

機関番号： 22701

研究種目：若手研究 (B)

研究期間： 2009 ~ 2010

課題番号： 21790679

研究課題名 (和文) 大腸発癌におけるアディポネクチンおよびインスリン抵抗性改善薬の作用解析

研究課題名 (英文) Analysis of adiponectin and drugs improving insulin resistance in colorectal carcinogenesis

研究代表者

高橋宏和 (TAKAHASHI HIROKAZU)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号： 70438159

研究成果の概要 (和文) : 大腸癌はリスクファクターとして肥満や 糖尿病などが考えられており生活習慣病としての一側面を持つ. この中でも特に内臓脂肪 ACF(aberrant crypt foci)の数に対し有意な相関をもつことが明らかとされているが, 内臓脂肪は単なる脂肪の貯蔵器官ではなく積極的にサイトカインを分泌し生体のホメオスタシスを調節している. アディポネクチンおよびインスリン抵抗性改善薬は大腸発癌に対し抑制的に働く結果が, 発がんモデルマウスおよびヒトでのパイロットスタディーで明らかにされた. 今後本邦において増加が見込まれる肥満関連大腸がんの減少を目指す.

研究成果の概要 (英文) : Obesity and its associated visceral fat accumulation have been reported to be linked to an elevated risk of cardiovascular disease, diabetes mellitus, and mortality, and these complications are rapidly becoming significant problems. Visceral adipose tissue is not only fat storage tissue, but also a metabolically active organ secreting many adipocytokines, such as adiponectin. Obesity is reportedly an important risk factor for CRC. Adiponectin and drugs improving insulin resistance for inhibiting colorectal carcinogenesis in mouse model and humans provides preliminary evidence, suggesting its promise for the chemoprevention of colorectal cancer. Further studies should be conducted to clarify the role that visceral fat accumulation and reduced plasma adiponectin play in obesity-related CRC prevention.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：大腸癌

科研費の分科・細目：化学発癌防

キーワード：大腸癌, アディポネクチン, ACF, PPAR $\gamma$ , metformin

## 1. 研究開始当初の背景

大腸癌はリスクファクターとして肥満や糖尿病などが考えられており生活習慣病としての一側面を持つ。我々はこの中でも特に内臓脂肪が ACF の数に対し有意な相関をもつことを明らかとしてきたが、近年内臓脂肪は単なる脂肪の貯蔵器官ではなく積極的にサイトカインを分泌し生体のホメオスタシスを調節していることが示唆されている。この中でアディポネクチンは内臓脂肪量と負の相関を示し、減少することで心血管系イベントが増加することが報告されているが、癌に対し抑制的に働く可能性が示唆されている。一方、糖尿病は予備軍を含めると国民の1割を越す疾患としてその根本的対策が急がれているが、インスリンおよびインスリン抵抗性は糖尿病治療の重要なターゲットとなる。

## 2. 研究の目的

内臓脂肪より分泌されるアディポサイトカインの大腸腫瘍発生や増大への作用機序解明および、内臓脂肪型肥満が大腸癌のリスクを亢進させるメカニズムとして、高インスリン血症やそれによるインスリン抵抗性、内臓脂肪より分泌されるレプチン、アディポネクチンなどのアディポサイトカインの関与を検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

アディポサイトカイン(レプチン, レプチン受容体, TNF- $\alpha$ )コンディショナルノックアウトマウスの確立とそれを用いた大腸癌がんモデルでの解析を行った。肥満に関連した細胞増殖シグナルの解析を行った。ヒト ACF は拡大内視鏡を用い ACF の数を大腸癌がんのサロゲートマーカーとし、メトホルミンを用いた化学発癌予防の研究を行う。メトホルミンをヒトに対し1年以上内服後の ACF の数の変化を解析する。同時に ACF の自然史や性差を検討することにより現在までの報告の整合性を確認しつつ、大腸癌がんメカニズムを解明を目指した。

## 4. 研究成果

現在インスリン抵抗性改善薬が臨床応用されているが、我々はアディポネクチンが AMPK を介し大腸発癌に対し抑制的に働くことを細胞、マウスモデルを用いて解明し、さらに PPAR $\gamma$  が大腸化学発癌予防の分子標的であることを報告してきた。インスリン抵抗性改善薬 pioglitazone の1カ月の投与によりヒトにおいて ACF が減少することを見出した(PPAR Res. 2010)。同様の傾向を AMPK 活性化薬である metformin においても認めた(Metformin Suppresses Colorectal Aberrant

Crypt Foci in a Short-term Clinical Trial. *Cancer Prev Res.* 2010)。また、アディポネクチンがヒト ACF の数と逆相関することを報告した(*Cancer Sci.* 2010)。肥満関連大腸癌がんの分子機序としてアディポネクチンのほか IGF-1 および JNK 経路の関与を見出し報告した(*Gut, Int J Oncol, Mol Med Rep.*) 今後さらなる詳細な検討により、本邦において増加が見込まれる肥満関連大腸癌がんの減少を目指す。

## 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 9 件)

1. Endo H, Hosono K, Uchiyama T, Sakai E, Sugiyama M, Takahashi H, Nakajima N, Wada K, Takeda K, Nakagama H, Nakajima A. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut.* 2011 Mar 15. [Epub ahead of print]
2. Uchiyama T, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Endo H, Hosono K, Yoneda K, Yoneda M, Inamori M, Nagashima Y, Inayama Y, Wada K, Nakajima A. Leptin receptor is involved in STAT3 activation in human colorectal adenoma. *Cancer Sci.* 2010 Nov 19.
3. Takahashi H, Hosono K, Uchiyama T, Sugiyama M, Sakai E, Endo H, Maeda S, Schaefer KL, Nakagama H, Nakajima A. PPARgamma Ligand as a Promising Candidate for Colorectal Cancer Chemoprevention: A Pilot Study. *PPAR Res.* 2010;2010. Pii
4. Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T, Suzuki K, Iida H, Sakamoto Y, Yoneda K, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Inamori M, Nakagama H, Nakajima A. Metformin Suppresses Colorectal Aberrant Crypt Foci in a Short-term Clinical Trial. *Cancer Prev Res.* 2010; 3: 1077-1083.

5. Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Uchiyama T, Suzuki K, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Tomatsu A, Chihara T, Shimpo K, Nakagama H, Nakajima A. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. **Mol Carcinog.** 2010; 49: 662-671.

6. Endo H, Hosono K, Fujisawa T, Takahashi H, Sugiyama M, Yoneda K, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Involvement of JNK pathway in the promotion of the early stage of colorectal carcinogenesis under high-fat dietary condition. **Gut.** 2009; 58: 1637-1643.

7. Yoneda K, Iida H, Endo H, Hosono K, Akiyama T, Takahashi H, Inamori M, Abe Y, Yoneda M, Fujita K, Kato S, Nozaki Y, Ichikawa Y, Uozaki H, Fukayama M, Shimamura T, Kodama T, Aburatani H, Miyazawa C, Ishii K, Hosomi N, Sagara M, Takahashi M, Ike H, Saito H, Kusakabe A, Nakajima A. Identification of Cystatin SN as a novel tumor marker for colorectal cancer. **Int J Oncol.** 2009; 35: 33-40.

8. Takahashi H, Takayama T, Hosono K, Yoneda K, Endo H, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakagama H, Nakajima A. Correlation of the plasma level of insulin-like growth factor-1 with the number of aberrant crypt foci in male individuals. **Mol Med Report.** 2009; 2: 339-343.

9. Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo H, Kato S, Yoneda K, Nozaki Y, Fujita K,

Yoneda M, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. **Int J Oncol.** 2009; 34: 339-344.

[学会発表] (計 35 件)

1. 内山 崇, 高橋宏和, 酒井英嗣, 杉山美智子, 細野邦広, 遠藤宏樹, 中島 淳 大腸発癌におけるIL-6の作用解析 **第7回 日本消化管学会総会学術集会** ワークショップ16 (2011.02.19) 京都

2. 遠藤宏樹, 内山 崇, 酒井英嗣, 細野邦広, 高橋宏和, 中島 淳 肥満と大腸癌: 大腸腫瘍を増大させるレプチンシグナル **第7回 日本消化管学会総会学術集会** ワークショップ16 (2011.02.19) 京都

3. Sakai E, Endo H, Uchiyama T, Hosono K, Sugiyama M, Takahashi H, Nakajima A The effect of resveratrol on azoxymethane (AOM)-induced colon carcinogenesis in mice with aberrant crypt foci (ACF) **9<sup>th</sup> Annual AACR International Conference Frontiers in Cancer Prevention Research** poster session (2010.11.09) Philadelphia

4. Hosono K, Takahashi H, Sakai E, Uchiyama T, Endo H, Nakajima A Metformin treatment suppresses colorectal aberrant crypt foci in humans: Results from a short-term feasibility study **9<sup>th</sup> Annual AACR International Conference Frontiers in Cancer Prevention Research** poster session (2010.11.09) Philadelphia

5. Takahashi H, Sakai E, Uchiyama T, Sugiyama M, Hosono K, Endo H, Nakajima A Relationship of human aberrant crypt foci and formation of colorectal polyps **9<sup>th</sup> Annual AACR International Conference Frontiers in Cancer Prevention Research** poster session (2010.11.09) Philadelphia

6. Takahashi H, Sakai E, Sugiyama M, Uchiyama T, Iida H, Hosono K, Endo H, Sakamoto Y, Koide T, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Maeda S, Nakajima A Analysis of human aberrant crypt foci after colorectal polypectomy **2010 18<sup>th</sup> UEGW** poster session (2010.10.27) Barcelona
7. Uchiyama T, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Endo H, Hosono K, Maeda S, Nakajima A Leptin stimulate colorectal carcinogenesis through JAK/STAT signal pathway via leptin receptor **2010 18<sup>th</sup> UEGW** poster session (2010. 10. 25) Barcelona
8. 細野邦広, 高橋宏和, 中島 淳 大腸発癌過程におけるTNF- $\alpha$  関連因子の解析 **第52回日本消化器病学会大会** パネル18 大腸がん研究の新たな展開と治療戦略 (2010.10.15) 横浜
9. 高橋宏和, 内山 崇, 中島 淳 大腸発癌におけるレジスチンおよびTNF $\alpha$  の相関解析 **第52回日本消化器病学会大会** シンポジウム 6 メタボリック症候群における消化と吸収 (2010.10.13) 横浜
10. Hosono K, Endo H, Sugiyama M, Takahashi H, Nakajima A Analysis of the TNF-alpha, TNF-R1 and TNF-R2 in colorectal adenoma Poster session Colorectal cancer (3) **2010 JCA** (2010.09.23) Osaka
11. Takahashi H, Sakai E, Uchiyama T, Sugiyama M, Hosono K, Endo H, Maeda S, Nakajima A Analysis of aberrant crypt foci as an effective predictor after colorectal polypectomy English Workshops Cancer prevention and chemoprevention **2010 JCA** (2010.09.23) Osaka
12. Endo H, Uchiyama T, Sakai E, Sugiyama M, Hosono K, Takahashi H, Maeda S, Nakajima A Leptin regulates colorectal tumor growth through Stat3 signaling Poster session Animal model for carcinogenesis (3) **2010 JCA** (2010.09.22) Osaka
13. Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T, Hosono K, Endo H, Takahashi H, Nakajima A Investigation of IL-6 over epression in chemical induced colorectal cancer model Poster session Animal model for carcinogenesis (1) **2010 JCA** (2010.09.22) Osaka
14. 高橋宏和, 内山 崇, 中島 淳 大腸発がんにおけるレプチンシグナルの役割解明 **第1回 GI-Metabolism Forum** (2010.08.28) 京都
15. 高橋 宏和, 細野邦広, 中島 淳 大腸腺腫切除後の再発予測因子としてのaberrant crypt fociの検討 **第49回日本消化器がん検診学会総会** シンポジウム (2010.06.11) 沖縄
16. Endo H, Hosono K, Uchiyama T, Iida H, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Inamori M, Kirikoshi H, Kubota K, Nakajima A Critical role of leptin in the regulation of colorectal tumor growth through Stat3 signaling: Tumor growth induced by dietary intake **Digestive Disease Week 2010** Poster Session (2010.05.02) New Orleans
17. 中島 淳, 高橋宏和 肥満と大腸がん **第96回 日本消化器病学会総会** トピックセミナー (2010.04.24) 新潟
18. 遠藤宏樹, 高橋宏和, 中島 淳 食事摂取により増大する大腸腫瘍：レプチンシグナルの関与 **第96回 日本消化器病学会総会** シンポジウム (2010.04.23) 新潟
19. 高橋宏和, 細野邦広, 内山 崇, 飯田洋, 遠藤宏樹, 野崎雄一, 坂本康成, 藤田浩司, 米田正人, 古出智子, 所知加子, 後藤歩, 稲森正彦, 阿部泰伸, 小林規俊, 桐越博

之, 窪田賢輔, 斉藤 聡, 上野規男, 中島 淳 大腸腫瘍進展における糖尿病関連因子の  
相関解析 **第96回 日本消化器病学会総会** ポ  
スター (2010. 04. 22) 新潟

20. 細野邦広, 高橋宏和, 中島 淳 大腸癌  
における生活習慣関連因子の実態と化学予防  
による対策の可能性 **第96回 日本消化器病学  
会総会** パネルディスカッション  
(2010. 04. 22) 新潟

21. 内山 崇, 高橋宏和, 中島 淳 大腸腫  
瘍におけるレプチンシグナル経路の解析 **第  
96回 日本消化器病学会総会** パネルディス  
カッション (2010. 04. 22) 新潟

22. Hosono K, Endo H, Nakajima A, Takahashi  
H Metformin Suppresses  
Azoxymethane-Induced Colorectal  
Carcinogenesis Via Activating  
AMP-Activated Protein Kinase **101<sup>st</sup> AACR  
Annual Meeting 2010** poster session  
(2010. 04. 21) Washington DC.

23. Endo H, Hosono K, Uchiyama T, Takahashi  
H, Inamori M, Nakajima A Leptin Signaling  
Regulates Colorectal Tumor Growth Through  
Stat3 Signaling: Tumor Growth Induced by  
Dietary Intake **101<sup>st</sup> AACR Annual Meeting  
2010** poster session (2010. 04. 19)  
Washington DC.

24. 細野邦広, 遠藤宏樹, 高橋宏和, 稲森正  
彦, 中島 淳 抗糖尿病薬メトホルミンを用  
いた生活習慣病における大腸癌の予防戦略  
**第6回 日本消化管学会総会学術集会** トピッ  
クフォーラム (2010. 02. 20) 福岡

25. Endo H, Hosono K, Uchiyama T, Takahashi  
H, Inamori M, Nakajima A Crucial role of  
leptin in the regulation of colorectal  
tumor growth through Stat3 signaling:  
Tumor growth induced by dietary intake **8<sup>th</sup>  
AACR/JCA Joint Conference** (2010. 02. 09)

Hawaii

26. 高橋宏和, 細野邦広, 中島 淳  
Aberrant crypt fociとサプリメントの相関解  
析 **第51回日本消化器病学会大会** パネル24  
消化吸收機能を標的とした機能性食品の展望  
(2009. 10. 17) 京都

27. Uchiyama T, Sugiyama M, Hosono K, Endo  
H, Takahashi H, Nakajima A  
Analysis of serum leptin level and  
colorectal adenoma Poster session  
colorectal cancer (1) **2009 JCA**  
(2009. 10. 02) Yokohama

28. Takahashi H, Hosono K, Sugiyama M, Endo  
H, Nakajima A Natural history of human  
aberrant crypt foci Poster session  
colorectal cancer (2) **2009 JCA**  
(2009. 10. 02) Yokohama

29. Hosono K, Endo H, Sugiyama M, Takahashi  
H, Nakajima A Metformin suppresses the  
colorectal carcinogenesis via activationg  
AMP kinase Oral session Cancer preven/  
Chemoprevention **2009 JCA** (2009. 10. 01)  
Yokohama

30. 細野邦広, 高橋宏和, 中島 淳  
シンポジウム2「消化器がんの危険因子とそ  
の対策・予後」生活習慣における大腸がん  
の危険因子と治療戦略 **第48回日本消化器が  
ん検診学会総会** (2009. 06. 19) 札幌

31. Takahashi H, Hosono K, Endo H, Yoneda  
K, Akiyama T, Inamori M, Abe Y, Kato S,  
Uchiyama T, Iida H, Mawatari H, Nozaki Y,  
Fujita K, Yoneda M, Kobayashi N, Kirikoshi  
H, Kubota K, Saito S, Nakajima A Plasma  
IGF-1 Is Correlated with Dysplastic  
Aberrant Crypt Foci in Men. **Digestive  
Disease Week 2009** AGA Institute Poster  
Session (2009. 06. 03) Chicago

32. 高橋宏和, 細野邦広, 遠藤宏樹, 米田恭

子, 加藤真吾, 内山 崇, 飯田 洋, 馬渡弘典, 野崎雄一, 秋山智之, 藤田浩司, 米田正人, 稲森正彦, 阿部泰伸, 小林規俊, 桐越博之, 窪田賢輔, 斉藤 聡, 上野規男, 中島淳 一般口演 大腸その他 3 Aberrant crypt fociの自然史に対する解析 **第77回日本消化器内視鏡学会総会** (2009.05.21) 名古屋

33. 細野邦広, 高橋宏和, 中島淳 ワークショップ3 大腸癌の予防 AMPKをターゲットとする新たな大腸化学発癌予防 **第95回日本消化器病学会総会** (2009.05.08) 札幌

34. Endo H, Hosono K, Yoneda K, Takahashi H, Nakajima A. JNK plays a crucial role in promotion of the early stage of colon carcinogenesis under the high-fat condition **100<sup>th</sup> AACR Annual Meeting 2009** (2009.04.19) Denver

35. Takahashi H, Hosono K, Endo H, Yoneda K, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A Natural history of human aberrant crypt foci after colorectal polypectomy **100<sup>th</sup> AACR Annual Meeting 2009** (2009.04.19) Denver

[図書] (計 10件)

1. 高橋宏和, 内山崇, 中島淳 大腸発癌におけるレプチンシグナルの役割解明 **The GI Forefront** 6巻2号 Page183-185 (2011.1)
2. 遠藤宏樹, 細野邦広, 酒井英嗣, 内山崇, 高橋宏和, 中島淳 **アディポサイトカインと大腸癌 臨床消化器内科** 26巻2号 Page175-181 (2011.01)
3. 高橋宏和, 遠藤宏樹, 中島淳 肥満と大腸癌 **肥満と消化器疾患** Page119-133 (2010.03)
4. 内山崇, 高橋宏和, 中島淳 **【メタボリックシンドロームと消化器疾患】メタボリッ**

**クシンドロームと大腸癌 G. I. Research** 18巻3号 Page207-212 (2010.06)

5. 高橋宏和, 内山崇, 中島淳 **【性差からみた消化器疾患の病態と予後】内臓脂肪およびアディポネクチンと大腸発癌の性差 消化器内科** 50巻4号 Page315-319 (2010.04)

6. 高橋宏和, 細野邦広, 中島淳 **Aberrant crypt foci とサプリメントの相関解析 消化と吸収** 32巻1号 Page43-46 (2010.03)

7. 高橋宏和, 細野邦広, 中島淳 大腸腫瘍のサロゲートマーカーとしての aberrant crypt foci-自然史および化学発癌予防への臨床応用 **臨床消化器内科** 25巻1号 page 135 (2010.01)

8. 高橋宏和 大腸発癌における生活習慣因子の相関および化学発癌予防への臨床応用 (総説) **横浜医学** 60巻4号 Page539-542(2009.10)

9. 遠藤宏樹, 細野邦広, 高橋宏和, 中島淳 **高脂肪食制限による大腸発癌抑制の分子機序 消化器科** 49巻5号 Page438-443 (2009.11)

10. 内山崇, 細野邦広, 遠藤宏樹, 高橋宏和, 中島淳 **【メタボリックシンドローム】メタボリックシンドロームと大腸癌 BIO Clinica** 24巻4号 Page337-343 2009

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋宏和(TAKAHASHI HIROKAZU)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号: 70438159

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし