

論文の内容の要旨

消化管癌の発生・進展に関わるアディポネクチンおよび その受容体についての検討

指導教員 名川 弘一 教授

東京大学医学系研究科
平成 18 年 4 月入学
医学博士課程
外科学専攻

大谷 研介

序文

従来、脂肪組織とは体内の余分なエネルギーを中性脂肪として貯蔵する臓器と考えられていたが、近年、脂肪組織は adipocytokine (adipokine) と総称される種々の生理活性物質を分泌していることが明らかとなり、肥満や生活習慣病などの病態における内分泌器官としての脂肪組織の役割が注目されるようになった。adipocytokine としては Leptin, Adiponectin, 腫瘍壊死因子(TNF)- α , インターロイキン-6(IL-6), Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1), Resistin, 血管内皮増殖

因子(VEGF), 肝細胞増殖因子(HGF), 脂肪酸、グリセロール、アンジオテンシノーゲン、ステロイドなどが挙げられる。adipocytokine と癌との関係において、adipocytokine は血液中に分泌されて全身的にも作用しているが、癌組織に存在する間質細胞としての脂肪細胞からの paracrine 的な作用もあり、局所での内分泌環境を形成して癌の発生や促進に影響を与えていると考えられている。また、肥満症における内臓脂肪組織には炎症性サイトカインの分泌、マクロファージの浸潤が認められ、いわゆる慢性炎症の状態となっていることも明らかになってきた。一方、疫学的研究により肥満では正常人と比較して 33%も癌の頻度が高く、大腸癌、乳癌、子宮癌、前立腺癌などは肥満によりそのリスクが 1.1~2.5 倍と高くなることが示されている。

Adiponectin は他の adipocytokine とは性質が異なり、肥満者においてその血中濃度が低下し、耐糖能改善作用、抗動脈硬化作用、抗炎症作用をもつという特徴を有している。血中 adiponectin 濃度の低下は、肥満やインスリン耐性と相関があるとされているが、いくつかのケース・コントロール研究により乳癌、前立腺癌、子宮内膜癌、結腸癌、胃癌、白血病、腎癌の患者でもその血中レベルの低下が認められており、低 adiponectin 血症はこれらの癌の発生の危険因子であることが示されている。これより、肥満に付随した発癌のメカニズムに adiponectin が深く関与している可能性が推測される。

Adiponectin の癌抑制作用については精力的に研究が行われており、癌細胞の増殖を抑制することや血管新生を抑制することなどが報告されているが、いまだに十分には解明されていない。特に、生体内での adiponectin の癌抑制作用については今後解明されていくべき課題である。

目的

本研究では、第 1 章において大腸癌の実験モデル動物として頻用されている Min マウスを用いて、腺腫の発生・増大に及ぼす adiponectin の影響を明らかにする目的で検討を行った。また、第 2 章において胃癌切除標本での癌組織および非癌組織の adiponectin 受容体発現を評価して、胃癌組織における adiponectin 受容体発現の特徴を明らかにする目的で検討を行った。

第 1 章 Min マウスにおける adiponectin のポリープ抑制作用についての検討

背景 : Adiponectin は癌抑制作用を持ち、低 adiponectin 血症は乳癌・子宮内膜癌・前立腺癌などのリスクとなる疫学的調査結果が報告されているが、大腸癌に関しては統一した結果が得られていない。そこで、adiponectin と大腸癌との関連を検討する目的で、*Apc* 遺伝子に変異を持ち、大腸癌のモデルマウスとして頻用されている Min マウスに対して adiponectin を投与して腸管ポリープの発生個数、

大きさについて検討した。

方法：Min マウスに対して 6 週齢から 15 週齢にかけて週 1 回の計 10 回、1.5mg/kg(体重)の recombinant adiponectin を腹腔内投与し、16 週齢で解剖して発生した小腸ポリープの大きさと個数を測定した。

結果：小腸に発生したポリープの総数は PBS を投与した control 群で 46.2 ± 17.3 個であったのに対して adiponectin 投与群では 33.8 ± 8.7 個と有意に減少していた ($p=0.02$)。ポリープ径の平均も control 群で $1.76 \pm 0.30\text{mm}$ であったのに対して adiponectin 投与群では $1.39 \pm 0.13\text{mm}$ と有意に低値であった ($p<0.01$)。特に、2mm 以上の大きさを有するポリープの個数は adiponectin 投与群で有意に低値となっていた ($p<0.01$)。

考察：大腸癌多段階発癌における *Apc* 変異後の一時点での検討ではあるが、adiponectin 投与により腺腫の発生・増大が抑制されることが明らかとなった。逆に、肥満に伴う低 adiponectin 血症は *Apc* 変異後の段階の大腸粘膜における癌の発生を促進している可能性があり、運動やカロリー制限による血中 adiponectin 濃度の改善が大腸癌の予防に効果を示す可能性があると考えられる。

第 2 章 胃癌組織における adiponectin 受容体発現の検討

背景：Adiponectin が癌抑制作用を有することは多く報告されているが、癌組織

における adiponectin 受容体発現についての量的解析はまだほとんど行われていない。そこで、adiponectin の癌抑制作用におけるその受容体発現の意義について検討する目的で、胃癌組織における adiponectin 受容体発現について検討した。

方法：手術的に摘出された標本 67 症例より、胃癌組織と非癌組織の粘膜をそれぞれ採取し、mRNA を抽出して定量的 RT-PCR 法を行って、adiponectin 受容体である AdipoR1,R2 の mRNA 発現量を定量した。また、これら受容体のタンパク発現についてもポリクローナル抗体を用いた組織切片の免疫染色を行って検討した。次に、in vitro でヒト胃癌細胞株（NUGC-3、MKN-74）に TNF- α 、IL1- β 、TGF- β を反応させ、AdipoR1,R2 の mRNA 発現量におよぼすサイトカインの影響について検討した。

結果：定量的 RT-PCR 法の結果、mRNA 発現は AdipoR1,R2 とも癌部では非癌部より発現量が低値となる傾向にあり、AdipoR2 に関しては有意に癌部で低値であった（AdipoR1 癌部：0.488 \pm 0.039、非癌部：0.955 \pm 0.281、p=0.0726、AdipoR2 癌部：0.818 \pm 0.081、非癌部：1.500 \pm 0.222、p=0.0035）。免疫染色によるタンパク発現の検討でもこれと合致する結果が得られた。しかし、adiponectin 受容体発現量と臨床病理学的因子との間に有意な相関は認められなかった。In vitro の実験で、胃癌細胞では TGF- β 投与により、濃度依存性に AdipoR1,R2 とも mRNA 発現量が減少した。

考察： Adiponectin 受容体は胃非癌部の組織と比較して胃癌組織で発現が低下しており、TGF- β がこの発現低下に関与している可能性が示唆された。癌組織からも分泌される TGF- β により adiponectin 受容体の発現が低下することにより、adiponectin による増殖抑制作用からの逃避が可能となり、癌にとっては有利な環境が形成されていることが推測された。

結論

1. 大腸癌多段階発癌の過程における初期の段階である *Apc* 変異を持つ *Min* マウスにおいて adiponectin は腺腫の発生・増大に対して抑制的に作用する。
2. 胃癌組織、胃非癌組織ともに adiponectin 受容体である AdipoR1,R2 を発現しており、癌組織では非癌組織と比較して AdipoR1,R2 の発現が低下している。
3. TGF- β はヒト胃癌細胞における AdipoR1,R2 の mRNA 発現低下を誘導し、胃癌細胞での adiponectin 受容体発現低下の一因となっていることが推測された。

Adiponectin は生体内の脂肪組織で産生・分泌され、多彩な生理活性を有する物質である。その中でも、癌に対する抑制効果は今後の oncology において注目すべき分野であり、その機序を明らかにしていくことにより発癌予防や癌治療の面での臨床的応用につながることを期待される。また、その受容体である

AdipoR1,R2 についてもその動態を明らかにし、発現を制御することによって adiponectin の抗腫瘍作用をより効果的に発揮させることが可能になると考えられる。