

表2 食事・栄養・運動と大腸癌

エビデンスの強さ	抑制因子	促進因子
Convincing (確実)	身体活動 食物繊維	赤身肉 加工肉 飲酒(男性) 肥満 内臓脂肪型肥満 成人での高身長
Probable (ほぼ確実)	にんにく カルシウム 牛乳	飲酒(女性)
Limited suggestive (可能性あり(限定的))	でんぷん質以外の野菜 果物 食事中的 Vitamin D	食事中的鉄分 チーズ 食事中的動物性脂肪 食事中的砂糖
結論が出ていない	魚・グリセミック指数・葉酸・Vitamin C・Vitamin E・セレンウム・低脂肪・食事パターン	

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Colorectal Cancer 2011 Report より改変

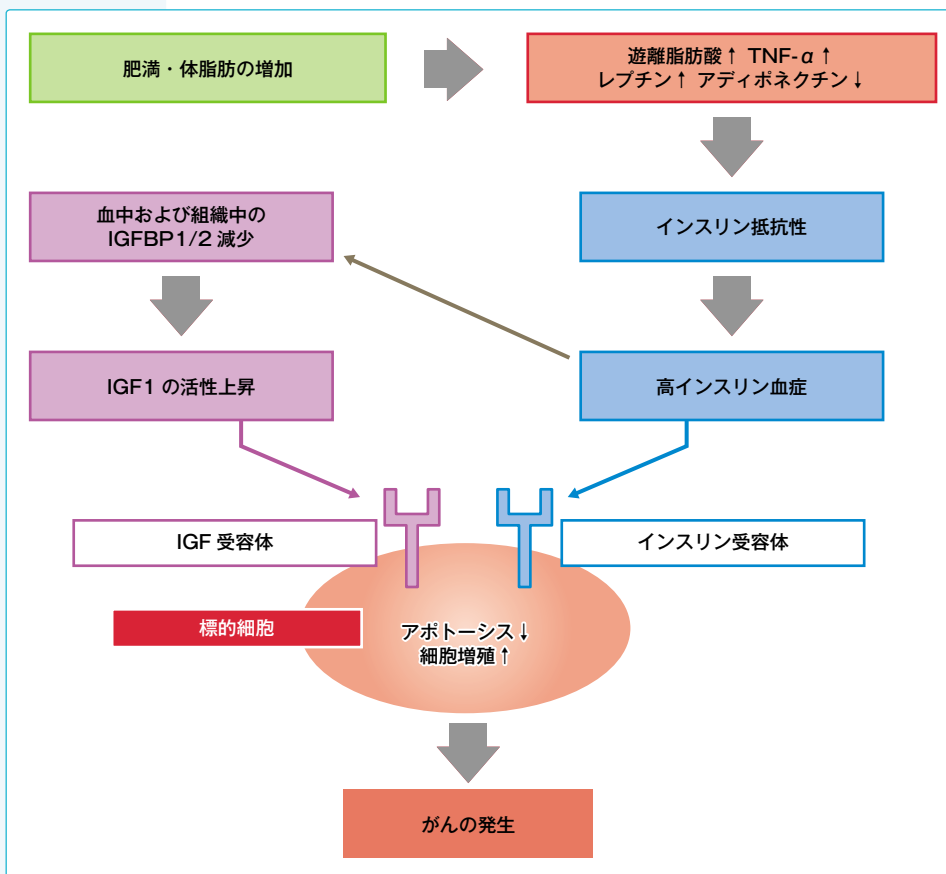


図2 インスリン抵抗性と高インスリン血症による癌発生に対する想定されるメカニズム

る<sup>7)</sup>。一方、PI3-キナーゼ/Akt経路は発癌や細胞増殖のシグナルも活性化するため<sup>8)</sup>、インスリン抵抗性に伴うインスリン作用の過剰は癌の発生に寄与すると考えられる<sup>9)</sup> (図2)。

またインスリン様増殖因子-I (IGF-I) 受容体は多くの癌細胞の増殖に対して重要な役割を果たす<sup>10)</sup>。インスリン受容体とIGF-I受容体は非常によく似た構造をもち、イ

ンスリンはIGF-I受容体に対して、またIGF-Iはインスリン受容体に対して弱い交差反応性を示す(本来の受容体に対する親和性の100分の1程度)<sup>11)</sup>。高インスリン血症による発癌促進作用の一部は、IGF-I受容体の活性化を介する可能性もある。また、持続的な高インスリン血症は肝臓でのIGF-BP1やIGF-BP2などのIGF-I結合蛋白質の合成低下をもたらし、活性のある遊離型IGF-Iを増加させる

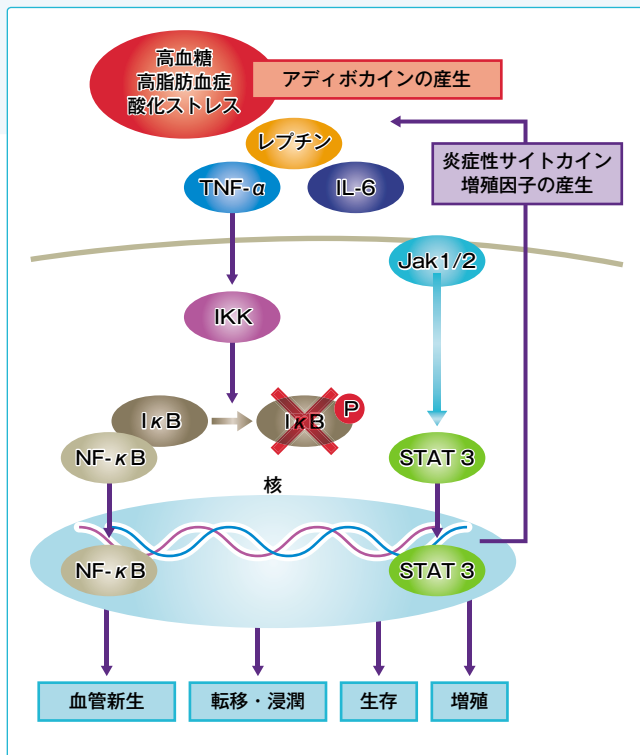


図3 高血糖に伴い炎症が惹起されるメカニズムと癌化とのかわり

と考えられている<sup>10)</sup>。

大腸癌と血糖に関しては多くの研究報告がある。ノルウェーやイタリアの大規模研究では高血糖と大腸癌はおおむね相対危険度1.8～2.0程度の関連を示している<sup>12)</sup>。ミトコンドリアにおけるグルコース酸化の過負荷などを介して、酸化ストレスを亢進させる<sup>13)</sup> 酸化ストレスの亢進はDNAダメージをきたすことが知られている<sup>14)</sup>。高血糖による発癌リスクの増大の機序としては、高血糖→酸化ストレス増加→DNAの修飾・変異→癌の発生というカスケードが考えられている<sup>13,15)</sup>。

## 糖尿病/肥満とアディポカイン

多くの2型糖尿病は肥満を伴うが、肥満では脂肪組織に慢性炎症が生じることが知られている<sup>16)</sup>。肥満で脂肪組織に炎症が惹起されるメカニズムは十分に明らかとはなっていないが、前述の酸化ストレスは炎症を増悪させる方向に作用する<sup>17)</sup>。また、糖尿病では小胞体ストレスが亢進しており、インスリン抵抗性やインスリン分泌不全の原因

となる可能性も注目されている<sup>18,19)</sup>。小胞体ストレスも、やはり炎症を増悪させることが知られている<sup>20)</sup>。一方、逆に炎症がこれらの細胞ストレスを悪化させることから、慢性炎症と細胞ストレスは互いに増悪し合う悪循環を形成している可能性がある<sup>16,17,20)</sup>。癌に関してもその発生母体に慢性炎症が関与することが以前から示唆されており、IL-6, TNF-α, NF-κBなどの経路とのかかわりを含め、多角的な視点からメカニズムの研究が進んでいるところである。糖尿病に付随して起こる臓器の慢性炎症は、そのようなメカニズムを介して発癌に関与する可能性が示唆される<sup>21-23)</sup> (図3)。

脂肪細胞からはさまざまな生理活性物質が分泌され、栄養、エネルギー代謝をはじめとしたさまざまな生理機能を制御する。このような脂肪細胞から分泌される生理活性物質はアディポカインと呼ばれる。アディポネクチンは1995年に我が国から当初脂肪細胞で最も強く発現する遺伝子として同定され、adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)として報告された<sup>24)</sup>。アディポネクチンは受容体(AdipoR1, 2)を介してperoxisomal proliferator activated receptor-α (PPARα), AMP-activated protein kinase (AMPK)を活性化し、骨格筋での脂肪酸代謝、糖取り込み、糖利用の促進、肝臓での糖新生の抑制に働く。また*in vivo*において急性投与により血糖値低下作用、脂質蓄積の低減とTNF-αなどの発現抑制により抗動脈硬化作用を示す。アディポネクチンの血清値はレプチンなど他のアディポサイトカインとは逆に内臓脂肪の増加により低下する。AdipoR1は主に骨格筋に、AdipoR2は主に肝臓に多く発現する。アディポネクチンはこれらの受容体を介して標的臓器でAMPKやmitogen activated protein kinase (MAPK), PPARγなどを活性化させる<sup>25)</sup>。またアディポネクチンは大腸腺腫、大腸癌と逆相関を示すことが報告されており<sup>26,27)</sup>、発癌には抑制的に働くと考えられている。

筆者らは、アディポネクチンと大腸癌の関係を解明するために、アディポネクチン欠損マウスを用いた大腸発癌実