

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K15922

研究課題名（和文）肥満による大腸がんの発育進展機序の解明 - chemerinは鍵因子となりうるか -

研究課題名（英文）Association between High Levels of Circulating Chemerin and Colorectal Adenoma in Men

研究代表者

八木 周 (Yagi, Makoto)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：30637351

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：大腸がんやその前癌病変である大腸腺腫の発育進展に肥満、メタリックシンドロームが重要な役割を果たすことが知られている。近年、炎症および糖脂質代謝に関わる新しいアディポサイトカインであるchemerinが同定された。このchemerinは肝がんや食道がん、胃がんとの関連性も報告されているが、大腸腫瘍との関連性は検討されていない。そこで今回、chemerinの血中濃度と大腸腺腫の関連性について研究を行った。大腸癌の前癌病変である大腸腺腫を有する男性患者において、血中ケメリン値が上昇していることを示し、ケメリンが大腸腺腫、ひいては大腸癌において重要な役割を担う可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌の前癌病変である大腸腺腫を有する男性患者において、血中ケメリン値が上昇していることを示し、ケメリンが大腸腺腫、ひいては大腸癌において重要な役割を担う可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：Our findings indicated that increased serum chemerin levels are positively associated with the presence of CRA in men. Chemerin may play an important role in the development of CRA.

研究分野：消化管

キーワード：chemerin colorectal adenoma

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大腸がんやその前癌病変である大腸腺腫の発育進展に肥満、メタボリックシンドロームが重要な役割を果たすことが知られている。この病態には、アディポサイトカインの分泌異常やインスリン抵抗性、慢性炎症が複合的に関与していると考えられる。当教室では、内臓蓄積型肥満やメタボリックシンドローム、それに伴う低アディポネクチン血症やインスリン抵抗性、全身性の慢性炎症が大腸腺腫の危険因子になりうることを報告してきた。近年、炎症および糖脂質代謝に関わる新しいアディポサイトカインである chemerin が同定された。この chemerin は肝がんや食道がん、胃がんとの関連性も報告されているが、大腸腫瘍との関連性は検討されていない。そこで今回、chemerin の血中濃度と大腸前癌病変である大腸腺腫の関連性について研究を行った。

### 2. 研究の目的

血清 chemerin レベルと大腸前癌病変である大腸腺腫(CRA)の発症との関連を調査することを目的とした。

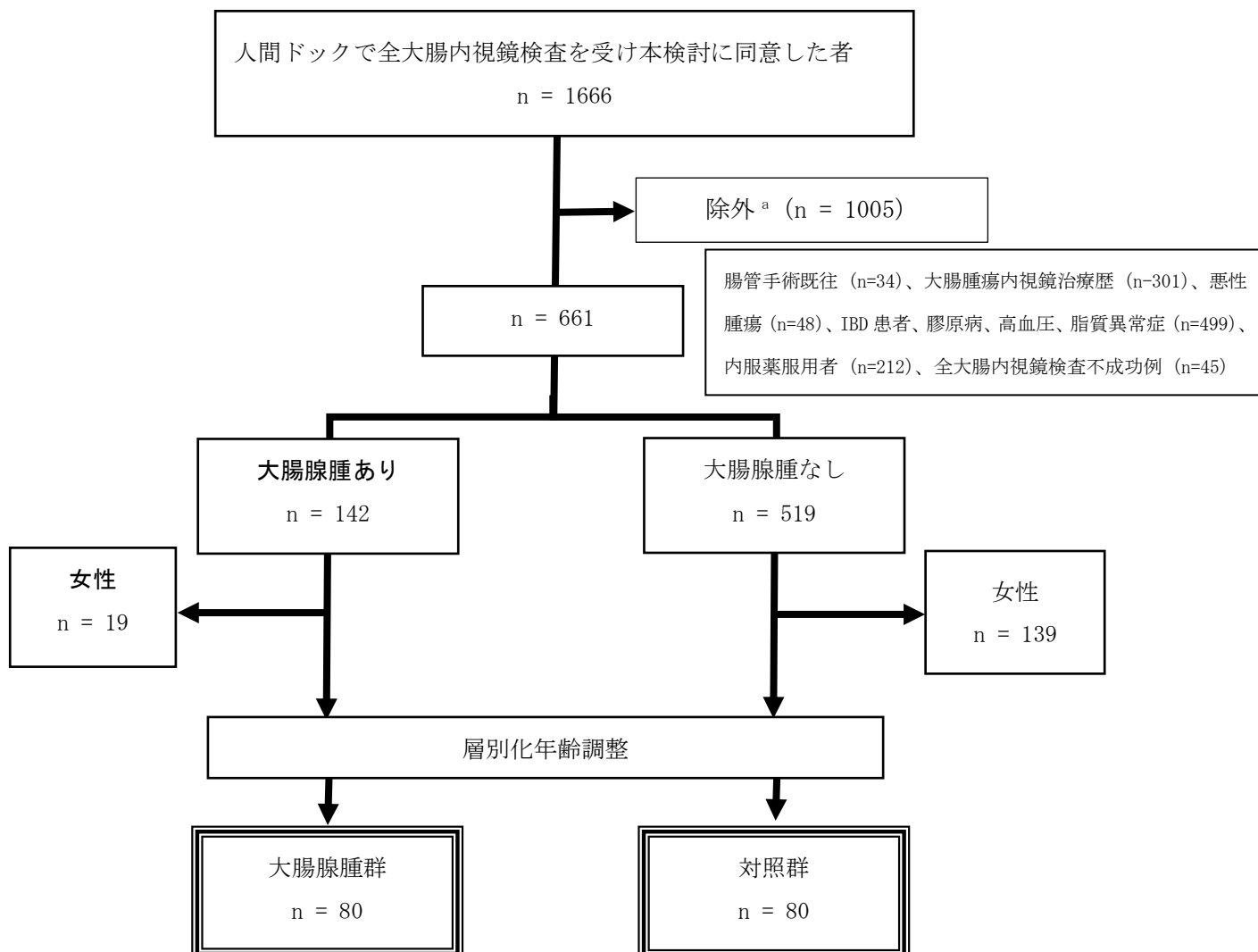
### 3. 研究の方法

内視鏡所見に基づいて、大腸腺腫を指摘された 80 人の男性患者と、大腸腺腫を認めない 80 人の同年齢の男性患者を対象に、全結腸内視鏡検査に基づく横断的症例対照研究を実施した。血清ケメリン濃度は ELISA kit を用いて測定し、ロジスティック回帰分析により、大腸腺腫のオッズ比を計算した。

### 4. 研究成果

大腸腺腫群の平均血清 chemerin レベルは、対象群よりも有意に高かった ( $7.9 \pm 0.41$  対  $5.16 \pm 0.34$  ng/mL,  $p < 0.001$ )。血清 chemerin レベルは、大腸腺腫の発症と正の相関を示しまた ( $r=0.34$ )。多変量ロジスティック回帰分析により、高 chemerin レベルが大腸腺腫の発症と独立して関連していることが明らかになった (OR 2.82、95% CI 1.39-5.72)。

【図 1. 患者の選択】

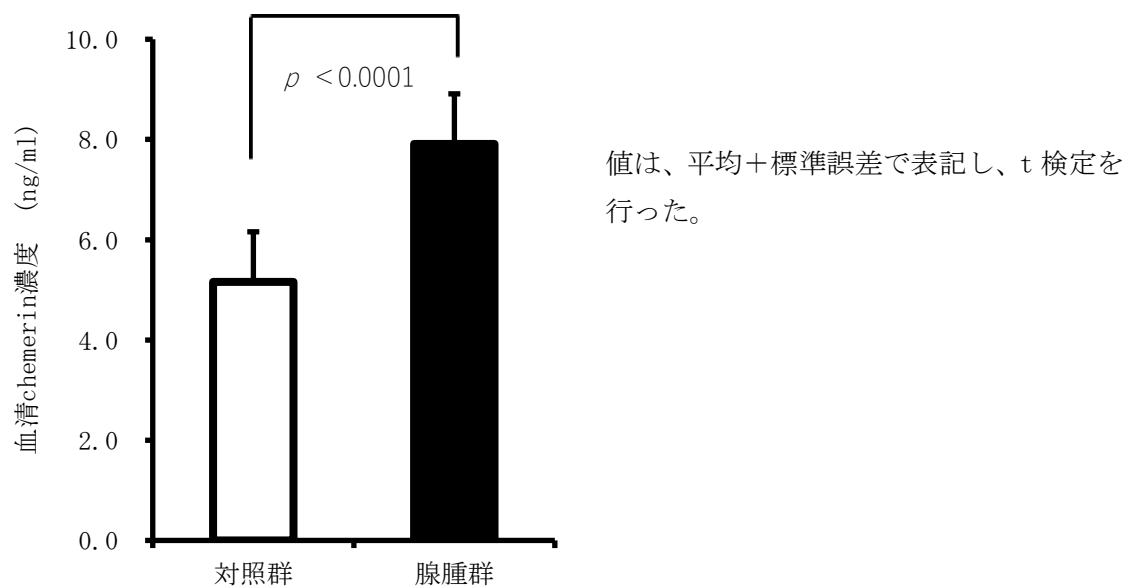


【表 1. 大腸腺腫群および対照群の比較】

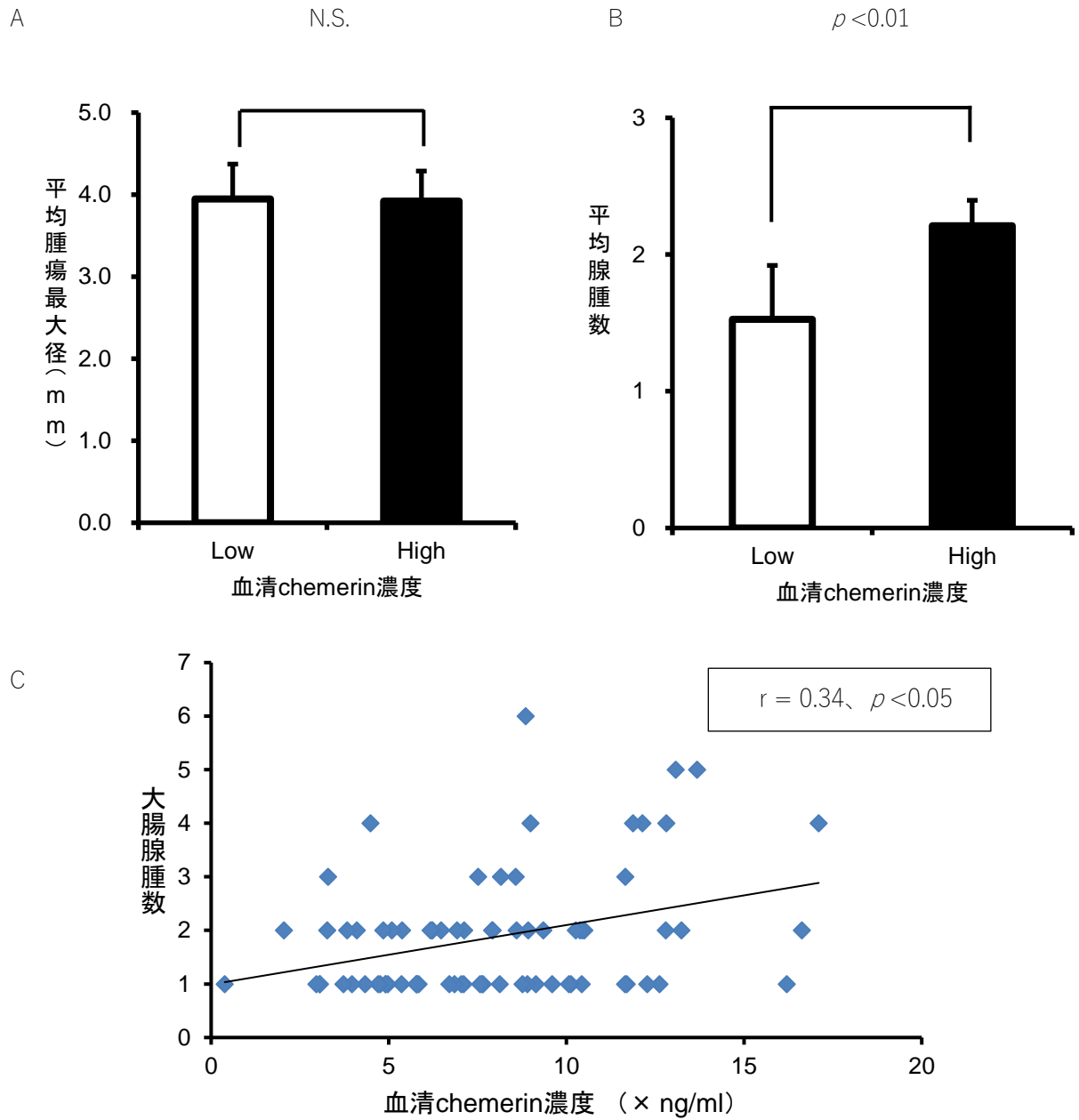
	腺腫群 (n = 80)	対照群 (n = 80)	p 値
年齢	50.7 ± 6.1	49.6 ± 6.6	—
飲酒	66 (87%)	65 (90%)	0.61
喫煙	18 (25%)	24 (33%)	0.46
身長 (cm)	170.6 ± 5.5	171.1 ± 5.8	0.91
体重 (kg)	71.9 ± 11.7	70.9 ± 8.9	0.67
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	24.6 ± 3.5	24.2 ± 2.6	0.63
腹囲 (cm)	87.5 ± 9.4	86.3 ± 7.5	0.89
収縮期血圧 (mmHg)	120.8 ± 16.1	121.4 ± 14.2	0.75
拡張期血圧 (mmHg)	76.4 ± 10.6	77.0 ± 10.0	0.87
空腹時血糖 (mg/dl)	95.8 ± 25.7	89.8 ± 7.9	0.85
インスリン (μU/ml)	6.1 ± 5.4	5.3 ± 4.0	0.49
HbA1c NGSP (%)	5.8 ± 0.8	5.5 ± 0.3	0.61
HOMA-IR <sup>b</sup>	1.6 ± 2.1	1.2 ± 1.0	0.43
TG (mg/dl)	163.0 ± 73.1	163.5 ± 134.4	0.91
LDL (mg/dl)	128.0 ± 29.7	125.7 ± 31.6	0.86
HDL (mg/dl)	58.3 ± 15.1	58.0 ± 11.8	0.76
MS <sup>c</sup>	17 (21%)	9 (13.0%)	0.08

値は、平均値±標準偏差あるいは当該者 (%) で表記した。両群の比較は t 検定または X<sup>2</sup> 検定で行った。<sup>a</sup> BMI = 体重 (kg) / 身長 (m)<sup>2</sup>、<sup>b</sup> HOMA-IR = 空腹時インスリン (μU/ml) × 空腹時血糖値 (mg/dl) / 405、<sup>c</sup> メタボリックシンドロームは、腹囲 85cm 以上かつ、以下の①②③のうち 2 項目以上を満たすものと診断した。①中性脂肪値 150 mg/dl 以上または/かつ HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、②収縮期血圧 130 mmHg 以上または/かつ拡張期血圧 85 mmHg 以上、③空腹時血糖 110 mg/dl 以上。MS、metabolic syndrome。

【図 2. 大腸腺腫群と対照群の血清 chemerin 濃度の比較】



【図3. 血清 chemerin 濃度と大腸腺腫の関係】



大腸腺腫群における平均血清 chemerin 値の中央値 (7.59 ng/ml) で、高 chemerin 腺腫群 (High) と低 chemerin 腺腫群 (Low) に分けて、(A) 平均腺腫最大径 (mm) および (B) 平均腺腫数を比較し、t 検定を行った。値は、平均+標準偏差で表記した。(C) 平均腺腫数と血清 chemerin 濃度との Pearson の相関係数を算出した。

【表 2. 血清 chemerin 濃度と大腸腺腫のリスク】

	大腸腺腫群／対照群	Unevaluated analysis			Multivariate analysis <sup>a</sup>		
		OR	95%CI	p 値	OR	95%CI	p 値
年齢	80／80	1.03	0.98-1.08	0.29	1.01	0.95-1.07	0.74
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	80／80	1.05	0.94-1.16	0.41	1.01	0.90-1.15	0.84
HbA1c (%)	80／80	4.58	1.59-13.1	<0.005	3.58	1.14-11.3	<0.05
HOMA-IR <sup>b</sup>	80／80	1.26	0.91-1.74	0.16	1.03	0.69-1.45	0.98
TG (mg/dl)	80／80	1.00	0.99-1.00	0.97	1.00	1.00-1.03	0.97
高ケメリン群 <sup>c</sup>	76／72	3.41	1.73-6.72	<0.001	2.82	2.16-7.80	<0.0001

オッズ比はロジスティック回帰分析にて算出した。<sup>a</sup>年齢、BMI、HbA1c、HOMA-IR、TG 値を調整因子とした。<sup>b</sup>HOMA-IR = 空腹時インスリン (μU/ml) X 空腹時血糖値 (mg/dl) /405。<sup>c</sup>全体の中央値 6.19 ng/ml より高い対象者を高 chemerin 群とした。大腸腺腫群で 4 名、対照群で 8 名が chemerin 検出感度以下であり測定不能であったため検討から除外した。

OR、odds ratio; CI、confidence interval

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------