

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
河野敦子	主査 教授 樋口 和秀 副査 教授 谷川 允彦 副査 教授 芝山 雄老 副査 教授 瀧内 比呂也
主論文題名 Significance of Fecal Deoxycholic Acid Concentration on Colorectal Tumor Enlargement (大腸腫瘍増大に対する便中胆汁酸濃度の意義)	
学位論文内容の要旨	
《目的》 日本における大腸癌罹患者の急激な増加の理由のひとつとして、動物性脂肪の摂取量の増加が示唆されている。動物性脂肪の摂取により腸内の胆汁酸量が増加し、腸内細菌により代謝される二次胆汁酸も増加する。基礎研究では、二次胆汁酸が大腸癌細胞の増殖を促進し、腫瘍を増大することが報告されているが、ヒト集団を用いた研究では一定の見解は得られていない。 今回申請者らは、大腸発癌過程のどの時点で胆汁酸が影響しているかを明らかにする目的で、「大腸腫瘍発生予防効果を調べるための食物繊維と乳酸菌生菌製剤を用いた大規模な無作為割付臨床試験」の参加者の便を回収し、便中胆汁酸と大腸腫瘍発生の関係について検討を行った。	

《対象と方法》

1) 対象

腫瘍群は、大腸に 2 個以上の腺腫もしくは粘膜内大腸癌を有し、それらを内視鏡的に切除された 40 から 65 歳の男女である。参加者は乳酸菌投与群、小麦フスマ投与群、両方投与群、非投与群の 4 群に割り付けられ、4 年間の介入試験を完遂したものは 380 人であった。試験開始時に便の採取ができていなかった 14 人をのぞいた 366 人（男性 302 人、女性 64 人）を本研究の対象者とした。臨床試験の参加者は 2 年目と 4 年目に全大腸内視鏡検査を実施し、新たに発生した腫瘍は全て内視鏡的に切除し、組織学的検索を行った。参加者の食事内容は、専属の栄養士が 3 日間連続記録式食事調査を行い把握した。

一方、コントロール群は、大腸腫瘍、憩室、炎症性腸疾患のいずれも認めず、大腸切除既往のない 40 歳から 80 歳の、参加同意の得られた 24 人である。

2) 便中胆汁酸濃度測定

便は酸素吸着剤を用いて嫌氣的に回収され、便重量と同じ量の水で攪拌後 -30°C で凍結乾燥された。順天堂大学の共同研究者である鎌野らによって開発されたウサギ抗血清抗体を用いた ELISA 法によって、CA (Cholic acid) と DCA (Deoxycholic acid) の胆汁酸を測定し、便の水分含有量によって補正後、胆汁酸濃度を示した。

3) 統計解析

腫瘍群とコントロール群の比較には対応なしの t 検定または χ^2 検定を行い、感度、特異度の総和がもっとも高い点を両群の境界値とした。便中 DCA 濃度の影響については年齢、性、喫煙状況、飲酒量、BMI に関して、ロジスティック解析を用いて補正した。さらに DCA 濃度と 4 年目大腸腫瘍発生状況の関係を評価する際にはカルシウム、カロテン、可溶性食物繊維の摂取量も含めて、補正を行った。

《結 果》

1) 腫瘍群とコントロール群の比較

腫瘍群とコントロール群の便中の CA と DCA, DCA/ CA 濃度を比較した。腫瘍群における便中 DCA 濃度は、コントロール群より有意に高かった。腫瘍群とコントロール群を最も感度と特異度の和が大きくなるように分ける便中 DCA 濃度は 13.8 mg/g wet feces であった。

初回大腸内視鏡検査における腫瘍発生状況を便中 DCA 濃度別に検討した結果、コントロール群と比較して 10mm 以上の腫瘍を持つ群では、便中 DCA 濃度の高い者のオッズ比は 3.02 (95% CI: 1.09-8.35) と有意に高値であった。

2) 腫瘍群における前向きコホート研究

腫瘍群における便採取 4 年後の大腸腫瘍発生状況を検討した。便中 DCA 濃度が高い群では大きな腫瘍 (4mm、10mm 以上) の再発リスクが、低い群より有意に高かった。この傾向は年齢、性別、BMI, 飲酒量、喫煙状況および介入グループ、さらにカルシウム、カロテノイド、水溶性食物繊維の摂取量で補正をしてもその傾向は変わらなかった。4mm 以上の大きさの腫瘍発生に関して、左側結腸でより強い影響が認められた。便中 DCA 濃度と腫瘍の発生個数や異型度との関係は有意でなかった。

《考 察》

申請者らの研究は、便中 DCA 濃度が大腸癌の前癌病変である腺腫の増大に強く関与していることを明らかにした疫学研究である。

過去の基礎研究では、二次胆汁酸が大腸粘膜細胞表面を傷害した結果、代償的に細胞増殖を促進することが報告されている。しかし、胆汁酸と大腸腫瘍の関係を示した臨床研究は、症例数が少ないこと、癌や腺腫の存在により胆汁酸組成が変化する可能性があることなどから、一致した結果は得られていない。今回の研

究の利点は、症例数が多数であること、進行癌保有者や大腸切除者は含まれず、大腸腫瘍を内視鏡的にすべて摘除した後に便中胆汁酸濃度を測定したため、腫瘍による影響を受けていないこと、便を回収後に前向きに追跡して腫瘍の発生を確認していることである。従って、今回得られた知見は信頼性が高いと考えている。さらに、研究結果では、食物繊維やカルシウム、カロテノイドの摂取による大腸腫瘍リスク軽減効果に、便中 DCA 濃度が重要な役割を果たしている可能性が示された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲第	号	氏名	河野敦子
論文審査担当者			主査教授 樋口 和秀	
			副査教授 谷川 允彦	
			副査教授 芝山 雄老	
			副査教授 瀧内 比呂也	
主論文題名				
Significance of Fecal Deoxycholic Acid Concentration on Colorectal Tumor Enlargement				
(大腸腫瘍増大に対する便中胆汁酸濃度の意義)				
論文審査結果の要旨				
<p>日本における大腸癌患者増加の理由として、動物性脂肪摂取量の増加が示唆されている。動物性脂肪摂取により増加した二次胆汁酸が大腸癌細胞増殖を促進し、腫瘍を増大することが基礎研究の結果から示唆されているが、ヒト集団を用いた研究の結果は一致しない。</p> <p>今回申請者らは、「大腸腫瘍発生予防効果のための食物繊維と乳酸菌製剤を用いた無作為割付臨床試験」の参加者の便を回収し、便中胆汁酸と腫瘍発生の関係を検討した。</p> <p>大腸に2個以上の腺腫もしくは粘膜内癌を有し、内視鏡的に切除された40から65歳の男女366人が対象者となった。参加者は2年目と4年目に全大腸内視鏡検査を行い、新たな腫瘍は内視鏡的に切除後、組織学的検索を行った。便は共同研究者である鎌野らの開発した、ウサギ抗血清抗体を用いたELISA法を用いてDCA (Deoxycholic acid) を測定した。</p> <p>1) 腫瘍群における便中DCA濃度は、非腫瘍群より有意に高かった。</p>				

2) 初回内視鏡検査の腫瘍発生状況を検討した結果、10mm以上の腫瘍群で、便中DCA濃度高値者が多かった。

3) 腫瘍群の便採取4年後の大腸内視鏡検査において、便中DCA濃度が高い群で、大きな腫瘍の再発リスクが、低い群より有意に高かった。腫瘍個数や異型度との関係は有意でなかった。

4) 便中DCA濃度が、食物繊維やカルシウム、カロテノイドの摂取による大腸腫瘍リスク軽減に関与している可能性が示唆された。

申請者らは、疫学研究によって便中DCA濃度が大腸の前癌病変である腺腫の増大に強く関与していることを明らかにした。本研究は、症例数が多く、既存大腸腫瘍の影響を排除後に便中胆汁酸濃度を測定し、さらに前向きに追跡して腫瘍の発生を確認しており、今回得られた知見は信頼性が高いと考える。

以上により、本論文は本学大学院学則第11条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 11(6): 1541-1546, 2010