

令和元年5月22日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11022

研究課題名(和文) インスリン抵抗性に着目した前立腺がん発症メカニズムの解明と予防法の開発

研究課題名(英文) Impact of insulin resistance on prostate cancer in Japanese men: A prospective cohort study

研究代表者

安藤 亮介 (Ando, Ryosuke)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：30381867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ベースライン登録から5年経過した健診受診者を対象とした追跡調査を実施した。がん現病者・既往者、糖尿病治療中または空腹時血糖値140mg/dLを超える対象者等を除外し、最終的に2,366名を解析した。平成25年3月から平成28年10月に行った2次調査から60名(2.5%)の前立腺がん患者の新規発症が確認された。本研究では、インスリン抵抗性の指標として、高HOMA-IR(2.5以上)と、高インスリン血症(15.0 $\mu$ U/mL以上)を採用した。前立腺癌発症に対するオッズ比をロジスティック回帰分析を用いて検討したところ、高HOMA-IR、高インスリン血症と前立腺癌との間に有意な関連は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺癌は米国で高罹患率が観察されていたが、わが国でも急増している。これには、肥満者やメタボリックシンドローム患者が増加していることが原因のひとつと考えられる。私たちは肥満・高血圧・糖尿病・癌といった生活習慣病の発症に、インスリン抵抗性が関与していると考え、一地域に密着したコホート研究を実施した。今回、前立腺癌発症とインスリン抵抗性との因果関係は明らかでなかったが、比較的短い観察期間の影響があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to examine the impact of insulin resistance on incident prostate cancer. A prospective cohort study was performed in 2,366 men aged 40-79 years who voluntarily received medical examinations between April 2007 and August 2011 and were free of any cancers. Follow-up data were obtained at 5 years after baseline. All participants measured serum insulin level at baseline. A homeostasis model assessment of insulin resistance was calculated to assess insulin resistance. Participants with diabetes or fasting glucose >140mg/dL at baseline were excluded. Of the participants, 60 men (2.5%) developed prostate cancer. Age and serum prostate specific antigen value at baseline were significantly higher in men with than in subjects without prostate cancer. We observed no statistically significant differences between insulin resistance and incident prostate cancer. In this study, it would be difficult to assess the impact of insulin resistance on prostate cancer.

研究分野：泌尿器腫瘍、予防医学

キーワード：前立腺癌 インスリン抵抗性 疫学

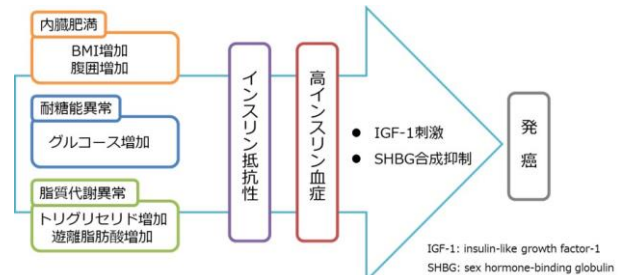
## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

わが国では少なかった前立腺がん患者が、近年急増している。これには、肥満から生じるインスリン抵抗性が関与している可能性がある。私たちはこれまでに、健診受診者を対象とした横断研究（「岡崎研究」）を実施し、インスリン抵抗性が生活習慣病と関連することを報告してきた。前立腺がんは、結腸がん・乳がんと共に米国型がんと呼ばれ、米国で高罹患率が観察されていたが、近年わが国でも急増している。これには、米国型の食生活から肥満者やメタボリックシンドローム患者が増加していることが原因のひとつと考えられている。

インスリン抵抗性とは、骨格筋・肝臓・脂肪組織などにおいてインスリンが正常に機能しない状態であり、メタボリックシンドロームの主たる病態と考えられている。近年、インスリン抵抗性患者において、結腸がん・直腸がん・乳がん・肝臓がん・膵臓がんが多く発症していることが報告された(Cowey S, et al. Am J Pathol. 2006.)。また、インスリン抵抗性は、肝臓で分泌されるインスリン様成長因子 1

(insulin-like growth factor: IGF-1) の生物活性を高めること、IGF-1 は前立腺がん・乳がん細胞の増殖を促進することが報告されている(Frasca F, et al. Mol Cell Biol. 1999. Vigneri P, et al. Endocr Relat Cancer. 2009.)。しかし、今までにヒトを対象とした疫学研究で、インスリン抵抗性と前立腺がん発症との関連は、明らかになっていない。



### 2. 研究の目的

私たちが実施している「岡崎研究」の対象者を前向きに追跡調査する。「インスリン抵抗性に着目した前立腺がん発症メカニズムの解明と予防法の開発」（本研究）では、「岡崎研究」のベースライン登録から5年経過した健診受診者を追跡調査して、前立腺がんとインスリン抵抗性の因果関係を明らかにする。また、生活習慣に関する詳細なアンケート調査を行い、インスリン抵抗性の改善から、前立腺がん予防につながる生活習慣要因を同定する。本研究では以下の3つの研究を行う。

- (1) 前立腺がんとインスリン抵抗性との因果関係の分析
- (2) インスリン抵抗性の解析による前立腺がん発症メカニズムの解明
- (3) 前立腺がん予防につながる生活習慣要因の同定

### 3. 研究の方法

#### 「岡崎研究」のベースライン登録

文部科学省科学研究費補助金（特定領域研究）「分子疫学コホート研究の支援に関する研究」班より支援を受けた日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study）が、平成17年に開始された。本研究は、J-MICC Study の分担コホートである「岡崎研究」の一部を研究対象として行う。「岡崎研究」は、岡崎市医師会公衆衛生センターの健診受診者のうち、35歳から79歳の岡崎市在住者を対象としている。平成18年2月から、研究参加者のベースライン登録を開始し、平成23年9月末、ベースライン登録を終了した（登録者数7,587名：男性4,176名、女性3,411名）。

#### データ収集体制の整備

ベースライン登録から5年経過した健診受診者を対象とし、研究の説明・案内とアンケートを事前に送付し、記入を依頼する。以下の本研究に関連する追跡調査時の体制を整備する。

- (1) 健診受診当日に、説明を行い、書面でインフォームドコンセントをとる。
- (2) 記入済みのアンケートを専任のスタッフがチェックし、不備があれば再記入を依頼する。
- (3) 血液検体を遠心分離、分注し、インスリン測定を行う（岡崎市医師会公衆衛生センター内）。
- (4) 質問票の内容をコンピュータ入力する。

エンドポイント情報の収集（転出、死亡、検査結果）の体制も整備する。

#### 測定項目

身長、体重、ウエスト、血圧を測定する。アンケートから計110項目の生活習慣（栄養摂取状況、喫煙・飲酒・運動習慣など）を調査する。また、追跡期間中に罹患した疾患についても調査する。全対象者から空腹時に血液採取を行う。血清を分離し、通常の検診採血項目に加えて、インスリン濃度を測定する。空腹時血糖値、インスリン値からインスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを計算する。
$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{空腹時血糖値} \times \text{空腹時インスリン値}}{405}$$

アンケート調査から、追跡期間中に新規に前立腺がんを発症した男性対象者を前立腺がん患者群と設定し、対照群と比較する。ベースライン調査時のHOMA-IRを用いて、前立腺がん発症に対するインスリン抵抗性の関与をリスク比と95%信頼区間を算出して解析する。リスク比は想定される交絡因子で補正する。

「岡崎研究」ベースライン登録者  
(インスリン測定・アンケート)  
n = 7,587名  
平成18年2月から平成23年9月

↓ ベースライン登録から5年経過

健診受診時に追跡調査  
(インスリン測定・アンケート)  
予定研究対象者:  
平成25年度(n = 2,462名)  
平成26年度(n = 2,308名)  
平成27年度(n = 1,269名)

#### 4. 研究成果

ベースライン登録した男性 3,909 名を以下の除外基準を用いて選択した。がん現病者・既往者 (303 名)、糖尿病治療中または空腹時血糖値 140mg/dL を超える者 (426 名)、PSA 未測定または PSA10ng/mL を超える者 (807 名)、欠損値 (7 名)。最終的に 2,366 名を解析した。平成 25 年 3 月から平成 28 年 10 月に行った 2 次調査から 60 名 (2.5%) の前立腺がん患者の新規発症が確認された。本研究では、インスリン抵抗性の指標として、高 HOMA-IR ( $\geq 2.5$ ) と、高インスリン血症 ( $\geq 15.0 \mu\text{U/mL}$ ) を採用した。本年度は、生活習慣とインスリン抵抗性との関連を新たに解析した。生活習慣は、喫煙歴 (吸う・止めた・吸わない)、飲酒歴 (飲む・止めた・飲まない)、1 日あたりの歩行時間 (2 時間以上・未満)、座位時間 (7 時間以上・未満)、睡眠時間 (7 時間以上・未満) に分けて検討した。高 HOMA-IR・高インスリン血症と睡眠時間には関連を認めなかった。一方、高 HOMA-IR・高インスリン血症のない対象者において喫煙者や飲酒者が多い傾向を認めた。1 日あたりの歩行時間、座位時間とインスリン抵抗との間には明らかな関連を認めなかった。高インスリン血症・高 HOMA-IR の前立腺がん発症に対するオッズ比の検討では、生活習慣を補正項目に加えた多変量解析の結果においても、前立腺がん発症とインスリン抵抗性との間には有意な関連を認めなかった。

前立腺癌発症に対するオッズ比

男性	オッズ比 (95%CI)	
	単変量解析 OR ( 95% CI )	多変量解析 OR ( 95% CI )
年齢	1.07 ( 1.03-1.11 )	
BMI	0.99 ( 0.90-1.09 )	
腹囲	1.00 ( 0.97-1.04 )	
収縮期血圧	1.00 ( 0.99-1.02 )	
高インスリン血症	0.77 ( 0.10-5.63 )	0.78 ( 0.10-5.95 )
高HOMA-IR	1.27 ( 0.57-2.82 )	1.30 ( 0.55-3.06 )

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

安藤 亮介、鈴木 貞夫、細野 晃弘、山田 珠樹、田中 勇太朗、飯田 啓太郎、恵谷 俊紀、内木 拓、河合 憲康、戸澤 啓一、安井 孝周：前立腺癌発症とインスリン抵抗性に関する前向きコホート研究。第 106 回日本泌尿器科学会総会、2018.4.19-22、京都市

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：安井 孝周  
ローマ字氏名：(YASUI takahiro)  
所属研究機関名：名古屋市立大学  
部局名：大学院医学研究科  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：40326153  
研究分担者氏名：河合 憲康  
ローマ字氏名：(KAWAI noriyasu)  
所属研究機関名：名古屋市立大学  
部局名：大学院医学研究科  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：20254279  
研究分担者氏名：内木 拓  
ローマ字氏名：(NAIKI taku)  
所属研究機関名：名古屋市立大学  
部局名：大学院医学研究科  
職名：講師  
研究者番号（8桁）：50551272  
研究分担者氏名：鈴木 貞夫  
ローマ字氏名：(SUZUKI sadao)  
所属研究機関名：名古屋市立大学  
部局名：大学院医学研究科  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：20226509  
研究分担者氏名：細野 晃弘  
ローマ字氏名：(HOSONO akihiro)  
所属研究機関名：名古屋市立大学  
部局名：大学院医学研究科  
職名：研究員  
研究者番号（8桁）：00723454

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。