

## 2002年度日中医学協会共同研究等助成事業報告書

－在留中国人研究者研究助成－

2003年 3月 15日

財団法人 日中医学協会  
理事長 殿

研究者氏名 姜 晶



所属機関名 河北省職工医学院附属病院腫瘍内科

指導責任者氏名 徳留 信寛

職 名 教 授

所 在 地 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

電話 052-853-8176 内線 8176

### 1. 研究テーマ

大腸がん、大腸腺腫患者における血漿中脂溶性抗酸化物質レベルの症例対照研究

### 2. 本年度の研究業績

(1) 学会・研究会等における発表 有 ・  無 (学会名・演題)

(2) 学会誌等に発表した論文 有 ・  無 (雑誌名・論文名)

## 大腸がん、大腸腺腫患者における血漿中脂溶性抗酸化物質レベルの症例対照研究

研究者氏名	姜 晶
中国 所属機関	河北省職工医学院付属病院腫瘍内科
日本 研究機関	名古屋市立大学医学研究科健康増進・予防医学
指導責任者	教授 徳留 信寛
共同研究者名	鈴木貞夫, 栗木清典, 項進

### 要 旨

カロテノイドなど脂溶性ビタミンは、抗酸化能によりがん予防の働きがあると考えられている。果物・野菜の適切な摂取は、がん発症を防御することが証明されている。一方、大腸がん、大腸腺腫については明確な証拠はない。本研究では大腸がん患者 60 名、大腸腺腫患者 60 名、健常人 120 名の間で、血漿中脂溶性抗酸化物質（レチノール、 $\alpha$  トコフェロール、 $\beta$  カロテン、 $\alpha$  カロテン、リコピン、 $\beta$  クリプトキサンチン、ルテインなど）の濃度を比較した。その結果、ルテイン、 $\alpha$  カロテン、リコピン、 $\beta$  クリプトキサンチン、総カロテノイド、レチノールの低値と大腸がんリスクの増加との関連が観察された。すなわち、カロテノイド、レチノールの摂取が少ない人は、大腸がんリスクが上昇する可能性があることを示唆している。

**Key Words** 抗酸化物質, カロテノイド, 高速液体クロマトグラフィ, 大腸がん, 症例対照研究

### 緒 言

低脂肪で、繊維成分に富み、抗酸化能があるという 3 条件を満たす食品は、大腸がん発症リスクを低下させる。さらに、大腸がんと大腸腺腫に関連すると考えられる食事性予防因子は野菜、果物摂取と言われており、この中で緑黄色野菜や果物に含まれるカロテノイドなど脂溶性抗酸化物質が注目されている。脂溶性ビタミンには強力な抗酸化作用があり、活性酸素から身体を守り、がんなど生活習慣病予防効果が期待されている。しかし、これらの抗酸化物質がどのくらい大腸がん予防に有効であるかを知るには、今までのデータではまだ足りない。

カロテンの中で $\beta$ カロテンが有名であるが、 $\beta$ カロテン以外でも、 $\alpha$ カロテンやリコピンなどのカロテノイドにも重要な発がん抑制作用があると報告されている。今回、我々は抗酸化物質の摂取と血漿カロテノイド濃度と大腸がん、大腸腺腫リスクとの関連を検討するために、症例対照研究の問診と血清データを用いて、以下の研究を行った。

### 対象と方法：

対象は愛知県某大学病院で診断された大腸がん患者 60 名、大腸腺腫患者 60 名を症例群として、保健所で検診を受けた健常人 120 名を対照群として研究を行った。対象者に問診票、生活調査票、食物摂取頻度調査票を用いて生活習慣（食生活、喫煙、飲酒、運動習慣など）調査を行った。血液生化学検査値（血清脂質など）特性を明らかにした。血液は早朝空腹時に採血した。各試料血漿は測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。

症例群と対照群は、1 症例に対して健常人群から性と年齢をマッチさせた 2 例を対照として抽出した。そして血漿中のレチノール、トコフェロール、 $\beta$ カロテン、 $\alpha$ カロテン、リコピン、 $\beta$ クリプトキサンチン、ルテインなど脂溶性微量栄養素を HPLC（高速液体クロマトグラフィ）法で分画して測定した。HPLC の測定条件は、カラム：Nucleosil 5u Dos C18、移動層：メタノールとアセトニトリルとテトラヒドフランを 75:20:5 の割合で混合したもの、流速は 0.6ml/min である。検出波長はリチノール 292nm、トコフェロール 325nm で、 $\beta$ カロテン、 $\alpha$ カロテン、 $\beta$ クリプトキサンチン、ルテイン 450nm、リコピン 473nm である。血漿抗酸化物質濃度は対数正規

分布に近い分布を示したので、対数変換して分析に用いた。統計分析は Student t-test, ANOVA, logistic regression model を用いて行った。

## 結果

大腸がん症例群と対照群における飲酒習慣、運動状況、血清コレステロール値には統計学的に有意差はなかった。大腸がん症例群は健康対照群より BMI、エネルギー摂取量、レチノールの摂取量、 $\alpha$ -トコフェロール摂取量は有意に低かった。また、大腸がん症例群と大腸腺腫症例群は健康対照群に比べて喫煙者が多かった (Table1)。

大腸がん患者群の  $\beta$  カロテン、 $\alpha$  カロテン、リコピン、ルテイン、総カロテノイド、レチノール濃度は、対照群より統計学的に有意な低値を示した (Table2)。大腸腺腫群の  $\alpha$  カロテン濃度は対照群より有意に低値であった (Table3)。

症例対照研究を行った脂溶性ビタミンを4分割して、最高群の、最低群に対するオッズ比は、 $\alpha$  カロテン 0.07 (0.01-0.36)、リコピン 0.26 (0.07-0.99)、ルテイン 0.11 (0.03-0.40)、総カロテノイド 0.11 (0.03-0.47)、レチノール 0.09 (0.02-0.40) であった (Table4)。一方、大腸腺腫群については有意な変化を認めなかった (Table5)。

性別、年齢、喫煙習慣、飲酒、エネルギー摂取、血清コレステロール値を補正した後のオッズ比は、血漿抗酸化ビタミンが増加するにつれ、大腸がんリスクが低下する傾向が見られた。

Table1. Baseline characteristics of 60 cases of colorectal cancer, 60 cases of colorectal adenoma and 120 controls

Parameter	Cancer	Adenoma	Control
Number of subjects	60	60	120
Age (y)	61.5	60.9	61.5
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.0	23.6	23.4
Total energy intake (kcal/day)	1867	2056	2109
Serum cholesterol (mg/dl)	206.2	210.4	208.6
Dietary retinal (IU)	2848	3490	3607
Dietary alpha-tocopherol (mg/day)	7.5	8.6	9.0
Dietary carotenoids ( $\mu$ g/day)	2302	3277	3030
Smoking status (%)			
Current	37	32	13
Former	27	28	25
Never	43	40	62
Unknown	3	0	0
Alcohol drinking habit (%)			
Current	42	57	44
Former	3	5	4
Never	50	38	52
Unknown	5	0	0
Physically active during leisure time (%)	45	67	51

Table2. Comparison of plasma concentration of carotenoids, retinol, tocopherol between colorectal cancers and controls

Plasma component	Cancer		Control		P for difference	
	Gmean	5%-95%	Gmean	5%-95%	Univariate	Multivariate <sup>1)</sup>
α-carotene (μmol/liter)	0.07	0.02-0.31	0.12	0.04-0.42	0.000	0.000
β-carotene (μmol/liter)	0.31	0.05-1.93	0.51	0.11-2.36	0.000	0.001
Lycopene (μmol/liter)	0.23	0.06-0.98	0.36	0.09-1.42	0.000	0.006
Zeaxanthin/lutein (μmol/liter)	0.38	0.13-1.13	0.56	0.27-1.19	0.000	0.000
β-cryptoxanthin (μmol/liter)	0.17	0.03-1.11	0.23	0.05-1.11	0.027	0.053
Total carotenoids (μmol/liter)	1.29	0.37-4.52	2.00	0.87-4.54	0.000	0.000
Retinol (μmol/liter)	1.44	0.67- 3.09	1.96	1.14-3.39	0.000	0.000
α-tocopherol (μmol/liter)	26.80	14.87-48.29	29.54	16.04-54.39	0.047	0.246

1) Multivariate, adjusted for gender, age, body mass index, smoking and alcohol drinking habits, dietary energy, and serum cholesterol level.

Table3. Comparison of plasma concentration of carotenoids, retinol, tocopherol between colorectal adenomas and controls

Plasma component	Adenoma		Control		P for difference	
	Gmean	5%-95%	Gmean	5%-95%	Univariate	Multivariate <sup>1)</sup>
α-carotene (μmol/liter)	0.09	0.03-0.28	0.12	0.04-0.42	0.001	0.010
β-carotene (μmol/liter)	0.41	0.09-1.88	0.51	0.11-2.36	0.073	0.387
Lycopene (μmol/liter)	0.32	0.09-1.10	0.36	0.09-1.42	0.367	0.590
Zeaxanthin/lutein (μmol/liter)	0.53	0.21-1.38	0.56	0.27-1.19	0.387	0.981
β-cryptoxanthin (μmol/liter)	0.20	0.04-0.98	0.23	0.05-1.11	0.233	0.883
Total carotenoids (μmol/liter)	1.71	0.69-4.26	2.00	0.87-4.54	0.026	0.238
Retinol (μmol/liter)	1.83	1.06-3.16	1.96	1.14-3.39	0.115	0.415
α-tocopherol (μmol/liter)	28.67	16.40-50.11	29.54	16.04-54.39	0.533	0.590

1) Multivariate, adjusted for gender, age, body mass index, smoking and alcohol drinking habits, dietary energy, and serum cholesterol level.

## 考 察:

カロテノイドは発がん予防が期待されており、カロテノイドの抗酸化作用によって細胞遺伝子を傷害する活性酸素やフリーラジカルを抑制するという仮説が有力視されている。

リコピンはトマトの赤い色素に含まれる成分として、βカロテンの2倍の抗酸化作用を示し、そのままの形でビタミンCやクエン酸などと協力して強い働きをする。みかんに含まれる成分であるβクリプトキサンチンは、マウス実験では皮膚がんの発生を予防する働きが認められ、βカロテンに比べ約5倍の働きがあるとされている。

αカロテン、βクリプトキサンチンはビタミンAの先駆体であり、プロビタミンAとして知られる。αカロテンは主にモロヘイヤやほうれん草などの緑黄色野菜、人参・カボチャ・トマトなどの橙赤や黄色の野菜や果物に含まれる。αカロテンは脂溶性ビタミンなので、油脂を同時に摂取すると吸収率が上昇する。体内でビタミンAに変化して、細胞のがん化を促進させる活性酸素を不活化する。

これまで、カロテノイドのがん予防効果を検討するために、多くの動物実験や症例対照研究、コホート研究によって検討されてきたが、今日においても、不明の点はまだ多い。いくつかの研究から、血漿抗酸化ビタミンとカロテノイドは大腸がん発症リスクを有意に低下させると報告された。一方、フィンランドとアメリカで行われたβカロテンをサプリメント投与した大規模化学予防介入試験では、がん予防効果は認められず、βカロテンはむしろ肺がんを増加されるという結果に終わった。

一方、本研究により抗酸化物質総カロテノイド、 $\alpha$ カロテン、 $\beta$ クリプトキサンチン、ルテイン、レチノールなどの多量摂取と高濃度の血漿は大腸がんの発生予防効果があることが示唆された。すなわち、カロテノイドが多く含まれる緑黄色野菜、果物を摂取する方が大腸がんや大腸腺腫の発症抑制に関連があること推察され。また、

今回、ビタミンA、ビタミンE、カロテノイドの食事摂取量と血漿濃度との関係については検討していない。今後、食生活調査による食物・栄養素摂取と血漿中栄養素濃度に関する妥当性を検討する予定である。また、各群の症例数を増やして、問診票、食事調査票、血清生化測定から得られた喫煙状況、エネルギー摂取、血清コレステロールなどの交絡因子を考慮したうえで、さらに各測定項目と大腸がん、大腸腺腫リスクとの関連の強さを検討することが必要である。

## 参考文献

1. Yoshinori Ito, Kenji Wakai, Koji Suzuki, Akiko Tamakoshi, Nao Seki, Masahiko Ando, Yoshikazu Nishino, Takaaki Kondo, Yoshiyuki Watanabe, Kotaro Ozasa, and Yoshiyuki Ohno. Serum carotenoids and mortality from lung cancer: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Cancer Science*. 94, 57-63, 2003.
2. Kana Wu, Walter C. Willet, June M. Chan, Charles S. Fuchs, Graham A. Colditz, Eric B. Rimm, and Edward L. Giovannucci. A prospective study on supplemental vitamin E intake and risk of colon cancer in women and men. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 11, 1298-1304, 2002.
3. Martha L. Slattery, Joan Benson, Karen Curtin, Khe-Ni Ma, Donna Schaeffer, and John D. Potter: Carotenoids and colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 575-582, 2000.
4. David Lan Thurnham, Estelle Smith, and Parget Singh Flora, Concurrent liquid-chromatographic assay of retinol,  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene, lycopene, and  $\beta$ -cryptoxanthin in plasma, with tocopherol acetate as internal standard. *Clin. Chem.* 34, 2377-2381, 1998.
5. Dinesh Talwar, Tom KK Ha, Josephine Cooney, Christine Brownlee, Denis St. Reilly: A routine method for the simultaneous measurement of retinol,  $\alpha$ -tocopherol and five carotenoids in human plasma by reverse phase HPLC. *Clinica Chimica Acta.* 270, 85-100, 1998.
6. 安田和人, 平岡真美, 山本いづみ, 塩見卓也. ECD-HPLCによる血清脂溶性ビタミンの測定と臨床的の意義基準値の設定. *臨床病理.* 10, 180-183, 1996.
7. 落合潤一, 伊藤宜則, 大谷元彦. 健康成人の血清中脂溶性ビタミンの性・年齢別レベル, 藤田学園医学誌. 171, 81-85, 1993.

Table 4. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for colorectal cancer by vitamin levels

Plasma component	Group	Range	Cases	Controls	OR (95%CI) 1)	P for trend
$\alpha$ -carotene ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.069	23	22	1.00	0.000
	Q2	0.069-0.107	17	28	0.57 (0.20-1.65)	
	Q3	0.108-0.152	13	32	0.28 (0.09-0.89)*	
	Q4	0.153-	7	38	0.07 (0.01-0.36)*	
$\beta$ -carotene ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.30	20	25	1.00	0.051
	Q2	0.30-0.48	21	24	1.34 (0.44-4.13)	
	Q3	0.49-0.76	10	35	0.47 (0.13-1.67)	
	Q4	0.77-	9	36	0.37 (0.10-1.38)	
Lycopene ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.18	19	26	1.00	0.016
	Q2	0.18-0.34	21	24	1.25 (0.43-3.67)	
	Q3	0.35-0.55	12	33	0.50 (0.15-1.64)	
	Q4	0.56-	8	37	0.26 (0.07-0.99)*	
Zeaxanthin/lutein ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.37	28	17	1.00	0.00
	Q2	0.37-0.52	16	29	0.17 (0.05-0.55)*	
	Q3	0.53-0.68	8	37	0.09 (0.02-0.34)*	
	Q4	0.69-	8	37	0.11 (0.03-0.40)*	
$\beta$ -cryptoxanthin ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.12	21	24	1.00	0.144
	Q2	0.12-0.21	15	30	0.48 (0.16-1.50)	
	Q3	0.22-0.38	13	32	0.27 (0.08-0.92)*	
	Q4	0.39-	11	34	0.44 (0.14-1.39)	
Total carotenoids ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<1.31	26	19	1.00	0.002
	Q2	1.31-1.82	17	28	0.41 (0.13-1.25)	
	Q3	1.83-2.45	10	35	0.22 (0.06-0.76)*	
	Q4	2.46-	7	38	0.11 (0.03-0.47)*	
Retinol ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<1.49	25	20	1.00	0.003
	Q2	1.49-1.87	20	23	0.92 (0.31-2.69)	
	Q3	1.88-2.22	11	36	0.38 (0.31-1.31)	
	Q4	2.23-	4	41	0.09 (0.02-0.4)*	
$\alpha$ -tocopherol ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<23.51	22	23	1.00	0.038
	Q2	23.51-27.77	16	29	1.14 (0.37-3.53)	
	Q3	27.78-34.81	11	34	0.69 (0.21-2.26)	
	Q4	34.82-	11	34	0.30 (0.08-1.21)	

1) Odds ratios (95% confidence interval), adjusted for gender, age, body mass index, smoking and alcohol drinking habits, dietary energy, and serum cholesterol level.

Table 5. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for colorectal adenoma by vitamin levels

Plasma component	Group	Range	Cases	Controls	OR (95%CI) <sup>1)</sup>	P for trend
$\alpha$ -carotene ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.074	19	26	1.00	0.033
	Q2	0.074-0.108	21	24	2.72 (0.95-7.74)	
	Q3	0.109-0.152	13	32	0.90 (0.29-2.86)	
	Q4	0.153-	7	38	0.27 (0.06-1.09)	
$\beta$ -carotene ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.30	18	27	1.00	0.373
	Q2	0.30-0.49	16	29	1.34 (0.45-3.96)	
	Q3	0.50-0.83	11	34	0.43 (0.13-1.45)	
	Q4	0.84-	15	30	0.78 (0.24-2.52)	
Lycopene ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.19	13	32	1.00	0.988
	Q2	0.19-0.37	15	30	1.51 (0.49-4.65)	
	Q3	0.38-0.58	17	28	1.18 (0.39-3.58)	
	Q4	0.59-	15	30	1.09 (0.37-3.16)	
Zeaxanthin/lutein ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.44	16	29	1.00	0.649
	Q2	0.44-0.57	12	33	0.54 (0.18-1.65)	
	Q3	0.58-0.71	15	30	0.47 (0.16-1.38)	
	Q4	0.72-	17	28	0.74 (0.25-2.19)	
$\beta$ -cryptoxanthin ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<0.12	17	28	1.00	0.987
	Q2	0.12-0.22	15	30	0.85 (0.28-2.54)	
	Q3	0.23-0.40	15	30	0.95 (0.31-2.95)	
	Q4	0.41-	13	32	0.99 (0.32-3.03)	
Total carotenoids ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<1.43	15	30	1.00	0.894
	Q2	1.43-1.95	16	29	0.82 (0.27-2.52)	
	Q3	1.96-2.58	14	31	0.67 (0.20-2.22)	
	Q4	2.59-	15	30	0.92 (0.29-2.95)	
Retinol ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<1.61	15	30	1.00	0.202
	Q2	1.61-1.97	17	28	0.86 (0.28-2.64)	
	Q3	1.98-2.31	13	32	0.63 (0.22-1.84)	
	Q4	2.32-	15	30	0.55 (0.19-1.60)	
$\alpha$ -tocopherol ( $\mu\text{mol/liter}$ )	Q1	<23.9	15	30	1.00	0.208
	Q2	23.9-28.6	14	31	0.58 (0.19-1.78)	
	Q3	28.7-34.6	20	25	0.91 (0.32-2.58)	
	Q4	34.7-	11	34	0.39 (0.12-1.23)	

1) Odds ratios (95% confidence interval), adjusted for gender, age, body mass index, smoking and alcohol drinking habits, dietary energy, and serum cholesterol level.

作成日: 2003年3月15日