

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591404

研究課題名（和文）

毛髪内微量元素解析を用いた乳癌スクリーニング法に関する研究

研究課題名（英文）

Study on breast cancer screening method using the trace element analysis in a hair.

研究代表者

張 弘富（CHOU HIROTOMI）

滋賀医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60378718

研究成果の概要（和文）：

研究室レベルの小型の設備で超高感度の微量元素解析が可能な全反射蛍光 X 線装置を用いて、毛髪中のカルシウムを含む微量元素解析を行った。毛髪中カルシウム濃度は、年齢や血中カルシウム濃度には影響を受けなかった。健常者と乳癌患者の毛髪中カルシウム濃度を比較したところ、毛根部と毛根から約 130mm の位置でのカルシウム濃度は差がなかったが、毛根から約 70mm の位置での計測結果では、乳癌患者では健常者より毛髪中カルシウム濃度が有意に高かった ($p < 0.05$)。以上より、毛髪中カルシウム濃度測定が、乳癌のスクリーニング法の一つとなりうることを示唆される。

研究成果の概要（英文）：

We performed trace elements analysis including calcium in a hair using the Total-reflection X-ray fluorescence spectroscopy (TXRF) instrument that trace element analysis of the super high sensitivity was possible with small facilities. The calcium density in a hair was not affected by age and blood calcium concentration. The breast cancer patients significantly had higher calcium density in the hair at the position of 70mm from the root of hair than healthy controls. Thus, it is suggested that the calcium density measurement in the hair can become one of the screening methods of the breast cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：外科総論

1. 研究開始当初の背景

(1)乳癌と毛髪中の微量元素との関係については、世界中でいくつかの報告がある。Erramilllis, Hongmk (ボストン大学)らによる「1本の毛髪の近赤外分光分析による乳癌のスクリーニング」(2003)では、毛髪中の脂質沈殿物を測定することにより乳癌を予知できるとしている。また、ユタ大学のLyman DJ (ユタ大学)らによる「ヒトの毛のFourier変換赤外反射減衰分析 乳癌患者と健康体からの毛の比較」(2005)では、乳癌患者32人の頭皮を採取し、Fourier変換赤外反射減衰法によるブライントテストを実施し、感度100%が達成されたことを報告している。さらにOthmani, Spyrou (Surrey大学)による「乳癌患者の毛髪の中性子放射化分析」(1980)では、乳癌患者の毛髪中のカルシウム濃度が非常に高濃度であったことが報告されている。日本でも兵庫県先端科学支援センターの千川純一博士らが発表した「毛髪分析による乳ガンの検出」(2005)等の文献で、世界最大の放射光施設であるSPring-8を用いて、乳癌患者の毛髪中のカルシウム濃度が顕著に高くなっていることを報告している。

(2)臨床的にも、悪性腫瘍はしばしばPTHrP等のサイトカイン分泌を介して全身のカルシウム代謝に影響を及ぼすことが知られており、かつ毛髪の各部位におけるカルシウム濃度は毛髪その部位が作られた時点での全身状態を反映していると考えられることから、毛髪の各部位におけるカルシウム濃度の変化より悪性腫瘍の存在を推測できる可能性が示唆される。

(3)以上のように毛髪中の微量成分、特にカルシウム濃度と乳癌の関係について、これまでにいくつかの文献が発表されているが、今まで毛髪中の微量元素を非破壊的・経時的に分析する方法がなかったこともあり、医学的に明確な検証がなされていなかった。

(4)これまでの毛髪中の微量元素測定法は、日本のSPring-8のようなきわめて大がかりな設備を必要とし、検査コストも高額であったが、今回の研究においては実験室レベルの設備で毛髪中の微量元素測定が可能である全反射蛍光X線装置を用いる。この分析装置は、半導体ウェーハ表面の微量不純物を測定するために開発された装置で、原理的に非常に高感度の測定が可能であり、日本固有の先端分析技術である。この装置では、測定に必要な毛髪の長さが僅か5mmと超高感度であることから、1本の毛髪における複数箇所での測定が可能である。

(5)毛髪は1ヶ月に約1cm伸び、毛根を出てからは微量元素の組成は変化しないと考えられるため、毛髪中のある部分での微量元素組成は、毛根からの距離に比例した過去のあ

る時点における全身状態を反映していることになる。すなわち、毛髪中の複数部分における微量元素濃度を調べることで、過去に遡った全身状態の変化を追跡することができる。このような技術的背景のもとに、前述の毛髪中微量元素測定という医学的知見を、乳癌の早期発見という臨床的利益につなげるための研究を計画した。

2. 研究の目的

(1)今回の研究では、毛髪中の微量元素濃度を、毛髪の複数の場所で測定することで、その毛髪が作られた過去の時点に遡った微量元素濃度の変化を知ることができる。それを施設内で確実に診断された健常者と乳癌患者とを比較することで、乳癌患者に特徴的な微量元素濃度の変化が、医学的背景が明確な集団において実証できると考える。

(2)今回の研究の結果、毛髪中の微量元素濃度と乳癌の間に強い相関がある、という結果が出れば、この検査は乳癌のスクリーニング検査として使用できる可能性がある。これまでの毛髪中微量元素濃度は、破壊検査であったり、多くの毛髪が必要だったり、あるいは放射光施設のような巨大な設備が必要で費用も高額であったりしたが、今回の全反射蛍光X線装置は実験室レベルの機器で1本の毛髪の各部分を非破壊的に測定でき、測定費用も安価である。

(3)毛髪による乳癌スクリーニング検査の最大の特徴は、「気軽に受診できる」ことである。従来の乳癌検診では、視触診にせよマンモグラフィにせよ、「恥ずかしい」という意識が受診を妨げていることは間違いない。それに対し、毛髪によるスクリーニング検査は毛髪を1本抜くだけの検査のため、恥ずかしさを感じることはなく、痛みもごくわずかである。さらに毛髪提供窓口として、ほとんどの女性が利用する理・美容院を用いれば、毛髪を抜くことの心理的抵抗がないだけでなく、「検診に行くのが面倒だ」という女性でも毛髪検査に参加するようになることが期待できる。もちろん、この検査を受ければ通常の乳癌検診を受けなくていい、というわけではないが、これまで乳癌検診を受診していなかった集団の中から乳癌の可能性のある人を拾い上げることができるのなら、非常に意義があると思う。

(4)我々が最終的に目指す目的は、全反射蛍光X線装置を用い毛髪1本中の微量元素濃度を測定する乳癌のスクリーニング分析方法を確立し、全国の理・美容院で乳癌発症年齢の女性に手軽で安価にできる測定システムを構築することで、乳癌に対する「気づき」と「継続」を提供し、最終的に乳癌の検診率向上を目指すものである。

3. 研究の方法

(1)比較的早期（I期またはII期）の乳癌患者のグループ（30人以上）と、医学的に確認された健常者のグループ（30人以上）の毛髪中の微量元素濃度を、全反射蛍光X線装置を用いて測定し、両群間に有意差があるかを検証した。

(2)毛髪採取の対象となる乳癌患者としては、過去に悪性腫瘍の既往のない初発の乳癌であって、かつ術前治療を行っていない患者に限定した。

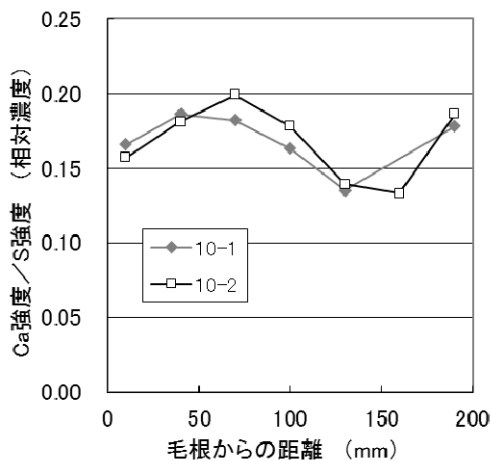
(3)最終的にこの毛髪中微量元素濃度測定法が、乳癌のスクリーニング検査として適応可能かどうかを統計学的に検討した。

4. 研究成果

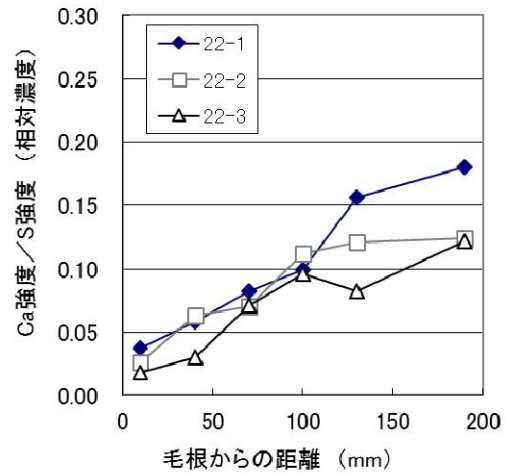
29歳から79歳までの乳癌患者54名と健常女性13名の毛髪中カルシウム測定を実施した。結果は試料からの蛍光スペクトラムから元素毎に特異的な波長のピーク比として求められる。過去の他施設での質量分析の結果では、毛髪中ではイオウ元素の含有量が、試料提供者の違いによらず常に一定となっていたので、今回もイオウの計測値を基準とした相対値でカルシウム濃度を測定している。

まず、まったく新しい検査法であるため、検査値の信頼性を確認する目的で、同一試料を複数回測定したときと、同一提供者由来の複数本の毛髪を測定した結果、いずれもよく一致しており、この検査を毛髪中カルシウム濃度の測定に用いる妥当性が示されたと判断した。

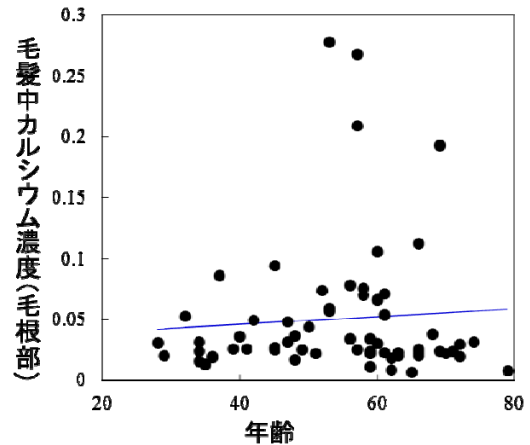
同一試料の再現性確認



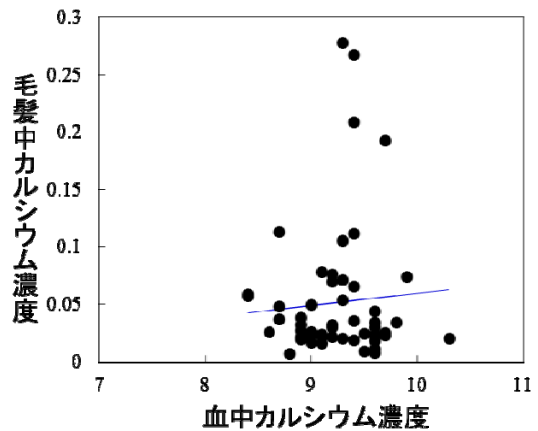
同一提供者の別試料間の比較



次に、年齢による毛髪中カルシウム濃度の変化について検討したが、相関係数 0.07、P値は 0.56 で有意な相関は見られなかった。



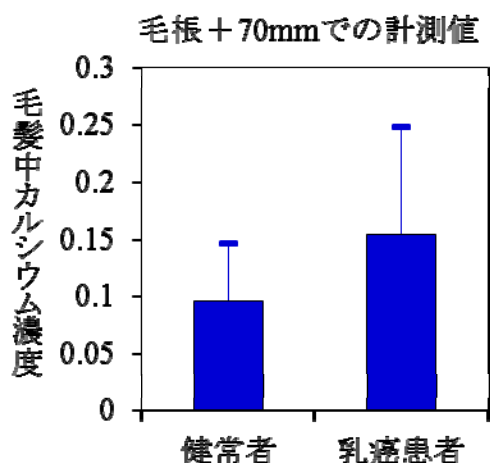
また血中カルシウム濃度と毛髪中カルシウム濃度の関係も検討したが、相関係数 0.07、P値は 0.59 で有意な相関はなかった。



千川らの Spring-8 での測定では、乳癌が発見される少し前に毛髪中カルシウム濃度が

上昇し、その後は低下すると報告されていることから、概ね毛髪が作られた直後、6ヶ月後、12ヶ月後に相当すると思われる、毛根から10mm、70mm、130mmの3点で毛髪中カルシウム濃度を計測して評価した。結果は次表の通りである。

	健常者	乳癌患者
10mm	0.044±0.041	0.052±0.058
	P=0.324	
70mm	0.096±0.050	0.154±0.094
	P=0.018*	
70mm/10mm	2.702±1.433	5.013±4.734
	P=0.044*	
130mm	0.127±0.054	0.155±0.094
	P=0.237	
130mm/10mm	3.618±2.042	3.540±2.556
	P=0.472	



ここでは、1本の毛髪内での変化を見る目的で、毛根部のカルシウム濃度との比についても検討している。結果としては、毛根から10mmと130mmでは健常者と乳癌患者に毛髪中カルシウム濃度の差は認めないが、毛根から70mmにおいては、乳癌患者の方が健常者よりも有意に毛髪中カルシウム濃度が高かった。毛根部との比で検討しても同様の結果であった。

毛根から70mmの距離の毛髪は、毛髪の伸びる速さから推測すると約半年前に作られており、毛髪から130mmの距離は概ね1年前に作られた毛髪であるため、乳癌患者においては発見から約1年前の毛髪中カルシウム濃度は健常者と変わらないが、約半年前の前後で、毛髪中カルシウム濃度が高くなる時期があることが推測された。これは千川らのSPring-8における計測結果と一致している。

この結果から、毛髪中カルシウム濃度が乳癌の存在を示すバイオマーカーとなる可能性が示唆される。この計測器はカルシウム以外の他の元素も計測できるため、将来的には他の疾患あるいは健康状態評価にも応用できるかもしれない。毛髪は容易かつ安全に採取でき、毛髪の計測により悪性腫瘍等の疾患のスクリーニングができれば、公衆衛生上のメリットは非常に大きいと考えられる。一方、今回の研究では、毛髪を一本一本計測器にセットしていくところが計測時の律速段階となっていたため、今後、多数の毛髪を効率的に測定するためには、毛根を含む毛髪を確実に採取する方法や、毛髪を保管・運搬するための容器、計測器に毛髪をセットする手段について、できるだけ自動化するための技術開発が必要であると感じられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Hajime Abe, Tsuyoshi Mori, Yuki Kawai, Hirotomi Cho, Yoshihiro Kubota, Tomoko Umeda, Yshimasa Kurumi, Tohru Tani, Feasibility and toxicity of docetaxel before or after fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Int J Clin Oncol*, 査読有, Vol.7, 2012
10.1007/s10147-012-0407-7
- ② Hajime Abe, Tsuyoshi Mori, Tomoko Umeda, Hirotomi Cho, Yoshihiro Kubota, Yoshimasa Kurumi, Tohru Tani, Indocyanine green fluorescence imaging system for sentinel lymph node biopsies in early breast cancer patients. *Surgery Today*, 査読有, 2011年, 197-202
10.1007/s00595-009-4254-8
- ③ 張弘富, 阿部元, 梅田朋子, 久保田良浩, 来見良誠, 他, 垂直型オープンMR装置による立位での乳房内部形態観察、臨床外科、査読有、66巻、2011年、pp. 860-863、<http://ej.islib.jp/ejournal/1407103611.html>

[学会発表] (計4件)

- ① 張弘富、乳房再建時の最適なインプラント選択に対する垂直型オープンMRIによる立位乳房計測の有用性、第20回日本乳癌学会学術総会、2012年6月30日、熊本市

- ② 梅田朋子、赤外線蛍光測光法によるセンチネルリンパ節生検における intra-operative false negative 群の検討、第 19 回日本乳癌学会学術総会、2011 年 9 月 2 日、仙台国際センター
- ③ Y. Kawai, H. Abe, New fluorescence imaging method for sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer., 2011 ASCO Annual Meeting, 2011 年 6 月 3 日, Chicago, USA
- ④ 来見良誠、マンモグラフィー自動診断の基礎的検討、第 111 回日本外科学会定期学術集会、2011 年 5 月 25 日、外科学会雑誌（震災のため紙上開催）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

張 弘富 (CHOU HIROTOMI)
滋賀医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号：60378718

(2) 研究分担者

来見 良誠 (KURUMI YOSHIMASA)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：70205219

阿部 元 (ABE HAJIME)
滋賀医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号：80283563

梅田 朋子 (UMEDA TOMOKO)
滋賀医科大学・医学部・特任講師
研究者番号：10402736

久保田 良浩 (KUBOTA YOSHIHIRO)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：30305601