

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 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：82606
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22790579
 研究課題名（和文）平坦・陥凹型大腸腺腫を中心とした大腸前がん病変に関する疫学研究
 研究課題名（英文）Epidemiological Study on Colorectal Neoplastic lesions
 研究代表者
 山地 太樹（YAMAJI TAIKI）
 独立行政法人国立がん研究センター・がん予防・検診研究センター・研究員
 研究者番号：10466203

研究成果の概要（和文）：

本研究の枠内で、平坦・陥凹型大腸腺腫を中心とした大腸前がん病変の記述疫学的研究と分析疫学的研究を行った。記述疫学的研究から、一般集団において陥凹型大腸腺腫を有する割合が3%弱と非常に希であることを明らかにした。また、分析疫学的研究から、肥満と大腸腺腫およびビタミンDと大腸腺腫との関連を説明する可能性のある知見を得た。

研究成果の概要（英文）：

Supported by Grant-in-Aid for Young Scientists B, this researcher conducted descriptive and analytical epidemiological studies on colorectal neoplastic lesions. In a descriptive epidemiological study, this researcher observed that the prevalence of depressed type colorectal adenoma was very rare (around 3%) in a general population. In analytical epidemiological studies, this researcher found several clues which may explain a positive association of obesity or a negative association of vitamin D with colorectal adenoma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：大腸腺腫・内臓脂肪・インスリン関連マーカー・アディポカイン・ビタミンD・ビタミンDレセプター遺伝子多型・環境-遺伝交互作用・疫学研究

1. 研究開始当初の背景

大腸がんは、2003年の全国推計値で年間罹患数が約10万人と胃がんに次いで2番目に多く、その予防は日本のがん対策において極めて重要な課題の一つと考えられる。大腸がんは、従来その大部分が隆起型大腸腺腫から発生すると考えられていたが、内視鏡診断技

術の進歩により、平坦・陥凹型大腸腫瘍の存在が認知され、早期大腸がんにおいて少なくとも20～30%が平坦・陥凹型であるとの報告から、平坦・陥凹型大腸腺腫から発生する大腸がんが少なくないと考えられるようになってきた。また、平坦・陥凹型大腸腺腫では、隆起型大腸腺腫で見られる K-ras 遺伝子や

APC 遺伝子の変異が稀なことから、両者は異なる発生経路を持つ大腸前がん病変と考えられている。大腸がんの効果的な予防法を確立するには、発生経路の異なる大腸前がん病変として隆起型大腸腺腫と平坦・陥凹型大腸腺腫とを区別し、それぞれに関連する危険要因や予防要因を明らかにしていく疫学研究が重要であると考え、そのような研究は本研究の開始当初には国際的にもほとんど行われていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、重要ではあるがこれまでほとんど明らかにされていなかった平坦・陥凹型大腸腺腫を中心に、大腸前がん病変に関連する環境要因および遺伝要因を明らかにし、大腸がんの予防に資する疫学的知見を得る事を目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、国立がん研究センターがん予防・検診研究センターが開所した 2004 年以降に大腸内視鏡検査を受けた検診受診者約 10,000 名を対象とした大規模横断研究である。

(1) 平坦・陥凹型大腸腺腫を中心とした大腸前がん病変の記述疫学的研究の方法

国立がん研究センターがん予防・検診研究センターで 2004~2010 年に大腸内視鏡検査を受けた初回検診受診者約 10,000 名の電子化された臨床情報を基に、観察された全大腸病変の研究用データベースを構築する。大腸腺腫については、パリ分類に基づいて、隆起型・平坦型・陥凹型に分類し、各肉眼型の割合を求める。

(2) 平坦・陥凹型大腸腺腫を中心とした大腸前がん病変の分析疫学的研究の方法

国立がん研究センターがん予防・検診研究センターには受診者の検診情報および生活習慣情報を蓄積した既存のデータベースが存在する。このデータベースに本研究で構築する研究用データベースを連結させ、平坦・陥凹型大腸腺腫を中心とした大腸前がん病変に関連する環境要因と遺伝要因を明らかにし、環境-遺伝交互作用について検討する。遺伝要因を含む検討では、研究の統計学的検出力を担保しながらその効率化を図るため、平坦・陥凹型大腸腺腫を中心とした大腸前がん病変を有する症例に基本的な交絡要因（年齢・性別など）をマッチングさせた対照の無作為抽出を行う。事前検討において、症例 1 名：対照 4 名の抽出で、有意水準 5%・検出力 80%・対照での対立遺伝子頻度 50%を条件に、症例で 25%以上リスクが上昇（もしくは低下）していれば、症例と対照との間に統計学的有意差を認めることを確認している。

4. 研究成果

(1) 平坦・陥凹型大腸腺腫を中心とした大腸前がん病変の記述疫学的研究の成果

国立がん研究センターがん予防・検診研究センターで 2004~2010 年に大腸内視鏡検査を受けた受診者を対象に、観察された全大腸病変の評価を行ったところ、1,100 名強の受診者が 5mm 以上の大腸腺腫を有していることが明らかになった。5mm 以上の大腸腺腫を肉眼的形態で分類したところ、隆起型病変と非隆起型病変の割合はほぼ 1:1 であった。非隆起型病変の大部分は平坦型大腸腺腫で、陥凹型大腸腺腫を有する受診者は 3%弱と非常に希であった。

(2) 平坦・陥凹型大腸腺腫を中心とした大腸前がん病変の分析疫学的研究の成果

平坦・陥凹型大腸腺腫を中心とした大腸前がん病変に関連する環境要因と遺伝要因を明らかにし、環境・遺伝交互作用について検討する研究は、2004~2005 年の受診者 1,520 名を対象に行った。

① 肥満と大腸腺腫との関連を説明するメカニズム解明を目指した分子疫学研究

まず初めに、腹部 CT を用いて測定した内臓脂肪体積と大腸腺腫との関連について解析を行った。関連解析を行う前の検討で、内臓脂肪体積の中央値に男女差があったため（男性：3274cm³、女性：1880cm³）、男女別に解析を行うこととした。内臓脂肪体積と大腸腺腫の間には、男女ともに、統計学的有意な正の関連が見られた（男性の傾向性：p = 0.001、女性の傾向性：p = 0.01）。対照群がほぼ等しい人数となるように、内臓脂肪体積によって 4 つのグループに分けた解析を行ったところ、最高値のグループ（男性：4145 cm³ 以上、女性：2575 cm³ 以上）では最低値のグループ（男性：2296 cm³ 未満、女性：1390 cm³ 未満）と比較し、大腸腺腫のリスクが男女ともに約 2 倍高いことがわかった。内臓脂肪体積には男女差が見られたものの、内臓脂肪体積と大腸腺腫との関連は男女で違いが見られなかった。更に、全身への脂肪蓄積を考慮し、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で割り算して算出する肥満指数 (BMI : body mass index) によるグループ別の解析を行ったところ、BMI の高低に関わらず、内臓脂肪体積が大きい群で大腸腺腫のリスクが高いことが示された。CT の画像データを用いて内臓脂肪体積を測定した本研究においても、ウエスト周囲径やウエスト・ヒップ比を用いたこれまでの研究で報告されてきた内臓肥満と大腸腫瘍との関連が確認された。内臓肥満は大腸がんの発生リスクを高める可能性があることを裏付ける結果となった。

次に、内臓脂肪蓄積はインスリン抵抗性と関連している事が知られているため、インスリン関連マーカーと大腸腺腫との関連を解析した。本研究で大腸腺腫との関連解析を行ったのは、C-ペプチド（インスリン分泌の指標）・インスリン様増殖因子 IGF-I・インスリン様増殖因子結合蛋白 IGFBP-1 および IGFBP-3 と呼んだ 4 種類のインスリン関連マーカーである。本研究においても男女別に解析を行ったところ、男性では、C-ペプチドやインスリン様増殖因子 IGF-I の血中濃度が高いグループで大腸腺腫のリスクが上昇する正の関連が見られた（それぞれの傾向性 p は <0.001 と 0.02 ）（図 1-1・1-2 左）。また、インスリン様増殖因子結合蛋白 IGFBP-1 の血中濃度が高いグループで大腸腺腫のリスクが低下する負の関連が見られた（傾向性 $p = 0.002$ ）（図 1-3 左）。一方、女性では、4 種のインスリン関連マーカーのいずれにおいても大腸腺腫との関連が見られなかった（図 1-1・1-2・1-3 右）。本研究で見られた男女差は、日本人を対象とした大腸がんの研究でも見られており、大腸がんにおいて肥満の影響が男女で異なることを説明する知見と考えられた。

図 1-1 血中の C-ペプチド（インスリン分泌の指標）と大腸腺腫との関連（年齢・受診時期・絶食時間・喫煙・飲酒・大腸がん家族歴・身長・総エネルギー摂取量で調整）

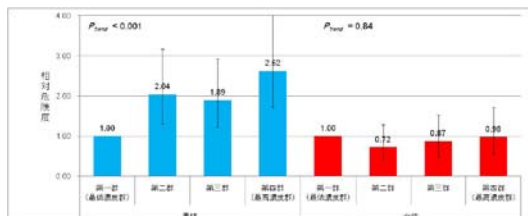


図 1-2 血中のインスリン様増殖因子 IGF-I と大腸腺腫との関連（年齢・受診時期・絶食時間・喫煙・飲酒・大腸がん家族歴・身長・総エネルギー摂取量で調整）

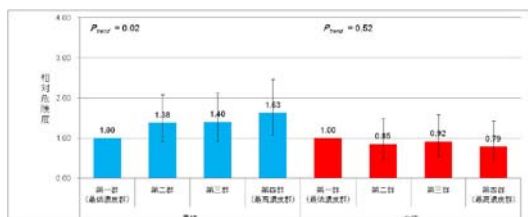
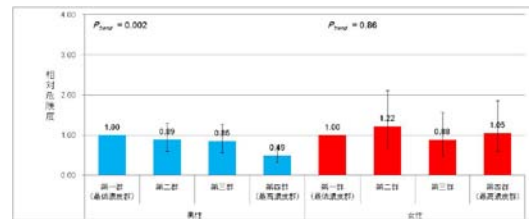


図 1-3 血中のインスリン様増殖因子結合蛋白 IGFBP-1 と大腸腺腫との関連（年齢・受診時期・絶食時間・喫煙・飲酒・大腸がん家族歴・身長・総エネルギー摂取量で調整）



最後に、脂肪細胞から産生される生理活性物質であるアディポカインに注目し、大腸腺腫との関連を解析した。本研究で大腸腺腫との関連解析を行ったのは、アディポネクチンとレプチンと言った 2 種類のアディポカインである。本研究では、血中アディポネクチン濃度が高いグループで大腸腺腫のリスクが低下する傾向が見られた（傾向性 $p = 0.01$ ）（図 2-1）。血中アディポネクチン濃度の高値群（男性： $5.27 \mu\text{g/ml}$ 以上、女性： $8.50 \mu\text{g/ml}$ 以上）は低値群（男性： $3.65 \mu\text{g/ml}$ 未満、女性： $5.77 \mu\text{g/ml}$ 未満）と比較し、大腸腺腫のリスクが約 30%低下していた。一方、血中レプチン濃度が高いグループでは大腸腺腫のリスクが上昇する傾向が見られたが、統計学的有意な関連では無かった（傾向性 $p = 0.10$ ）。本研究で大腸腺腫との関連解析を行った 2 種類のアディポカインと大腸腺腫との関連は男性でより顕著だったが、統計学的に男女差を認めなかった。本研究で得られたもっとも興味深い知見は、インスリン抵抗性に関連する複数の指標で調整しても、アディポネクチンとレプチンとの間に交互作用が見られたことである（交互作用 $p=0.007$ ）（図 2-2）。この知見から、脂肪細胞から産生される複数のアディポカインがインスリン抵抗性を介する間接的なメカニズムだけでなくより直接的なメカニズムで大腸がんの初期段階に関連している可能性が示唆された。

図 2-1 血中の脂肪細胞由来ホルモンと大腸腺腫との関連 (性・年齢・受診時期・絶食時間・喫煙・飲酒・大腸がん家族歴・消炎鎮痛剤使用・BMI で調整)

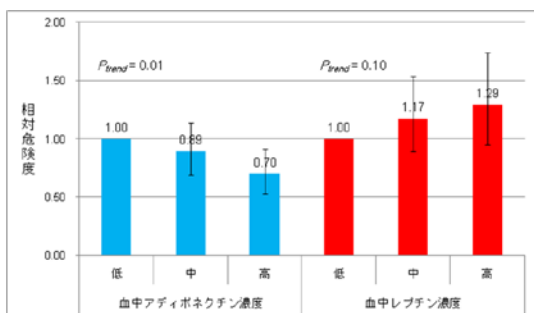
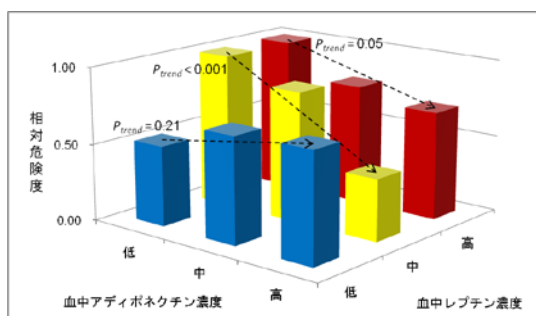


図 2-2 血中レプチン濃度で層別化した、血中アディポネクチン濃度と大腸腺腫との関連 (性・年齢・受診時期・絶食時間・喫煙・飲酒・大腸がん家族歴・消炎鎮痛剤使用・BMI で調整)



② ビタミン D と大腸腺腫との関連を説明するメカニズム解明を目指した分子疫学研究
大腸腺腫の発生にはビタミン D が予防的であるとの知見があるため、血中ビタミン D 濃度と大腸腺腫との関連を検討した。また、ビタミン D が細胞に作用する足場となるビタミン D レセプターの遺伝子多型についても、大腸腺腫との関連を検討した。先行研究と同様に、血中ビタミン D 濃度と大腸腺腫との間に負の関連が見られた。一方、ビタミン D レセプターの遺伝子多型と大腸腺腫の間には明らかな関連は見られなかった。本研究から得られたより重要な知見は、血中ビタミン D 濃度とビタミン D レセプターの遺伝子多型との間に交互作用が見られたことである。この知見から、大腸がん予防を目的にビタミン D の強化 (fortification) を行う場合、より効果が期待できる集団とやや効果が落ちる集団が存在することが明らかになった。

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 2 件)

① Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Sakamoto H, Yoshida T, Tsugane S. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal adenoma according to dietary calcium intake and vitamin D receptor polymorphism. *Am J Epidemiol* (査読有). 2012;175(3):236-44. DOI: [10.1093/aje/kwr295](https://doi.org/10.1093/aje/kwr295).

② Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Gender difference in the association of insulin and the insulin-like growth factor axis with colorectal neoplasia. *Int J Obes* (査読有). 2012;36(3):440-7. DOI: [10.1038/ijo.2011.114](https://doi.org/10.1038/ijo.2011.114).

[学会発表] (計 3 件)

① 山地太樹・岩崎基・笹月静・坂本裕美・吉田輝彦・津金昌一郎、血漿ビタミン D 濃度およびビタミン D レセプター遺伝子多型と大腸腺腫との関連、第 70 回日本癌学会学術総会 (2011/10/04) 於名古屋国際会議場 (愛知)

② 山地太樹・岩崎基・笹月静・津金昌一郎、大腸発がん初期段階におけるアディポネクチンとレプチンとの交互作用、第 69 回日本癌学会学術総会 (2010/09/23) 於大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル大阪 (大阪)

③ 山地太樹・岩崎基・笹月静・澤田典絵・津金昌一郎、内臓脂肪体積と大腸腺腫との関連、がん予防学術大会 2010 (2010/07/15)、於北海道大学学術交流会館 (北海道)

[その他]

ホームページ等

<http://epi.ncc.go.jp/mstudy/132/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山地 太樹 (YAMAJI TAIKI)

独立行政法人国立がん研究センター・
がん予防・検診研究センター・研究員
研究者番号: 10466203