

## ドコサヘキサエン酸 (DHA), エイコサペンタエン酸 (EPA) による 乳がんリスク低減の可能性

岡田 瑞恵<sup>1</sup>, 岡田 悦政<sup>2</sup>

### Potential for reducing breast cancer risk by docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid

Mizue Okada<sup>1</sup>, Yoshinori Okada<sup>2</sup>

日本女性の乳がん罹患率は1960年代以降徐々に増加している。近年、夜間シフト勤務の女性と乳がんの関連性についての研究報告が増加しつつあり、この背景については、夜間の光曝露による概日リズムの攪乱に伴った内分泌への影響が大きいと推論されている。一方、n-3系多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) やエイコサペンタエン酸 (EPA) は、乳がんの増殖抑制や、浸潤、転移の抑制に貢献することが報告されている。この総説では、シフト勤務と乳がんの関連性、DHA、EPAが有する乳がん細胞の増殖抑制効果とその抑制機構の一つとしてWnt/ $\beta$ -cateninシグナル経路の抑制とPPAR- $\gamma$ /NF- $\kappa$ Bの活性化による可能性、また、DHA、EPAの乳がん予後への寄与について概説した。

キーワード：ドコサヘキサエン酸, 乳がん, エイコサペンタエン酸, n-3系脂肪酸, 夜間シフト勤務

#### I はじめに

日本女性の乳がん罹患率は、西欧諸国の女性と比較して低いものの、1960年代以降、徐々に増加しており、国立がん研究センターがん情報サービス (がんの統計2015) のデータによると、2015年の日本女性のがん推計値において、部位別では乳がんが大腸がん (14%) を抜いて1位 (21%) を示している。その背景は、脂質摂取量の増加に関連性があるという説もあるが、近年、夜間シフト勤務の女性と乳がんの関連性についての報告が増加している。International Agency for Research on Cancer (IARC) は、「シフト勤務」を多くの疫学的、実験的な根拠から、がんのリスク総合的評価2Aのカテゴリー「ヒトに対して恐らく発がん性がある」と評価している (List of classifications Volumes 1-119, IARC)。このがん発症の要因については、夜間の光曝露による概日リズムの攪乱に伴った内分泌への影響が推論されている (Kozaki, Kubokawa, Taketomi & Hatae, 2015)。

Skene, Lockley, Thapan & Arendt, 1999)。

一方、食事から摂取される成分による様々な疾病に対する抑制や症状の緩和など、多くの報告の中から、近年、新しい機能としてドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid: DHA) やエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid: EPA または icosapentaenoic acid, 以下 EPA と表記) は、乳がんの増殖抑制や、浸潤、転移の抑制に貢献することが報告されている (Paixão et al. 2017, Mandal, Ghosh-Choudhury, Yoneda, Choudhury & Ghosh-Choudhury, 2010)。この新しい有用性は、n-3 ( $\omega$ 3) 系多価不飽和脂肪酸による peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) /NF- $\kappa$ B (細胞増殖抑制に働く) の活性化をはじめとして、様々なシグナル伝達を調節すること、さらに、乳がんの分子標的薬使用時における相補的な役割の可能性などについても議論されている。

現代社会では夜勤を含むシフト勤務の増加に伴い、女性の夜間における光曝露は公衆衛生上、乳がん発症に関連する重大な懸念事項と言える。これらの背景をふまえ、この総説では夜間シフト勤務と乳がんリスクの関係を検

<sup>1</sup>Yms Laboratory, <sup>2</sup>愛知県立大学看護学部 (健康管理学)

証したうえで、乳がんリスクを低減させる一つの可能性としてDHA, EPAの働きと、その推察される機構に焦点を当てた。また、DHA, EPAの乳がん予後への寄与、およびDHA, EPAのデメリットについても概説する。

## II 方法

文献検索はPub Medデータベースを使用し、英語を言語とした主題に関連する文献を特定した。図1に詳細を示した。

## III DHA, EPAの構造と特徴

脂肪酸のうち、DHA, EPAは炭素数22および20の長鎖脂肪酸であり、二重結合の数がそれぞれ6および5を有する(表1)。魚油からの供給源が主として知られるが、一部の藻類等にも含まれる。また、ヒトは食事由来からだけではなく、必須脂肪酸の一つである $\alpha$ -リノレン酸からDHA, EPAを合成する経路もある。DHA, EPAは最初の二重結合が末端のメチル基側から数えて3番目に存在するn-3系の脂肪酸である。二重結合には非常に酸素が結合しやすい性質があるため、その数を多く有する脂肪酸ほど酸化されやすくなる。すなわち、n-3系、n-6系ともに、二重結合数の多い多価不飽和脂肪酸ほど酸化されやすい。この点は多くの有用性がある反面、留意すべき点と言える。

## IV 夜間シフト勤務と乳がんのリスク

夜間シフト勤務は、乳がんに関連する職業上の最も重

要なリスクファクターである(Dickerman & Liu. 2012, Fenga. 2016)。ここでは、夜間シフト勤務と乳がんの関係を幾つかの異なった視点から述べる。

4036人の19-70歳の女性を対象としたKnutssonらの12.4年間におよぶコホート研究では、Cox回帰分析によって、夜間を含むシフト勤務(以下、「夜勤シフト」)

表1 脂肪酸の種類と分類

脂肪酸名		炭素数	二重結合数		
飽和脂肪酸	酪酸	4	0		
	ヘキサン酸	6	0		
	オクタン酸	8	0		
	デカン酸	10	0		
	ラウリン酸	12	0		
	ミリスチン酸	14	0		
	パルミチン酸	16	0		
	ステアリン酸	18	0		
	アラキジン酸	20	0		
	ベヘン酸	22	0		
リグノセリン酸	24	0			
不飽和脂肪酸	一価	ミリストレイン酸	14	1	
		パルミトレイン酸	16	1	
		オレイン酸	18	1	
		ドコセン酸	22	1	
	多価	n-6	リノール酸	18	2
			$\gamma$ -リノレン酸	18	3
			アラキドン酸	20	4
		n-3	$\alpha$ -リノレン酸	18	3
			EPA	20	5
			DHA	22	6

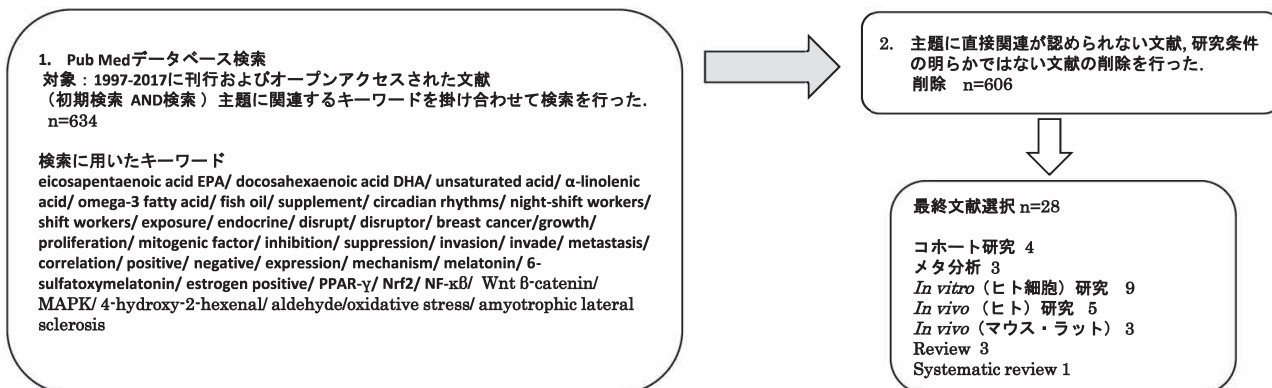


図1 方法：文献検索の流れ

者は日中勤務者と比較して乳がんのリスクを増加させることを報告した (Knutsson et al. 2013). 追跡期間中に乳がん発症者は94人で、夜勤シフトがない場合、乳がんに対するハザード比は1.23 (95% CI, 0.70-2.17)であったが、夜勤シフトありは2.02 (95% CI, 1.03-3.95)であった。そのうち、60歳以下を検討した場合、夜勤シフトなしのハザード比は1.18 (95% CI, 0.67-2.07)に対し、夜勤シフトありは2.15 (95% CI, 1.10-4.21)であった。この結果から、夜勤シフトがある場合、60歳以下の方が乳がん発症に対するリスクが高いことが分かる。すなわち、年齢による免疫力の低下以外の要因が推察できる。

一方、Knutssonらは、夜勤なしの日中シフト勤務(以下、「日中シフト」)者に対しても検討しているが、ハザード比は1.23 (95% CI, 0.70-2.17)で日中シフトなし勤務者とほとんど同じであり、関連性が認められていない。さらに、1996-2006年までの7論文中に報告されているシフト勤務の期間と乳がんのリスクの関係をSchwartzbaumらが検討している (Schwartzbaum, Ahlbom & Feychting 2007)。職種はラジオ・通信オペレーター、航空輸送サービス、看護師など様々である。乳がんリスク値と夜間勤務期間との関係から示されることは、夜勤シフトの年数が増すほど、乳がんのリスクが高くなる傾向が認められる。それぞれの報告が同一の条件ではないため、単純に職種による比較はできないものの、長期間の夜勤シフト従事者ほど、その影響を大きく受けるものと推察できる。

では、夜勤シフトが乳がん罹患するリスクを上昇させる原因は何にあるのか。幾つかの研究および推論は、概日リズムの乱れが一つの大きな要因であることを導き出している。

Van Dyckeらは、乳がんの発症傾向にある条件変異マウス (p53R270H/+WAPCre) を生涯にわたり週交替の明暗サイクルによる慢性的な概日リズム攪乱状態に曝露して飼育し、乳がん細胞の増殖 (%) について検討している (Van Dycke et al. 2015)。結果は、概日リズム攪乱群が開始後48週付近で、コントロール群に対し、乳がん細胞の増殖率が14-16%有意に増加した。

一方、Davisらは、夜間勤務が夜間の正常なメラトニンの上昇を攪乱し、乳がん発症の原因になる可能性を仮説とし、女性看護師の夜勤シフトと日中シフトとのホルモンレベルを比較検討している (Davis, Mirick, Chen & Stanczy 2012)。172人の夜勤シフト者と151人の夜勤なしの日中シフト者を対象として、就寝時のメラトニン

の一次代謝産物である尿中の6-sulfatoxymelatonin (6-sul) レベル、黄体ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、エストロン複合体 (est-con) を比較している。夜勤シフト者は日中シフト者と比較して6-sulは62%低く、反対に、FSHは62%、LHは58%とそれぞれ増加を示した。est-conは有意差が認められなかった。夜勤によって夜間の6-sulは低くなり、反対にLH、FSHは高くなる傾向が示された。

西欧諸国と比較し、日本女性の乳がん罹患率が低いことは先にもふれたが、人種間の異なりに起因した感受性の違いを検討した報告がある。Bhattiらは人種の異なりによる夜勤シフトがおよぼす感受性の違いを探ることを目的に、シアトルとワシントンの保健医療従事者を対象に、健康な51人のアジア人を祖先にもつ女性(以下、アジア系女性)と225人の白人女性における日中シフト者と夜勤シフト者の尿中6-sulレベルを比較している (Bhatti, Mirick & Davis 2013)。日中シフト者は、どちらの人種も夜間就寝後には6-sulレベルが上昇している(日中勤務後→夜間就寝後: アジア系女性7.9→29.1ng/mgCr, 白人女性7.9→36.2ng/mgCr)。一方、夜勤シフト者のアジア系女性は、日中に就寝しても夜間勤務後よりも6-sulレベルは増加しない(夜間勤務後→日中就寝後: 18.5→12.5ng/mgCr)。つまり、夜間とれなかった睡眠時間を日中に確保してもメラトニン量は高くなり、メラトニンの概日リズムは修正されなかった。夜勤シフト者の就寝後6-sulレベルは低下するというDavisらの結果 (Davis et al. 2012) と合致する。しかし、白人女性の夜勤シフト者の場合は、日中の就寝後にもかかわらず増加する(夜間勤務後13.2ng/mgCr→日中就寝後20.3ng/mgCr) (Bhatti et al. 2013)。どちらの人種も、夜勤シフト者がシフト交替によって、夜間に就寝した時は、日中に就寝した時よりも6-sulレベルは高くなる(日中就寝後: 夜間就寝後, アジア系女性12.5: 33.5ng/mgCr, 白人女性20.3: 25.9ng/mgCr)。特徴的なのは、白人女性の場合、夜勤シフト者の夜間労働後は、日中シフト者の労働後と比較して6-sulレベルが高い値であった(白人女性: 夜勤シフト者労働後13.2ng/mgCr, 日中シフト者労働後, 7.9ng/mgCr)。

Bhattiらは、アジア系女性の夜勤シフト者の夜間勤務後 (18.5ng/mgCr) と日中就寝後 (12.5ng/mgCr) の6-sulレベルが近く、また、白人女性の夜勤シフト者と比較して、アジア系女性の方が一貫して夜間シフト者と日中シフト者の差が小さいため、その差が大きな白人

女性よりも夜間勤務による影響を受けにくく、乳がんのリスクを減らしているのではないかと推察している (Bhatti et al. 2013).

しかし、アジア系女性の場合、日中に就寝しても夜間勤務時よりも6-sulレベルが増加しないことは身体に大きな負担となると考えられる。メラトニン分泌量が日中には低く、就寝中には高いというリズム差が睡眠の質に重要であるのならば、アジア系女性の夜勤シフト者は逆転しているため健康上の対策が必要であろう。

## V DHA, EPAと乳がん

### 1. 脂肪酸と乳がん

腫瘍の発生は日常摂取する脂肪酸の量よりも、脂肪酸の種類の方が影響するかも知れないという推察が1991年Cavaの研究結果から導き出された (Cava 1991)。数年後、その仮説はGrammatikosらによってMCF-7 (ヒト乳がん細胞：エストロゲンポジティブ) とMCF-10 (非がん性ヒト乳房上皮細胞) において明らかにされた (Grammatikos, Subbaish, Victor & Miller 1994)。その報告は3種のn-3系 (DHA, EPA,  $\alpha$ -リノレン酸) と、2種のn-6系 (アラキドン酸, リノール酸) 脂肪酸の影響を細胞増殖と脂肪酸の取り込みについて比較している。結果は、n-3系3種とも濃度依存的 (6-30 $\mu$ M) にMCF-7の増殖を抑制させた。一方、n-6系のリノール酸は12-24 $\mu$ Mにおいて増殖傾向を示し、最大濃度30 $\mu$ Mにおいては明らかな増殖抑制は認められない。興味深いことは、n-6系であってもアラキドン酸においては、n-3系に比べ増殖抑制率は低いものの12 $\mu$ M ~で抑制効果が認められている。MCF-10においては、同濃度において、n-3, n-6系ともに24 $\mu$ Mよりも低い濃度では増殖抑制されていない。つまり、n-3系とn-6系脂肪酸がおよぼす異なった影響と、乳がん細胞と非乳がん細胞において感受性が異なることが示唆され、1991年のCavaの報告にある推察が正しかったことが証明された。

### 2. DHA, EPAによる乳がん細胞の増殖, 浸潤, 転移抑制への寄与

近年、多くのn-3系であるDHA, EPAによる乳がん細胞増殖抑制の報告がなされ、それらの機構についての研究が遂行されている。

Yunらは、DHAが乳がん細胞 (MDA-MB-231, トリプルネガティブ：エストロゲン受容体・プロゲステロ

ン受容体・ヒト上皮増殖因子受容体 type2) のmatrix metalloproteinase活性を標的とし、増殖および転移を抑制すると報告している (Yun et al. 2016)。増殖と転移に対する抑制、これは主に、n-3系の多価不飽和脂肪酸特有の構造に由来する脂質過酸化産物の形成によるもので、その結果として起こる特異的酵素、転移現象、ユビキチン-プロテアソーム系、膜構造そして膜機能の活性化に由来することであると考察している。また、彼らはDHAが濃度、時間依存的にアポトーシスを誘導することも明らかにした。その機構は、DHAがWnt/ $\beta$ -cateninのシグナル経路 (遺伝子発現を制御する系) の抑制を通して部分的に細胞障害を引き起こさせることでアポトーシスへ誘導するとも述べている。この多価不飽和脂肪酸の構造とアポトーシス誘導に関する研究は、膵臓がん細胞 (Mia-Pa-Ca-2) においても検討されており (Howkins, Sangster & Arends, 1998)、アポトーシスを引き起こす細胞の割合と多価不飽和脂肪酸の二重結合数の間に相関関係が認められた。また、がん細胞増殖を50%に抑制する率IC<sub>50</sub> (inhibitory concentration 50) に対して必要とする多価不飽和脂肪酸濃度は、 $\mu$ M濃度において逆の相関を示している。すなわち、これは多価不飽和脂肪酸特有の二重結合数に起因するものであることを示し、n-3系多価不飽和脂肪酸特有の構造によるものというYunらの見解を説明するものと考えられる。同様に、n-3系のDHA, EPA,  $\alpha$ -リノレン酸の3種を用いた乳がん細胞に対する研究結果がTsaiらによって報告されている (Tsai et al. 2017)。これら3種のうち、唯一、DHAのみが腫瘍を抑制するタンパクOSGIN1 (oxidative stress induced growth inhibitor 1) および、そのmRNAを誘導している。DHAはこの3種のうち、最も炭素数および二重結合数が多いことが、この結果を導いたものと推察する。ここでのDHAの存在は、活性酸素種 (Reactive oxygen species : ROS) の産生と、そのROSなど反応分子によって活性化されたNrf2 (NF-E2-related factor 2) が核移行する引き金となる。すなわち、DHAが産するROSはNrf2の活性化するためのスターターとなり、標的となる遺伝子群が活性化されることになる。Nrf2は解毒に関わる酵素や抗酸化に関わるタンパク発現の活性化を行い、結果として抗炎症 (Suzuki & Yamamoto, 2017)、抗がん (Catanzaro, Calcabrini, Turrini, Sestili & Fimognari, 2017) に寄与することが報告されている。TsaiらはYunらと同様に、DHAが有する構造がROSおよび酸化生成物を生じ、そ

れらが次の段階のスイッチを入れる引き金となると考えている。

RahmanらはDHAが乳がん細胞（MCF-7）の増殖を抑制し、さらに、EPAよりも強い転移に対する抑制効果を示すことを報告した（Rahman, Veigas, Williams & Fernandes 2013）。特に、臨床にも広く使われ、RNAおよびDNAの合成を阻害し、アポトーシスを引き起こすことが知られているアントラサイクリン系抗生物質ドキシソルビシン（Doxorubicin: DOX）に対し抵抗性を示すMCF-7doxは、DOX単独処理では細胞増殖を抑制できなかったが、DHAとDOX共存下においては、著しく増殖抑制を向上させることを報告している。

がん細胞の浸潤は、その転移に対して重要であることは広く知られている。Rahmanらは浸潤に対してもMCF-7doxにおいて検討し、DHAとDOX共存は最も浸潤を抑制したことを報告した（Raman et al. 2013）。薬剤耐性の細胞株では一般的にP-gp（がん細胞の薬剤耐性化に関与する糖タンパク質）の発現が親株と比較して亢進している。興味深いことに、MCF-7doxの細胞において、DHA単独およびDHAとDOX共存は、コントロールおよびDOX単独よりもP-gpレベルを減少させることを示した。すなわち、DHAの存在によって乳がん細胞のDOX耐性を抑制する可能性が示唆されている。

浸潤の抑制に関し、浸潤過程における経路から考察された報告がある。Hwangらは、DHAが12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetateによって誘導された乳がん細胞（MCF-7）において、がんの浸潤・転移に関与するmatrix metalloproteinase-9の発現を抑制する

か否かを検討した（Hwang et al. 2017）。DHAは分裂促進因子であるMitogen-activated protein kinaseの活性化と転写因子NF- $\kappa$ Bの転写を抑制することで、乳がん細胞の増殖と浸潤を阻害することを報告した。NF- $\kappa$ Bは腫瘍細胞では常に活性化されており、近年は細胞増殖のマーカーの一つとなっている。さらに、DHAは細胞周期のG1期の停止によって細胞増殖の抑制に働くPPAR- $\gamma$ の活性化を増加させている（Hwang et al. 2017）。

先に、Yunらは、DHAによって乳がん細胞の増殖、転移を抑制する機構が、Wnt/ $\beta$ -cateninのシグナル経路の抑制を通して部分的に細胞障害を引き起こさせることでアポトーシスへ誘導すること述べた（Yun et al. 2016）が、このYunらの報告したWnt/ $\beta$ -cateninシグナル経路機構とHwangらの報告したPPAR- $\gamma$ /NF- $\kappa$ B活性化機構（Hwang et al. 2017）に関連する報告がある。Jiangらは、70人の乳がん患者のPPAR- $\gamma$ タンパク発現レベルと細胞接着に関与する $\beta$ -cateninタンパク発現レベルの検討を行った（Jiang et al. 2009）。彼らは、乳がん患者において $\beta$ -catenin発現量とPPAR- $\gamma$ 発現量は負の相関関係にあること、また、生存期間が長いほどPPAR- $\gamma$ の高い発現レベルを示すことを確認した。この両者の経路が「負の相関関係にある」ことを別の報告から確認すると、Kallistatin（セリンプロテアーゼ阻害薬）は特異的にWnt/ $\beta$ -catenin経路を阻害することで乳がん細胞の増殖、遊走、浸潤を抑制することを示した（Li et al. 2016）。

すなわち、Wnt/ $\beta$ -catenin経路を阻害すると、逆にPPAR- $\gamma$ の発現が増加することが示された。これらの報告から鑑みると、DHAのもたらす乳がん抑制経路の一つは、Wnt/ $\beta$ -cateninシグナル経路の抑制とPPAR- $\gamma$ /

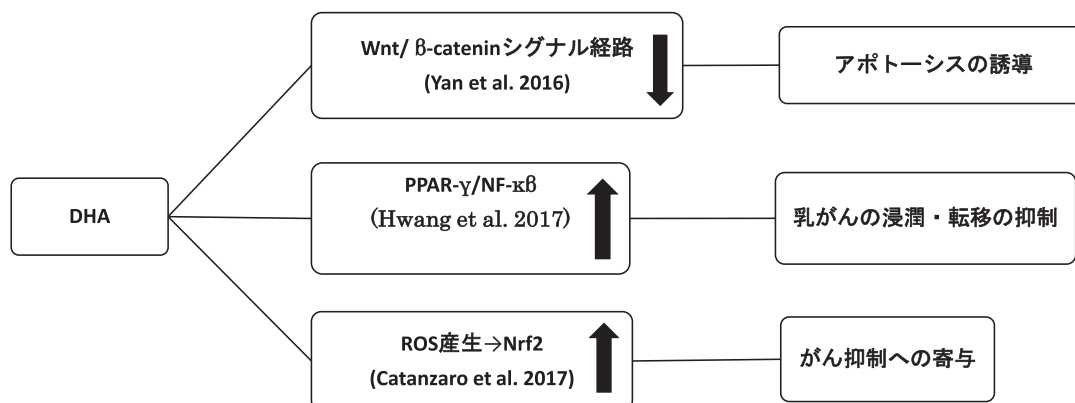


図2 DHAによる乳がん抑制の推定機構

NF- $\kappa$ Bの活性化による可能性が示唆される (図2).

## VI DHA, EPAの乳がん予後への寄与

先のJingらの報告は、生存期間が長いほどPPAR- $\gamma$ が高い発現レベルを示した (Jing et al. 2009). 言い換えるならば、PPAR- $\gamma$ の高い発現レベルを保つことが重要になるのかも知れない. しかし、乳がん予後に着目したn-3系脂肪酸摂取とPPAR- $\gamma$ 発現の関係を検討したコホート研究は見られないため、別の観点から生存期間にアプローチをした報告についてふれる.

死亡原因を乳がんに特定して、魚の摂取量との関係を検討した報告がないため、乳がん患者における全死亡原因を対象とした魚の摂取量との関係について述べる. Khankariらは、ニューヨークにおいて最初に原発性乳がんと診断された女性1,463人を対象とした14.7年におよぶ追跡調査を行っている (Khankari et al. 2015). 調査開始後の15年間の死亡率について、n-3系多価不飽和脂肪酸の高い摂取レベルは、低い摂取レベルと比較して、全原因の死亡率を16-34%減少させた. 一方、魚の摂取頻度の高い健常者の場合、全原因の死亡率の減少 (%) は、魚摂取量が0g/dayでは0%、50g/dayでは約9%、100g/dayでは約11%、150g/dayでは約12.5%減少すると推計されている (Wan, Zheng, Wang & Li 2017). この推計値は、Wanらが22報のコホート研究からデータを抽出し、魚の消費量と全原因の死亡率との関係から推計した. 対象者は、アメリカ合衆国、ヨーロッパ、アジアと人種も様々であるが、この乳がん患者と健常者の結果から、魚の高い摂取は健常者よりも乳がん患者の方が、全原因の死亡リスクを減らすことに貢献する可能性がうかがえた.

一方、食事から摂取したDHA, EPAおよび、サプリメント (Sup) で摂取した魚油が乳がんの予後に影響をおよぼすのか、コホート研究の報告がある (Patterson et al. 2010). Pattersonらは海魚等の食品に含有されるn-3系脂肪酸摂取と乳がんの再発について報告した. 食物から摂取されるDHAおよびEPA量と乳がん罹患経験者 (女性) の再発について、平均7.3年間追跡しており (n = 3,081), その間の4回の「24時間思い出し法」によるDHAおよびEPA摂取量の平均値を検討している. 結果は、海魚を通じてDHA, EPAの摂取量 (EPA+DHA 167-332mg/day) が多いほど再発率が低く、約25%の再発リスクを減少させ、摂取量との相関関係が見られ

た. 一方、SupによるDHA+EPA摂取群 (4.1-10.7mg/day) についても同様に、摂取量と再発の関連について検討しているが、関連性は認められていない. 食品を通じたDHA, EPAの場合は濃度依存的に再発リスクを減少させたが、魚油SupによるDHA, EPA摂取の場合、再発リスクとの関連性が認められないのはどのような理由か. Pattersonらはこの理由を幾つか考察しているが、海魚に含有される他の成分の影響によるもの、ライフスタイル、体質、食事パターンが影響している可能性についても言及している (Patterson et al. 2010). しかし、この調査において、海魚からのDHA, EPA摂取量 (167-332mg/day) と、SupによるDHA, EPAの摂取量 (4.1-10.7mg/day) に大きな差がある. また、複合物である食品と純粋なSupの形態においては吸収率や代謝率に差があることが推察でき、無視できない要因と言える. 少なくとも、Pattersonらのこの結果だけでは、Supの形態で摂取することは乳がんの再発リスクを抑えないとは言い切れない. ゆえに、DHAのSup摂取により反映されるDHA, EPAの体内量の変化を検討した報告から推察する. MolfinoらによるDHA-Sup摂取前後の血中DHA量の変化と、赤血球膜中のDHA+EPAの総量を検討した研究がある. 彼らは、以下の4つの群、M: 遺伝子変異性の乳がん患者 (n=11), B: 家族に乳がん歴がある (n=12), S: 孤発性の乳がん患者 (n=10), C: 健常者・家族歴なし/コントロール (n=10) に対し、どの群にも1日当たり2gのDHA-Supを継続して10日間摂取してもらった. その間、提供された食事は標準のバランスのとれた食事、そして通常の身体的な活動レベルとした (Molfino et al. 2017). 結果、血中DHA量および赤血球膜中のDHA+EPA量において、Sup摂取前は全ての群で有意差は認められず、摂取後は全ての群においてともに増加した. これらの結果から考察すると、先のPattersonら (2010) の報告による「魚油Supによる再発リスクとの相関性が認められない」ことは、少なくともSupという形態に起因することではないのかも知れない.

## VII DHA, EPAのデメリット

乳がんに対するDHA, EPAの潜在的な能力について概説してきたが、II項で述べたように、二重結合の多い多価不飽和脂肪酸はその構造に起因して非常に酸化されやすい.

体内における代謝過程では多くの酸化還元反応を受けながら、分解や同化異化が行われるため、酸化の進行は免れることはできない。近年、多価不飽和脂肪酸の酸化生成物 4-hydroxy-2-hexenal (4hyx) と筋萎縮性側索硬化症 (ALS) との関連が議論されている。両者の関連を肯定する結果と否定する結果が存在し、研究半ばで結論はまだ先である。肯定に関連する報告は、4hyx が孤発性の ALS 罹患者の灰白質全体から検出されていること (Shibata et al. 2004, Zárate, El Jaber-Vazdekis, Tejera, Pérez & Rodríguez 2017)、また、マイクログリアにおいて酸化ストレスが増加した結果、4hyx が徐々に増加し、それがマイクログリアの細胞数の減少に関連していることが述べられている (Yip et al. 2013)。

一方、n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取がALSのリスクを34%低下させた報告も見られる (Zárate et al. 2017)。これら相反する結果は、条件などが同一でないこともあり、これから再現性を含め多くのデータが必要である。n-3系多価不飽和脂肪酸の酸化とALSの関連は今後さらなる研究が待たれる。

## VIII おわりに

夜間の光曝露が、女性の乳がんにおける危険因子の一つであり、また、夜勤シフト者の乳がんリスクが増加していることもコホート研究により明らかにされている。その一因は、夜間の光曝露による概日リズムの攪乱が関係している可能性が指摘された。

一方、乳がん経験者において、DHA, EPAの摂取が多いほど、再発率が低いことが示されている。この疫学から示された結果は、実験によるn-3系多価不飽和脂肪酸による乳がん細胞の増殖を抑制することにおいても確認され、さらに、近年の報告では、一つの抑制機構としてDHAがOSGIN1タンパクを抑制し、Wnt/ $\beta$ -catenin経路の抑制と、PPAR- $\gamma$ /NF- $\kappa$ Bの活性化によることが示されている。

このように、DHA, EPAは乳がん発症を抑制させる潜在力を秘めており、これらを日常摂取することは、乳がんのリスクを低減させる可能性を有する。予防的見地から健康管理のための一つの知見になればと考える。

## 引用文献

- Bhatti P, Mirick DK, & Davis S (2013). Racial differences in the association between night shift work and melatonin levels among women. *Am. J. Epidemiol.*, 177,388-393.
- Catanzaro E, Calcabrini C, Turrini E, Sestili P & Fimognari C. (2017). Nrf2: a potential therapeutic target for naturally occurring anticancer drugs? *Expert. Opin. Ther. Targets.*, 21, 781-793.
- Davis S, Mirick DK, Chen C, & Stanczyk FZ (2012). Night shift work and hormone levels in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 21(4), 609-618. doi: 10.1158/1055-9965.
- Dickerman B, & Liu J. (2012). Does current scientific evidence support a link between light at night and breast cancer among female night-shift nurses? Review of evidence and implications for occupational and environmental health nurses. *Workplace Health Saf.*, 60(6): 273-281. doi: 10.3928/21650799-20120529-06.
- Fenga C. (2016). Occupational exposure and risk of breast cancer. *Biomed Rep.*, 4(3): 282-292.
- Grammatikos SI, Subbaiah PV, Victor TA & Miller WM (1994). n-3 and n-6 fatty acid processing and growth effects in neoplastic and non-cancerous human mammary epithelial cell lines. *Br. J. Cancer.* 70, 219-227.
- Hawkins RA, Sangster K & Arends MJ (1998). Apoptotic death of pancreatic cancer cells induced by polyunsaturated fatty acids varies with double bond number and involves an oxidative mechanism. *J. Pathol.*, 185, 61-70.
- Hwang JK, Yu HN, Noh EM, Kim JM, Hong OY, Youn HJ ... Lee YR (2017). DHA blocks TPA-induced cell invasion by inhibiting MMP-9 expression via suppression of the PPAR-gamma/NF-kappaB pathway in MCF-7 cells. *Oncol. Lett.* 13,243-249.
- International Agency for Research on Cancer IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currentb6valrationale0706.php>

- List of classifications Volumes 1-119, IRAC  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification>
- Jiang Y, Zou L, Zhang C, He S, Cheng C, Xu J ...Shen A (2009). PPAR gamma and Wnt/beta-Catenin pathway in human breast cancer: expression pattern, molecular interaction and clinical/prognostic correlations. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.*, 135, 1551-1559.
- Khankari NK, Bradshaw PT, Steck SE, He K, Olshan AF, Shen J ...Gammon MD (2015). Dietary intake of fish, polyunsaturated fatty acids, and survival after breast cancer: A population-based follow-up study on Long Island, New York. *Cancer.*, 121, 2244-2252.
- Knutsson A, Alfredsson L, Karlsson B, Akerstedt T, Fransson EI, Westerholm P & Westerlund H (2013). Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 39,170-177.
- 国立がん研究センター がん情報サービス がんの統計  
 2015 最新がん統計 2015年がん死亡数・罹患数予測  
[ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/.../cancer\\_statistics\\_2015.pdf](http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/.../cancer_statistics_2015.pdf)
- Kozaki T, Kubokawa A, Taketomi R, & Hatae K. (2015). Effects of day-time exposure to different light intensities on light-induced melatonin suppression at night. *J Physiol Anthropol.*, 34: 27. doi: 10.1186/s40101-015-0067-1.
- Li P, Guo Y, Bledsoe G, Yang Z, Chao L & Chao J (2016). Kallistatin induces breast cancer cell apoptosis and autophagy by modulating Wnt signaling and microRNA synthesis. *Exp. Cell. Res.*, 340, 305-314.
- Mandal CC, Ghosh-Choudhury T, Yoneda T, Choudhury GG, & Ghosh-Choudhury N. (2010). Fish oil prevents breast cancer cell metastasis to bone. *Biochem Biophys Res Commun.*, 402(4): 602-607. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.10.063.
- Molfino A, Amabile MI, Mazzucco S, Biolo G, Farcomeni A, Ramaccini C ...Muscaritoli (2017). Effect of Oral Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation on DHA Levels and Omega-3 Index in Red Blood Cell Membranes of Breast Cancer Patients. *Front. Physiol.*, 8,549.
- Rahman MM, Veigas JM, Williams PJ & Fernandes G. (2013). DHA is a more potent inhibitor of breast cancer metastasis to bone and related osteolysis than EPA. *Breast. Cancer. Res. Treat.*, 141, 341-352.
- Paixão EMDS, Oliveira ACM, Pizato N, Muniz-Junqueira MI, Magalhães KG, Nakano EY, & Ito MK. (2017). The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr J.*, 16(1): 71. doi: 10.1186/s12937-017-0295-9.
- Patterson RE, Flatt SW, Newman VA, Natarajan L, Rock CL, Thomson CA ...Pierce JP (2011). Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis. *J. Nutr.*, 141, 201-206.
- Schwartzbaum J, Ahlbom A & Feychting M (2007). Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 33,336-343.
- Shibata N, Yamada S, Uchida K, Hirano A, Sakoda S, Fujimura H...Kobayashi M (2004). Accumulation of protein-bound 4-hydroxy-2-hexenal in spinal cords from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res.*, 1019(1-2), 170-177.
- Skene DJ, Lockley SW, Thapan K, & Arendt J. (1999) Effects of light on human circadian rhythms. *Reprod Nutr Dev.*, 39(3): 295-304.
- Suzuki T & Yamamoto M (2017). Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1-Nrf2 system during cellular stress. *J Biol Chem.* 13; 292(41), 16817-16824. doi: 10.1074/jbc.R117.800169.
- Tsai CH, Shen YC, Chen HW, Liu KL, Chang JW, Chen PY...Li CC (2017). Docosahexaenoic acid increases the expression of oxidative stress-induced growth inhibitor 1 through the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway in breast cancer cells. *Food. Chem. Toxicol.*, 108, 276-288.
- Van Dycke KC, Rodenburg W, van Oostrom CT, van Kerkhof LW, Pennings JL, Roenneberg T...Van der Horst GT (2015). Chronically Alternating Light Cycles Increase Breast Cancer Risk in Mice. *Curr.*



- Biol.* 25,1932–1937.
- Wan Y, Zheng J, Wang F & Li D. (2017). Fish, long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids consumption, and risk of all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis from 23 independent prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr.*, 26(5): 939–956. doi: 10.6133/apjcn.072017.01.
- Yip PK, Pizzasegola C, Gladman S, Biggio ML, Marino M, Jayasinghe M...Michael-Titus A (2013). The omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid accelerates disease progression in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.*, 8(4): e61626. doi: 10.1371/journal.pone.0061626.
- Yun EJ, Song KS, Shin S, Kim S, Heo JY, Kweon GR ...Lim K (2016). Docosahexaenoic acid suppresses breast cancer cell metastasis by targeting matrix-metalloproteinases. *Oncotarget.* 7(31), 49961–49971.
- Zárate R, El Jaber-Vazdekis N, Tejera N, Pérez JA & Rodríguez C (2017). Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clin Transl Med.*, 6(1): 25. doi: 10.1186/s40169-017-0153-6.