

氏名	池田 篤史
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 8686 号
学位授与年月	平成 30年 3月 23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	アディポネクチンと前立腺癌リスクに関する研究
主査	筑波大学教授 博士（医学） 佐藤 幸夫
副査	筑波大学講師 博士（医学） 加野 准子
副査	筑波大学講師 博士（医学） 関谷 元博
副査	筑波大学講師 博士（医学） 渡辺 玲

論文の内容の要旨

池田篤史氏の博士学位論文は、前立腺癌検診受診者におけるアディポネクチンと前立腺癌リスクを検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（背景と目的）

前立腺癌の発癌リスクのひとつとして肥満が知られている。脂肪細胞からは種々の生理活性物質が分泌されており、抗炎症性サイトカインのアディポネクチンは、肥満により産生が減少する。過去の疫学研究の多くがアディポネクチンと高進行度、高悪性度の前立腺癌の発生において負の相関を示している。しかし、アディポネクチンと PSA ベースのがん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がどう関連しているかはほとんど知られていない。著者は、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者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なっている。

（対象と方法）

著者は株式会社日立製作所日立健康管理センターにて、2008年4月から2009年3月の間に定期健康診断の一部として前立腺がん検診を受診し、さらに血清アディポネクチンが測定された2939人を対象としている。前立腺癌がん検診は、1次検診で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、結果は、2013年8月までのデータを集計している。

（結果）

対象者の年齢の中央値は58歳（28～74歳）であった。BMI中央値は23.9 kg/m²（15.1～38 kg/m²）であった。PSAの中央値は0.9 ng/mL（0.1～38.8 ng/mL）、アディポネクチンの中央値は6.7 μg/mLであった。カットオフ値以上（PSA ≥4 ng/mL）で2次検診の対象だった122人中65人（53%）が前立腺生検を行い、24人が前立腺癌と診断された。

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、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（ $r = 0.054$, $p = 0.0061$ ）。前立腺癌患者（平均9.86

μg/mL) のアディポネクチンは、4 ng/mL 未満 (平均 7.63 μg/mL) の対象者より有意に高かった (p = 0.0049)。また、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有意差をみとめた (p = 0.0014)。一方、高リスク群の前立腺癌患者と PSA 4 ng/mL 未満の対象者で有意差はなかった。

対象者の年齢調整した癌発見率 (CDR) を BMI (25 kg/m² をカットオフ) とアディポネクチン値 (6.7 μg/mL をカットオフ) で層別化し、算出したところ、高 BMI かつ高アディポネクチン群において最も高い 1.67% を示した。

(考察)

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。BMI は PSA と負の相関をすることもよく知られており、これ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。そのためアディポネクチン、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。本研究における BMI 30 kg/m² 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している可能性もある。

著者は、PSA < 4ng/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を明らかにしたが、これは低・中リスク群の前立腺癌患者に限られていた。過去の報告では、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を示しており、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されている。しかし、過体重および肥満の患者にのみ有意な関連を認めた報告もあった。

基礎研究においてアディポネクチンは、アディポネクチン受容体を介して様々な細胞機能に作用する事が知られている。細胞内の同化抑制、異化促進、血管新生の阻害、アポトーシス抑制を防止、細胞増殖に抑制的に働くとされる。これらの報告や著者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」という結果と一致する。一方、アディポネクチンは、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。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。著者が明らかにし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、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る。

(結論)

著者はアディポネクチン値と PSA 値との間には有意な正の相関を明らかにした。また、血清アディポネクチン値が高めの肥満の男性においては、低・中リスク群の前立腺癌の発生率が高い可能性を示唆した。

審査の結果の要旨

(批評)

著者は本邦初のアディポネクチンと前立腺癌リスクの疫学研究を行い、アディポネクチン値と PSA 値との間には有意な正の相関があること、血清アディポネクチン値が高めの肥満の男性においては、低・中リスク群の前立腺癌の発生率が高い可能性を示した。日本人においてはアディポネクチンが前立腺癌発症に、欧米人とは異なった影響を及ぼしている事を示唆し、前立腺癌発症のメカニズム解明に寄与する報告と評価できる。

平成 30 年 1 月 9 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。