

平成 21 年度厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

－ 微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明 －

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

Ⅲ. 分担研究者の報告書

1. 前立腺がんの疑いで泌尿器科を受診した中高年男性の足爪セレン濃度

分担研究者 吉田 宗弘 関西大学 教授

研究要旨

前立腺がんの疑いで泌尿器科外来を受診した中高年男性 103 名（年齢：48～88 歳， 69.9 ± 7.5 歳）を対象にして，足爪セレン濃度を測定し，前立腺がん確定診断との関連を検討した．対象者中，前立腺がんの確定診断がなされた人は 63 名だった．対象全体の血清セレン濃度の平均値±標準偏差，および中央値は，それぞれ， 124 ± 29 ，および 122 ng/mL であり，がん確定診断の有無による血清セレン濃度の差は認められなかった．対象者全体の足爪セレン濃度の平均値±標準偏差，および中央値は，それぞれ， 1.58 ± 0.75 ，および 1.39 $\mu\text{g/g}$ だった．がん確定診断の有無によって対象者を二分し，比較したところ，いずれの集団も測定値 1～1.5 $\mu\text{g/g}$ の人が最多であったが，確定診断「あり」の集団において，測定値 2.0 $\mu\text{g/g}$ 以上の者の割合が高かったため，「あり」の集団は「なし」の集団に比較して有意に高い足爪セレン濃度を示した．これらの足爪セレン濃度の測定値は，諸外国での測定値に比較して高値であったが，これは日本人の高セレン摂取量を反映したものであると考えられた．血清と足爪セレン濃度との関連を検討したところ，全対象者における相関係数 (r) は-0.082，がん確定診断の有無によって対象者を二分した場合の相関係数は，「あり」の場合が-0.091，「なし」の場合が-0.149 であり，いずれも関連を認めなかった．両者に関連が認められなかったのは，両試料の採取日時が一致しない対象者が多かったためであると考えられた．

A. 目的

低セレン状態が、肺がんや前立腺がんなど、いくつか部位のがんの発症にとって危険因子であることが報告されている¹⁾。なかでも前立腺がんに関しては、高用量(200 µg/d)セレンの投与による予防効果の可能性が指摘されたことから²⁾、米国において大規模な疫学介入研究が実施されている³⁾。しかし、わが国の場合、十分なセレン摂取が達成されており、低セレン状態にある人がきわめて少ないと考えられることから、がん発生とセレン状態の関連を認めることは難しいと判断されている。

以上のような、がんをはじめとする疾病発生とセレン状態との関連を検討する場合、対象者のセレン状態を明示する生体指標が必要となる。セレン状態の生体指標として、血清セレン濃度がもっともよく用いられているが、近年では足爪セレン濃度を用いる事例も増加している⁴⁾¹⁾。足爪は血清に比較して非侵襲的に採取可能であり、かつ伸長速度が緩やかであるため血清よりも長期間のセレン状態を反映するなどの利点がある。しかし、わが国において、日本人を対象として足爪のセレン濃度を測定した研究はない。

本研究では、前立腺がんの疑いで泌尿器科外来を受診した中高年男性を対象にして、足爪セレン濃度を測定し、前立腺がん確定診断との関連を検討した。

B. 実験方法

1. 対象者と試料

2007年から2009年にかけて泌尿器科を前立腺がんの疑いで受診した男性103名(年齢:48~88歳, 69.9 ± 7.5 歳)から採

取された足爪試料(平均で1人当たり約50 mg)と血清試料(約250 µL)をセレン測定用の試料とした。なお、足爪試料と血清試料の採取日は多くの対象者において一致していなかった。

2. 分析

収集した足爪は蒸留水と50%エタノールで洗浄し、付着している汚れを除去した。風乾、秤量後、採取全量を10 mLの目盛り付き試験管に移し、濃硝酸0.5 mLを加えた。数時間室温に放置した後、不溶物がなくなるまで約100°Cに加熱し、灰化した。灰化した試料に蒸留水を加えて容量を5 mLとし、セレン測定用の試料とした。

血清200 µLについても、同様に、10 mLの目盛り付き試験管中で濃硝酸0.5 mLを用いて灰化を行い、蒸留水で希釈することによって5 mLの試料溶液を調製した。

試料溶液中のセレンの定量は、誘導結合プラズマ質量分析法により行った。用いた機種は島津ICPMS-8500、分析質量数は82である。なお、測定限界は噴霧する試料溶液中濃度として1 ng/mLである。

C. 結果

1. 対象者の属性について

足爪の提供に同意した103名について、前立腺がん確定診断の結果にもとづいて二分し、年齢を表1にまとめた。103名中、前立腺がんの確定診断がなされた者は63名であった。がん確定診断の有無による年齢構成の違いは認められなかった。

表1 対象者の年齢

前立腺がん+	前立腺がん-
(n=63)	(n=40)
70.4 ± 7.7	69.2 ± 7.3

2. 血清セレン濃度

血清セレン濃度の分析結果を図1にまとめた。がん確定診断の有無による血清セレン濃度の差は認められなかった。対象全体の血清セレン濃度の平均値 ± 標準偏差、および中央値は、それぞれ、124 ± 29、および122 ng/mL だった。

3. 足爪セレン濃度

足爪セレン濃度の分析結果を図2と図3にまとめた。対象者全体の足爪セレン濃度の平均値 ± 標準偏差、および中央値は、それぞれ、1.58 ± 0.75、および1.39 μg/g だった。がん確定診断の有無によって対象者を二分し、比較したところ、いずれの集団も測定値1~1.5 μg/g の人が最多であったが、確定診断「あり」の集団において、測定値2.0 μg/g 以上の者の割合が高かったため、「あり」の集団は「なし」の集団に比較して有意 ($p < 0.01$) に高い足爪セレン濃度を示した。

4. 血清と足爪セレン濃度との関連

図4に血清と足爪セレン濃度との関連を示した。全対象者における相関係数 (r) は-0.082、がん確定診断の有無によって対象者を二分した場合の相関係数は、「あり」の場合が-0.091、「なし」の場合が-0.149であり、いずれも関連を認めなかった。

D. 考察

諸外国における足爪セレン濃度の測定結果を検索すると、平均値もしくは中央値を

0.5~1.0 μg/g とするものがほとんどである^{4,11)}。今回の対象者中、前立腺がん でなかった人の足爪セレン濃度の平均値は1.34 μg/g であり、明らかに高値といえる。

足爪セレン濃度はセレン摂取量を反映することが知られている¹¹⁾。上記の報告の中には、足爪とともに血清セレン濃度の測定やセレン摂取量の推定を行っている研究が存在しており、たとえば、ブラジルでの研究では、足爪セレン濃度、血清セレン濃度、セレン摂取量推定値を、それぞれ0.40 μg/g, 51 ng/mL, 45 μg/d⁴⁾、サウジアラビアの研究では足爪と血清セレン濃度を、それぞれ0.63 μg/g と107 μg/mL としている⁵⁾。今回の対象者中で、前立腺がん でなかった人の血清セレン濃度は121 μg/mL であり、これまで成人日本人の分析値として報告されているもの¹²⁾に近似している。日本人のセレン摂取量が平均すると100~150 μg/d である¹³⁾ こともあわせて考えれば、今回の対象者は、英国やサウジアラビアの対象者よりも明らかに高セレン状態にあると推定できる。したがって、足爪セレン濃度の高値は、対象者の高セレン状態を反映したものといえるだろう。

前立腺がん確定診断の有無別に血清および足爪セレン濃度を比較したところ、血清では差はなく、足爪では確定診断「あり」の人がやや高値を示した。しかし、一般に日本のような高セレン摂取地域では、がんの有無による組織中セレン濃度の差は生じないとされていること、さらにがんではなかった対象者も前立腺に何らかの異常を訴えて病院の泌尿器科を受診した人であって明確な対照者とはいいがたいことを考慮すると、今回観察されたがんの有無による足

爪セレン濃度の差に生理的な意味があるとは考えにくい。

地域別に比較した場合、血清セレン濃度がセレン摂取量を反映することはよく知られている¹⁴⁾。足爪セレン濃度とセレン摂取量が関連するのであるから、足爪セレン濃度と血清セレン濃度との間に関連があると予想される。今回、足爪と血清セレン濃度との間の関連がまったく認められなかったのは、両試料の採取時期が一致していないこと、対象者ががんでなかった者も含めて健常者ではなかったことが考えられる。

足爪は非侵襲的に採取できるため、試料として得やすいという利点がある。また、セレン濃度が比較的高いため、ごく少量であっても分析することが可能である。このような長所をもつ足爪について、そのセレン濃度に関して日本人の一般的な数値を求めていくことが今後必要と考えられる。

なお、本研究に用いた足爪および血清試料はヘルシンキ宣言の精神に則り採取されたものであることを明記しておく。

E. 健康危機情報

特記する情報なし

F. 研究発表

1. 発表論文

なし

2. 学会発表

Nozawa M, Yoshida M, Saitoh Y, Ozeki T, Nakagawa M, Minami T, T. Hayashi T, Uemura H: Serum selenium and risk of prostate cancer in Japanese men. 第 68 回日本癌学会学術集会, 横浜, 2009.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許予定

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

H. 引用文献

1. Combs GF Jr, Clark LC, Turnbull BW. An analysis of cancer prevention by selenium. *Biofactors* (2001) 14, 153-159.
2. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL Jr, Park HK, Sanders BB Jr, Smith CL, Taylor JR. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* (1996) 276, 1957-1963.
3. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winkquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate

- cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* (2009) 301, 39-51.
4. Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, Jaluul O, Freitas MIA, Cozzolino SMF. Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *Brit J Nutr* (2009) 93, in press.
 5. Al-Saleh I, Billedo G. Determination of selenium concentration in serum and toenail as an indicator of selenium status. *Bull Environ Contam Toxicol* (2006) 77, 155-163.
 6. Suzana S, Cham B, Ahmad RG, Mohd RR, Fairulnizal MN, Normah H, Fatimah A. Relationship between selenium and breast cancer: a case-control study in the Klag Valley. *Singapore Med J* (2009) 50, 265-269.
 7. Kotsopoulos J, Chen Z, Vallis KA, Poll A, Ghadirian P, Kennedy G, Ainsworth P, Narod SA. Toenail selenium status and DNA repair capacity among female *BRCA1* mutation carriers. *Cancer Causes Control* (2010) 21, in press.
 8. Wallace K, Kelsey KT, Schned A, Morris JS, Andrew AS, Karagas MR. Selenium and risk of bladder cancer: A population-based case-control study. *Cancer Prev Res* (2009) 2, 70-73.
 9. Koriyama C, Campos FI, Yamamoto M, Serra M, Carrasquilla G, Carrascal E, Akiba S. Toenail selenium levels and gastric cancer risk in Cali, Colombia. *J Toxicol Sci* (2008) 33, 227-235.
 10. Gao S, Jin Y, Hall KS, Liang C, Unverzagt FW, Ma F, Cheng Y, Shen J, Cao J, Matesan J, Li J, Hendrie HC, Murrell JR. Selenium level is associated with *apoE* $\omega 4$ in rural elderly Chinese. *Public Health Nutrition* (2009) 12, 2371-2376.
 11. Satia JA, King IB, Morris JS, Stratton K, White AE. Toenail and plasma levels as biomarkers of selenium exposure. *Ann Epidemiol* (2006) 16 53-58.
 12. 姫野誠一郎. セレン. *日本臨牀* (2004) 62 (増刊号 12), 315-318.
 13. 吉田宗弘. 日本人のセレン摂取と血中セレン濃度. *栄養誌* (1992) 45, 485-494.
 14. Navarro M, López H, Ruiz ML, González S, Pérez V, López MC. Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. *Sci Total Environ* (1995) 175, 245-252.

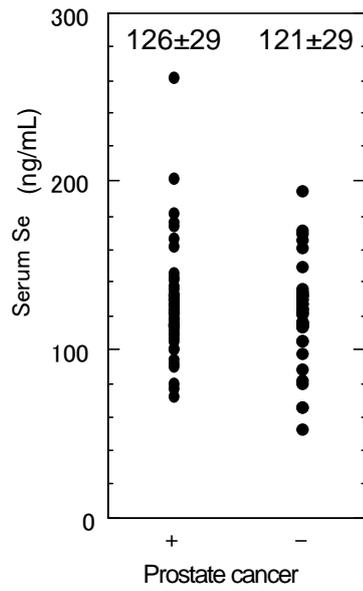


図1 血清セレン濃度

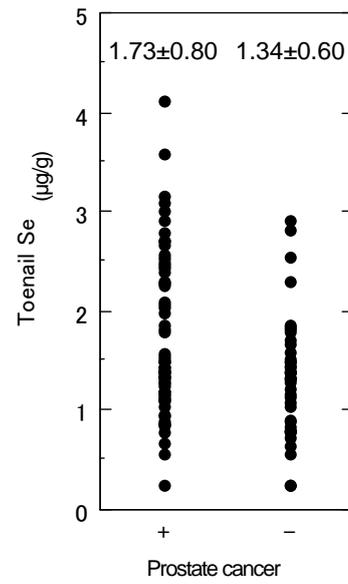


図2 足爪セレン濃度

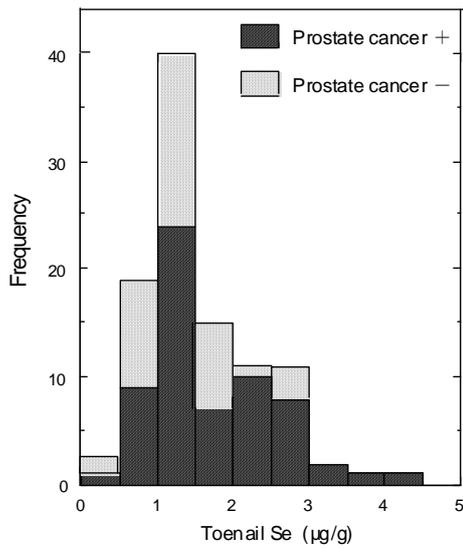


図3 足爪セレン濃度の分布

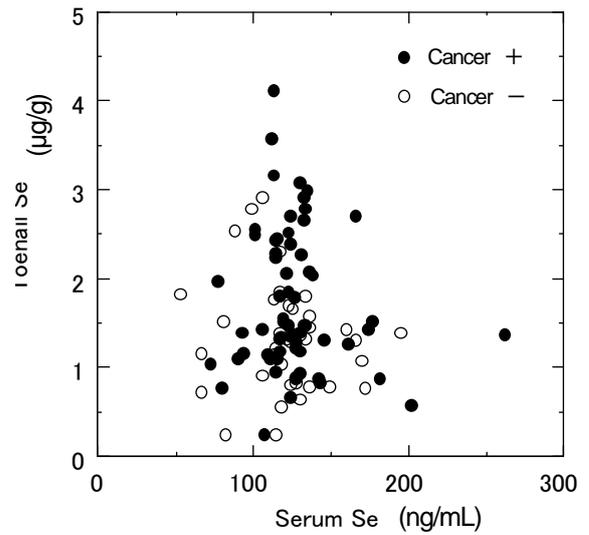


図4 血清セレン濃度と足爪セレン濃度との関連