

氏 名	小野 美咲
学位の種類	博士 (栄養科学)
学位記番号	博栄甲第 0018 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士)
研究科専攻	栄養科学研究科 栄養科学専攻
学位論文題目	Effects of dietary genistein on hormone-dependent rat mammary carcinogenesis induced by ethyl methanesulphonate. (エチルメタンサルフォネート誘発ホルモン依存性乳がんに対する食餌性ゲニステインの効果)
主論文公表雑誌	Nutrition and Cancer
論文審査委員	(主査) 津田 博子 (副査) 中野 修治 (副査) 太田 英明 (副査) 田村 和夫 (福岡大学 医学部) (副査) 岡部 幸司 (福岡歯科大学 口腔歯学部)

論文内容の要旨

Genistein, a major soy isoflavone having weak estrogenic activities, has been suggested to reduce the risk of breast cancer incidence. However, many studies have yielded inconsistent results. We investigated the effects of dietary genistein on the development of breast cancer using ethyl methanesulphonate (EMS) chemically induced rat model of hormone-dependent mammary carcinoma. Female Wistar King A rats were orally given EMS for 12 wk and fed isoflavone-free NIH-07PLD diets with or without genistein, beginning immediately after weaning period. All EMS-treated rats fed either diet developed estrogen and/or progesterone receptor-positive mammary carcinoma by 24 wk. The addition of either low or high genistein, which produced the plasma concentrations comparable with those observed in humans consuming high soy diets, did not show any preventive activity. Soy-containing pellet food, exhibiting substantial plasma concentrations of isoflavones such as genistein, daidzein, equol, and glycitein, significantly increased the latency periods, compared to either

NIH-07PLD diet with low ($P = 0.027$) or high ($P = 0.034$) genistein. Body weights, total EMS uptakes, and urinary estradiol concentrations were not significantly different among groups. These data indicate that genistein does not exert clear preventive effects and that isoflavone components other than genistein might be preventive against hormone-dependent mammary carcinogenesis.

論文審査結果の要旨

本研究は、弱エストロゲン作用を示す大豆 isoflavone の主要成分 genistein の乳癌発症リスク抑制作用を検証することを目的としている。

乳癌発症モデルとして、離乳直後(4週令)の雌 Wistar King A (WKA) ラットに 10^{-3} M ethyl methanesulphonate (EMS) 添加飲水を 12 週間自由摂取させた。ラットを飼料により 1) 大豆 isoflavone 無投与、2) 0.03 mg/g diet genistein 投与、3) 1.0 mg/g diet genistein 投与、4) 大豆成分投与の 4 群に分け、最初の腫瘍 (5 mm 以内) 出現時点で屠殺し、腫瘍の組織学的検討を行った。

全てのラットは実験開始 24 週までに estrogen および/または progesterone 受容体陽性の乳癌を形成したが、各受容体の Allred score には群間で差を認めなかった。大豆 isoflavone 無投与群と比べて、低、高 genistein 投与群では投与量に比例して血中 genistein 濃度の上昇を認めたが、腫瘍無形成期間には有意な差はなかった。一方、大豆成分投与群では、腫瘍無形成期間が有意に延長し、血中に genistein を含む複数の isoflavone とその代謝産物を検出した。Genistein 投与群および大豆成分投与群の血中 genistein 濃度は大豆を多量に摂取しているヒトの血中濃度と同程度またはそれ以上であった。

本論文は、EMS 誘発乳癌実験モデルを用いて、離乳直後から成熟後までの genistein の長期経口投与が乳癌発症を抑制しないことを明確に示したが、一方で、大豆粕や大豆油の長期投与が乳癌発症抑制作用を示すことを示し、大豆成分にホルモン依存性乳癌の発症抑制物質が含まれることを示唆している。

公開審査会では、論文の内容を適切に呈示し、質疑応答においても的確に回答した。審査員合議のうえ、博士論文として適格であると判定した。

最終試験結果の要旨

申請者に対して以下の質問および意見が述べられた。

- 1) 腫瘍の組織学的検討では、estrogen 受容体 isoform の ER α 、ER β を区別したのか。
- 2) 陽性コントロールとして用いた大豆成分含有飼料の栄養素および大豆 isoflavone 組成について述べよ。大豆成分投与群の飼料摂取量が有意に多いのに、体重増加には差がないのはなぜか。日本産と米国産の大豆の成分には差はないか。10年前と比べ、ハワイ在住日本人の豆腐摂取量に変化はないか。大豆 isoflavone には genistein の他に estrogen 受容体親和性のものはないか。
- 3) 腫瘍組織の Allred score から genistein 投与量に比例して乳癌の分化度が上昇していると解釈できないか。その点について EMS の発癌作用機序の観点から考察せよ。
- 4) 最初の腫瘍形成時点だけでなく、数や大きさも加味して解析すると genistein の作用をより詳細に評価できるのではないか。
- 5) 抗腫瘍効果とは腫瘍ができてからの増殖抑制作用なので、本論文では検討していない。
- 6) 大豆中の isoflavone 配糖体は吸収されるのか、血中に配糖体は存在しないのか。
- 7) Equol が genistein 投与群の血中に検出されないのは何故か。
- 8) 腫瘍無形成期間の延長効果が認められた大豆成分含有飼料には大豆粕や大豆油が含まれているので、これらの有効利用につながるのではないか。
- 9) ホルモン環境を包括的に評価するためには、estrogen だけでなく androgen、LHRH の動態も検討する必要がある。
- 10) 腫瘍組織の血管新生やリンパ球浸潤に genistein は影響しなかったのか。
- 11) 今回は強い発癌因子を用いたモデルだったが、ヒトでは弱い発癌因子の長期間暴露なので、そのような条件で検討すると違った結果が得られるのではないか。

最終試験は口頭試問により、専門的な見地より、研究の目的、方法、結果の解釈などについて上記の質疑を行った結果、的確な回答が得られたので、最終試験に合格と判定した。