

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590948

研究課題名(和文)大腸ACF発症機序解明およびアディポサイトカインの作用解析

研究課題名(英文)Mechanism analysis of colorectal ACF and functional analysis of adipocytokines

研究代表者

高橋 宏和 (Takahashi, Hirokazu)

独立行政法人国立がん研究センター・研究所・研究員

研究者番号：70438159

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト大腸 ACFの観察、生検を行い、ヒトACFの自然史解析を報告した(World J Gastrointest Endosc. 2012)。大腸腫瘍とアディポサイトカインの因果関係を報告した(Cancer Sci. 2009)。ヒトACFをサロゲートマーカーとしたメトホルミンの腫瘍抑制作用をパイロットスタディーで確認した(Cancer Prev Res. 2010)。これらの知見を踏まえ、多施設共同前向き無作為化比較試験を行い現在結果を解析している(BMC Cancer. 2012)。

研究成果の概要(英文)：Natural history analysis and observation of human rectal ACF were reported (World J Gastrointest Endosc. 2012). Relationship between colorectal tumor and adipocytokines were also reported (Cancer Sci. 2009). Colorectal tumor suppressive effect of metformin was confirmed using the human ACF as a surrogate marker in a pilot study (Cancer Prev Res. 2010). Based on these findings, multicenter collaborative prospective randomized trial and are under analysis (BMC Cancer. 2012).

研究分野：大腸がん

キーワード：大腸がん 化学発がん予防 メトホルミン ACF

1. 研究開始当初の背景

大腸がんは本邦において増加の一途をたどっているが、その危険因子に内臓脂肪型肥満が考えられている。研究代表者らは、これまで内臓脂肪より分泌されるアディポサイトカインが大腸腫瘍発生や増大に關与することを一貫して報告してきた。アディポネクチンと大腸がんのサロゲートマーカである ACF(aberrant crypt foci)との相關などが徐々に解明されており、さらなる解析が求められている。

2. 研究の目的

大腸 ACF 発症機序解明およびアディポサイトカインの作用解明、さらに大腸化学発がん予防への臨床応用を目的とした。

3. 研究の方法

腸管特異的ノックアウトマウスを作成し、発現タンパクなどを検討した。ヒト ACF を観察し、臨床データを含め自然史解析を行った。ヒト ACF をサロゲートマーカとして、メトホルミンの腫瘍抑制作用をパイロットスタディーで報告し、多施設共同無作為化比較試験を行った。

4. 研究成果

ヒト大腸 ACF の観察、生検を行い、ヒト ACF の自然史解析を報告した (World J Gastrointest Endosc. 2012)。大腸腫瘍とアディポサイトカインの因果関係を報告した (Cancer Sci. 2009)。ヒト ACF をサロゲートマーカとしたメトホルミンの腫瘍抑制作用をパイロットスタディーで確認した (Cancer Prev Res. 2010)。これらの知見を踏まえ、多施設共同前向き無作為化比較試験を行い現在結果を解析している (BMC Cancer. 2012)。

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 17 件)

1. Taniguchi L, Higurashi T, Uchiyama T, Kondo Y, Uchida E, Uchiyama S, Jono F,

Hamanaka J, Kuriyama H, Hata Y, Endo H, Takahashi H, Nagase H, Matsushashi N, Nakajima A. Metabolic factors accelerate colorectal adenoma recurrence. BMC Gastroenterol. (査読あり) 2014; 14: 187. doi: 10.1186/1471-230X-14-187.

2. Higurashi T, Endo H, Uchiyama T, Uchiyama S, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Takahashi H, Maeda S, Wada K, Natsumeda Y, Hippo Y, Nakajima A, Nakagama H. Conditional knockout of the leptin receptor in the colonic epithelium revealed the local effects of leptin receptor signaling in the progression of colonic tumors in mice. Carcinogenesis. (査読あり) 2014; 35: 2134-2141. doi: 10.1093/carcin/bgu135.
3. Sakai E, Ohata K, Chiba H, Matsushashi N, Doi N, Fukushima J, Endo H, Takahashi H, Tsuji S, Yagi K, Matsusaka K, Aburatani H, Nakajima A, Kaneda A. Methylation epigenotypes and genetic features in colorectal laterally spreading tumors. Int J Cancer. (査読あり) 2014; 135: 1586-1595. doi: 10.1002/ijc.28814.
4. Takahashi H, Hosono K, Endo H, Nakajima A. Colon epithelial proliferation and carcinogenesis in diet-induced obesity. J Gastroenterol Hepatol. (査読あり) 2013; 28 (Suppl. 4): 41-47. doi: 10.1111/jgh.12240.
5. Yamada E, Ohkubo H, Higurashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Uchida E, Tanida E, Izumi N, Kanesaki A, Hata Y, Matsuura T, Fujisawa N, Komatsu K, Maeda S, Nakajima A. Visceral obesity as a risk factor for left-sided diverticulitis in Japan: a multicenter retrospective study. Gut Liver. (査読あり) 2013; 7: 532-538. doi: 10.5009/gnl.2013.7.5.532.

6. Takahashi H, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Higurashi T, Uchiyama T, Hosono K, Endo H, Nakajima A. Relationship of human rectal aberrant crypt foci and formation of colorectal polyp: One-year following up after polypectomy. *World J Gastrointest Endosc.* (査読あり) 2012; 4: 561-564. doi: 10.4253/wjge.v4.i12.561.
7. Hosono K, Yamada E, Endo H, Takahashi H, Inamori M, Hippo Y, Nakagama H, Nakajima A. Increased tumor necrosis factor receptor 1 expression in human colorectal adenomas. *World J Gastroenterol.* (査読あり) 2012; 18: 5360-5368. doi: 10.3748/wjg.v18.i38.5360.
8. Higurashi T, Hosono K, Endo H, Takahashi H, Iida H, Uchiyama T, Ezuka A, Uchiyama S, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Maeda S, Morita S, Natsumeda Y, Nagase H, Nakajima A. Eicosapentaenoic acid (EPA) efficacy for colorectal aberrant crypt foci (ACF): a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer.* (査読あり) 2012; 12: 413. doi: 10.1186/1471-2407-12-413.
9. Uchiyama T, Takahashi H, Endo H, Kato S, Sakai E, Hosono K, Yoneda M, Inamori M, Hippo Y, Nakagama H, Nakajima A. Number of aberrant crypt foci in the rectum is a useful surrogate marker of colorectal adenoma recurrence. *Dig Endosc.* (査読あり) 2012; 24: 353-357. doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01289.x.
10. Higurashi T, Takahashi H, Endo H, Hosono K, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Uchiyama T, Hata Y, Fujisawa N, Uchiyama S, Ezuka A, Nagase H, Kessoku T, Matsubashi N, Nakayama S, Inayama Y, Morita S, Nakajima A. Metformin efficacy and safety for colorectal polyps: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer.* (査読あり) 2012; 12: 118. doi: 10.1186/1471-2407-12-118.
11. Ohkubo H, Takahashi H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, Uchiyama T, Hosono K, Endo H, Taguri M, Nakajima A. Natural history of human aberrant crypt foci and correlation with risk factors for colorectal cancer. *Oncol Rep.* (査読あり) 2012; 27: 1475-1480. doi: 10.3892/or.2012.1631.
12. 日暮琢磨, 内山詩織, 山田英司, 大久保秀則, 酒井英嗣, 遠藤宏樹, 高橋宏和, 中島淳 エイコサベントエン酸(EPA)は大腸上皮の増殖を抑制し直腸 ACF を減少させる 二重盲検無作為対照試験 (解説) 消化と吸収 (査読あり) 36 巻 2 号 Page 238-242.
13. 日暮琢磨, 内山崇, 内山詩織, 山田英司, 大久保秀則, 酒井英嗣, 遠藤宏樹, 高橋宏和, 中島淳 摂食・代謝をコントロールするレプチンは腫瘍に発現するレセプターを介して大腸腫瘍の増殖を促進する (原著論文) 消化と吸収 (査読あり) 36 巻 2 号 Page226-232.
14. 中島淳, 遠藤宏樹, 谷口玲央, 日暮琢磨, 高橋宏和【日常診療のできる がん検診・がん予防】 がんの早期発見をめざして 臓器別がん検診とがん予防 大腸 (解説/特集) 診断と治療 (査読あり) 102 巻 5 号 Page711-715.
15. 遠藤 宏樹, 日暮 琢磨, 高橋 宏和, 中島 淳 肥満・生活習慣病と大腸癌 (原著論文) *Gastroenterological Endoscopy*(査読あり) 55 巻 12 号 Page 3735-3744.
16. 高橋 宏和, 内山 詩織, 山田 英司, 大久保 秀則, 日暮 琢磨, 酒井 英嗣, 遠藤 宏樹, 中島 淳 【肥満と消化器疾患】 肥満症とがん (解説/特集) *臨床消化器内科* (査読あり) 28 巻 12 号 Page1595-1600.

17. 中島淳, 日暮琢磨, 細野邦弘, 遠藤宏樹, 高橋宏和【大腸腫瘍性病変の診断】肥満と大腸癌 (解説/特集) 消化管の臨床 (査読あり) 17 巻 Page3-15.

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Higurashi T, Uchiyama S, Yamada E, Sakai E, Ohkubo H, Endo H, Takahashi H, Nakajima A Eicosapentenoic acid (EPA) efficacy for colorectal aberrant crypt foci (ACF): a double-blind randomized controlled trial. 2013 21th UEGW poster session Berlin (German)
2. Higurashi T, Hosono K, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Iida H, Endo H, Takahashi H, Nakajima A. Low dose metformin suppress colorectal ACF and normal mucosal proliferation by activate AMPK, but little effect for the adenoma and CIS. Digestive Disease Week 2013 Poster Session Orlando (USA)
3. Sakai E, Ohata K, Uchiyama S, Yamada E, Higurashi T, Ohkubo H, Endo H, Takahashi H, Nakajima A, Matsushashi N, Fukushima J, Aburatani H, Kaneda A. The genetic alterations and unique epigenotype of laterally spreading colorectal tumors. 2013 JCA oral session Yokohama (Japan)
4. Sakai E, Takahashi H, Yamada E, Higurashi T, Ohkubo H, Hosono K, Endo H, Kato S, Nakajima A, Cui C, Takamatsu R, Yoshimi N. The histopathological characteristics of mucin-depleted foci in patients with sporadic colorectal cancer AACR Annual Meeting 2012 poster session Chicago (USA)
5. 日暮琢磨, 高橋宏和, 中島淳 肥満関連疾患をターゲットとした大腸腫瘍の化学予防の可能性 第99回 日本消化器病学会総会 パネルディスカッション 鹿児島

〔図書〕(計 1 件)

1. Takahashi H. Lifestyle and Cancer Prevention. Horizons in Cancer Research. (査読あり) 2014; 54: 133-48.

2.

〔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 :
出願年月日 :
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

高橋 宏和 (Takahashi, Hirokazu)
独立行政法人国立がん研究センター・研究所・研究員
研究者番号 : 70438159

(2) 研究分担者 ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :