

肥満と代謝異常の組み合わせでがんリスクが変わる？
～大規模日本人集団の追跡研究結果から～



国立大学法人
徳島大学

J-MICC
STUDY



<ポイント>

・研究の背景と経緯…①

近年、太っているのに健康な人や、やせているのに不健康な人がいることが注目されています。肥満の有無と代謝異常の有無の組み合わせを「代謝表現型」^{※1}といいます。

・研究の内容と成果…②

本研究では日本多施設共同コーホート(J-MICC)研究^{※2}において、代謝表現型と全がん、部位別がん罹患との関連を検討しました。

・今後の展開…③

代謝的に不健康な方の中でも肥満の方とやせ型の方だと遺伝的背景も含めて、病態メカニズムが異なるといわれています。代謝表現型とがん罹患の関係における生活習慣、遺伝要因の影響についてさらなる検討を行います。

<報道概要>

<研究の背景と経緯>…①の詳細

肥満は世界中で深刻な問題で、世界の8人に1人が肥満を抱えています。肥満はその他の心血管リスク因子(高血糖、脂質異常、高血圧)とメタボリック症候群を形成し、循環器疾患やがんのリスク上昇と関係することが知られています。一方で肥満があるけれどその他は健康な人もいれば、肥満が無くても不健康な人がいることが注目されています。このような方々は遺伝的背景も含めて病態に違いがあることが示唆されており、肥満の有無とその他の心血管リスク因子の有無による組み合わせを代謝表現型と呼びます。代謝表現型と全がん、部位別がん罹患との関係性について、ヨーロッパにおける研究がいくつか知られています。一方で、肥満がある方が少なく、肥満の健康への影響が大きいアジアにおいては十分な検討がなされていません。

<研究の内容と成果>…②の詳細


本研究では、J-MICC Studyの大規模日本人集団データの前向き^{※3}コホート解析により、代謝表現型とがんとの関連について検討しました。対象者53,042人において、追跡期間の9.1年(中央値)の間に4,467人(男性2,423人、女性2,044人)ががんに罹患しました。年齢、性別など交絡^{※4}の要因となりうる因子を調整したCox比例ハザードモデル^{※5}において、代謝的に不健康な肥満の方はがんになりやすいという結果になりました。また、部位別がん罹患の解析では、代謝的に健康な肥満、代謝的に不健康な肥満の方は大腸がん、肝臓がん、代謝的に不健康な正常体重の方はすい臓がんになりやすいことがわかりました。女性のみ解析では代謝的に健康な肥満、代謝的に不健康な肥満の方は乳がん、代謝的に不健康な肥満の方は子宮体がんになりやすいことが示されました。

<今後の展開>…③の詳細

本研究により、日本人成人において、代謝表現型によって、全がんおよび部位別がんの罹患のしやすさが変わることが示唆されました。今後は、生活習慣と代謝表現型、がん罹患との関係性について遺伝要因も含めてさらなる検討を行っていきたいと考えています。

図1：結果のまとめ

がんへのなりやすさ



	代謝的に健康	代謝的に不健康	代謝的に健康	代謝的に不健康
全がん				↑
大腸がん			↑	↑
肝臓がん			↑↑	↑↑
すい臓がん		↑↑		
乳がん			↑	↑↑
子宮体がん				↑↑

- ・代謝的に健康な正常体重を基準としたCox比例ハザードモデルにより解析。
- ・年齢、性別、研究サイトなど考えられる交絡因子を調整。



【用語解説】

※1) 代謝表現型：肥満の有無と、その他の心血管リスク要因(高血圧、脂質異常、高血糖)の有無の組み合わせで分類したものです。肥満でその他の心血管リスク要因がなければ代謝的に健康な肥満、肥満でその他の心血管リスク要因があれば代謝的に不健康な肥満、正常体重で、その他の心血管リスク要因がなければ代謝的に健康な正常体重とします。

図2：代謝表現型

肥満があっても健康な人もいれば、肥満が無くても不健康な人もいる。
→遺伝的背景も含めて病態に違いがあることが示唆されている。

→メタボリック症候群の要因があるか無いかに加え、
肥満があるかないかで対象者を以下の4つに分類(代謝表現型)。



代謝的に健康な正常体重

代謝的に不健康な正常体重



代謝的に健康な肥満

代謝的に不健康な肥満



※2) 日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究 : 2005 年に開始された、全国約 10 万人を対象とした分子疫学コホート研究です。徳島大学の他、愛知県がんセンター、名古屋大学をはじめ、全国の施設と共同で行っております。「cohort」の日本語表記としては「コホート」が一般的ですが、J-MICC の名称では「コホート」を用いております。

※3) 前向き : ある時点から未来に向けて参加者の健康状態の変化や病気の発生などを観察することを「前向き研究」といいます。J-MICC 研究は生活習慣や当時の健康状態と疾患との関連を検討するために開始され、収集したデータの解析を行っています。

※4) 交絡 : 調べようとする因子 (本研究では代謝表現型) と疾患の発生 (本研究ではがん罹患) の関係性に影響を与えることをいいます。例えば、喫煙は体重、その他の代謝異常とがん罹患にも影響を与えうるため、解析する上で調整が必要になります。

※5) Cox 比例ハザードモデル : 観察期間中における事象発生 (がん罹患) のしやすさを、交絡因子を調整した上で検討できる解析手法です。

【謝辞】

本研究は、論文の共著者に加え、リンク先の J-MICC 研究に貢献いただいた方のご協力の下行われました。 https://jmicc.com/?page_id=3430

また、文部科学省がん特定領域研究 (No.17015018)、がん支援 (No.221S0001)、日本学術振興会科学研究費補助金学術変革領域研究コホート・生体試料支援プラットフォーム (No.16H06277&22H04923)、若手研究 (20K18659&24K20112)、科学技術振興機構共創の場形成支援プログラム (JPMJPF2018)、徳島大学 KundaraPOC の支援を受けて実施されました。

【論文情報】

掲載誌 : Cancer Research Communications

論文名 : The Significance of Comprehensive Metabolic Phenotypes in Cancer Risk: A Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study

著者名 : **Takeshi Watanabe**, Tien Van Nguyen, Sakurako Katsuura-Kamano, Kokichi Arisawa, Masashi Ishizu, Taichi Unohara, Keitaro Tanaka, Chisato Shimano, Mako Nagayoshi, Takashi Tamura, Yuko Kubo, Yasufumi Kato, Isao Oze, Hidemi Ito, Nobuaki Michihata, Yohko Nakamura, Shiroh Tanoue, Chihaya Koriyama, Sadao Suzuki, Hiroko Nakagawa-Senda, Teruhide Koyama, Satomi Tomida, Kiyonori Kuriki, Naoyuki Takashima, Akiko Harada, Kenji Wakai, Keitaro Matsuo for the J-MICC Study Group.

DOI 番号: <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-24-0249>

お問い合わせ先

<研究に関すること>

徳島大学大学院医歯薬学研究部予防医学分野

担当者 助教 渡邊 毅

電話番号 088-633-7073

メールアドレス watanabe.takeshi.2@tokushima-u.ac.jp

<報道に関すること>

徳島大学蔵本事務部医学部総務課総務係

電話番号 088-633-9116

メールアドレス isysoumu1k@tokushima-u.ac.jp