

## 膵臓癌とメタボリック症候群の隠れた関係

——膵臓癌はメタボリック症候群の改善により予防できるか？

*Metabolic syndrome is linked to the incidence of pancreatic cancer*

### 膵臓癌は発生予防が重要である

膵臓癌は、米国、日本、ヨーロッパなど先進国で増加しており(癌による死因では米国で4位、日本で5位<sup>1)</sup>)、罹患率と死亡率がほぼ同等である。すなわち、膵臓癌は難治性かつ致死性的のため、発生の予防と早期診断が大切である。とりわけ発癌の予防には、膵臓癌のプライミングまたはトリガーマカニズムの解明が重要である。

高リスク国での膵臓癌発生率は低リスク国の5~7倍で、膵発癌には環境的または遺伝的要因が関与する。環境要因として最大の危険因子は喫煙であり、そのリスクは非喫煙者の2~3倍である。また、禁煙により男性膵臓癌の23%を予防できる<sup>2)</sup>。第2の危険因子は肥満であり、運動は膵臓癌の発生率を減少させる<sup>3)</sup>。

### メタボリック症候群(MetS)の構成因子数と膵臓癌の発生率

肥満、高血圧、脂質異常症、II型糖尿病(T2D)に基づくメタボリック症候群(metabolic syndrome: MetS)は、膵臓癌の発生と密接に関連している。これまでMetSの各構成因子が膵臓癌に関連することは知られていたが、MetSが膵臓癌に関連するかどうかの明確なコンセンサスはなかった。

筆者らは、約460万人の日本人ビッグテータを用いた10年以上の追跡調査により、MetS被験者とMetSのない被験者として膵臓癌の発生率を検証した<sup>4)</sup>。さらに、MetSを構成する因子数と膵臓癌の発生率との関係を解析した。すると、MetS群は非MetS群より膵臓癌の発生率が高く(図1-A)、またMetSの初期段階(PreMetS)でも、MetSの構成因子が増えるにしたがって膵臓癌の発生率が増加することを明らかにした(図1-B, D)。すなわち、MetSは膵臓癌発生の独立した危険因子であり、PreMetSも膵発癌の新たな危険因子であることが示唆された。

### MetSの膵発癌における主要な分子メカニズム

MetSの膵発癌における病態には、①インスリン、②アディポカイン、③活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)の関与が重要であり、そこには肥満が深く関与する。

T2Dは膵臓癌はじめ各種の発癌を促すが、T2Dや肥満によるインスリン抵抗性は高インスリン血症をもたらす。インスリンは細胞増殖因子であり、インスリン様成長因子1(IGF-1)を介するシグナル伝達によりPI3K/AKT経路、Ras/MAPK経路を刺激することで癌細胞の増殖を促進する。

アディポカインは、炎症、インスリン抵抗性/感受性、血管新生、脂質代謝、細胞増殖など、さまざまなプロセスに関与する多様なシグナル伝達分子のグループであるが、これらの機能の多くはMetsと発癌の病態に深く関与する。MetSはアディポネクチン欠乏症を特徴とし、肥満は血漿アディポネクチン値を低下させる。アディポネクチンは、インスリン感受性作用を有し、インスリン抵抗性やT2Dを改善するため、アディポネクチン欠乏は間接的に発癌に寄与する。

ROSは、DNA塩基の修飾、欠失、フレームシフト、鎖の切断、DNAタンパク質の架橋、染色体再構成など、さまざまなプロセスでDNAを損傷する。Metsにおける過剰なグルコースや脂質摂取、および高血圧はROS形成を促進し、発癌を促進する。

### MetSの動的変化と膵臓癌の発生リスク

MetSが膵臓癌の発生に影響を与える時間因子も重要である<sup>5)</sup>。筆者らは、MetSの時間的、動的変化に着目し、Metsとその構成因子の変化と膵臓癌発生リスクとの関係を明らかにした<sup>4)</sup>。

MetSを構成する5因子(①TG $\geq$ 150 mg/dL、②HDL-C $<$ 40 mg/dL、③FBS $\geq$ 110 mg/dL、④BP $\geq$ 130/85 mmHg、⑤BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>)の数が経時的に増えると、膵臓癌の発生率は増加した(図1-B)。また、非Mets群に比べ、Metsに移行した群とMetsが持続した群での膵臓癌の発生率は経時的に増加したが、MetSが改善した群では膵臓癌の発生率は低下した(図1-C)。さらに、非MetS群に比べ、新たにMetSが発症し、その構成因子が増加するにしたがって膵発癌が増加することも示した(図1-D)。すなわち、MetSの進行により膵発癌が誘発され、MetSの改善により膵発癌は予防できる可能性がある。そのうえ、この動的変化は月単位でMetSが膵発癌に影響を与える可能性も示唆している。今後、MetSの動的病態において、膵発癌と関連する因子のさらなる解

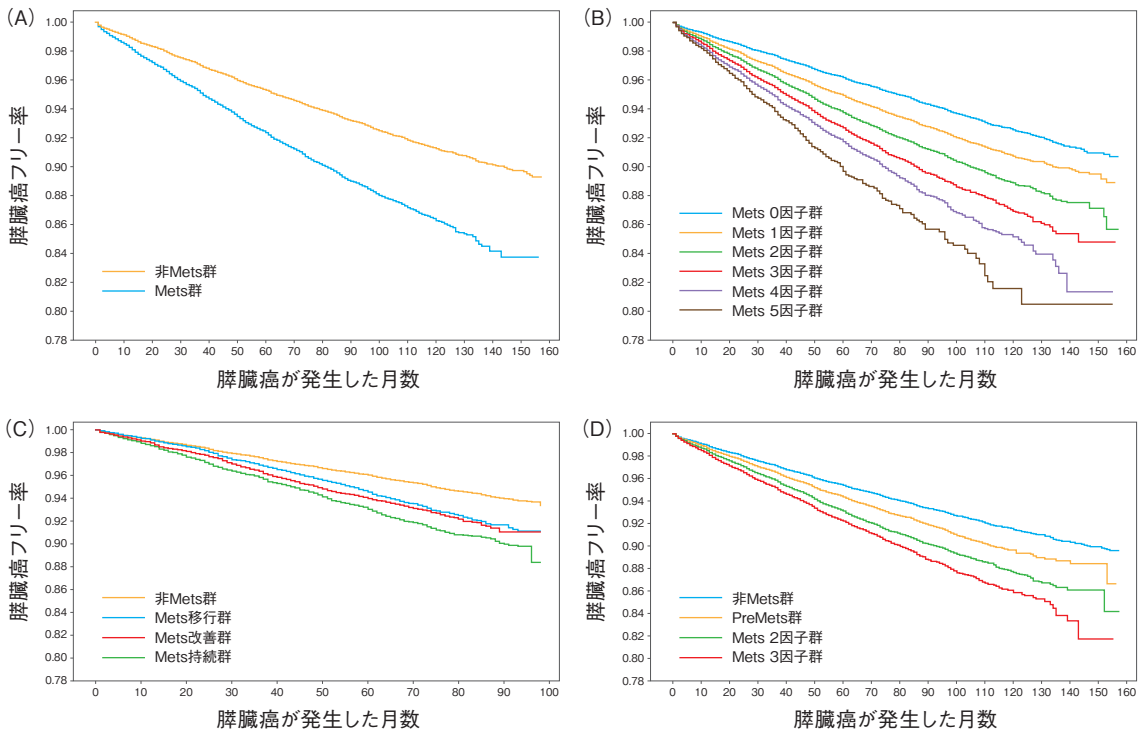


図 1 メタボリック症候群 (MetS) と膵臓癌の発生率 (カプラン・マイヤー曲線)

A : MetS の有無と膵臓癌の発生率。MetS 群は非 MetS 群より膵臓癌の発生率が高い。

B : MetS の構成因子 (①TG $\geq$ 150 mg/dL, ②HDL-C $<$ 40 mg/dL, ③FBS $\geq$ 110 mg/dL, ④BP $\geq$ 130/85 mmHg, ⑤BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>) 数と膵臓癌の発生率。MetS を構成する因子が増えると、膵臓癌の発生率は高まる。

C : 非 MetS 群と MetS 移行群、および MetS 改善群と MetS 持続群における膵臓癌の発生率。

D : 非 MetS 群、PreMetS 群、MetS で 2 因子または 3 因子を有する群の膵臓癌の発生率。

明が期待される。

## おわりに

MetS は膵臓癌の潜在的かつ重要な危険因子である。肥満および MetS の改善により、膵臓癌の発生率低下が期待できることから、MetS の治療は、膵臓癌を予防するための重要な戦略と考えられる。

- 1) Lowenfels AB et al. Jpn J Clin Oncol 2004;34:238-44.
- 2) Whitcomb DC et al. Gastroenterol Clin N Am 2002;31:663-78.
- 3) Michaud DS et al. JAMA 2001;286:921-9.
- 4) Miyashita Y et al. eClinical Medicine 2024;67:102353.
- 5) Park JH et al. Gastroenterology 2022;162:509-20.

矢田 豊, 北風政史 / Yutaka YATA, Masafumi KITAKAZE  
 阪和記念病院医学研究開発部消化器内科, 循環器内科