

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462020

研究課題名(和文) 内臓肥満が大腸癌の進展に与える影響とそのメカニズムの解析

研究課題名(英文) Visceral obesity impacts on adipokine expression and cancer recurrence in patients with colorectal cancer

研究代表者

宮本 裕士 (MIYAMOTO, Yuji)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80551259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：内臓脂肪からのアディポサイトカインが引き起こす慢性炎症が大腸癌の悪性度に関与することを明らかにすべく、Stage I-III大腸癌症例の術前CT内臓脂肪量測定と、手術時に採取した内臓脂肪組織及び血中でのアディポサイトカイン発現解析を行った。内臓脂肪と予後の関係は女性において、脂肪量過多が予後不良因子であった。また、内臓脂肪組織及び血中でのレプチン発現量と炎症マーカー値は女性において相関していた。各種血中アディポカインと臨床病理学的背景との関連性を調べた結果、脈管侵襲陽性が血清レプチン高値と有意な関係にあることが判明した。

研究成果の概要(英文)：We conducted a retrospective study of patients with stage I-III CRC who underwent curative resection to evaluate the correlation between long-term outcome and visceral fat area (VFA) measured by preoperative computed tomography, and to evaluate the impact of the expression of adipokines (leptin, IL-6, VEGF, and TNF- α) in visceral adipose specimens and serum samples on malignant potential. Patients in the high VFA group had significantly higher recurrence rates than those in the normal VFA group for females ($p < 0.01$) but not for males. Visceral leptin expression had a significant positive correlation with VFA in both genders. Serum levels of leptin and high-sensitivity C-reactive protein were significantly higher in patients with high visceral leptin expression than in those with low visceral leptin expression in females only. Serum leptin expression was independently associated with tumor vascular invasion ($p = 0.03$).

研究分野：消化器外科(主に大腸癌)

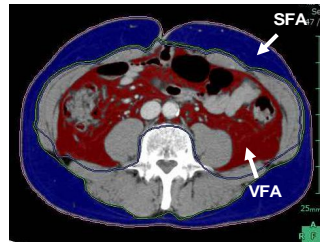
キーワード：大腸癌 内臓肥満 アディポカイン レプチン 炎症

1. 研究開始当初の背景

肥満と大腸癌： 近年、生活習慣の欧米化に伴い、肥満を基盤にして発症する糖尿病、脂質異常症(高脂血症)、高血圧症、動脈硬化症などの生活習慣病の罹患率が急増している。また、大規模な疫学調査により、癌の発症率が肥満者で有意に高いことが確認され、**肥満は癌の危険因子と認識されるようになった**(Renehan AG, Lancet 2008. McWilliam DC, BMJ 2006)。大腸癌においても発癌 (Calle E, et al. New Eng J Med. 2003) や手術後の予後因子 (Moon

HG, et al. Ann Surg Oncol 2008) であるとの報告がなされている。我々も、腹腔鏡下大腸切除における、肥満の短期成績への影響につ

Figure 1



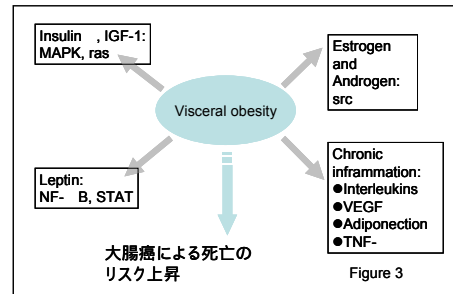
いて報告している (Miyamoto Y, et al. Surgery today, 2014)。また、肥満の長期予後への影響に関しては、術前 CT 上の腹腔内脂肪量(VFA)と皮下脂肪量(SFA)の比と予後の関連性を検証が報告されてきた(Fig.1)。

内臓脂肪とアディポサイトカイン： 脂肪組織は単純なエネルギー貯蔵庫ではなく、アディポサイトカインと総称される内分泌因子、生理活性因子を分泌する内分泌器官であることが言われている。アディポサイトカインである Leptin や TNF- α 、IL-6 は JAK-STAT 経路、PI3K/AKT 経路や ERK1/2 系を活性化して細胞増殖を促進することが知られている (Sandra F et al, Cell signal 2002, Hung XF et al, Obes Rev 2009)。また、脂肪組織の肥大に伴う生理的な現象として、マクロファージの浸潤が報告され(Weisberg SP et al, J Clin Invest 2003)、その後もアディポサイトカインを介したマクロファージ浸潤による慢性炎症が引き起こされるとする報告が相次いだ (Lahrke M et al, Nat Med 2004, Hotamisligil GS et al, Nature 2006)。慢性炎症が大腸癌の予後不良因子であることはこれまでも報告されており (Richards CH et al, Br J Cancer 2010)、アディポサイトカインを介した内臓肥満による慢性炎症の惹起が大腸癌の予後を悪くしていることは十分に考えられる。

内臓脂肪が大腸癌の予後に与える影響：

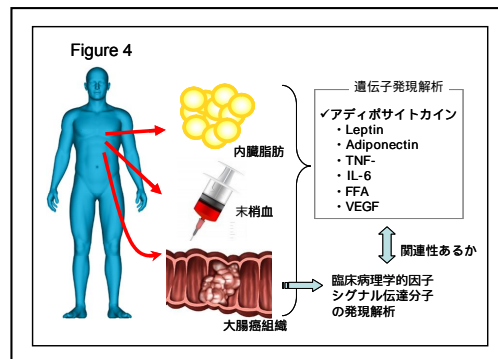
以上のように、内臓脂肪からのアディポサイトカインの発現が大腸癌組織に何らかの影響を与え、内臓肥満が大腸癌の予後不良因子になっていることが推測される (Fig 2)。しかし、実際に内臓脂肪でのアディポサイトカインの発現と大腸癌組織との関連性を調べ

た研究はなく、これを明らかにすることは現在の肥満社会においては極めて重要である。



2. 研究の目的

今回、我々は内臓脂肪からのアディポサイトカインが引き起こす慢性炎症が大腸癌の悪性度に関与することを明らかにすべく、内臓脂肪と予後の関係、内臓脂肪組織及び血中でのアディポサイトカイン発現と大腸癌分子病理学的因子との関連や全身炎症との関連を検証することを目的とした(Fig.4)。



3. 研究の方法

当院で切除を行った大腸癌切除症例 200 例において、内臓脂肪(結腸脂肪垂、腸管膜脂肪)凍結サンプル、術前末梢血サンプル、大腸癌凍結サンプルより RNA を抽出し、Real time PCR にてそれぞれのアディポサイトカインの発現量を調べ、各サンプル間または術前 CT での内臓脂肪量との関連性を検証する。内臓脂肪組織でのアディポサイトカインの発現と大腸癌切除標本の臨床病理学的因子及びシグナル伝達分子の発現との関連性を検証する。内臓組織でのアディポサイトカイン発現と予後(3 年無再発生存期間)との関係性を評価する。

4. 研究成果

大腸癌の診断で切除術を施行した Stage I~III の症例を対象とし 2 つのコホートグループで検証を行った。

コホート 1 のグループにおいて、術前 CT によって定量化した内臓脂肪量と予後との関連を検証した結果、女性においてのみ、内臓脂肪過多が無再発生存期間に負の影響を与

えていることが判明した。

コホート2のグループを用いて、内臓脂肪組織及び血中でのアディポサイトカイン発現と大腸癌分子病理学的因子との関連の解析を行った。この結果、内臓脂肪量と内臓脂肪からのレプチン及び血中レプチンは男女ともに有意に正の相関を示すことがわかった。さらに、女性では内臓脂肪からの IL-6 の発現とも有意に相関した。

内臓脂肪からのレプチン発現を高発現群と低発現群に分け、男女別に血清アディポサイトカインとの関連を検証すると、女性では高発現群で有意に血清アディポカイン(レプチン、IL-6)及び全身炎症反応(high sensitive CRP)が高値であった。男性では何の関連性も認めなかった。

さらに、各種血清アディポカインと腫瘍の悪性度との関連性を調べた結果、脈管侵襲陽性は血清レプチン高値と有意な関係にあることが判明した。

以上の結果、内臓肥満はアディポカインを介して大腸癌の悪性度に関与していることが示唆された。

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 11 件)

1. Miyamoto Y, Suyama K, Baba H. Recent Advances in Targeting the EGFR Signaling Pathway for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 18(4). pii: E752. DOI: 10.3390/ijms18040752. 査読有、オープンアクセス有
2. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Izumi D, Kosumi K, Taki K, Higashi T, Miyata T, Miyamoto Y, Yoshida N, Baba H. Comparison of systemic inflammatory and nutritional scores in colorectal cancer patients who underwent potentially curative resection. *Int J Clin Oncol*. 2017 Feb 17. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s10147-017-1102-5. 査読有
3. Miyamoto Y, Akiyama T, Sakamoto Y, Tokunaga R, Ohuchi M, Shigaki H, Kurashige J, Iwatsuki M, Baba Y, Yoshida N, Baba H. Omental flap after pelvic exenteration for pelvic cancer.

Surg Today. 2016

Dec;46(12):1471-1475.

DOI: 10.1007/s00595-016-1348-y

査読有

4. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Baba H. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Dis Colon Rectum*. 2015 58(11):1048-57. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000458. 査読有
5. Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y, Ohuchi M, Tokunaga R, Kurashige J, Hiyoshi Y, Iwagami S, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Negative Impact of Skeletal Muscle Loss after Systemic Chemotherapy in Patients with Unresectable Colorectal Cancer. *PLoS One*. 2015 10(6):e0129742. DOI:10.1371/journal.pone.0129742. 査読有
6. Harada K, Baba Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, Izumi D, Ida S, Imamura Y, Iwagami S, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Low Visceral Fat Content is Associated with Poor Prognosis in a Database of 507 Upper Gastrointestinal Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2015 22(12):3946-53. DOI:10.1245/s10434-015-4432-4. 査読有
7. Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y, Ohuchi M, Tokunaga R, Kurashige J, Hiyoshi Y, Iwagami S, Yoshida N, Yoshida M, Watanabe M, Baba H. Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 22(8):2663-8. DOI:10.1245/s10434-014-4281-6. 査読有
8. Miyamoto Y, Ishii T, Tashiro J, Satoh T, Watanabe M, Baba H, Yamaguchi S. Effects of obesity on the outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Surg Today*. 2014 44(7):1293-9. DOI:10.1007/s00595-013-0718-y. 査読有
9. Miyamoto Y, Sakamoto Y, Yoshida N,

Baba H. Efficacy of S-1 in colorectal cancer.

Expert Opin Pharmacother. 2014 15(12):1761-70.

DOI:10.1517/14656566.2014.937706.

査読有

10. Horiguchi H, Endo M, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Odagiri H, Masuda T, Kadomatsu T, Tanoue H, Motokawa I, Terada K, Morioka MS, Manabe I, Baba H, Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 renders colorectal cancer cells resistant to chemotherapy by activating spleen tyrosine kinase-phosphoinositide 3-kinase-dependent anti-apoptotic signaling. *Cancer Sci.* 2014 105(12):1550-9. DOI:10.1111/cas.12554. 査読有

11. Beppu T, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Imai K, Nitta H, Hayashi H, Chikamoto A, Watanabe M, Ishiko T, Baba H. Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Ann Surg Oncol.* 2014 21 Suppl 3:S405-13. DOI:10.1245/s10434-014-3577-x. 査読有

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Yuji Miyamoto, Sebastian Stintzing, Wu Zhang, Shu Cao, Yan Ning, Satoshi Okazaki, Martin D. Berger, Mitsukuni Suenaga, Marta Schirripa, Shivani Soni, Satoshi Matsusaka, Dongyun Yang, Roel Gopez, Diana L. Hanna, Afsaneh Barzi, Hideo Baba, Volker Heinemann, Heinz-Josef Lenz. "Polymorphisms in adipokine-related genes to predict treatment outcomes in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with bevacizumab-based chemotherapy." ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2017, 2017年1月19日~21日、サンフランシスコ(アメリカ)
2. 大内 繭子、宮本 裕土、織田 枝里、内原 智幸、問端 輔、八木 泰祐、黒田 大介、江藤 二男、中村 健一、徳永 竜馬、美馬 浩介、木下 浩一、岩槻 政晃、馬場 祥史、坂本 快郎、吉田 直矢、馬場 秀夫
「大腸癌における内臓脂肪とレプチン

による炎症の関連性」

第27回日本消化器癌発生学会総会、2016年9月16日、城山観光ホテル(鹿児島県)

3. 大内 繭子、宮本 裕土、清住 雄希、中村健一、泉 大輔、小澄 敬祐、徳永 竜馬、江藤 弘二郎、杉原 栄孝、原田 和人、蔵重 淳二、日吉 幸晴、岩上 志朗、馬場 祥史、坂本 快郎、吉田 直矢、馬場 秀夫
「大腸癌における腹腔内脂肪量とアディポサイトカインの関連」
第115回日本外科学会定期学術集会、2015年4月18日、名古屋国際会議場(愛知県)
4. 原田 和人、馬場 祥史、泉 大輔、小澄 敬祐、徳永 竜馬、江藤 弘二郎、杉原 栄孝、村田 飛鳥、澤山 浩、井田 智、辛島 龍一、今村 裕、石本 崇胤、岩上 志朗、坂本 快郎、宮本 裕土、吉田 直矢、渡邊 雅之、馬場 秀夫
「食道扁平上皮癌における術前内臓脂肪と臨床病理学的因子の解析」
第114回日本外科学会定期学術集会、2014年4月4日、国立京都国際会館(京都府)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 無し

6. 研究組織

(1)研究代表者

宮本 裕土(MIYAMOTO, Yuji)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 80551259

(2)研究分担者

坂本 快郎(SAKAMOTO, Yasuo)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 00452897

今村 裕(IMAMURA, Yu)

公益財団法人がん研究会・有明病院消化器外科・医員

研究者番号: 70583045

井田 智(IDA, Satoshi)

公益財団法人がん研究会・有明病院消化器外科・医員

研究者番号: 80583038