

筑波大学

博士（医学）学位論文

アディポネクチンと前立腺癌リスク  
に関する研究

2017

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

池田篤史

## 目次

1	背景	1
1-1	前立腺癌の疫学	1
1-2	前立腺癌の診断	2
1-3	前立腺癌の治療	3
1-4	アディポネクチンについて	4
1-5	前立腺癌とアディポネクチンの関連性	5
1-6	本研究の目的	7
2	方法	7
2-1	対象	7
2-2	日立総合病院における前立腺がん検診（PSA 検診）	8
2-3	アディポネクチンと PSA の測定について	9
2-4	統計分析	9
3	結果	10
3-1	対象	10
3-2	アディポネクチンと BMI、アディポネクチンと PSA の相関	11
3-3	前立腺癌患者におけるアディポネクチン	12

3-4	アディポネクチンの値別の前立腺癌発見率	13
4	考察	13
4-1	アディポネクチンと PSA	14
4-2	アディポネクチンと前立腺癌	16
4-2-1	本研究の結果と他の疫学研究について	16
4-2-2	関連する基礎医学研究について	18
4-2-3	アディポネクチンと PSA 検診について	19
4-3	本研究の限界について	21
5	総括と今後の展望	22
6	謝辞	23
7	参考文献	24
8	図表	30
図 1	アディポネクチンと BMI の相関	30
図 2	アディポネクチンと PSA の相関	31
図 3-1	BMI 別の PSA とアディポネクチンの相関 (BMI 25kg/m <sup>2</sup> で層別化)	32
図 3-2	BMI 別の PSA とアディポネクチンの相関 (BMI 20 kg/m <sup>2</sup> 未満、 20~25 kg/m <sup>2</sup> 、25~30 kg/m <sup>2</sup> および 30kg/m <sup>2</sup> 以上で層別化)	33

図 4	PSA 4 ng/mL 未満の対象者に限定した場合のアディポネクチンと BMI の相関	34
図 5	PSA 4 ng/mL 未満の対象者に限定した場合の PSA と BMI の相関	35
図 6	PSA 検診の 2 次検診結果によるアディポネクチンの分布	36
表 1	病期分類（前立腺癌取り扱い規約第 4 版 2010 年）	37
表 2	D'Amico 分類	38
表 3	PSA 検診受診者のプロフィール	39
表 4	年齢調整前立腺癌発見率（CDR）	40
表 5	前立腺生検の施行率と陽性率	41

## 1 背景

### 1-1 前立腺癌の疫学

前立腺癌は、世界の多くの地域で男性における最も罹患率が高い癌のひとつである[1]。本邦を含むアジア諸国では、前立腺癌の罹患率は増加し続けている[2,3]。本邦では、2011年の罹患数は78,728人、年齢調整罹患率は10万人あたり66.8(1985年人口モデル)で胃癌、大腸癌について第3位であった。全世界での前立腺癌罹患数は、2012年に年間約110万人と報告されており、すべての男性癌の14.8%を占め、2番目に多い。また、年齢調整罹患率においても全世界で30.7(世界人口基準)と2番目に多い。罹患率は欧米など先進国で69.5と高く、発展途上国で14.5と低く、その差は約5倍である[4]。

一方で、本邦での2014年の前立腺癌による死亡数は11,507人であり、年齢調整死亡率は10万人あたり7.3で肺癌、胃癌、大腸癌、肝臓癌、膵癌、結腸癌、直腸癌について第9位であった。全世界では年間約31万人で6.6%を占め第5位、年齢調整死亡率は7.8で第5位であった[4]。

前立腺癌のリスクとして家族歴は罹患リスクを約2.4~5.6倍に高めることが知られており、遺伝的要因の関与は確実とされている。また、後天的な要因として推測されているのは、①生活習慣(食事、運動、嗜好品、機能性食品等)、②肥満、糖尿病およびメタボリックシンドローム、③前立腺の炎症や感染、④前立

腺肥大症や男性下部尿路症状、⑤環境因子や化学物質への曝露等が挙げられている。しかし結果が相反する報告も多く、前立腺癌の罹患に関与する後天的な要因を特定するのは困難である [4]。なかでも肥満は、本邦を含む多くの先進国でより一般的になっており、様々な臓器の癌の主要なリスク因子として認識されている [5]。また最近では、肥満は多くのアジア諸国でも共通の問題になっている [6]。

## 1-2 前立腺癌の診断

1980年代以降に血清中の PSA (prostate specific antigen : 前立腺特異抗原) の測定が導入されるまでは早期前立腺癌の診断は困難であり、転移巣による症状を呈してから発見される進行癌が大部分であった。これは前立腺癌が局所症状を呈しにくく、仮に局所症状があったとしても前立腺肥大症などと同様の非特異的な症状であることによる。PSA の導入により前立腺癌の早期診断率は大きく向上し、現在では大多数の症例で無症状の間に診断されている。現在、前立腺癌の診断には、血清中の PSA の測定および直腸診や MRI (Magnetic resonance imaging : 核磁気共鳴画像) により前立腺癌を疑う症例が選定され、最終的に前立腺生検による病理診断により確定診断がなされる。

本邦における住民健診での PSA を用いた前立腺がん検診 (PSA 検診) の実施

率は全市町村の 83.0%と上昇傾向にあるが、発見される前立腺癌の 10%前後は診断時に骨転移を有しており、PSA 検診の曝露率は欧米諸国に比べ低いとされている [7, 8]。

PSA のカットオフ値は、一般的に 4.0 ng/mL とされているが、特異度が低いことが課題である。PSA 4.0~10.0 ng/mL のいわゆるグレイゾーンでの前立腺癌陽性的中率は 25-30%程度とされている。その理由の一つは、PSA が癌特異的マーカーではなく、前立腺肥大や前立腺炎等の良性疾患でも 4.0 ng/mL 以上の数値を示すためである。一方で、推奨される基準値である 4.0 ng/mL 未満でもある程度の確率で前立腺癌が診断される。PSA が低い場合には、臨床的に治療意義の少ない微小癌や悪性度の低い癌の割合が高くなる [9]。したがって、前立腺がん検診においては、過剰診断を避けつつ、治療を要する悪性度の高い癌を検出し、前立腺癌死亡率を低下させることが課題となっている。

### 1-3 前立腺癌の治療

基本的に前立腺癌の治療方針は、前立腺生検の病理組織診断の結果と画像診断等による病期診断とリスク分類によって決定される。本邦では前立腺癌取り扱い規約に則り、TNM 分類にて記載するのが一般的である [10]。

T-病期診断は癌病巣が前立腺被膜内にとどまっているか (T1,T2)、被膜を超

えているか (T3,4) であり、N-病期診断すなわちリンパ節転移の有無とともに CT や MRI による画像診断が用いられる。M-病期診断すなわち他臓器転移の有無の評価には、CT、MRI の他、骨転移の検出には骨シンチグラフィが有用である (表 1)。限局癌 (T1/2N0M0) と診断された場合には、PSA と病理組織所見として悪性度 (Gleason score) による D'Amico 分類(表 2)といったリスク分類がなされ、年齢や全身状態によって手術療法や放射線療法、ホルモン療法などが選択される。転移性癌と診断された場合には、手術療法や放射線療法等の根治的治療の対象とはならず、主にホルモン療法が行われる。

PSA 検診を契機に診断された前立腺癌の中には、患者の生命予後に影響を与えないものが少なからず存在する。これを適切に見分け過剰治療を回避することは、患者の Quality of life (QOL) を維持するだけでなく医療経済的な恩恵も大きい。過剰治療を回避するための対策として監視療法 (Active surveillance) と呼ばれる管理法がある。PSA が低く、限局癌で悪性度が低い場合には、その後の定期的な検査の中で根治的治療を開始すべき患者を見つけていくという方法である [11]。

#### 1-4 アディポネクチンについて

脂肪細胞からは種々の生理活性物質 (アディポカイン) が分泌されることが知

られている。アディポカインには、アディポネクチン、レプチン、TNF- $\alpha$ やIL-6などが知られおり、アディポネクチンは脂肪組織によって産生される抗炎症性サイトカインのひとつである。他のアディポカインとは異なり、アディポネクチンの産生は肥満で減少する。アディポネクチンは血漿中に三量体、六量体、および高分子量多量体（HMW-APN）として存在する。そのうち、HMW-APNは最も生物活性の高い形態であることが知られている [12]。

アディポネクチンの作用には、インスリン受容体を介さない糖取り込み促進作用や脂肪酸の燃焼、細胞内の脂肪酸を減少してインスリン受容体の感受性を改善、肝臓のAMPK（AMP activated protein kinase）を活性化させることによるインスリン感受性の亢進、血管内皮へのマクロファージの泡沫化を抑制することによる動脈硬化の抑制などがあげられる [13]。

また、アディポネクチン、レプチン、TNF- $\alpha$ やIL-6などの分泌異常が様々な癌に関連することも示唆されている [5]。

#### 1-5 前立腺癌とアディポネクチンの関連

疫学的に、低アディポネクチン血症は様々な肥満関連生活習慣病に限定されず、前立腺癌、乳癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、および胃癌を含む様々な種類の癌のリスク因子であることが報告されている [12, 14]。実際、アディポネクチ

ン受容体は癌によって発現が異なる [15] ことが知られており、アディポネクチンは *in vitro* で癌細胞増殖を阻害することが確認されている [12]。しかし、低アディポネクチン血症と癌発生との関連性の根底にある正確な分子メカニズムは確立されていない。

前立腺癌とアディポネクチンとの関連性を調査する症例対照研究 [16-23] および横断的研究 [24, 25] は数多く報告されている。これらの研究の大部分では、アディポネクチン値と高進行度または高悪性度の前立腺癌の発生の中に負の相関があることが示されている [16-20]。しかし、一部の報告では過体重または肥満男性においてのみ負の相関が観察されたとも報告している [20, 21]。さらに、いくつかの症例対照研究は、**Body mass index(BMI)**の調整後のアディポネクチン値と前立腺癌の間に正の相関があることも示唆されている [21-23]。一方で、アディポネクチン値と **PSA** 検診によって検出される前立腺癌において、癌発症やその進行のリスクに、両者がどう関連しているかは十分に明らかにされていない。これまでの研究では、アディポネクチン値と **PSA** 値との間の関連において、無相関 [24] とする報告がある一方で、明らかに負の相関を認めたとする報告 [25] があり、一定の結果が得られていない。

## 1-6 本研究の目的

今回、日本人におけるアディポネクチンと PSA の関係、前立腺癌患者と健常人におけるアディポネクチンの関係を明らかにすることを目的に、大規模な横断研究を行った。我々は、単一施設で実施された PSA 検診に参加した約 3,000 人を対象とし、血清アディポネクチン値、PSA 値、および検診の結果を分析した。

## 2 方法

### 2-1 対象

株式会社日立製作所日立健康管理センターでは、日立製作所と関連企業の職員および 75 歳までの退職者を対象とした年 1 回の定期健康診断を行っている。2008 年 4 月から 2009 年 3 月の間に定期健康診断を受診した 38,382 人の男性のうち、3,716 名に前立腺がん検診が行われた。同時期に、アディポネクチンと全身健康との関連性を調べるために、前立腺がん検診の一部として血清アディポネクチン値を 2,939 人に測定した。この場合、書面による研究参加の同意を得た上で血清アディポネクチン値を測定した。したがって、本研究では、血清アディポネクチン値、PSA 値、検診の結果について、2,939 人の男性を対象として分析した。また、本研究は、日立総合病院（承認番号 2012-52）の倫理委員会の

承認を得て施行した。また、本研究と同時にアディポネクチンと特定健診・特定保健指導（通称「メタボ健診」）の関係を調査する研究が行われたため、国立国際医療研究センター（承認番号 514）の倫理委員会の承認も得て施行した。

## 2-2 日立総合病院における前立腺がん検診(PSA 検診)

前立腺癌がん検診の 1 次検診として、PSA が測定され、PSA 4.0 ng/mL をカットオフとして 2 次検診への受診を推奨した。2 次検診において、前立腺生検の適応は一般に、PSA、直腸診検査、経直腸超音波検査、MRI の所見に基づいて行われる。今回、前立腺生検の最終決定は、受診先の担当医師と患者の話し合いの結果で行われた。前立腺生検を受けなかった場合、PSA のフォローアップを行い、PSA の上昇がみられたときは前立腺生検が強く推奨された。本研究では、PSA 4 ng/mL 以上を認めた 122 人の対象者のうち 106 人が、日立総合病院での 2 次検診を受診していたため、この意思決定プロセスは対象者によって大きく異なることはなかった。

PSA 検診から入手可能な情報には、対象者の年齢、身長および体重、および実施された場合の前立腺生検の結果が含まれていた。BMI は身長および体重によって算出した。低体重、正常、過体重、および肥満の BMI は、20 kg/m<sup>2</sup> 未満、20~25 kg/m<sup>2</sup>、25~30 kg/m<sup>2</sup> および 30kg/m<sup>2</sup> 以上と定義した。PSA 検診の結果

のデータは、2013年8月までを集計した。

### 2-3 アディポネクチンと PSA の測定について

アディポネクチンは、血清をラテックス凝集比濁法（ヒトアディポネクチンラテックスキット、大塚製薬株式会社、東京）により測定した [19]。結果は、他の測定キットでよく用いられている酵素結合免疫吸着アッセイに基づく方法（ $r = 0.99$ ）と高度に相関していた。また、PSA は血清から Abbott AxSYM Immunoanalyzer（Abbott Laboratories、Abbot Park、IL、USA）を用いて測定した。

### 2-4 統計分析

Pearson correlation test を用いて、アディポネクチン値と BMI との関連性、およびアディポネクチン値と PSA 値との関連性を評価した。また、癌発見率に関連する因子（年齢、BMI、PSA、アディポネクチン、Gleason score および臨床病期）の差異を単純ロジスティック回帰およびカイ二乗検定によって分析した。さらに年齢調整した癌発見率（Cancer detection rate : CDR）すなわち検診によって発見された前立腺癌の数の全対象者に対する割合を、アディポネクチンおよび BMI で分類した各サブグループについて計算した。年齢別の CDR は、

4つの年齢層（50歳未満、50～59歳、60～69歳、70歳以上）について計算した。年齢調整した CDR は、2008 年度にアディポネクチンの測定および前立腺がん検診を受診した 2,939 人の年齢特異的集団に適用し、観察された年齢特異的 CDR に基づいて計算した。P<0.05 を有意と見なした。全ての統計分析はソフトウェアパッケージ JMP ver 10.0.2 (SAS Institute, Cary, NC) を用いて行った。

### 3 結果

#### 3-1 対象

対象のプロフィールを表 3 に示す。年齢の中央値は 58 歳（28～74 歳）であった。BMI 中央値は 23.9 kg/m<sup>2</sup>（15.1～38 kg/m<sup>2</sup>）であった。低体重、正常、過体重、および肥満男性の割合は、それぞれ 5.5%、60.1%、28.5%および 2.3%であった。PSA の中央値は 0.9 ng/mL（0.1～38.8 ng/mL）であった。BMI のカットオフ値を 25 kg/m<sup>2</sup>と設定した場合、BMI が高い群は 907 人(32.0%)であった。また、PSA のカットオフ値を 4 ng/mL に設定した場合、PSA 群が高かったのは 122 人 (4.15%) であった。アディポネクチンの中央値は 6.7 μg/mL（1.0-38.8 μg/ mL）であった。

PSA がカットオフ値以上（PSA  $\geq$  4 ng/mL）であった 106 人は 2 次検診を受

診していた。結果として、122人中65人(53%)に前立腺生検が行われ、24人が前立腺癌と診断された。これらの24人のうち20人が臨床的病期でT1cと診断され、他の4人はT2と診断された。前立腺癌のリスク分類であるD'Amico分類によれば、癌と診断された24人のうち16人が低リスクまたは中リスク群に分類され、残りの8人は高リスク群に分類された。

### 3-2 アディポネクチンとBMI、アディポネクチンとPSAの相関

図1は、アディポネクチンとBMIの相関を示したものである。アディポネクチンは、BMIと有意に負の相関があった( $r = -0.260$ ,  $p < 0.0001$ )。一方、図2に示すように、アディポネクチンとPSAとの間に有意な正の相関が観察された( $r = 0.054$ ,  $p = 0.0061$ )。対象者をPSAカットオフ値で分割したところ、PSA 4 ng/mL以上および4 ng/mL未満のアディポネクチンの平均値は、それぞれ8.70  $\mu\text{g/mL}$ および7.61  $\mu\text{g/mL}$ であり、PSA 4 ng/mL以上では有意にアディポネクチンが高い傾向を認めた( $p = 0.0031$ )。さらに、BMI 25  $\text{kg/m}^2$ で層別化した場合でも、図3-1A、Bに示すように、PSA 4 ng/mL以上では、両方の群でPSAの低い対象者よりも有意にアディポネクチンが高かった( $p = 0.0486$ ,  $p = 0.0140$ )。さらに図3-2A、B、C、Dに示すようにBMI 20  $\text{kg/m}^2$ 未満、20~25  $\text{kg/m}^2$ 、25~30  $\text{kg/m}^2$ および30  $\text{kg/m}^2$ 以上で細かく層別化すると、BMI

20~25 kg/m<sup>2</sup>、30kg/m<sup>2</sup> 以上の群においては、有意にアディポネクチンが高かった (p = 0.0082, p = 0.0218)。PSA 4 ng/mL 未満の対象者に限定した場合においては、図4のように BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> のアディポネクチン (平均 6.66  $\mu$ g/mL) は、BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> のアディポネクチン (平均 8.06  $\mu$ g/mL) より有意に低かった (p < 0.001)。また図5のように PSA と BMI の相関については、BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> (平均 1.05 ng/mL) の PSA は BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (平均 1.11 ng/mL) の PSA よりも有意に低かった (p = 0.0497)。

### 3-3 前立腺癌患者におけるアディポネクチン

図6は、前立腺がん検診の2次検診結果によるアディポネクチンの分布を示したものである。前立腺癌患者のアディポネクチンは平均 9.86  $\mu$ g/mL であり、PSA が 4 ng/mL 未満 (平均 7.63  $\mu$ g/mL) の対象者より有意に高かった (p = 0.0049)。

PSA 4 ng/mL 以上であったが、2次検診後に前立腺癌と診断されなかった対象者のアディポネクチンは、PSA 4 ng/mL 未満の対象者のアディポネクチンとに有意差はなかった。

前立腺癌患者を低・中リスク群 (n = 16) と高リスク群 (n = 8) に分けた場合のアディポネクチンは、それぞれ平均 10.73  $\mu$ g/mL、平均 8.12  $\mu$ g/mL であっ

たが、その差は統計学的に有意ではなかった。低・中リスク群の前立腺癌患者に限定した場合、アディポネクチンは、PSA 4 ng/mL 未満の対象者のアディポネクチンと比較して有意に高かった ( $p = 0.0014$ )。一方、高リスク群の前立腺癌患者と PSA 4 ng/mL 未満の対象者では有意差はなかった。

### 3-4 アディポネクチンの値別の前立腺癌発見率

最後に、年齢調整した CDR に対するアディポネクチンの影響を分析した。分析では、アディポネクチンのカットオフを中央値 6.7  $\mu\text{g/mL}$  として使用した。表 4A に示すように、高アディポネクチン群かつ低・中リスク群の CDR は、低アディポネクチン群よりも高かったが、その差は有意でなかった（それぞれ 0.717% および 0.294%）。高リスク群の CDR も高アディポネクチン群と低アディポネクチン群の間に有意差はなかった。さらに BMI およびアディポネクチンの両方で層別化した場合、高 BMI かつ高アディポネクチン群の年齢調整した CDR は 1.67% であり、すべての群の中で最も高かった（表 4B）。

## 4 考察

過去の報告より肥満は前立腺癌による死亡リスクを高めることが示唆されている [27]。いくつかの研究では、多機能性のアディポカインであるアディポネ

クチンの血清レベルが悪性度の高い前立腺癌の発生と負の相関があることを示している。しかし、すべての疫学的研究がこのアディポネクチンと前立腺癌の負の相関を支持しているわけではない [21-23]。これらの結果は、肥満および前立腺癌の双方に関連するアディポネクチンを PSA 検診に応用することで、新たな知見が得られることを期待させるものである。一方でこれらの先行研究の多くは比較的小規模の症例対照研究であり、PSA 検診受診者を対象とした大規模な研究は行われていない。

以上より、我々は、単一施設で実施された PSA 検診に参加した約 3,000 人を対象とした横断研究を立案した。結果として、血清アディポネクチン高値例では前立腺癌の診断率が高いことを見出した。一方で、この診断率の上昇は低・中リスク群の前立腺癌に限定されることも明らかにできた。さらにアディポネクチンと BMI および PSA の関係性を多面的に検討することで、いくつかの興味深い結果を得ることができた。以下、各項目について述べる。

#### 4-1 アディポネクチンと PSA

本研究では、アディポネクチンと PSA との間に有意な正の相関があった。一方、アディポネクチンは BMI と負の相関を示し、これは、過去の多くの報告と一致していた [28]。また、BMI は PSA と負の相関をすることもよく知られて

いる。この関連性の一部は、肥満男性の血液量の増加による血液希釈効果によって説明されている [29, 30]。実際、本研究でも PSA <4 ng/mL の対象者に限定した場合、BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> の対象者の平均 PSA は、BMI <25 kg/m<sup>2</sup> の群よりも有意に低い結果となった (図 4)。従ってアディポネクチン、BMI、および PSA の 3 つのパラメータの関連性を考慮すると、アディポネクチンと PSA との間に認められた正の相関は合理的であると考えられる。しかし、我々の知る限りでは、これまでにアディポネクチンと PSA の正の相関を示した報告はない。具体的には、アディポネクチンと PSA との間の関連性を分析する 2 つの横断研究がある。Fowke らは、242 人のアフリカ系アメリカ人および白人男性を調査し、アディポネクチンと PSA との間に関連性がないことを報告している [24]。Alokail らは、219 人のアラブ人男性を調べ、2 つのパラメータの間に負の相関があると報告している [25]。現在のところ、我々の結果がこれらの研究と異なる理由を十分には説明できないが、本研究の標本サイズが過去の報告の標本サイズよりもかなり大きいことは注目できると考えられる。また、本研究における BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満男性の頻度が全体の 2.3% と低いことも結果に影響を与えた可能性がある。そのため、BMI を指標に詳細に層別化して解析した。まず単純に BMI が 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の男性に限定した場合、PSA  $\geq 4$  ng/mL の本研究の対象者のアディポネクチンは PSA <4 ng/mL の対象者よりも有意に高かった (図 3-

1)。さらに BMI 20 kg/m<sup>2</sup> 未満、20-25 kg/m<sup>2</sup>、25-30 kg/m<sup>2</sup>、30 kg/m<sup>2</sup> 以上の 4 群に分けて詳細に検討したところ、少数例ではあるが BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の群でも同様に PSA  $\geq$ 4 ng/mL では有意にアディポネクチンが高かった (図 3-2)。

以上より、アディポネクチンと PSA との間の正の相関には、肥満とは直接関連しない未知のメカニズムが関与している可能性が示唆された。

#### 4-2 アディポネクチンと前立腺癌

##### 4-2-1 本研究の結果と他の疫学研究について

今回の研究では、前立腺癌と診断された対象者のアディポネクチンは、PSA <4 ng/mL の対象者よりも有意に高かった。前立腺癌患者の間では、アディポネクチンの差は有意ではなかったが、低・中リスク群の前立腺癌患者のアディポネクチンは、高リスク群の前立腺癌患者のものに比べて高かった。結果として、高リスク群の前立腺癌患者に限定した場合には、PSA <4 ng/mL の対象者の値と比較して、アディポネクチンに有意な差はなかった。

過去の根治的前立腺全摘除術を受けた前立腺癌患者における症例対照研究の多くの報告においては、アディポネクチン低値と予後不良な前立腺癌患者の関係が示されている。少なくとも 6 つの研究が、アディポネクチンと進行病期ま

たは高悪性度の前立腺癌との負の相関が示唆している [16-21]。6つの研究のうち2つで過体重および肥満の患者にのみ有意な関連が認められた。本研究では、PSA <4 ng/mL の対象者と比較して前立腺癌患者のアディポネクチンが有意に高いことが観察されたが、これは低・中リスク群の前立腺癌患者に限られていた。さらに、本研究の対象者のうち69%が正常または低体重の男性である。

このような観点から、Nishimura らが報告した症例対照研究の結果は、対象者が本研究と同様の BMI 分布を示した点で注目すべきである [22]。日本の前立腺癌患者と良性である前立腺肥大症患者を比較することにより、Nishimura らはアディポネクチンの中央値より高い患者は、体重調整後に前立腺癌のリスクが有意に上昇したことを示している [22]。

最近 Medina らは、PSA 検査を受けた4,000人以上の男性を含むコホートに基づく症例対照研究の注目すべき結果を報告している。前立腺癌患者228例および対照239例が分析され、全アディポネクチンではなく高分子型(HMW-APN)の割合が、前立腺癌と有意に関係していることを示した [23]。より重要なのは、過体重 (BMI 25~30 kg/m<sup>2</sup>) の患者は、HMW-APN の割合が増加するにつれて前立腺癌の確率が高かったことである。興味深いことに、ちょうど反対の関連が肥満 (BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上) の患者で観察された。我々の研究においては、BMI が25 kg/m<sup>2</sup>以上の患者のうち、93%が過体重であり、肥満ではないことが注目

に値する。

#### 4-2-2 関連する基礎医学研究について

アディポネクチンは、アディポネクチン受容体 (AdipoR1、AdipoR2) を介して様々な細胞機能に作用する事が知られている。例えば、AMPK 経路を活性化して細胞内の同化抑制、異化促進に関与したり、AKT (AKT serine/threonine kinase 1) 経路や PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)経路を抑制して、血管新生を阻害する。また、JAK2-STAT3(Janus kinase 2-signal transducer and activator of transcription 3)経路の抑制を介してアポトーシスの抑制を防ぐ場合や、ERK(extracellular regulated MAP kinase)経路の抑制を介して細胞増殖に抑制的に働く事が知られている [31, 32]。様々なタイプの癌において抗増殖および抗血管新生効果によるアディポネクチンの抗腫瘍効果を示す場合もあり [12]、アディポネクチンは、アンドロゲン依存性および非依存性前立腺癌細胞系の両方で培養条件下では細胞増殖を阻害したとする報告もある [33]。これらの報告は、過去の報告や今回の結果の中で認められた「低リスク前立腺癌より高リスク前立腺癌ではアディポネクチンが低値を示す」という結果と一致する。

一方、アディポネクチンは、アディポネクチン受容体 (AdipoR1、AdipoR2) を介して JNK (Jun amino-terminal kinase) や PPAR- $\alpha$  (peroxisome

proliferator-activated receptor- $\alpha$ ) 経路を活性化して、細胞増殖や脂質過酸化へ促進的に働く可能性も示唆されている [31, 32]。この観点では、アディポネクチンは前立腺の増殖や初期発癌に関与している可能性もあり、PSA 高値非前立腺癌患者や低リスク前立腺癌患者でアディポネクチンが高値を示す傾向と関係していた可能性がある。一般に発癌はマルチファクターであり、また活性酸素や抗酸化物質は初期発癌の抑制と進展の促進という 2 面性をもつ因子も知られていることから、アディポネクチンは癌の進行段階に応じて両面性を持って作用する可能性も考えられる。本研究で認められた前立腺癌患者におけるアディポネクチンの増加は、腫瘍進行に対する防御応答である可能性もあるが [2]、今後アディポネクチンと PSA との関係や低リスク前立腺癌の発癌早期におけるアディポネクチンの作用機序は興味深いと思われた。

#### 4-2-3 アディポネクチンと PSA 検診について

現在、行われている PSA 検診の課題として、検診では発見できない癌があること、不必要な前立腺生検の増加、前立腺生検に伴う合併症、過剰診断（「臨床的意義のない前立腺癌」の発見）、過剰治療、治療に伴う合併症による QOL の低下、費用対効果等が挙げられている。実臨床でも、低悪性度の前立腺癌と致死的な前立腺癌とを識別することが可能な検査法が求められている。本研究を開始

するにあたり、アディポネクチンがこの臨床的課題を解決するためのひとつのパラメータになると期待していた。

実際、本研究の結果において、アディポネクチンと PSA の正の相関が現在の PSA 検診で検出バイアスをもたらした可能性はある。しかし、表 5 のように前立腺生検を受けた対象者の割合は、アディポネクチン  $\geq 6.7 \mu\text{g/mL}$  およびアディポネクチン  $< 6.7 \mu\text{g/mL}$  でそれぞれ 2.07% および 2.24% ( $p = 0.77$ ) であり有意差を認めなかった。有意差はなかったが、生検の陽性率は、アディポネクチン  $\geq 6.7 \mu\text{g/mL}$  の患者において、アディポネクチン  $< 6.7 \mu\text{g/mL}$  の患者と比較し、より高い傾向があった (それぞれ 47.1% および 25.8%)。

BMI (カットオフレベル  $25 \text{ kg/m}^2$ ) とアディポネクチン (カットオフレベル  $6.7 \mu\text{g/mL}$ ) を用いて層別化して年齢調整 CDR を算出した結果では、BMI が高く、アディポネクチンが高い対象者では、年齢調整 CDR が最も高くなった。低・中リスク群の前立腺癌患者の CDR は、アディポネクチンが  $6.7 \mu\text{g/mL}$  以上の対象者において、アディポネクチンが低い対象者と比較して高かった。本研究では、高リスクの前立腺癌においてアディポネクチンによる CDR の差異は観察されなかった。CDR を分析するための標本サイズは比較的小さいが、我々の知る限り、この結果は、より高値のアディポネクチンを示す対象者において、前立腺癌の CDR の増加を示す最初の報告であった。

これらの結果より、アディポネクチンにより、高リスクの前立腺癌を識別することは難しいことが明らかになったが、前立腺生検の適応を決定するうえで参考になると考えられた。

#### 4-3 本研究の限界について

本研究の対象者のほとんどが単一施設である日立総合病院にて 2 次検診を受診している。また、毎年職場の健康診断をうけていることから、ほぼ全員の PSA 検診後のデータを得ることができた。一方で下記に述べるように PSA 検診を用いた横断研究であることに伴う幾つかの限界が指摘できる。まず横断研究であるため、アディポネクチンと前立腺癌の発症との因果関係は明らかにできなかった。第 2 に、前立腺生検を行ったのは 65 人の対象者であり、2 次検診の対象者の 53%に留まった。これは、我々が包括的に生検の適応を決定したことと、一部の対象者が前立腺生検を受けることを望まなかったからである。第 3 に PSA 検診の過去の報告で予想されるように、ほとんどすべての患者が早期癌として診断されており、今回は進行癌が発見されなかった。また、欧米の研究とは対照的に BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  を超える肥満の割合も非常に低かった。これは肥満の割合が異なる集団に、我々の結果を単純にあてはめて推論することを困難にしている。さらに、アディポネクチン多量体、特にアディポネクチンの最も生物

学的に活性を持つとされる HMW-APN を評価することができなかった。

## 5 総括と今後の展望

本研究では、検診受診者において PSA とアディポネクチンが正の相関を示すことを明らかにした。また前立腺癌診断例ではアディポネクチンは有意に高値を示した。さらに、アディポネクチン高値者では、低・中リスク群の前立腺癌の頻度が高い可能性が示唆された。一方で、アディポネクチンは、PSA 検診において課題となっている高悪性度の前立腺癌を識別するパラメータとして、有用ではないことが示唆された。我々の知る限り、本研究は、血清アディポネクチン値と検診の結果との関係を調査するため行われた最も規模の大きい横断研究である。前述したように PSA 検診を用いた横断研究に伴う限界はあるが、アディポネクチンと前立腺癌の発症、進展には解明すべき点が残されていることが示された。この点については、前立腺癌摘出検体を用いて、アディポネクチンの低値例と高値例、低・中リスク群と高リスク群との比較研究が必要と考えられた。また、今後さらに新たなマーカーが見出された場合には、本研究のような大規模研究で実臨床における有用性を示す事が必要であると考えられた。

## 6 謝辞

稿を終えるにあたり、本稿をご指導、ご校閲を賜った筑波大学大学院人間総合科学研究科腎泌尿器外科学教授 西山博之先生、同講師 河合弘二先生、同講師 小島崇宏先生に深甚なる謝意を表す。

また、本研究の遂行と論文指導を賜った日立総合病院副院長兼泌尿器科主任 堤雅一先生、日立健康管理センター副センター長 中川徹先生、同センター長 林剛司先生、国際医療研究センター臨床研究センター臨床研究推進部教育研修室長 松下由美先生、東京北医療センター泌尿器科医長 小野澤瑞樹先生、国際医療福祉大学病院泌尿器科主任教授 宮崎淳先生に深く感謝する。

## 7 参考文献

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079-92.
2. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:328-36.
3. Baade PD, Youlden DR, Cramb SM, Dunn J, Gardiner RA. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. *Prostate Int* 2013;1:47-58.
4. 日本泌尿器科学会編. 疫学. 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版、p9-20
5. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer* 2011;11:886-95.
6. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*

2011;377:557-67.

7. 公益財団法人前立腺研究財団. 前立がん検診市町村別実施状況 : 2015 年 7 月調査. 2016 年

8. Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, Kubota Y, Takahashi S, Suzuki K, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: report from the Cancer Registration Committee of the JUA. *Int J Urol*. 2011 Dec;18(12):876-81.

9. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350:2239-46

10. 松原昭郎、佐藤文憲、中井康友. 限局性前立腺がんの診断と治療. 日本泌尿器科学会 2013 年卒後教育テキスト. 第 18 巻 2 号 p145-161

11. 日本泌尿器科学会編. 監視療法. 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版、p97-109

12. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012;33:547-94.

13. 前田法一、下村伊一郎. 肥満症とアディポネクチン. 日本内科学会誌, 2011 年 100 : p911~916

14. Izadi V, Farabad E, Azadbakht L. Serum adiponectin level and different kinds of cancer: a review of recent evidence. *ISRN Oncol*

2012;2012:982769.

15. Vansaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:1926-32.

16. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 2005;65:1168-72.

17. Michalakis K, Williams CJ, Mitsiades N, Blakeman J, Balafouta-Tselenis S, Giannopoulos A, et al. Serum adiponectin concentrations and tissue expression of adiponectin receptors are reduced in patients with prostate cancer: a case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:308-13.

18. Sher DJ, Oh WK, Jacobus S, Regan MM, Lee GS, Mantzoros C. Relationship between serum adiponectin and prostate cancer grade. *Prostate* 2008;68:1592-8.

19. Li H, Stampfer MJ, Mucci L, Rifai N, Qiu W, Kurth T, et al. A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clin Chem* 2010;56:34-43.

20. Burton A, Martin RM, Holly J, Lane JA, Donovan JL, Hamdy FC, et al. Associations of adiponectin and leptin with stage and grade of PSA-

detected prostate cancer: the ProtecT study. *Cancer Causes Control*. 2013;24:323-34.

21. Freedland SJ, Sokoll LJ, Platz EA, Mangold LA, Bruzek DJ, Mohr P, et al. Association between serum adiponectin, and pathological stage and grade in men undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 2005;174:1266-70.

22. Nishimura K, Soda T, Nakazawa S, Yamanaka K, Hirai T, Kishikawa H, et al. Serum adiponectin and leptin levels are useful markers for prostate cancer screening after adjustments for age, obesity-related factors, and prostate volume. *Minerva Urol Nefrol* 2012;64:199-208.

23. Medina EA, Shi X, Grayson MH, Ankerst DP, Livi CB, Medina MV, et al. The diagnostic value of adiponectin multimers in healthy men undergoing screening for prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:309-15.

24. Fowke JH, Matthews CM, Buchowski MS, Signorello LB, Chang SS, Cookson MS, et al. Association between prostate-specific antigen and leptin, adiponectin, HbA1c or C-peptide among African-American and Caucasian men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:264-9.

25. Alokail MS, Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Sabico SB,

Ullrich A. Visceral obesity and inflammation markers in relation to serum prostate volume biomarkers among apparently healthy men. *Eur J Clin Invest* 2011;41:987-94.

26. Nishimura A, Sawai T. Determination of adiponectin in serum using a latex particle-enhanced turbidimetric immunoassay with an automated analyzer. *Clin Chim Acta* 2006;371:163-8.

27. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013;63:800-9.

28. Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil* 2014;10:54-9.

29. Rundle AG, Neugut AI. Modeling the effects of obesity and weight gain on PSA velocity. *Prostate* 2009;69:1573-8.

30. Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA* 2007;298:2275-80.

31. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015 Jan;21(1):57-74

32. Muppala S, Konduru SKP, Merchant N, Ramsoondar J, Rampersad CK, Rajitha B, et al. Adiponectin: Its role in obesity-associated colon and prostate cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Aug;116:125-133.
33. Bub JD, Miyazaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340:1158-66.

図1 アディポネクチンと BMI の相関

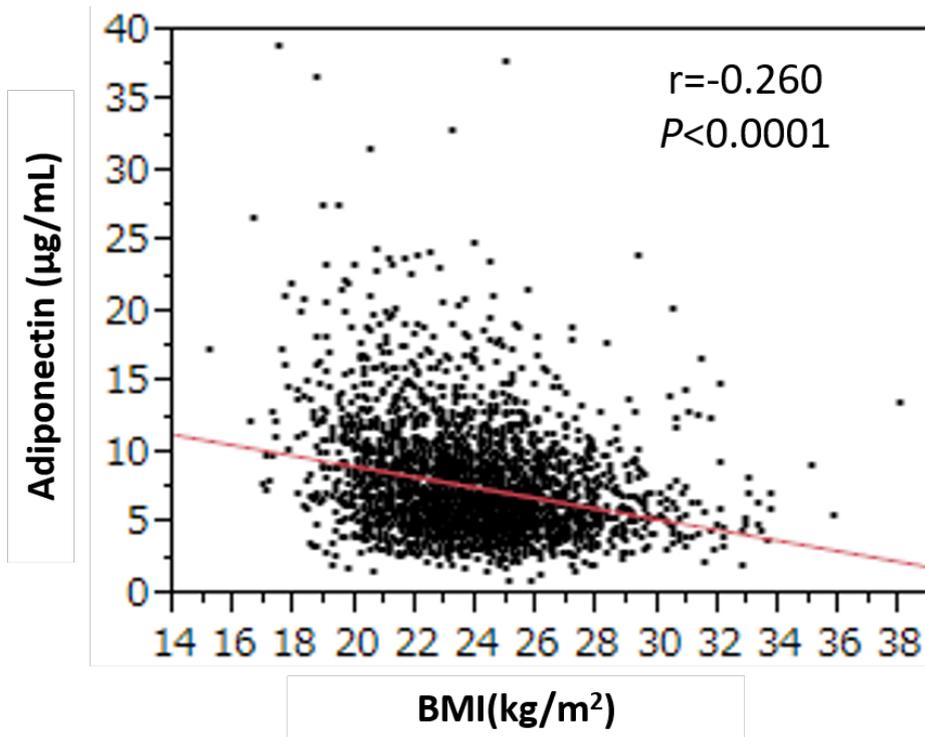


図2 アディポネクチンと PSA の相関

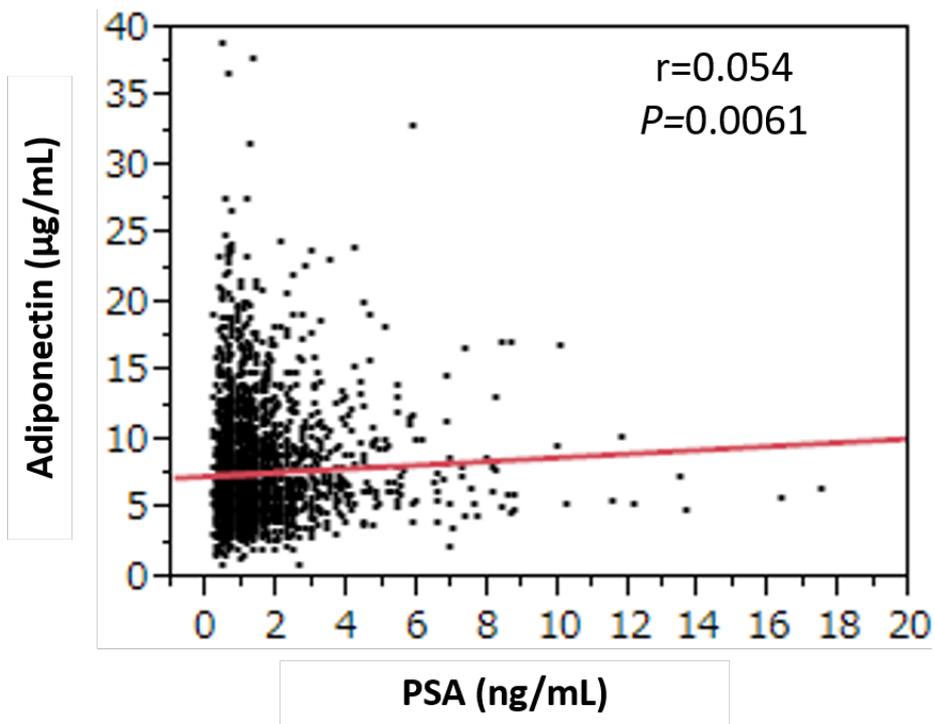


図 3-1 BMI 別の PSA とアディポネクチンの相関 (BMI 25 kg/m<sup>2</sup> で層別化)

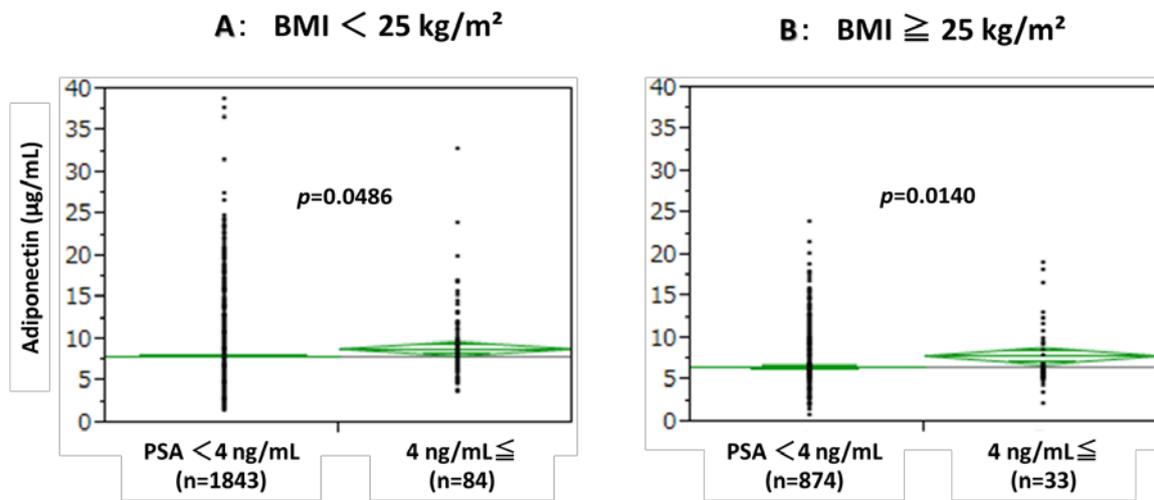


図 3-2 BMI 別の PSA とアディポネクチンの相関 (BMI 20 kg/m<sup>2</sup>未満、20 ~25 kg/m<sup>2</sup>、25~30 kg/m<sup>2</sup>および 30 kg/m<sup>2</sup>以上で層別化)

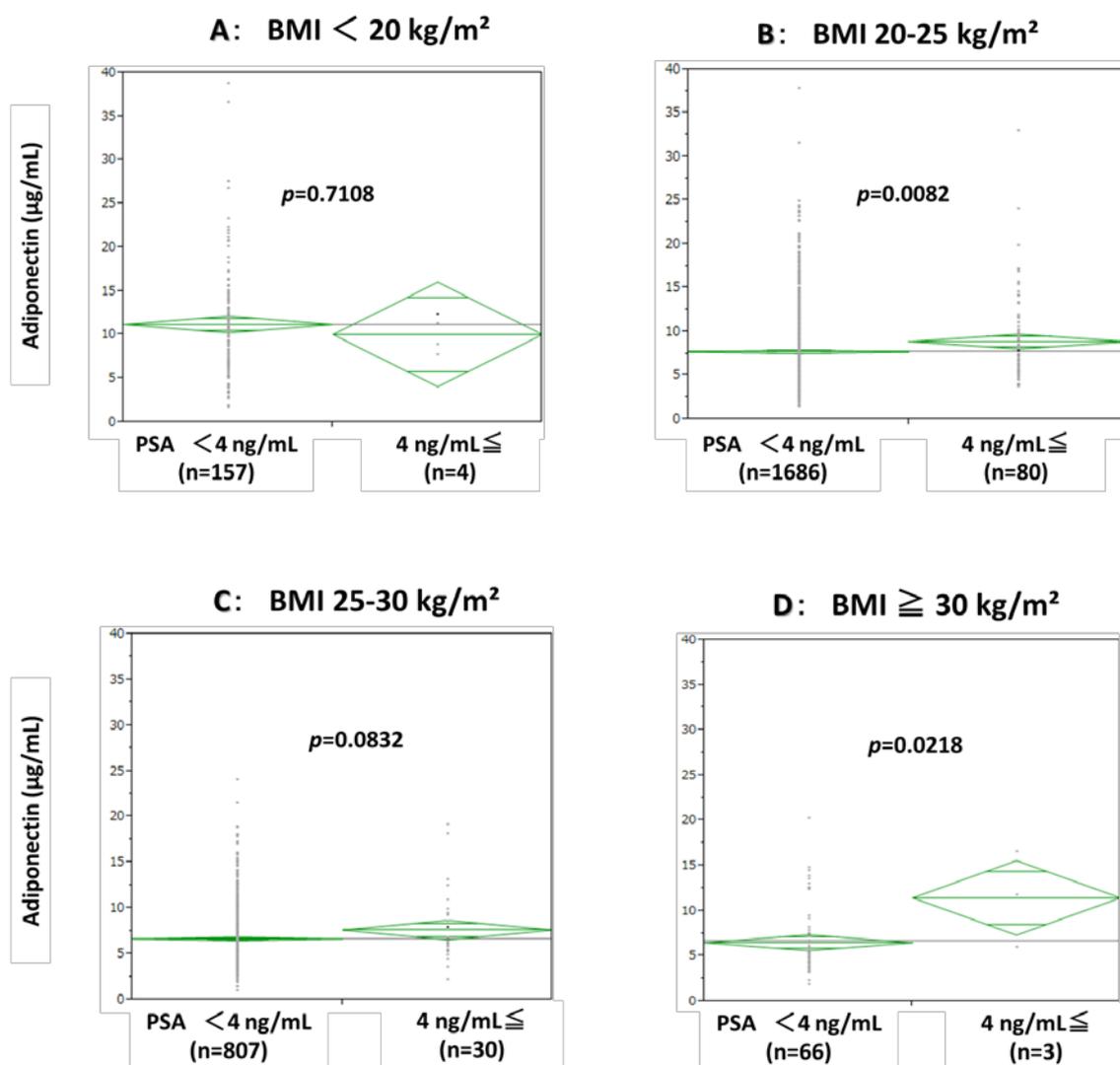


図 4 PSA 4 ng/mL 未満の対象者に限定した場合のアディポネクチンと BMI の相関

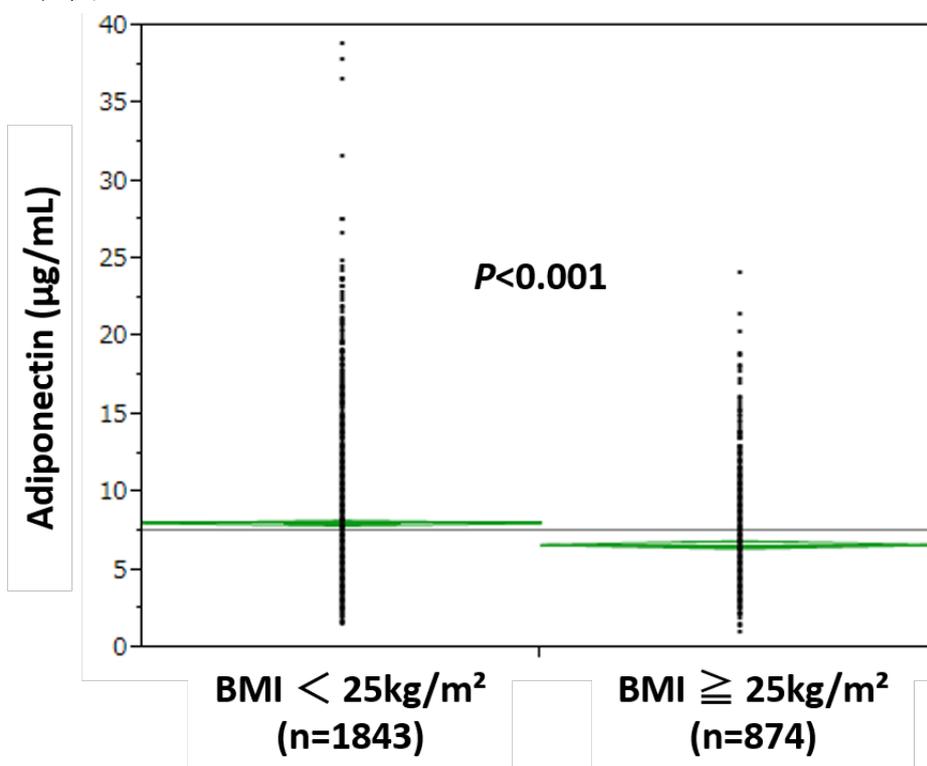


図5 PSA 4 ng/mL未満の対象者に限定した場合のPSAとBMIの相関

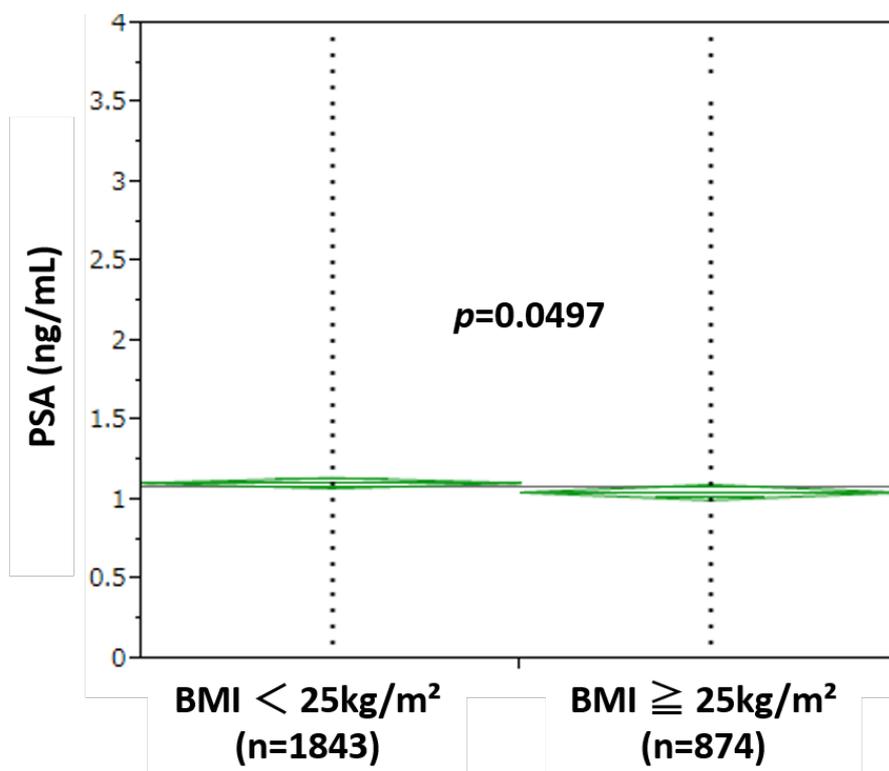


図 6 PSA 検診の 2 次検診結果によるアディポネクチンの分布

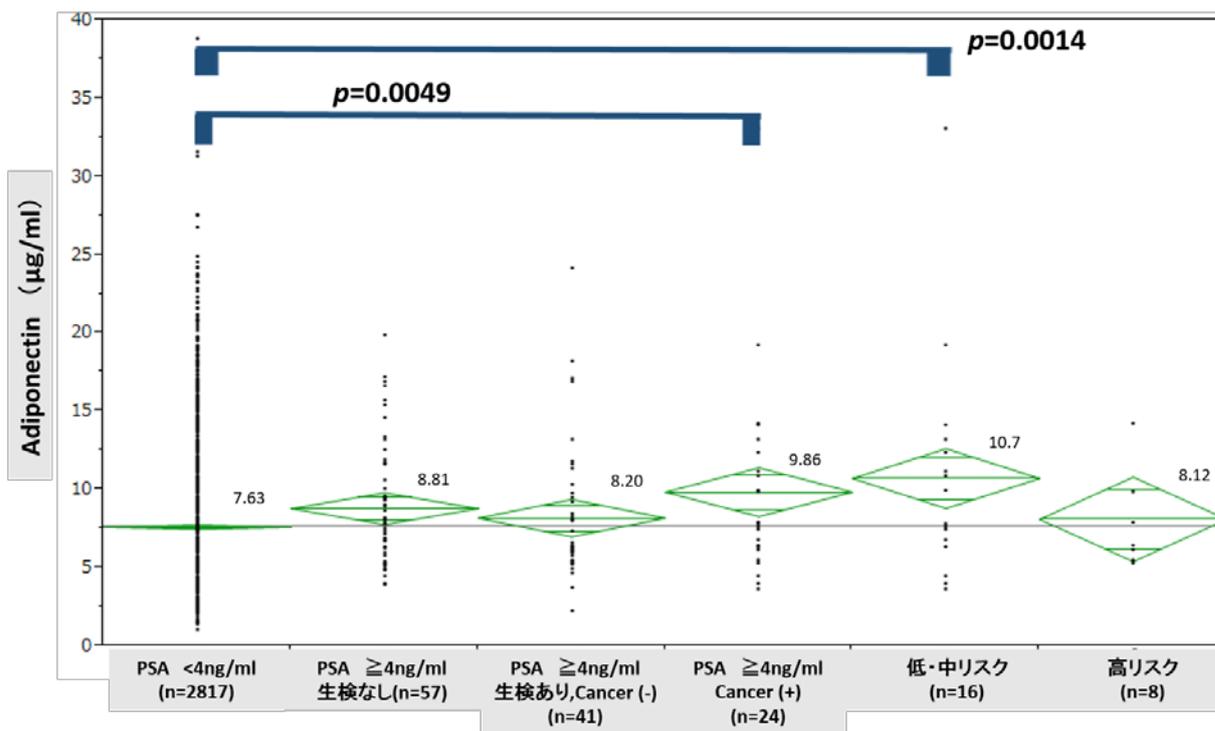


表 1 病期分類（前立腺癌取り扱い規約第 4 版 2010 年）

T 分類

T1：触知不能、画像診断不能

T1a：組織学的に切除組織の 5%以下に偶発的に発見

T1b：組織学的に切除組織の 5%をこえて偶発的に発見

T1c：針生検により確認

T2：前立腺に限局

T2a：片葉の 1/2 以内の進展

T2b：片葉の 1/2 をこえて広がる

T2c：両葉への進展

T3：前立腺被膜をこえて進展

T3a：被膜外へ進展

T3b：精嚢に浸潤

T4：隣接組織に固定または浸潤（膀胱頸部、外括約筋、直腸、挙筋、骨盤壁）

N 分類

N1：所属リンパ節転移

M 分類

M1a：所属リンパ節以外のリンパ節転移

M1b：骨転移

M1c：リンパ節、骨以外の転移

表 2 D'Amico 分類

	臨床病期		術前PSA(ng/mL)		Gleason score
低リスク群	T1c-T2a	and	≤10	and	≤6
中リスク群	T2b	or	10.1-20	or	7
高リスク群	T2c~	or	>20	or	≥8

表 3 PSA 検診受診者のプロフィール

	中央値 (range)
年齢	58 years (28-74)
BMI	23.9 kg/m <sup>2</sup> (15.1-38)
アディポネクチン	6.7 μg/mL (1.0-38.8)
PSA	0.9 ng/mL (0.1-38.8)

	人数 (%)
1 次検診受診者	2939
BMI	
20 kg/m <sup>2</sup> 未満 (低体重)	161(5.5)
20～25 kg/m <sup>2</sup> (正常)	1766(60.1)
25～30 kg/m <sup>2</sup> (過体重)	838(28.5)
30kg/m <sup>2</sup> (肥満)	69(2.3)
不明	105(3.6)
2 次検診受診者	122(4.2)
前立腺生検が施行された者	65(2.2)
前立腺癌と診断された者	24(0.8)
臨床 T 分類	
cT1c	20
cT2a	1
cT2b	1
cT2c	2
D'Amico 分類	
低リスク	6
中リスク	10
高リスク	8

表 4 年齢調整前立腺癌発見率(CDR)

A. アディポネクチン値によるリスク分類別の CDR

アディポネクチン	低・中リスク群	高リスク群
6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (n=1510)	0.717%	0.254%
6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満 (n=1429)	0.294%	0.323%

B. アディポネクチン値と BMI による CDR

アディポネクチン	BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (n=907)	BMI $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (n=1927)
6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (n=1447)	1.670%	0.725%
6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満 (n=1387)	0.577%	0.633%

表 5 前立腺生検の施行率と陽性率

アディポネクチン	低・中リスク群	高リスク群
6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (n=1510)	0.717%	0.254%
6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満 (n=1429)	0.294%	0.323%