

7-6	XRCC3 (X-ray repair cross-complementing group 3)	XRCC2 and XRCC3 are key components of the homologous recombination (HR) machinery that repairs DNA double-strand breaks.	XRCC3 17893 A>G and 18067 C>T (Thr(241)Met)	Carcinogenesis, 25:729-734, 2004 (BC)
7-7	NBS1(Nijmegen breakage syndrome 1)	The NBS1 gene belongs to a group of double-strand break repair genes and is located on chromosome band 8q21.3. Biallelic mutations in the NBS1 gene are responsible for Nijmegen breakage syndrome (NBS, OMIM 251260), classified to a group of chromosomal instability syndromes. NBS is a rare autosomal recessive disorder, occurring mainly in central and eastern Europe.	The substitution A > G at 511 (I171V)	Carcinogenesis, 25:729-734, 2004 (BC)
7-8	APE1(Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1)	A number of DNA repair enzymes are involved in the BER process, of which apurinic/apyrimidinic endonuclease (APE), adenosine diphosphate ribosyl transferase (ADPRT), and x-ray repair cross-complementing 1 (XRCC1) play key roles. APE1 (also called APEX1) processes the abasic sites left from the incision of the damaged base by cleaving the DNA backbone at the 5' side to the abasic site, leaving a 3'-hydroxyl group and a	Aspartic acid 148 glutamic acid (Asp148Glu)	

7-9	<p>MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase)</p>	<p>06位のグアニンに結合したアルキル基 (N-nitroso compound) を除去する。The DNA repair protein O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase (MGMT) is able to repair O6-alkylguanine adducts and thereby offers protection against the toxic, mutagenic and carcinogenic effects of such alkylating agents</p>	<p>5-deoxyribose phosphate group flanking the nucleotide gap, and initiates the BER process.</p>	<p>rs12268840 (first intron) and rs2308327 (codon K178R). The SNP at codon 143 leads to the substitution of isoleucine (ATC) by valine (GTC) and is matched by the substitution of lysine (AAG) to arginine (AGG) at codon 178.</p>	<p>Cancer Epi. Bio. Prev, 13:967-975, 2004 (Neck C)</p>
細胞周期調節					

8-1	Cyclin D1 (CCND1).	Cyclin D1 is one of the key proteins involved in cell cycle control, and it is believed that its overexpression may be connected with tumorigenesis. cdk(サイクリン 依存性 (プロテイン) キナーゼ)4や6を活性化し、G ₁ 期からS期への移行をコントロールしている。		G870A polymorphism at codon 242 in exon 4.	Carcinogenesis, 25:729-734, 2004 (BC)
8-2	Cdk4 (Cyclin dependent kinase 4)	cyclin Dと結合してG ₁ 機で活性化する34kDaの細胞周期調節たんぱく質である。Cdk4はG ₁ 期を抑制しているがん抑制遺伝子110kDaのRBタンパク質をリン酸化して不活性化する。そのことが細胞周期のG ₁ からS期への進行に重要であると考えられている。一方で、数種のがんでcdk4の阻害タンパク質を <i>p16/MTSI</i> 遺伝子の欠失、突然変異が発見されており、がんとの関連が強く示唆されている。		Arg24His in exon 2.	
酸化ストレス関連					
9-1	hOGG1	DNA酸化損傷修復酵素。酸化ストレスの影響の修飾。	活性酸素への曝露による変異原性副産物、8-オキシグアニンをコード。リアーゼ活性を有する。この遺伝子のN端はミトコンドリア標的シグナルを有する。	1) G445A Arg46Gln	Cancer Epi. Bio. Prev, 13:1081-1083, 2004 (NC)

9-2	hMTH	DNA 酸化損傷修復に関する酵素 (ヌクレオチドプールの浄化)。酸化ストレスの影響の修飾。		?	
9-3	MYH (MUTYH)	The human MYH gene (MutY homolog, hMYH) (GenBank accession number NM_012222) consists of 16 exons and spans about 12.5 kb on chromosome 1p34.3-1p32.1. It encodes a 546 amino acid protein. The base excision repair gene MYH protects against ROS-mediated damage to DNA. アデニン DNA グリコシラーゼ活有し、DNA 中の 8-オキシングアニンに誤対合したアデニンを切り出し修復。		1) Y165C (exon 7), 2)G382D (exon 13)	
9-4	MnSOD (Manganese superoxide dismutase)	酸化ストレスの scavenge, 好中球、単球に存在する lysosomal enzyme	Super oxide anion を hydrogen peroxide, oxygen に変換	The valine variant of the Valine-9Alanine polymorphism is the result of a T → C substitution at position - 9 of the mitochondrial targeting sequence (MTS), the signal peptide necessary for transport of MnSOD from the cytosol into the mitochondrion.	Cancer Epi. Bio. Prev. 13:989-996, 2004 (BC), Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Aug:16(8):1581-6. Epub 2007 (PC).

9-5	MPO (Myeloperoxidase)	酸化ストレスの scavenge, ミトコンドリアの superoxide radical を不均化(dismutation)する。	喫煙中に含まれるB[a]Pのような芳香族炭化水素(PAHs)の代謝活性化	Position -463 of the MPO promoter region and is associated with altered MPO expression.	Carcinogenesis, 25:973-978, 2004 (BC)
9-6	NQO1(NAD(P)H dehydrogenase quinone 1)	NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) is an enzyme that protects cells against mutagenicity from free radicals and toxic oxygen metabolites.	酸化ストレス防御: carcinogenic quinoid を 2 電子還元することによる。	Nucleotide position 609 (C-->T)	Carcinogenesis, 25:973-978, 2004 (BC)
がん・がん抑制遺伝子					
10-1	H-ras	ras ファミリー-(K-, H-, N-ras). Ras is an important player in cellular proliferation, cell development and cellular differentiation. The growing evidence links Ras activity to cell cycle machinery.		Position 81(C81T), which appeared to be a risk factor for bladder cancer	
10-2	p53	Chromosome 17p13. One of the most commonly mutated genes in all types of human cancers.		Codon 72 Arg/Arg genotype	Cancer Sci. 95, 7-11, 2004. Clin Cancer Res. 2007, 13: 6632-8 (ProC).
10-3	P2X7 receptor (Plasma membrane ATP-gated ion channel)	リンパ球のアポトーシスに重要な役割. P2X(7) receptor was found to be a key player in caspase-1-mediated processing of the proinflammatory cytokines, interleukin-1beta		The gain-of-function single nucleotide polymorphism (SNP) His155Tyr and the loss-of-function SNP	Cancer Epi. Bio. Prev, 13:1065-1067, 2004 (B-CLL)

		and interleukin-18.	Arg307Gln and Glu496Ala	
細胞成長・増殖				
11-1	IGF (Insulin-like growth factor)	IGF-1、IGF-IIの2種類が存在。IGF-IIの生理学的意義は不明。IGFは主として細胞周期上のG1期の進行を促進させ、progression因子として分類される。	IGF-IR 3174 G→A	Cancer Epi. Bio. Prev, 13:1206-1214, 2004 (ClolonC)
11-2	IGFBP3 (IGF binding protein 3)	The bioavailability of IGF1 is regulated by the binding protein IGFBP3.	Three SNPs (IGFBP3-01, IGFBP3-02 and IGFBP3-03) are associated with circulating levels of IGFBP3.	Cancer Epi. Bio. Prev, 13:1206-1214, 2004 (ClolonC), Cancer Detect Prev. 2007;31(5):408-16. Epub 2007.
11-3	IRS-1 (Insulin receptor substrate 1)	Obesity and type 2 diabetes has been associated with increased risk of colorectal cancer (CRC). Diet and related factors may affect the risk by modifying plasma insulin levels. Thus, the inter-individual variation in insulin signaling may play a plausible role in the development of CRC	The glycine-to-arginine substitution at codon 972 (G972R).	Cancer Epi. Bio. Prev, 13:1206-1214, 2004 (ClolonC)

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 室長

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18年度までに分析が終了した有機塩素系農薬類とPCB類について乳がんリスクとの関連を検討したところ、いずれも血清中濃度の高い群における乳がんリスクの上昇は観察されなかった。また質問票から算出したイソフラボン摂取量とエストロゲン受容体遺伝子及びエストロゲン合成に関与する遺伝子の多型データを用いて乳がんリスクとの関連および交互作用を検討したところ、イソフラボン摂取と乳がんリスクの間には有意な負の関連が見られ、さらにエストロゲン受容体 β 遺伝子多型、 17β -HSD1遺伝子多型およびSHBG遺伝子多型との間に交互作用を示唆する結果が得られた。

研究協力者
春日好雄 厚生連長野松代総合病院・外科部長
横山史朗 長野赤十字病院・乳腺・甲状腺外科部長
小沼 博 長野赤十字病院・乳腺・甲状腺外科副部長
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
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

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。

今年度は、平成18年度までに分析が終了した血清中有機塩素系化合物のデータを用いて、乳がんリスクとの関連を検討する。また質問票から算出したイソフラボン摂取量とエストロゲン受容体遺伝子及びエストロゲン合成に関与する遺伝子の多型データを用いて乳がんリスクとの関連及び交互作用を検討する。

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。

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

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に近い1名とした。最終的に症例405例と同数の対照を収集した。

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

血清中有機塩素系農薬類とポリ塩化ビフェニル(PCB)類の分析項目を決めるために、解析除外検体を用いた予備分析を行った。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、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*trans*-Nonachlor、*cis*-Nonachlor、Oxychlorane、Hexachlorobenzene (HCB)、Mirex、 β -Hexachlorocyclohexane (β -HCH) の9種類であった。またPCB類は3~10塩素化物のうち41 peaks: #17、#28、#51、#52/#69、#43/#49、#48/#47、#44、#74、#66、#77、#90/#101、#99、#123、#118、#114、#105、#126、#146、#153、#164/#163、#138、#128/#162、#167、#156、#169、#182/#187、#183、#174、#177、#180、#170、#189、#202、#201、#198/#199、#196、#203、#194、#208、#206、#209を測定対象物質とした。

分析は島津テクニサーチに委託し、以下の方法で分析され、濃度測定結果を受け取った。血清 約1.5 gに¹³C 標識体をクリーンアップスパイクとして添加し、分画・精製操作(液液抽出・フロリジルカラムクリーンアップ)を行い、濃縮後、PCBsについては¹³C 標識体のシリンジスパイクを添加した。ガスクロマ

トグラフ・高分解能質量分析計を用いて、分解能10,000以上で測定、天然同位体存在比の理論値に照らして目的物質を確実に同定している。キャピラリーカラムを用いてガスクロマトグラフィー上で分離し、¹³C 標識体とのピーク面積比で定量した。分析者は症例・対照の検体のペアを症例・対照交互に分析し、どちらが症例(対照)であるかは知らされない。分析値の変動は20%程度という。濃度によると思われる。S/N=3となる濃度を検出下限値とした。DDT等農薬類では 1.0 pg/g wet、PCB 各コンジェナーでは 0.6 pg/g wetであった。

次に、血清中総脂質濃度をPhilips et al. (1)の血清中総脂質濃度予測式(総脂質濃度 (mg/dL) = 2.27 × 総コレステロール + 中性脂肪 + 62.3)を用いて計算した。血清中総コレステロール濃度(mg/dL)と中性脂肪濃度(mg/dL)は京都の臨床検査機関が行った。この血清中総脂質濃度予測値を比重(g/mL; 個別に実測)で除して個別の血清中総脂質濃度(%; w/w)を推定し、血清中有機塩素系化合物濃度の粗測定値 [pg/g wet]を除して、脂質1 g当たりの量 (ng/g lipid)に補正した。

遺伝子多型のタイピングに用いたgenomic DNAは、末梢白血球からQIAGEN FlexiGene® DNA Kitsを使って抽出した。全部で40遺伝子60種類の遺伝子多型についてGenetic Lab.社に委託してタイピングを行った。60種類の遺伝子多型中58種類の多型についてはTaqMan® SNP Genotyping Assaysによりタイピングを行った。タイピングに用いた各プライマー及びプローブはApplied Biosystems社に設計を依頼し、合成されたものを使用した。残り2種類(GSTM1及びGSTT1)の欠損型の検出はMultiplex PCR法により行った。

5. 解析方法

5-1. 有機塩素系化合物と乳がんの関連

対照群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で多変数調整済みオッズ比を計算した。また、乳がんはホルモンレセプター陽性・陰性でリスク因子が異なることが考えられるため、一般化ロジットモデルを用いて多項ロジスティック回帰分析を行い、ホルモンレセプター別の乳がんについてオッズ比を計算すると同時に効果の差を検定した。共変量として乳がん検診受診歴・初経年齢・初産年齢・産児数・授乳経験・閉経状態と閉経年齢・喫煙状況・乳がん家族歴・魚介類の粗一日摂取量・野菜の粗一日摂取量・血清中総脂質濃度・Body mass indexを調整した。

5-2. イソフラボン摂取と乳がんの関連

食物摂取頻度調査票の回答をもとにゲニステインとダイゼニン摂取量を算出した。厚生労働省研究班による多目的コホート研究における食物摂取頻度調査票の妥当性研究では、食事記録と食物摂取頻度調査票から算出したエネルギー調整の摂取量のスピアマンの相関係数が、ゲニステインでは0.59、ダイゼニンでは0.60であった。今回の検討では、ゲニステインとダイゼニンの摂取量の和をイソフラボン摂取量として解析に用いた。

今回の検討に用いた遺伝子多型データは、エストロゲン受容体 α 遺伝子多型として、rs9340799、rs1913474、rs2234693、エストロゲン受容体 β 遺伝子多型として、rs4986938とrs1256049である。またエストロゲン合成に関与する遺伝子多型として、cytochrome P450c17 α (CYP17)遺伝子のrs743572、アロマターゼ(CYP19)遺伝子のrs10046、17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I (17 β -HSD1)遺伝子のrs605059、sex hormone-binding globulin (SHBG)遺伝子のrs6259を用いた。いずれもハーディー・ワインバーグ平衡の条件を満たしていた。

統計解析は、エネルギー摂取量が極端な者(500kcal未満または4000kcal以上)を

除外した390ペア、あるいは血液検体のない者をさらに除外した388ペアを対象とした。残差法によるエネルギー調整摂取量を用いて、対照群の分布に基づき3群に分け、最小摂取群に対するオッズ比を条件付ロジスティック回帰分析により算出した。また受容体別の乳がんをエンドポイントとした解析は、多項ロジスティック回帰分析を用いた。交互作用の検討は、交互作用を含むモデルと含まないモデルの間のモデルカイ2乗値の差を用いてp値を算出した。調整変数として、マッチング要因である年齢、地域に加え、閉経状態、閉経年齢、出産数、乳がん家族歴、喫煙を用いた。

(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. 有機塩素系化合物と乳がんの関連

血清中濃度の中央値は総PCBsで170(症例群)、180(対照群) ng/g 脂肪、*p,p'*-DDEで360(症例群)、370(対照群) ng/g 脂肪であった。今回測定した物質では症例群の方が濃度が高い物質はなく、血清中濃度が高いほど乳がんリスクが増加しているという関連も見られなかった(表1)。むしろ、総PCBsや*cis*-ノナクロール、マイレックスの濃度との間に単調な負の関連が見られた。たとえば、PCBs総濃度のオッズ比は最低濃度群を参照カテゴリとして0.79、0.57および0.33(95%信頼区間0.14-0.78)であった(P for trend

= 0.008)。

今回新たに行ったサブタイプ別や閉経前後の解析結果においても、ER+PR+乳がんを含め乳がんリスク上昇に関連している物質は見られなかった(表2、表3)。総PCBsやマイレックスの血清中濃度はER+PR-乳がんとの間で、*trans*-ノナクロールや*cis*-ノナクロールはER-PR-乳がんとの間で有意に負に関連しており、それぞれ別のサブタイプの乳がんとは効果に差が見られた(表2)。閉経前後で層別した場合、関連の傾向が異なっていた(表3)。年齢で層別した場合も同様であった。

2. イソフラボン摂取と乳がんの関連

イソフラボン摂取量(mg/day)の平均値は、症例群が43.5、対照群が46.1であった。イソフラボン摂取量の最小群を基準とした乳がん罹患に対する調整オッズ比(95%信頼区間)は、中間群が0.82(0.56-1.21)、最高群が0.85(0.56-1.29)であった(表4)。閉経前後で層別すると、閉経前では負の関連が見られなかったが、閉経後では最小群に対する最大群の調整オッズ比が0.59(0.37-0.96)、傾向性の検定は $p=0.04$ で有意なリスク低下が観察された(表4)。さらに乳がんをエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体の組み合わせによって分類し、イソフラボン摂取との関連を検討したが、有意な違いは見られなかった(表5)。

次にエストロゲン受容体遺伝子及びエストロゲン合成に関与する遺伝子の多型と乳がんリスクの関連を検討したところ、エストロゲン受容体 α 遺伝子多型のうち、rs9340799のGアレルを持つ群とrs2234693のCアレルをもつ群で有意な乳がんリスクの低下が観察された(表6)。この関連は特に閉経後で顕著であった。その他の遺伝子多型については乳がんリスクとの間に関連は観察されなかった。

さらにイソフラボン摂取と乳がんリスクとの

関連を表6で検討した遺伝子多型により層別解析を行った(表7)。エストロゲン受容体 β 遺伝子のrs4986938で層別したところ、GGアレルを持つ群に限って負の関連が観察された(p for interaction = 0.12)。特に閉経後において有意な負の関連が見られたが(p for trend = 0.01)、交互作用の p 値は0.13であった。同様に17 β -HSD1遺伝子のrs605059で層別したところ、GA+AAの群に限って負の関連が観察された(p for interaction = 0.06)。特に閉経後において有意な負の関連が見られたが(p for trend = 0.02)、交互作用の p 値は0.35であった。またSHBG遺伝子多型のrs6259で層別したところ、閉経後に限ってGGアレルを持つ群で有意な負の関連が観察され(p for trend < 0.01)、交互作用の p 値も0.04と有意であった。その他の遺伝子多型については、多型間による違いは観察されなかった。

D. 考察

血清中有機塩素系化合物と乳がんの関連の検討では、血清中濃度が高くても乳がんリスクが高くなるような関連は見られなかった。反対にPCBや*cis*-ノナクロール、マイレックスは乳がんリスクと負に関連していた。本研究では我が国で血清中有機塩素系化合物濃度が乳がんリスクの上昇と関連している結果は観察されなかったが、これは乳がん罹患率が高い欧米諸国と同様の結果であった。本研究のDDEやPCBの結果は米国におけるアジア人を対象としたコホート内症例対照研究(2)の結果と一致している。

本研究が観察した血清中 p,p' -DDEと乳がんリスクが関連していない結果は先のメタアナリシスの結果と一致している(3)。反対に o,p' -DDTとER+PR+乳がんリスクの減少との間には弱い関連が見られた。この o,p' -DDTと p,p' -DDEの間の結果の不一致は次のように部分的に説明されるかもしれない。まず、 p,p' -DDEはアンドロゲン様または

弱エストロゲン様あるいはエストロゲン様作用なしであるが、*o,p'*-DDTはDDT関連化合物の中で最もエストロゲン様作用が強い(4)。次に、*p,p'*-DDTと*o,p'*-DDTは農薬として混合物であり物性も環境挙動も似通っていると考えられるため、血清中の*p,p'*-DDE濃度は*p,p'*-DDTのみならず*o,p'*-DDTの摂取量を反映しているとも考えられてきたが、実際にはヒト体内でのDDTからDDEへの代謝は非常に遅く、血中*p,p'*-DDE濃度は*p,p'*-DDEそのものの曝露量を反映しているのかもしれない、血中*p,p'*-DDE濃度が*o,p'*-DDT曝露量の代理指標となっていないことが考えられる。ただ、両者の血清中濃度は互いに高く相関しているため(Spearman順位相関係数0.57 ~ 0.86)、観察された関連も似ていた。本研究では先行研究よりも検出下限値がずっと低かったため*o,p'*-DDTをはじめとする有機塩素系農薬関連物質を100%検出し評価することができた。

本研究では血清中総PCB濃度と乳がんリスクの間に有意な負の関連が観察されたが、これは先行研究の大勢と一致していない(5)。この違いは本研究の対象集団の血中PCB濃度が先行研究に比べて低かったことも一因として考えられる(表8)。

本研究では血清中有機塩素系化合物濃度はエストロゲン関連要因に最も敏感と思われるER+PR+乳がんリスクの上昇と関連していなかった。また、必ずしも先行研究の結果とは一致しないが、ある種の有機塩素系化合物はER+PR- またはER-PR-乳がんのリスク減少と関連していた。

閉経状態による層別解析では、血清中有機塩素系化合物濃度と乳がんリスクの関連が閉経前後で傾向が異なって観察された。さらに年齢の中央値で層別した場合も同様に似た結果が観察された。この原因としては内因性エストロゲンレベルの閉経状態による違いのほか、年齢や時代背景の違いが考えられる。蓄積性有機塩素系化合物の体内

負荷量は年齢と正に関連しているが米国やノルウェー同様日本でも経年的に減少してきている。年齢で層別した解析は蓄積性物質の健康影響を評価する際に重要である可能性が示唆された。

先行研究ではDDEや総PCB以外の物質の検出が困難で乳がんとの関連も評価されていないことが多かったが、本研究では低い検出限界で低濃度の*o,p'*-DDTやマイレックスを100%検出したことで乳がんリスクとの関連を十分評価することができた(表9)。

大豆製品は、アジアでは非常に多く食べられているが欧米ではほとんど食べられていないことから、アジアで低く、欧米で高い乳がんに関係しているのではないかと、という仮説がある。また大豆製品に多く含まれるイソフラボンは、エストロゲンに似た構造を持ち、エストロゲン受容体に結合することから、内因性エストロゲンに拮抗的に働くと考えられている。ヒトを対象とした疫学研究のメタアナリシスでも、この仮説を支持する結果が報告されているが、リスク低下は約15%と大きくない。その理由として、摂取量の少ない地域のデータが多いこと、ホルモン受容体の状態など乳がんの性質によって効果が異なる可能性、また遺伝子多型などの違いにより効果が異なる集団が存在する可能性、などが考えられる。

今回の検討では、閉経後女性においてイソフラボン摂取と乳がんリスクの間に有意な負の関連が観察された。これは概ね先行研究と一致する結果である。しかし閉経状況別にリスクが異なるかどうかという点については、閉経前でより関連が強いという報告、閉経状況別に見てもリスクは同じという報告もあり、結果は一致していない。

イソフラボンが乳がんに対して予防的に作用するメカニズムとしては、エストロゲンに関与するものと関与しないものが想定されている。エストロゲンに関与するメカニズムとして

は、エストロゲン受容体(特に β)を介して抗エストロゲン作用を示す可能性、 17β -HSD1、アロマターゼなどのエストロゲン合成に関与する酵素活性を抑制する可能性、SHBGの産生を刺激する可能性などが指摘されている。一方、エストロゲンには関与しないメカニズムとしては、アポトーシス誘導作用、チロシンキナーゼ活性抑制作用、トポイソメラーゼ活性抑制作用、血管新生抑制作用、抗酸化作用などが指摘されている。

エストロゲンはエストロゲン受容体を介して乳腺細胞に作用することから、イソフラボンと乳がんの関連はホルモン受容体の発現の有無によって異なる可能性が考えられる。そこで乳がんをエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体の組み合わせによって分類し、イソフラボン摂取との関連を検討したが、有意な違いは見られなかった。この結果はイソフラボンの作用が、エストロゲン受容体を介したものだけでなく、上記のようなエストロゲン合成に関与する酵素活性抑制やSHBGの産生刺激、そのほかエストロゲンには関与しないメカニズムも関与している可能性を示唆するものと考えられる。またイソフラボンとホルモン受容体別乳がんの関連を検討した先行研究は少なく、結果も一致しておらず、今後の検討課題の一つである。

イソフラボンと乳がんの関連において、遺伝環境交互作用に関する報告はほとんどなく、CYP17遺伝子のrs743572を用いた研究が1件あるのみである。これは閉経前女性を対象としたドイツの研究で、A2A2の群に比べて血漿中ゲニステイン濃度と乳がんリスクの間に負の関連を報告している。しかし摂取量との関連においてはA1A2の群で有意な負の関連が見られ、一致した結果は得られていない。今回は上記の先行研究と同じ遺伝子多型について検討したが、多型の間で関連が異なるという結果は得られなかった。

乳がん以外では、前立腺がんにおいて植物エストロゲン摂取(リグナン、イソフラボン)

とエストロゲン受容体 β 遺伝子多型(rs2987983)の間に交互作用があるという報告、子宮体がんにおいてイソフラボン摂取と 17β -HSD1遺伝子多型(rs605059)の間に交互作用があるという報告がある。乳がんを含め、イソフラボン摂取と遺伝子多型の交互作用については、今後更なる検討が必要である。

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かにするための症例対照研究を行ったところ、血清中有機塩素系農薬類とPCB類濃度の高い群における乳がんリスクの上昇は観察されなかった。またイソフラボン摂取と乳がんリスクの間には有意な負の関連が見られた。さらにエストロゲン受容体 β 遺伝子多型、 17β -HSD1遺伝子多型およびSHBG遺伝子多型との間に交互作用を示唆する結果が得られた。

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. Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, et al. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol* 1989;18:495-500.
2. Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, Orentreich N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:589-599.
3. Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, Tobias A, Lopez-Carrillo L. Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*. 2004;112:207-14.
4. Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Serrano FO. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 7):113-122.
5. Negri E, Bosetti C, Fattore E, La Vecchia C. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and breast cancer: a systematic review of the epidemiological evidence. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:509-516.

表 1. 血清中有機塩素系化合物濃度に対する乳がん罹患オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI)。

Compound	Quartile				Simple OR ^a		Adjusted OR ^{a,b}	
	Median [ng/g lipid]	No. of cases	No. of controls	(403 matched pairs)		(349 matched pairs)		
				OR	95%CI	OR	95% CI	
<i>o,p'</i> DDT	0.90	103	81	1.00	(referent)	1.00	(referent)	
	1.3	100	104	0.72	0.47 to 1.10	0.57	0.25 to 1.29	
	2.0	122	109	0.81	0.54 to 1.22	1.13	0.53 to 2.38	
	4.1	78	109	0.51	0.33 to 0.81	0.67	0.30 to 1.52	
	P for trend				0.007		0.48	
<i>p,p'</i> DDT	5.6	136	100	1.00	(referent)	1.00	(referent)	
	8.5	79	101	0.53	0.35 to 0.80	0.58	0.27 to 1.25	
	12.0	97	95	0.68	0.45 to 1.03	0.99	0.47 to 2.07	
	23.0	91	107	0.55	0.35 to 0.84	0.58	0.27 to 1.25	
	P for trend				0.06		0.33	
<i>p,p'</i> DDE	160	116	97	1.00	(referent)	1.00	(referent)	
	300	89	99	0.75	0.51 to 1.11	0.47	0.24 to 0.92	
	490	107	103	0.84	0.57 to 1.26	0.99	0.48 to 2.02	
	1100	91	104	0.68	0.44 to 1.06	1.02	0.46 to 2.26	
	P for trend				0.17		0.46	
<i>trans</i> -Nonachlor	13	126	89	1.00	(referent)	1.00	(referent)	
	20	89	103	0.52	0.34 to 0.81	0.69	0.33 to 1.46	
	27	96	104	0.54	0.34 to 0.84	0.72	0.33 to 1.57	
	41	92	107	0.50	0.32 to 0.79	0.49	0.22 to 1.06	

<i>cis</i> -Nonachlor	P for trend	2.0	132	94	1.00	1.00	1.00	0.08
		3.3	98	107	0.58	0.38 to 0.87	0.51	0.25 to 1.06
		4.7	90	96	0.56	0.36 to 0.86	0.69	0.33 to 1.47
		7.0	83	106	0.45	0.28 to 0.71	0.41	0.19 to 0.91
	P for trend				0.002		0.07	
Oxychlorthane		5.4	128	100	1.00	(referent)	1.00	(referent)
		7.8	92	95	0.66	0.43 to 1.02	0.73	0.35 to 1.51
		9.7	77	93	0.57	0.37 to 0.89	0.60	0.28 to 1.31
		15	106	115	0.63	0.41 to 0.97	0.65	0.31 to 1.38
	P for trend				0.09		0.33	
HCB		20	107	95	1.00	(referent)	1.00	(referent)
		25	92	86	0.90	0.59 to 1.38	0.67	0.32 to 1.37
		30	110	120	0.77	0.50 to 1.17	0.91	0.43 to 1.92
		38	94	102	0.75	0.47 to 1.20	0.95	0.43 to 2.11
	P for trend				0.18		0.90	
Mirex		1.4	130	87	1.00	(referent)	1.00	(referent)
		1.9	109	98	0.73	0.50 to 1.08	0.56	0.28 to 1.13
		2.4	86	112	0.50	0.34 to 0.75	0.60	0.30 to 1.19
		3.5	78	106	0.48	0.32 to 0.73	0.40	0.19 to 0.84
	P for trend				0.0003		0.02	
β-HCH		26	96	98	1.00	(referent)	1.00	(referent)
		52	100	102	1.01	0.66 to 1.53	0.81	0.39 to 1.72

82	99	91	1.12	0.71 to 1.78	0.72	0.31 to 1.69	
160	108	112	1.00	0.61 to 1.62	1.04	0.43 to 2.52	
P for trend				0.91		0.63	
Total PCBs	110	126	99	1.00 (referent)	1.00	(referent)	
	160	96	85	0.82	0.53 to 1.26	0.79	0.36 to 1.72
	200	102	116	0.61	0.40 to 0.92	0.57	0.28 to 1.15
	290	79	103	0.48	0.30 to 0.77	0.33	0.14 to 0.78
P for trend					0.002		0.008

^aCases and controls were matched for age and area. ^bAdjusted for total lipid concentration in serum (<0.5409%, 0.5409–0.6144%, 0.6145–0.701%, or ≥0.702%); body-mass index (<20.93, 20.93–22.59, 22.6–24.88, or >24.88 kg/m²); menopausal status and age at menopause (premenopause, <48, 48–50, 51–52, or ≥53 years); smoking status (never, former, or current); fish consumption (<54.9, 54.9–82.2, 82.4–115.4, or ≥115.9 g/day); vegetable consumption (<177.27, 177.27–260.2, 261.2–378.3, or ≥379.1 g/day); family history of breast cancer in a first-degree relative (yes or no); age at first childbirth (nulliparous, <25, 25–26, 27–28, ≥29 years) ^c; parity (nulliparous, 1, 2, or ≥3); age at menarche (<12, 12, 13, 14, or ≥15 years); history of breast cancer screening (never, 1–2 times in the past five years, 3–4 times in the past five years, or one or more times per year in the past five years); and history of breast feeding (yes or no).

^dOrdinal variable.

Subjects with missing values in any of the variables included in the models were not used; nor was the corresponding subject in the matched case-control pair.

表2. 血清中有機塩素系化合物濃度に対するホルモンレセプター別の乳がん罹患オッズ比 (OR) と95% 信頼区間 (CI)。

Compound	Quartile median [ng/g lipid]	Adjusted ORs ^a						P for heterogeneity		
		ER-PR- (75 cases)		ER+PR- (64 cases)		ER+PR+ (203 cases)		P ^b	P ^c	P ^d
		OR	95%CI	OR	95% CI	OR	95% CI			
<i>o,p'</i> DDT	0.90	1.00	(referent)	1.00	(referent)	1.00	(referent)			
	1.3	1.00	0.41 to 2.41	0.59	0.23 to 1.56	0.69	0.38 to 1.27			
	2.0	1.43	0.61 to 3.35	1.15	0.49 to 2.68	0.93	0.51 to 1.69			
	4.1	0.96	0.37 to 2.47	0.78	0.30 to 2.04	0.55	0.28 to 1.08			
	P for trend		0.79		0.82		0.12		0.98	0.40
<i>p,p'</i> DDT	5.6	1.00	(referent)	1.00	(referent)	1.00	(referent)			
	8.5	0.60	0.26 to 1.36	1.42	0.58 to 3.47	0.68	0.37 to 1.26			
	12	0.66	0.28 to 1.54	1.26	0.50 to 3.19	0.99	0.54 to 1.81			
	23	0.53	0.23 to 1.25	0.94	0.36 to 2.49	0.91	0.48 to 1.72			
	P for trend		0.25		0.60		0.96		0.64	0.59
<i>p,p'</i> DDE	160	1.00	(referent)	1.00	(referent)	1.00	(referent)			
	300	0.68	0.29 to 1.58	0.40	0.16 to 1.00	0.68	0.37 to 1.26			
	490	0.81	0.35 to 1.92	0.70	0.30 to 1.62	0.93	0.51 to 1.67			
	1100	1.06	0.42 to 2.64	0.49	0.19 to 1.27	0.95	0.49 to 1.85			
	P for trend		0.55		0.40		0.75		0.24	0.31
<i>trans</i> Nonachlor	13	1.00	(referent)	1.00	(referent)	1.00	(referent)			
	20	0.64	0.28 to 1.44	0.93	0.37 to 2.31	0.66	0.35 to 1.23			
	27	0.48	0.19 to 1.17	1.11	0.42 to 2.92	0.81	0.42 to 1.56			

	41	0.26	0.10 to 0.69	0.53	0.18 to 1.52	0.79	0.41 to 1.54	0.29	0.27	0.01
	P for trend		0.006		0.17		0.73			
<i>cis</i> -Nonachlor	2.0	1.00	(referent)	1.00	(referent)	1.00	(referent)			
	3.3	1.10	0.49 to 2.45	0.90	0.37 to 2.18	0.55	0.30 to 1.02			
	4.7	0.63	0.25 to 1.56	0.72	0.28 to 1.89	0.85	0.45 to 1.60			
	7.0	0.35	0.13 to 0.95	0.57	0.21 to 1.52	0.70	0.36 to 1.36			
	P for trend		0.01		0.22		0.50	0.31	0.46	0.04
Oxychlorane	5.4	1.00	(referent)	1.00	(referent)	1.00	(referent)			
	7.8	1.12	0.49 to 2.55	1.14	0.47 to 2.74	0.68	0.36 to 1.27			
	9.7	0.54	0.21 to 1.38	0.81	0.31 to 2.13	0.73	0.39 to 1.40			
	15	0.60	0.24 to 1.53	0.49	0.18 to 1.37	0.83	0.43 to 1.57			
	P for trend		0.17		0.08		0.77	0.68	0.13	0.25
HCB	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)	1.00	(referent)			
	25	0.81	0.35 to 1.89	0.75	0.30 to 1.87	0.62	0.33 to 1.15			
	30	0.80	0.34 to 1.88	1.05	0.43 to 2.53	1.01	0.55 to 1.83			
	38	0.80	0.31 to 2.04	0.58	0.21 to 1.56	1.03	0.53 to 2.00			
	P for trend		0.64		0.33		0.65	0.67	0.22	0.44
Mirex	1.4	1.00	(referent)	1.00	(referent)	1.00	(referent)			
	1.9	0.86	0.36 to 2.04	0.43	0.19 to 1.00	0.89	0.50 to 1.60			
	2.4	0.97	0.41 to 2.29	0.30	0.13 to 0.71	0.46	0.25 to 0.86			
	3.5	0.69	0.27 to 1.75	0.10	0.03 to 0.32	0.57	0.29 to 1.10			
	P for trend		0.43		<.0001		0.049	0.004	0.007	0.50
β-HCH	26	1.00	(referent)	1.00	(referent)	1.00	(referent)			

52	1.86	0.79	to 4.38	2.21	0.86	to 5.67	1.09	0.58	to 2.04	
82	0.79	0.30	to 2.11	1.45	0.55	to 3.86	1.29	0.67	to 2.47	
160	1.19	0.43	to 3.25	0.91	0.30	to 2.80	1.10	0.54	to 2.24	
P for trend		0.77		1.00	(referent)		1.00	(referent)		
Total PCBs	110	1.00	(referent)	1.00	(referent)		1.00	(referent)		
	160	1.09	0.47	to 2.58	0.62	0.25	to 1.56	1.20	0.64	to 2.25
	200	0.68	0.29	to 1.58	0.35	0.14	to 0.88	0.80	0.44	to 1.45
	290	0.38	0.13	to 1.05	0.20	0.07	to 0.59	0.54	0.26	to 1.11
P for trend		0.03		1.00	(referent)		1.00	(referent)		

^aCases were stratified by combined estrogen and progesterone receptor status. Each analysis used 381 controls. ORs were adjusted for age (continuous); residential area (urban or rural); total lipid concentration in serum (<0.5409%, 0.5409-0.6144%, 0.6145-0.701%, or ≥0.702%); body-mass index (<20.93, 20.93-22.59, 22.6-24.88, or >24.88 kg/m²); menopausal status and age at menopause (premenopause, <48, 48-50, 51-52, or ≥53 years); smoking status (never, former, or current); fish consumption (<54.9, 54.9-82.2, 82.4-115.4, or ≥115.9 g/day); vegetable consumption (<177.27, 177.27-260.2, 261.2-378.3, or ≥379.1 g/day); menopausal status and age at menopause (premenopause, <48, 48-50, 51-52, or ≥53 years); smoking status (never, former, or current); family history of breast cancer in a first-degree relative (yes or no); age at first childbirth (nulliparous, <25, 25-26, 27-28, ≥29 years)^e; parity (nulliparous, 1, 2, or ≥3); age at menarche (<12, 12, 13, 14, or ≥15 years); history of breast cancer screening (never, 1-2 times in the past five years, 3-4 times in the past five years, or one or more times per year in the past five years); and history of breast feeding (yes or no).

^bP value for heterogeneity in odds ratios between ER-PR- and ER+PR-.

^cP value for heterogeneity in odds ratios between ER+PR- and ER+PR+.

^dP value for heterogeneity in odds ratios between ER-PR- and ER+PR+.

^eOrdinal variable.