text{g/g creatinine}$]						
0.184-0.389 (0.26)	13	24	1.00	(referent)	1.00	(referent)
0.393-0.699 (0.53)	27	25	1.99	0.84 to 4.74	1.69	0.64 to 4.44
0.707-7.92 (0.97)	14	25	1.03	0.40 to 2.65	0.86	0.30 to 2.49
P for trend				0.90		0.79

*For unadjusted cadmium concentration, odds ratios were adjusted for menstrual regularity (regular or irregular), body-mass index (continuous), age at menarche (continuous), alcohol consumption (≤ 3 times a month, 1-4 times a week, or ≥ 5 times a week), and smoking status (never, former, or current) (n=119). For creatinine-adjusted cadmium concentration, odds ratios were adjusted for average menstrual cycle length (continuous), body-mass index (continuous), and smoking status (never, former, or current) (n=115).

表 5. 評価対象物質（親化合物）と分析対象物質（尿中代謝物）の対応一覧

親化合物	尿中代謝物
フタル酸ジエチル (DEP)	フタル酸モノエチル (MEP)
フタル酸ジ- <i>n</i> -ブチル (DnBP)	フタル酸モノ- <i>n</i> -ブチル (MnBP)
フタル酸ブチルベンジル (BBzP)	フタル酸モノベンジル (MBzP), MnBP
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP)	フタル酸モノ-2-エチルヘキシル (MEHP), フタル酸モノ-2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル (MEHHP), フタル酸モノ-2-エチル-5-オキソヘキシル (MEOHP)

表 6. 尿中フタル酸エステル代謝物濃度と子宮内膜症.

Compound	Median (interquartile range)		<i>P</i> value*
	Cases (n = 57)	Controls (n = 80)	
MEP [$\mu\text{g/g creatinine}$]	18.9 (7.0, 37.7)	11.2 (7.6, 24.7)	0.35
MnBP [$\mu\text{g/g creatinine}$]	47.6 (35.0, 63.1)	43.3 (28.6, 67.1)	0.75
MBzP [$\mu\text{g/g creatinine}$]	2.1 (1.3, 3.2)	1.8 (1.0, 3.3)	0.43
MEHP [$\mu\text{g/g creatinine}$]	4.9 (3.1, 7.5)	4.2 (2.7, 6.1)	0.11
MEHHP [$\mu\text{g/g creatinine}$]	19.2 (12.5, 31.2)	17.3 (12.8, 26.6)	0.43
MEOHP [$\mu\text{g/g creatinine}$]	19.1 (12.9, 27.5)	16.3 (12.1, 26.6)	0.30
Σ MEHP [$\mu\text{mol/g creatinine}$]	0.15 (0.10, 0.23)	0.13 (0.09, 0.21)	0.32
%MEHP	0.12 (0.09, 0.15)	0.11 (0.08, 0.14)	0.40

*Wilcoxon rank sum test on the basis of normal approximation.

表 7. 尿中フタル酸モノエステル類濃度と子宮内膜症のオッズ比 (ORs) と 95% 信頼区間.

Compound	Quartile		No. of cases*	No. of controls*	Crude OR		Adjusted OR†	
	median				OR	95%CI	OR	95%CI
MEP [$\mu\text{g/g}$ creatinine]	4.9	16	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)	
	9.3	7	20	0.44	0.15 to 1.29	0.45	0.13 to 1.52	
	16	13	20	0.81	0.31 to 2.12	0.91	0.31 to 2.64	
	70	21	20	1.31	0.53 to 3.22	1.56	0.58 to 4.22	
	P for trend				0.15		0.09	
MnBP [$\mu\text{g/g}$ creatinine]	23	9	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)	
	37	18	20	2.00	0.73 to 5.50	1.87	0.64 to 5.49	
	54	17	20	1.89	0.68 to 5.23	1.80	0.61 to 5.30	
	90	13	20	1.44	0.50 to 4.14	1.43	0.46 to 4.40	
	P for trend				0.83		0.78	
MBzP [$\mu\text{g/g}$ creatinine]	0.7	10	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)	
	1.5	14	20	1.40	0.50 to 3.89	0.99	0.33 to 3.02	
	2.3	20	20	2.00	0.75 to 5.33	1.60	0.55 to 4.62	
	6.0	13	20	1.30	0.46 to 3.65	1.14	0.37 to 3.52	
	P for trend				0.89		0.86	
MEHP [$\mu\text{g/g}$ creatinine]	2.1	11	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)	
	3.3	12	20	1.09	0.39 to 3.05	0.87	0.28 to 2.69	
	5.1	11	20	1.00	0.35 to 2.83	1.06	0.34 to 3.30	
	8.4	23	20	2.09	0.81 to 5.40	1.84	0.65 to 5.20	
	P for trend				0.09		0.14	

MEHHP [$\mu\text{g/g}$ creatinine]	9	16	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	15	8	20	0.50	0.18 to 1.43	0.53	0.17 to 1.64
	21	16	20	1.00	0.40 to 2.53	0.77	0.28 to 2.11
	31	17	20	1.06	0.42 to 2.67	0.85	0.31 to 2.39
	P for trend				0.59		0.96
MEOHP [$\mu\text{g/g}$ creatinine]	10	12	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	15	10	20	0.83	0.29 to 2.37	0.78	0.25 to 2.37
	20	19	20	1.58	0.61 to 4.10	1.35	0.48 to 3.81
	32	16	20	1.33	0.51 to 3.52	1.10	0.37 to 3.27
	P for trend				0.42		0.68
Σ MEHP [$\mu\text{mol/g}$ creatinine]	0.08	12	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	0.11	11	20	0.92	0.33 to 2.56	0.89	0.29 to 2.67
	0.16	17	20	1.42	0.54 to 3.72	1.23	0.43 to 3.52
	0.25	17	20	1.42	0.54 to 3.72	1.08	0.37 to 3.16
	P for trend				0.37		0.78
%MEHP	0.07	8	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	0.10	18	20	2.25	0.80 to 6.35	2.72	0.89 to 8.27
	0.12	14	20	1.75	0.60 to 5.09	1.78	0.58 to 5.45
	0.17	17	20	2.12	0.75 to 6.04	2.24	0.75 to 6.70
	P for trend				0.29		0.30

*Control \equiv stage 0 or I; Case \equiv stage II-IV.

† Adjusted for menstrual regularity (regular or irregular) and average menstrual cycle length (continuous)

表 8. カドミウム曝露とエストロゲン関連疾患の疫学研究一覧

出典	Endpoint	試料	標本サイズ (症例/対照)	平均年齢*	濃度†	結果
本研究	子宮内膜症	尿	54/74	32	0.54	関連なし
Heilier et al. 2006	子宮内膜症	尿・全血	48/25	30.5	0.3	関連なし
Heilier et al. 2005	子宮内膜症	尿	25/21	31.4	0.1	関連なし
McElroy et al. 2006	乳がん	尿	246/254	56	0.4	リスク増
Antila et al. 1996	乳がん	乳房脂肪	43/32	53	—	関連なし
Nagata et al. 2005	血中 DHEAS・E3 ・テストステロン	尿	164 (断面)	59	2.4	テストステロン増

*対照群の中央値または算術平均値。

†対照群の尿中濃度 [$\mu\text{g/g creatinine}$] の中央値または幾何平均値。

DHEAS: デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体

E₃: エストロン

参考文献

- Antila E, Mussalo-Rauhamaa H, Kantola M, Atroshi F, Westermarck T. 1996. Association of cadmium with human breast cancer. *Sci Total Environ* 186(3):251-256.
- Heilier JF, Donnez J, Verougstraete V, Donnez O, Grandjean F, Haufroid V, et al. 2006. Cadmium, lead and endometriosis. *Int Arch Occup Environ Health* 80(2):149-153.
- Heilier JF, Verougstraete V, Nackers F, Tonglet R, Donnez J, Lison D. 2004. Assessment of cadmium impregnation in women suffering from endometriosis: a preliminary study. *Toxicol Lett* 154(1-2):89-93.
- McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. 2006. Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 98(12):869-873.
- Nagata C, Nagao Y, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. 2005. Urinary cadmium and serum levels of estrogens and androgens in postmenopausal Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(3):705-708.

表 9. フタル酸エステル類曝露と子宮内膜症の関連の疫学研究一覧

出典	Endpoint	曝露指標	標本サイズ (症例/対照)	結果
本研究	子宮内膜症	尿中 MEP, MnBP, MBzP, MEHP, MEOHP, MEHHP,	57/80	関連なし
Reddy et al. 2006b	子宮内膜症	血漿中 DnBP, BBzP, DEHP, DnOP	49/38, 21	対照群 < 症例群*
Reddy et al. 2006a	子宮内膜症	血漿中 DnBP, BBzP, DEHP, DnOP, DMP, DEP	85/135	対照群 < 症例群*
Cobellis et al. 2003	子宮内膜症	血漿中 DEHP, MEHP	35/24	対照群 < 症例群†

DnOP: フタル酸ジ-*n*-オクチル。DEHP の構造異性体。

*さらに、高 stage で高濃度となる関連が見られた (DMP, DEP を除く)。

†DEHP の場合。MEHP では差なし。

参考文献

- Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, et al. 2003. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 18(7):1512-1515.
- Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. 2006a. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG* 113(5):515-520.
- Reddy BS, Rozati R, Reddy S, Kodampur S, Reddy P, Reddy R. 2006b. High plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and phthalate esters in women with endometriosis: a prospective case control study. *Fertil Steril* 85(3):775-779.

表 10. 尿中フタル酸モノエステル類測定の日内再現性

		MEP	MnBP	MBzP	MEHP	MEHHP	MEOHP
本研究	mean [µg/L]	17.5	63.6	1.6	14.5	34.7	37
	CV† (n = 6)	7.8%	9.1%	25.1%	2.6%	2.7%	3.8%
U.S. CDC*	mean [µg/L]	88.4	32.8	28.4	12.3	85.3	45.5
	CV† (n = 60)	4.5%	9.2%	5.3%	6.9%	4.9%	6.9%

*全自動前処理-LC-MS/MS 安定同位体希釈法 (Kato et al., 2005)

†再現性は低濃度域では低くなる。高濃度域では安定。

参考文献

- Kato K, Silva MJ, Needham LL, Calafat AM. 2005. Determination of total phthalates in urine by isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 814(2):355-360.

前立腺がんの症例対照研究

分担研究者 加藤貴彦 熊本大学大学院医学薬学研究部 公衆衛生・医療科学 教授

研究要旨

内分泌かく乱物質（EDC）と前立腺がんとの関連を検討するために多施設症例対照研究の症例と対照の収集を行った。平成 20 年 2 月時点で、前立腺がん症例 341 例、対照 953 例を収集し、さらに継続中である。

サンプル収集後の解析対象候補遺伝子について検索し、資料としてまとめた。また、グルタチオン S-トランスフェラーゼ(Glutathione S-transferase, GST)と前立腺がんとの関連性についてレビューし、論文としてまとめ報告した。

研究協力者

大森久光 熊本大学大学院
公衆衛生・医療科学分野
准教授

辻 真弓 熊本大学大学院
公衆衛生・医療科学分野
助教

山野 優子 昭和大学医学部
衛生学講座 講師

鷹橋 浩幸 慈恵会医科大学
病理学講座 講師

なものだと考えられる。これまでに、前立腺がんの発生リスク要因として、動物性脂肪・赤身肉・乳製品の高摂取や野菜の低摂取などがあげられているが、未だ確定しているものはない。

近年、内因性エストロゲンレベルやアンドロゲンレベルとの関連性が報告されており、内分泌かく乱科学物質（EDC）との関連が危惧されている。本研究の目的は、多施設より収集した前立腺がん症例と対照例を用いて症例対照研究を行い、ホルモンなどの環境要因の代謝や遺伝子脆弱性に関する遺伝子多型を考慮し、食習慣や環境要因のリスク評価を行うことである。今年度の目標とする症例数は 350 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

A. 研究目的

我が国において、前立腺がんは男性悪性腫瘍死亡率の 4% を占め、死亡順位では現在 8 位である [1]。粗死亡率は人口 10 万にあたり 1950 年の 0.2 から 2000 年には 12.2 へと上昇し、粗罹患率も人口 10 万にあたり 1975 年に 4.0 であったものが 1998 年には 25.5 と著しく増加している。年齢調整死亡率、年齢調整罹患率の上昇は、粗死亡率、粗罹患率の上昇ほどではないが、1950 年以降 2000 年まで直線的に増加している [2]。これらのデータから、前立腺がん死亡率、罹患率の上昇は人口の高齢化だけでは説明がつかない本質的

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に近い1名を選び対照とした。それぞれの最終的な目標症例数は500例である。

目標症例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、ホルモンレセプター、遺伝子脆弱性に関与する遺伝子の多型を分析し、前立腺がん罹患と EDC との関連性について検討する。

またサンプル収集後に解析対象とする候補遺伝子について検索し整理することと、検索された候補遺伝子と前立腺がんとの関連性についての既存データの確認を目的とし、論文レビューを行った。

(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20年2月時点で、前立腺がん症例341例、対照953例を収集し、さらに継続中である。

2. 分析対象候補遺伝子の検索

PubMed を活用し、これまでに前立腺がんを含めた様々ながんとの関連性が報告されている遺伝子、遺伝子多型を検索し、表としてまとめた。その分類は、1) 薬物代謝酵素 26 種類 2) ホルモン代謝酵素 2 種類 3) 核酸代謝 1 種類 4) 栄

養・嗜好品代謝 8 種類 5) レセプター遺伝子 7 種類 6) 炎症・免疫反応関連 8 種類 7) DNA 修復 9 種類 8) 細胞周期調節 2 種類 9) 酸化ストレス関連 6 種類 10) がん・がん抑制遺伝子 3 種類 11) 細胞成長・増殖 3 種類の合計 75 種類である。

3. 前立腺がんとグルタチオン S-トランスフェラーゼ (Glutathione S-transferase, GST) との関連性に関するレビュー

GST は代表的な第2相薬物代謝酵素であり、前立腺がんに関連する食事等に含まれる化学物質の解毒代謝と同時にステロイドホルモンの代謝にも関連している [3]。GST には8種類の分子種があることが知られ、現在までに多数の遺伝子多型の存在が明らかになっている [4]。GST の分子種のなかで GSTM1*0 (null)、GSTT1*0 (null)、GSTP1*A313G との前立腺がんリスクとの関連性については多数の報告があり、メタアナリシスの報告もあるが、現時点での結論としてはネガティブである。

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おり、臨床現場の理解が得られるとともに軌道のって収集ができるようになった。今後は順調に登録がすすむことが期待される。

症例収集終了後の分析対象とする候補遺伝子に関する情報を収集し、表としてまとめた(表参照)。また、2007年8月までの論文を調査し、前立腺がん GST 遺伝子多型との関連性についてレビューを実施した。前立腺がんとの関連において、最も蓄積のある GST 遺伝子多型であるが、研究のすべてが症例対照研究であり、最大の症例数は590例であった [5]。