

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19887

研究課題名(和文)日本人の乳癌薬物治療における内臓型肥満とインスリン耐性、慢性炎症の影響

研究課題名(英文)The impact of visceral obesity-induced insulin resistance and chronic inflammation on breast cancer chemotherapy for Japanese patients

研究代表者

岩瀬 俊明(Iwase, Toshiaki)

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：90738254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究は内臓型肥満が引き起こすとされるインスリン抵抗性、慢性炎症が日本人の乳癌患者において薬物療法の効果に影響するのかを確かめる目的で行った。研究の結果、日本人乳癌患者において内臓型肥満はインスリン抵抗性を通して乳癌術前化学療法後の再発予後を低下させる事が新たに判明した。また、CT検査で評価した内臓脂肪の質はインスリン抵抗性と関係することが判明し、今後は内臓量に加えて質も評価する事の重要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The main goal of present study was to determine the impact of visceral obesity-induced insulin resistance and chronic inflammation on breast cancer chemotherapy for Japanese patients. Present study showed that visceral obesity worsened the survival outcome after completion of neo-adjuvant chemotherapy via insulin resistance. Furthermore, the quality of visceral fat tissue evaluated by computed tomography was significantly associated with the degree of insulin resistance, which indicated that evaluation of the quality of visceral fat tissue is also important in addition to the quantification.

研究分野：乳癌と身体組成 (Body Composition)

キーワード：内臓型肥満 インスリン抵抗性 慢性炎症 術前化学療法 Body Composition

1. 研究開始当初の背景

肥満はインスリン抵抗性と慢性炎症を通して乳癌を進展させる事が理解されてきている。これまでに我々は、

- (1) 乳癌術前化学療法において非完全奏功となった患者では肥満かつホルモンレセプター陽性群で通常体型患者と比較して有意に再発予後が低下する。
- (2) 乳癌術前化学療法を受けた患者において、CTにて測定した内臓脂肪量が多い患者は再発予後が低下する

という報告をした。これまでの報告から内臓脂肪はインスリン抵抗性と慢性炎症は有意に関連する事が知られていたが、欧米人と比較して肥満人口の少ない日本人において、内臓型肥満とインスリン抵抗性、慢性炎症との関係、また乳癌術前化学療法に対する効果は不明確だった。

2. 研究の目的

内臓型肥満により引き起こされる慢性炎症とインスリン抵抗性のがん進展に対する作用に着目し、日本人における乳癌治療における内臓型肥満の影響を解明する。

3. 研究の方法

(1) 3次元画像解析ソフトを用いた Body composition (身体構成) の評価

我々の研究では2次元で内臓脂肪を評価した場合、内臓脂肪面積はBMIと有意に関連していることが判明している。本研究ではさらに3次元画像解析ソフト SYNAPSE VINCENT™ (FUJIFILM Co. LTD., Tokyo, Japan) を用いて脂肪組織の総量を求めた。さらに組織特異的な組織の質を表す値である、CT Hounsfield Unit を用いて内臓脂肪の質を評価した。

(2) IGF-1, IGF1BP3 等の IGF family を用いたインスリン抵抗性の定量化

IGF family の発現状況を末梢血と乳腺手術標本を用いて、肥満群と年齢やサブタイプによってマッチングした通常体型群で比較した。末梢血に関しては測定方法はELIZA法を用い、手術標本に関しては受容体を中心に免疫染色にて評価した。

(3) IL-6, CRP, IL-6R を用いた慢性炎症の評価

IL-6, CRP, IL-6R の発現状況を末梢血と乳腺手術標本を用いて、肥満群と年齢やサブタイプによってマッチングした通常体型群で比較した。末梢血に関しては測定方法はELIZA法を用い、手術標本に関しては受容体を中心に免疫染色にて評価した。

4. 研究成果

(1) インスリン抵抗性は有意に内臓脂肪量と質に関係していた

早期乳癌患者 106 例に対して、インスリン抵抗性の指標である HOMA-R は、BMI、内臓脂肪量(visceral fat tissue, VAT)、皮下脂肪量(subcutaneous fat tissue, SAT)、内臓脂肪-皮下脂肪量比(V/S ratio)と有意な相関を示した(P<0.05)。その中でも VAT は HOMA-R との最も強い相関を示した(r = 0.52)。さらに脂肪組織の質を示す CT-HU 値と皮下脂肪とは有意な相関は認めなかったが、内臓脂肪において有意に HOMA-R と相関していた(r = 0.29, P<0.05)。その一方で、IGF-1 と IGF1BP-3 を含む Insulin-like growth factor (IGF) family、HOMA-R と内臓脂肪量・質との有意な相関は認めなかった。現在免疫染色による乳房手術標本での IGF-1R の発現状況を確認中であり、上記の結果と併せて検討中である。

(2) 慢性炎症は内臓脂肪量・質とは有意な関係は認めなかった

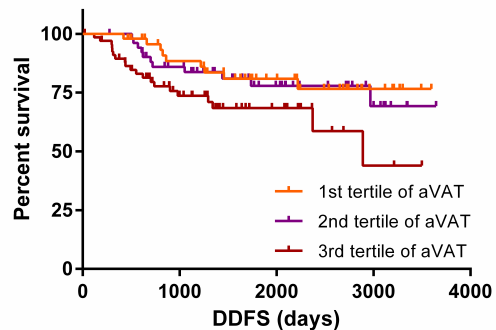
CRP は insulin level とインスリン抵抗性との有意な関係を認めたものの(P<0.05)、内臓脂肪量・質との関係は認めなかった。

(3) 内臓脂肪の量・質と術前化学療法の奏効率との関連はなかった

術前化学療法後の pathological complete response(pCR)と内臓脂肪量・質との有意な関係は認めなかった(VAT-HU, P = 0.36; VAT, 0.60)。

(4) 内臓脂肪量と質は術前化学療法後の再発予後と有意に関係していた

術前化学療法を受けた 271 例の乳癌患者に対して、内臓脂肪量・質との再発予後との関係を検討した結果、内臓脂肪量が多い群は有意に術前化学療法後の遠隔転移再発期間が短縮していた。多変量解析において内臓脂肪量と質は独立した予後因子であった (P<0.05)。



以上の結果から、内臓型肥満患者ではインスリン抵抗性を通して術前化学療法後の予後が低下する可能性が示唆された。また、CT検査で評価した内臓脂肪の質はインスリン抵抗性と関係することが判明した。

これまでに内臓脂肪の質と代謝性疾患との関係を検討した研究は主に循環器領域で見受けられたが、腫瘍学の分野では我々の知りうる限り本研究が初めてである。肥満による慢性炎症や microenvironment の remodeling により脂肪組織の質が変化する事は In vivo, vitro model にて提唱されており、実際の患者コホートにて示された事はインパクトがある。既に米国では肥満は代謝性疾患のリスク因子との認識だけではなく、がんの発生、進展に関わる要因として認知されている。実際に費用対効果の側面から American Social of Clinical Oncology, American Association of Clinical Research, National Institute of Health を含む米国での学会、保健衛生機関でもがん治療における肥満の役割はトピックになっており、年次集会におけるセッションやワークショップ等で盛んに議論されており、本研究の成果は国外においてもインパクトを持つと考えられる。

また、本研究は比較的肥満人口が少ない日本人を対象としており、肥満に分類される前の BMI>25 の over weight 群においても内臓脂肪が予後に影響している事を示した。日本人を含めたアジア人では欧米人とは異なった内臓脂肪に対するインスリン感受性が存在する事を示唆しており、今後はアジア人において欧米人を行った肥満に対するリスク予防措置を講じる必要性がある。

まとめとして、これまで肥満の程度は BMI を指標にしてきたが内臓脂肪の乳癌進展に対する影響を考慮すると、今後は BMI 以外に内臓量・質も評価する事が重要と考えられた。その一方で本研究では Insulin-like Growth Factor や慢性炎症と内臓型肥満との関連は示す事ができなかった。今後腫瘍組織での受容体の発現状況等を検討し、さらに詳細に検討していく予定である。

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 1 件)

Toshiaki Iwase, Takafumi Sangai, Masahiro Sakakibara, Junta Sakakibara, Emi Ishigami, Shouko Hayama, Ayako Nakagawa, Takahito Masuda, Shunsuke Tabe, Takeshi Nagashima
An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poorer survival following recurrence for patients with

breast cancer.
Clin Oncol. 査読あり
2017 Feb;6(2):266-270.

〔学会発表〕(計 3 件)

Toshiaki Iwase, Takafumi Sangai, Masahiro Sakakibara, Takeshi Nagashima, Masayuki Ohtsuka
The Impact of Quality and Quantity of Visceral Fat on Survival Outcome of Early-stage Breast Cancer Patients with Prior Chemotherapy
American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2017 (国際学会)

Toshiaki Iwase, Takafumi Sangai, Takeshi Nagashima, Masahiro Sakakibara, Hiroshi Fujimoto, Kengo Nagashima, Yuji Sawabe, Masayuki Otsuka
The Quality and Quantity of Visceral Fat Tissue are Associated with Insulin Resistance and Survival Outcome after Chemotherapy for Patients with Early-stage Breast Cancer
San Antonio Breast Cancer Symposium 2017 (国際学会)

Toshiaki Iwase, Takafumi Sangai, Masahiro Sakakibara, Takeshi Nagashima, Masayuki Ohtsuka
The Impact of Quality and Quantity of Visceral Fat on Survival Outcome of Early-stage Breast Cancer Patients with Prior Chemotherapy
Understanding the Role of Muscle and Body Composition in Studies of Cancer Risk and Prognosis in Cancer Survivors 2017 (国際学会)

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩瀬 俊明 (IWASE, Toshiaki)
千葉大学・大学院医学研究院・特任助教
研究者番号：90738254

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

中谷 行雄 (NAKATANI, Yukio)
千葉大学・大学院医学研究院・教授

佐藤 守 (SATO, Mamoru)
千葉大学・医学部附属病院・特任准教授

池原 謙 (IKEHARA, Yuzuru)
千葉大学・大学院医学研究院・教授

松下 一之 (MATSUSHITA, Kazuyuki)
千葉大学・医学部附属病院・准教授

長嶋 健 (NAGASHIMA, Takeshi)
千葉大学・医学部附属病院・准教授

榊原 雅裕 (SAKAKIBARA, Masahiro)
国際医療福祉大学・医学部・講師

三階 貴史 (SANGAI, Takashi)
千葉大学・医学部附属病院・助教

宮崎 勝 (MIYAZAKI, Masaru)
国際医療福祉大学・大学病院・教授