

論文内容要旨

論文題目

大腸腺腫とアディポサイトカイン chemerin の関連性についての研究

責任講座：内科学第二（消化器内科学）講座

氏名： _____ 八木 周 _____

【内容要旨】（1,200 字以内）

【背景】

大腸がんやその前癌病変である大腸腺腫の発育進展に肥満、メタボリックシンドロームが重要な役割を果たすことが知られている。この病態には、アディポサイトカインの分泌異常やインスリン抵抗性、慢性炎症が複合的に関与していると考えられる。当教室では、内臓蓄積型肥満やメタボリックシンドローム、それに伴う低アディポネクチン血症やインスリン抵抗性、全身性の慢性炎症が大腸腺腫の危険因子になりうることを報告してきた。近年、炎症および糖脂質代謝に関わる新しいアディポサイトカインである chemerin が同定された。この chemerin は肝がんや食道がん、胃がんとの関連性も報告されているが、大腸腫瘍との関連性は検討されていない。そこで今回、chemerin の血中濃度と大腸腺腫の関連性について研究を行った。

【方法】

2008 年 6 月から 2009 年 12 月までに東北中央病院の人間ドックにて全大腸内視鏡検査を受け、腺腫を指摘された男性 80 人（腺腫群）と、腺腫を指摘されなかった男性 380 人から腺腫群と年齢を合わせた 120 人（対照群）にて症例対照研究を行った。空腹時に採取した血液を用い ELISA キットにて血清 chemerin 濃度を測定した。腺腫群の 4 人、対照群の 8 人で chemerin 濃度が ELISA キットの検出不能であったため、検討から除外した。血清 chemerin 濃度で対象者を分け、ロジスティック回帰分析にて大腸腺腫のオッズ比を算出した。また血清 chemerin 濃度と腺腫の大きさ、数との相関係数を求めた。さらに Kaplan-Meier 法を用いて対照群の前向き検討を行い、大腸腺腫の累積発生率を比較検討し、ハザード比を算出した。

【結果】

対照群に比べ、血清 chemerin 濃度は腺腫群で有意に高値であった (5.16 ± 0.34 vs. 7.91 ± 0.41 ng/ml, $p < 0.0001$)。高 chemerin 血症のオッズ比は年齢、腹囲、HbA1c、HOMA-IR を調整因子とした多変量解析では、4.1 倍（95%信頼区間 2.16-7.80, $p < 0.0001$ ）、年齢、メタボリックシンドロームの有無を調整因子とすると 4.2 倍（95%信頼区間 2.22-7.92, $p < 0.001$ ）であり高 chemerin 血症は大腸腺腫のオッズ比を有意に高めた。また血清 chemerin 濃度は腺腫の数とのみ弱い正相関がみられ、($r = 0.32$, $p < 0.05$) 他の因子との有意な相関は認められなかった。対照群 112 人のうち、腺腫の発生を追跡可能であった 80 人について前向き検討を行った結果、chemerin 濃度が高い群は、腺腫の累積発生率が有意に高かった ($p < 0.005$)。ハザード比は 2.93 倍（95%信頼区間 1.18-7.68, $p < 0.005$ ）であり、症例対照研究と前向き検討のいずれにおいても高 chemerin 血症は大腸腺

腫発生リスク因子であることが分かった。

【結論】

本研究では、大腸腺腫で血清 chemerin 濃度の上昇がみられ、腺腫の数と相関し、高 chemerin 血症が大腸腺腫のリスクを高める要因の一つであることが初めて示された。肥満やメタボリックシンドロームにおける代謝や炎症に関わる chemerin の大腸腺腫の発育進展への関与が示唆され、興味深い知見と考えられた。

平成27年8月4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： 八木 周

論文題目：大腸腺腫とアディポサイトカイン chemerin の関連性についての検討

審査委員： 主審査委員

木村 理 

副審査委員

吉岡 厚志 

副審査委員

上野 義之 

審査終了日：平成27年7月31日

【 論文審査結果要旨 】

大腸がんやその前癌病変である大腸腺腫の発育進展に肥満、メタボリックシンドロームが重要な役割を果たすことが知られている。この病態には、アディポサイトカインの分泌異常やインスリン抵抗性、慢性炎症が複合的に関与していると考えられる。当教室では、内臓蓄積型肥満やメタボリックシンドローム、それに伴う低アディポネクチン血症やインスリン抵抗性、全身性の慢性炎症が大腸腺腫の危険因子になりうることを報告してきた。近年、炎症および糖脂質代謝に関わる新しいアディポサイトカインである chemerin が同定された。この chemerin は肝がんや食道がん、胃がんと関連性が報告されているが、大腸腫瘍との関連性は報告がない。そこで、chemerin の血中濃度と大腸腺腫の関連性について研究を行った。方法としては2008年6月から2009年12月までに東北中央病院の人間ドックにて全大腸内視鏡検査を受け、腺腫を指摘された男性76人（腺腫群）と、腺腫を指摘されなかった男性380人から腺腫群と年齢を合わせた112人（対照群）の血清 chemerin 濃度を測定し、症例対照研究を行った。ELISA キットにて血清 chemerin 濃度を測定し、濃度で対象者を分け、多変量解析にて大腸腺腫のオッズ比を算出した。また血清 chemerin 濃度と腺腫の大きさ、数との相関係数を求めた。さらに Kaplan-Meier 法を用いて対照群の前向き検討を行い、大腸腺腫の累積発生率を比較検討した。結果は対照群に比べ、血清 chemerin 濃度は腺腫群で有意に高値であった (5.16 ± 0.34 vs. 7.91 ± 0.41 ng/ml, $p < 0.0001$)。高 chemerin 血症は多変量解析にて大腸腺腫のオッズ比を有意に高めた。また血清 chemerin 濃度は腺腫の数とのみ弱い正相関がみられた。対照群のうち、追跡可能であった80人について前向き検討を行った結果、chemerin 濃度が高い群は、腺腫の累積発生率が有意に高かった。症例対照研究と前向き検討のいずれにおいても高 chemerin 血症は大腸腺腫発生の危険因子であることが分かった。

本研究では、大腸腺腫で血清 chemerin 濃度の上昇がみられ、腺腫の数と相関し、高 chemerin 血症が大腸腺腫のリスクを高める要因の一つであることを初めて示した。肥満やメタボリックシンドロームにおける代謝や炎症に関わる chemerin の、大腸腺腫の発育進展への関与が示唆され、大腸腫瘍の発育進展を考える上で興味深い知見と考えられた。

1. 炎症と chemerin との関連については裏付けがなく、考察で炎症との関わりについて強く言及するには違和感がある。2. Kaplan-Meier 曲線は情報を視覚から得やすいように、縦軸を累積腺腫発生率として見やすくするように 3. 大腸腺腫の内視鏡的診断について拡大内視鏡の動画などを使用し、診断が十分なものであることを専門外の研究者にも分かるように、などの意見が出た。上記の点を修正すれば臨牀的に意義のある研究であり、学位授与に値すると考えられる。