学 位 論 文 内 容 要 旨

論 文 題 目

アディポサイトカイン、インスリン抵抗性と大腸腫瘍に関する検討

指導（紹介）教授：　河 田 純 男

申 請 者 氏 名：　大 武 さや香

【背景】腹部肥満およびインスリン抵抗性は大腸の発癌に関与する可能性が示唆されている。そこで我々は、内臓脂肪蓄積(VFA)、インスリン抵抗性、さらには脂肪細胞より分泌されるアディポサイトカインに着目した。具体的には、VFA、ホメオスタシスモデル(HOMA-IR)、アディポサイトカインの１種であるアディポネクチンを測定し、これら肥満とインスリン抵抗性の指標が大腸腺腫の発生に関与するかについて検討した。さらに種々のアディポサイトカインおよびインスリン抵抗性の指標が腺腫、早期癌、進行癌の各段階でどのように関与しているかを検討し、さらに側方発育型腫瘍（LST）形態への関与も検討した。

【方法１】40歳以上の51名の大腸腺腫患者において、CTを用いた内臓脂肪測定と血清アディポネクチン濃度の測定を行った。また75gOGTTおよびHOMA-IRによるインスリン抵抗性も併せて検討した。

【結果１】ロジスティック回帰分析により、コントロール群に対して腺腫群ではVFAが有意に高値であった（オッズ比(OR)2.19、95%信頼区間(CI):1.47-3.28、 $p<0.001$）。また、対照的にアディポネクチンは有意に低値を示した（OR:0.24、95%CI:0.14-0.41、 $p<0.001$)）。さらに、VFAとアディポネクチンは腺腫の数（1、2、3個以上）、サイズ（10mm未満、10mm以上）、組織型(tubular、tubulovillous/villous)と関連が認められた。またHOMA-IRによるインスリン抵抗性と腺腫の関連性も認められた。

【方法２】31 歳以上の 64 名の大腸腺腫患者および 65 名の大腸癌患者を対象とし、Body Mass Index（BMI）、HOMA-IR、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、遊離脂肪酸、高感度 CRP、総 PAI-1、アディポネクチン、IGFBP-3、IGF-1、TNF-α、レプチン、レジスチンの各項目の測定を行った。【結果２】コントロール群の血清アディポネクチンレベルを３群に分け、各群における大腸腺腫および癌のリスクを評価した。その結果、アディポネクチン高値群に比して低値群で腺腫（調整 OR:6.34、95%CI:1.08-10.29、 $p<0.05$）のリスクは有意に上昇していた。また、癌（調整 OR:4.49、0.78-25.81、 $p<0.05$）においては、早期癌と進行癌に細分類して検討したところ早期癌（調整 OR:8.03、1.01-65.04、 $p<0.05$）において低値群のリスクが上昇していたが、進行癌ではこの傾向は弱まっていた。また、HDL-cho では腺腫（調整 OR:6.13、1.09-34.36、 $p<0.05$)、早期癌（調整 OR:15.13、1.23-186.3、 $p<0.05$)、進行癌（調整 OR:26.16、1.8-297.69、 $p<0.05$）において段階的にリスクが上昇していた。また、HDL-cho は LST のサイズと負の相関が認められた。【結論】以上の結果より、大腸腺腫の発生進展において VFA とアディポネクチン濃度が強く関与することが示唆された。また、低アディポネクチン血症は腫瘍の形態への関与を認めなかった。また、腺腫に比較して早期癌では腺腫よりもより強く低アディポネクチン血症および低 HDL-cho 血症との関連性が認められ、低アディポネクチン血症および低 HDL-cho 血症が発癌のリスクにも強く関与している可能性が示唆された。

（１，２００字以内）

平成 18年 8月 28日

山形大学大学院医学系研究科長　殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：　大武さや香

論文題目：
アディポサイトカイン、インスリン抵抗性と大腸腫瘍に関する検討

審査委員：主審査委員　木村　理　㊞

副審査委員　山川　光徳　㊞

副審査委員　藤井　順逸　㊞

審査終了日：平成 18年 8月 8日

【論文審査結果要旨】

【背景】腹部肥満およびインスリン抵抗性は大腸の発癌に関与する可能性が示唆されている。そこで大武さや香氏は、内臓脂肪蓄積(VFA)、インスリン抵抗性、さらには脂肪細胞より分泌されるアディポサイトカインに着目した。具体的には、VFA、ホメオスタシスモデル(HOMA-IR)、アディポサイトカインの１種であるアディポネクチンを測定し、これら肥満とインスリン抵抗性の指標が大腸腺腫の発生に関与するかについて検討した。さらに種々のアディポサイトカインおよびインスリン抵抗性の指標が腺腫、早期癌、進行癌の各段階でどのように関与しているかを検討し、さらに側方発育型腫瘍（LST）形態への関与も検討した。

【方法１】40歳以上の51名の大腸腺腫患者において、CTを用いた内臓脂肪測定と血清アディポネクチン濃度の測定を行った。また75gOGTTおよびHOMA-IRによるインスリン抵抗性も併せて検討した。【結果１】ロジスティック回帰分析により、コントロール群に対して腺腫群ではVFAが有意に高値であった（オッズ比(OR)2.19、95%信頼区間(CI):1.47-3.28、 $p<0.001$）。また、対照的にアディポネクチンは有意に低値を示した（OR:0.24、95%CI:0.14-0.41、 $p<0.001$)）。さらに、VFAとアディポネクチンは腺腫の数（1、2、3個以上)、サイズ（10mm未満、10mm以上)、組織型(tubular、tubulovillous/ villous)と関連が認められた。またHOMA-IRによるインスリン抵抗性と腺腫の関連性も認められた。

【方法２】31歳以上の64名の大腸腺腫患者および65名の大腸癌患者を対象とし、Body Mass Index (BMI)、HOMA-IR、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、遊離脂肪酸、高感度CRP、総PAI-1、アディポネクチン、IGFBP-3、IGF-1、TNF-α、レプチン、レジスチンの各項目の測定を行った。コントロール群を低、中、高の３群にカテゴリー化し、各群における大腸腺腫および癌のリスクを評価した。【結果２】アディポネクチン高値群に比して低値群で腺腫（調整OR:6.34、95%CI:1.08-10.29、 $p<0.05$）のリスクは有意に上昇していた。また、癌（調整OR:4.49、0.78-25.81、 $p<0.05$）においては、早期癌と進行癌に細分類して検討したところ早期癌（調整OR:8.03、1.01-65.04、 $p<0.05$）において低値群のリスクが上昇していたが、進行癌ではこの傾向は弱まっていた。また、HDL-choでは腺腫（調整OR:6.13、1.09-34.36、 $p<0.05$)、早期癌（調整OR:15.13、1.23-186.3、 $p<0.05$)、進行癌（調整OR:26.16、1.8-297.69、 $p<0.05$）において段階的にリスクが上昇していた。また、HDL-choはLSTのサイズと負の相関が認められた。

本研究の結果より、大腸腺腫の発生進展においてVFAとアディポネクチン濃度が強く関与することが示唆された。また、低アディポネクチン血症は腫瘍の形態への関与を認めなかった。また、腺腫に比較して早期癌では腺腫よりもより強く低アディポネクチン血症および低HDL-cho血症との関連性が認められ、低アディポネクチン血症および低HDL-cho血症が発癌のリスクにも強く関与している可能性が示唆された。以上により，本研究が博士（医学）に値するものと判断した。