

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19390175

研究課題名（和文）肥満と大腸発がんに関する分子疫学的研究

研究課題名（英文）Molecular epidemiology on obesity and colorectal carcinogenesis

研究代表者

古野 純典（KONO SUMINORI）

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：70128015

研究成果の概要:肥満は大腸がん危険度を高めることが、国内外の疫学研究で指摘されている。しかし、どのようなメカニズムで肥満が大腸がんを起こすのかははっきりしていない。前がん病変である大腸腺腫の患者及び大腸がん患者と健常者を比較する症例対照研究の手法により、肥満関連の血中物質と大腸腺腫及び大腸がんとの関連を検討した。善玉物質であるアディポネクチンが高い者では大腸腺腫危険度の低下傾向がみられたが、肥満に起因するものであった。一方、大腸がんに対しては、アディポネクチンは肥満を考慮しても予防的であった。CRP 濃度が高い者では大きな腺腫の危険度が高まっていた。炎症が大腸発がんに関与していることを示す知見である。若さの指標ホルモン DHEA-S が高い人では大腸がんになりにくいことを示す結果が得られた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
2008年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
総計	10,700,000	3,210,000	13,910,000

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：大腸がん、大腸腺腫、肥満、炎症、分子疫学

1. 研究開始当初の背景

(1)肥満と大腸がん：わが国における大腸がんの増加は著しく、わが国の最近の大腸がん罹患率は欧米なみに高率である。従来から、高脂肪・低繊維の食事が大腸がんの危険因子と考えられていたが、疫学的には脂肪摂取と大腸がんについて明確な関連は示されていない。食物繊維に関しても結論は得られていない。国際的には、むしろ肥満と運動不足が大腸がんの危険因子として注目されている。しかし、肥満や運動不足が

どのようなメカニズムで大腸がんリスクを高めるのか定かでない。高インスリン血症がメカニズムの一つとして疑われているが、脂肪細胞から分泌されるサイトカインの役割が注目される。

(2)アディポネクチンとがん：アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるサイトカインで、インスリン感受性を高めることが知られている。肥満者あるいは2型糖尿病患者では低値を示す。アディポネクチン遺伝

子ノックアウト・マウスの実験から、アディポネクチンがインスリン感受性に直接的に関与していると考えられる。また、アディポネクチン自体の抗炎症作用も指摘されている。アディポネクチンと肥満関連がんについては若干の検討がなされている。子宮体がんと乳がんについては、それぞれ2つの症例対照研究で、アディポネクチン血中レベルとがんリスクとの間に負の関連が見られている。大腸がんについては、米国とノルウェーでのコホート研究（追跡研究）が報告されている。前者では予防的関連が観察されているが、後者では関連が見られていない。大腸前がん病変である大腸腺腫の研究がわが国で報告されているが、アディポネクチン高値の者で大腸腺腫リスクの低下が観察されている。これらの研究では肥満やその他の関連要因の影響を調整しても、アディポネクチンとの予防的関連が見られている。

(3) 肥満と炎症：肥満細胞からは、TNF α やインターロイキン6などの炎症性サイトカインも分泌される。この結果、肥満者では炎症マーカーであるC反応性蛋白(CRP)が高値である。大腸発がんには炎症が関与していることは間違いないが、肥満と大腸がんとの関連における炎症の役割はほとんど研究されていない。CRPと大腸がんとの関連はいくつかの疫学研究で検討されているが、結果は一致していない。大腸腺腫についての研究は国内外に報告がない。

(4) DHEA：DHEAは副腎で産生されるデヒドロエピアンドロステンの略で、血中では99%以上が硫酸抱合体DHEA-Sとして存在する。高齢者ほど低値であるので、老化指標ホルモンと呼ばれている。DHEAとDHEA-Sは動物実験において乳腺、大腸、皮膚、肺の発がん抑制作用を有することが報告されている。G6PDHに対する非競合性阻害作用により細胞内NADPHの貯蔵が減少し、活性酸素の産生が抑制されることが発がん抑制のメカニズムと考えられている。DHEAあるいはDHEA-S高値の者での結腸がんリスクの低下が米国の一つの研究で報告されている。DHEAには肥満抑制効果があり、この点でも大腸がんとの関連が注目される。

2. 研究の目的

大腸前がん病変である大腸腺腫及び大腸がんの症例対照研究により、肥満と関連した大腸発がんの分子機構を疫学的に解明する。

①アディポネクチンが大腸発がんに抑制的であるか否かを明確にする。②老化指標ホ

ルモンDHEA-Sが大腸発がんに抑制的であるか否かを明確にする。③肥満と関連する大腸発がんにおける炎症の役割を明確にするために、高感度CRPと大腸腺腫との関連を検討する。大腸がんについては、因果の逆転が懸念されるので検討しない。

3. 研究の方法

(1) 大腸腺腫の症例対照研究

①大腸内視鏡検査が実施されている健康診断を活用した自衛官研究の参加者を対象とした。合計5174名の大腸内視鏡検査受診者のうち、組織学的診断のある大腸腺腫症例は678例であった。内視鏡検査正常あるいはポリープ病変なしの者は2247名であった。対照群として、この2247名から無作為に678例を選んだ。血液試料がなかった者を除き、腺腫症例656例と対照648例を解析対象とした。この研究は九州大学大学院医学研究院の倫理委員会の承認を受けておこなわれ、参加者からは書面での同意を受けた。

②保存血液試料は血清または血漿であり、総アディポネクチン濃度、高分子アディポネクチン濃度及び高感度CRPの測定を外部検査機関SRLに依頼した。アディポネクチンおよびCRPの血中レベルは、食事の影響や日内変動がなく安定していることが知られている。

③統計解析では、アディポネクチン濃度を対照群の4等分位で4群に分類し、CRP濃度は対照群の30、40、90パーセント位で4群に分類した。最低群を基準として大腸腺腫のオッズ比と95%信頼区間を求めた。病院、階級、喫煙、飲酒、運動、両親の大腸がん病歴を調整した。

(2) 大腸がん症例対照研究

①福岡市と近郊3地域に在住する年齢20～74歳の大腸がん患者が症例群であり、対照群は大腸がんあるいは大腸切除術の既往のない20～74歳の地域住民である。生活習慣要因の調査を終えた840例の大腸がん症例と833名の対照のうち、血液提供を受けた大腸がん患者692例と対照779例を研究対象とした。この研究は九州大学大学院医学研究院及び関連施設の倫理委員会の承認を受けておこなわれ、参加者からは書面での同意を受けた。

②凍結保存血漿を用いて、アディポネクチンおよびDHEA-S濃度を測定した。測定は外部検査機関SRLに委託した。DHEA-Sの血中レベルも、食事の影響や日内変動がなく安定していることが知られている。

③統計解析では、アディポネクチン及びDHEA-S濃度を対照群の4等分位で4群に分類し、最低群を基準として大腸がんのオッズ比と95%信頼区間を求めた。性別、年齢、福岡市内外、喫煙、飲酒、運動、両親の大腸がん病歴を調整した。

4. 研究成果

(1)大腸腺腫の症例対照研究

①アディポネクチンと大腸腺腫との関連は全体では明らかでなかったが、直径5mm以上の大きな大腸腺腫については予防的関連が示唆された(表1)。しかし、肥満度などの生活習慣要因を調整すると、関連はほとんどみられなかった。直径5mm未満の小さな腺腫については、調整要因の程度にかかわらず、関連は見られなかった(表2)。高分子アディポネクチンは腺腫の大きさ別にみても明らかな関連を示さなかった。肥満と関連した大腸腺腫リスクの高まりにはアディポネクチンが低値であることが関与していることを示唆するものである。

表1. アディポネクチンと大きな腺腫

濃度(μg/mL)	オッズ比 ¹⁾	オッズ比 ²⁾
<4.2	1.00	1.00
4.2-5.7	0.85	0.91
5.8-7.4	0.74	0.82
≥7.5	0.68	0.83
トレンド	P=0.06	P=0.35

注1)病院、血清・血漿の別を調整

注2)肥満、喫煙、飲酒、運動・他を調整

表2. アディポネクチンと小さな腺腫

濃度(μg/mL)	オッズ比 ¹⁾	オッズ比 ²⁾
<4.2	1.00	1.00
4.2-5.7	1.04	1.07
5.8-7.4	0.99	1.07
≥7.5	0.95	1.06
トレンド	P=0.74	P=0.79

注1)病院、血清・血漿の別を調整

注2)肥満、喫煙、飲酒、運動・他を調整

②CRPについても大腸腺腫全体との関連は明らかではなかったが、直径5mm以上の大腸腺腫との統計学的に有意な正の関連が見られた(表3)。炎症が大腸腺腫の増殖に関与していることを示すものである。抗炎症剤による大腸がん予防を支持する知見である。

表3. CRPと大きさ別大腸腺腫のオッズ比

濃度(ng/mL)	直径≥5mm	直径<5mm
<206	1.00	1.00
206-458	1.81	1.18
459-1540	1.61	1.06
≥1541	2.21	0.77

トレンド	P=0.01	P=0.55
------	--------	--------

注)オッズ比は、病院、階級、肥満、喫煙、飲酒、運動・他を調整している。

③当初は計画してはいなかったが、発がん物質の活性化酵素CYP2E1が肥満によって誘導されるので、CYP2E1遺伝子多型と肥満の大腸腺腫リスクに及ぼす交互作用を検討した。検討した遺伝子多型は酵素活性あるいは酵素誘導能と関連していることが報告されている機能的多型である。CYP2E1多型と大腸腺腫リスクとの関連が見られたが、遺伝子多型と肥満との交互作用は観察されなかった。

(2)大腸がん症例対照研究

①血漿アディポネクチン濃度は男性に比べて女性で高値であった。対照群に比べて大腸がん症例では統計学的に有意に低値であったが、男性では15%、女性では18%低値であった。生活習慣要因を調整したオッズ比でも強い負の関連が観察された。血漿濃度の4等分カテゴリー別の調整オッズ比(95%信頼区間)は、男性で1.00(基準)、0.53(0.36-0.76)、0.50(0.35-0.73)及び0.36(0.24-0.54)であり、女性で1.00(基準)、0.68(0.42-1.08)、0.36(0.21-0.61)及び0.47(0.28-0.78)であった。近位結腸、遠位結腸、直腸の部位別で違いはなく、早期がんと進行がんを区別しても同じような予防的関連が見られた。大腸腺腫の知見を考えれば、アディポネクチンは大腸発がん過程の遅い時期で抑制的に作用することが推測された。

②DHEA-S血漿濃度は、従来の指摘どおり、年齢が高くなるほど低値であり、女性に比べて男性で高い値を示した。大腸がん症例のDHEA-S血漿濃度は、対照群に比べて、男女それぞれで32%低値であった。DHEA-S血漿濃度の4等分カテゴリー別の調整オッズ比(95%信頼区間)は、男性で1.00(基準)、0.55(0.38-0.78)、0.22(0.14-0.33)及び0.16(0.10-0.27)であり、女性で1.00(基準)、0.38(0.23-0.62)、0.33(0.20-0.54)及び0.13(0.07-0.25)であった。近位結腸、遠位結腸、直腸の部位別で違いは見られなかった。また、早期がんと進行がん区別しても違いはみられなかった。担がん状態がDHEA-S濃度を低下させている可能性を完全に否定することはできないが、DHEAが大腸発がん・増殖に予防的であることを示す重要な知見である。

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4件)

①Fukumoto J, Otake T, Tajima O, Tabata S, Abe H, Mizoue T, Ohnaka K, Kono S.

- Adiponectin and colorectal adenomas:
The Self Defense Forces Health Study.
Cancer Sci 2008; 99(4): 781-786. (査読有)
- ②Morita M, Tabata S, Tajima O, Yin G,
Abe H, Kono S. Genetic polymorphisms
of CYP2E1 and risk of colorectal
adenomas in the Self Defense Forces
Health Study. Cancer Epidemiol
Biomarkers Prev 2008; 17(7): 1800-1807.
(査読有)
- ③Otake T, Uezono K, Takahashi R,
Fukumoto J, Tabata S, Abe H, Tajima O,
Mizoue T, Ohnaka K, Kono S. C-reactive
protein and colorectal adenomas: The
Self Defense Forces Health Study.
Cancer Sci 2009; 99(4): 781-786. (査読有)
- ④Tabata S, Shinichiro Yoshimitsu S,
Hamachi T, Abe H, Ohnaka K, Kono S.
Waist circumference and insulin
resistance: a cross-sectional study of
Japanese men. BMC Endocrine
Disorders 2009; 9:1 (査読有)

[学会発表] (計5件)

- ①福元仁、大竹登志江、溝上哲也、古野純典
Adiponectin and colorectal adenomas:
Self Defense Forces Health Study.第66
回日本癌学会学術総会、横浜、2007年10
月28~30日
- ②大竹登志江、福元仁、溝上哲也、古野純典
High-sensitivity C-reactive protein and
colorectal adenomas: Self Defense Forces
Health Study. 第66回日本癌学会学術総
会、横浜、2007年10月28~30日
- ③銀光、古野純典 Plasma adiponectin,
genetic polymorphisms and colorectal
cancer: the Fukuoka Colorectal cancer
Study第67回日本癌学会学術総会、名古屋、
2008年10月28~30日
- ④Kono S. Obesity, physical activity and
related molecules in colorectal
carcinogenesis. The 39th International
Symposium of the Princess Takamatsu
Cancer Research Fund, Tokyo,
November 11-13, 2008.
- ⑤Kono S. Lifestyle factors and genetic
polymorphisms in colorectal
carcinogenesis: evidence from the
Fukuoka Colorectal Cancer Study.
The 15th Seoul International Cancer
Symposium, Seoul, December 5, 2008

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/phealth/kono.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古野 純典 (KONO SUMINORI)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：70128015

(2) 研究分担者

大中 佳三 (OHNAKA KEIZO)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：30325518

永野 純 (NAGANO JUN)
九州大学・健康科学センター・准教授
研究者番号：10325483