

総説 (平成27年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞研究)

メトホルミンによる大腸腫瘍の新規予防法開発への取り組み

日 暮 琢 磨, 中 島 淳

横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学

要 旨: 大腸癌の罹患率, 死亡率は本邦のみならず世界中で増加傾向であり対策が求められている。特定の栄養素や医薬品の投与によって癌を積極的に予防するという方法を化学予防というが, 糖尿病の治療薬のひとつであるメトホルミンを用いた大腸癌の化学予防の取り組みを概説する。メトホルミンは複数の大規模疫学研究により内服者は非内服者と比較して大腸癌を含む種々の癌の発生が少ないことが報告されている。我々はこの事実に着目し, 2つの大腸発癌モデルマウスを用いてメトホルミンの予防効果を実証し, その機序がAMPKの活性化とmTORの抑制にあることを示した。更にトランスレーショナルリサーチとして臨床研究を行い, 大腸癌の代替指標であるヒト直腸にあるAberrant Crypt Fociが減少すること, ポリープ切除後の新規ポリープの発生を抑制することを, 無作為比較試験を実施し報告した。大腸癌の罹患, 死亡の抑制に向けて今後更なる発展が期待される。

Key words: 大腸癌 (Colorectal cancer), 化学予防 (Chemoprevention), メトホルミン (Metformin)

I はじめに

わが国では近年, 大腸癌罹患率, 死亡率が急増している。2016年の死亡予測では女性では癌死の原因第1位, 男性では肺癌, 胃癌について第3位となっており, その対策・予防が急務とされている。これまで行われてきた多くの疫学調査から大腸癌増加の背景には糖尿病の増加, 肥満・運動不足や肉食・高脂肪食を中心とした欧米型の食事がきわめて重要な危険因子であることが明らかにされているが, これら危険因子による大腸発癌メカニズムは依然不明な点が多い。本稿では, 大腸発癌のリスクである肥満/代謝性疾患による発癌メカニズムに注目して新規予防法の開発に挑んだ当教室の取り組みを概説する。

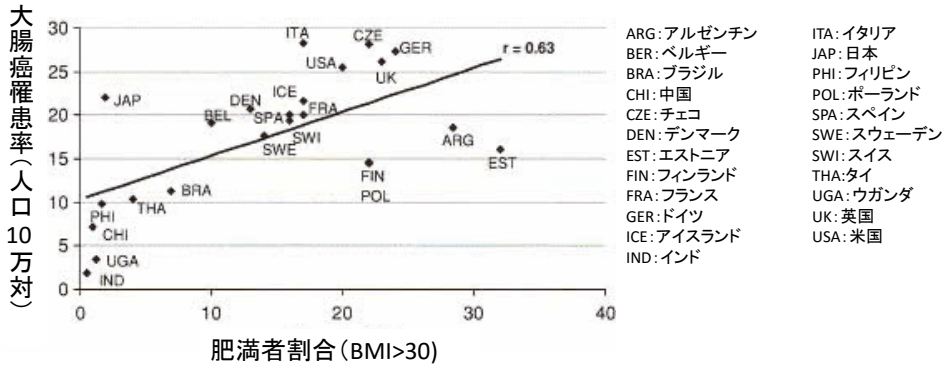
II 大腸癌の最近の動向と社会背景

大腸癌は世界でも主要な悪性新生物のひとつであり, その罹患率・死亡率は増加してきている⁽¹⁾。大腸癌は本邦も含め, 欧米諸国などの先進国に比較的多く, 発展途上国には少なく, わが国では生活習慣に大きな変化があっ

た戦後から一貫して増加傾向にある。日本人と日系人に対して行われた研究では, まだ日本人に大腸癌が今ほど多くなかった1980年前後に, 米国の日系移民男性は, 日本で生まれた日系移民男性の2倍大腸がんリスクが高く, 現地白人男性より60%大腸癌リスクが高かったことが報告されており, 日本人は欧米型生活習慣の影響を受け大腸癌リスクが高くなりやすい人種であることが示唆されている⁽²⁾。実際, 主要23か国におけるBMI30以上の割合と大腸癌発生率は相関し, わが国は肥満者割合が少ないにも関わらず大腸癌発生が多い国として危惧すべき状況にある⁽³⁾(図1)。

一方, 肥満は本邦を含め, 世界的に増加傾向であり, 心血管イベントのみならず, 大腸癌, 乳癌, 子宮内膜癌, 食道癌, 腎癌, 白血病, 多発性骨髄腫, 膵癌, 非ホジキンリンパ腫など, 多くの癌のリスクを増加させることがメタアナリシスなどから明らかにされている^(4, 5)(図2)。

疫学的調査では肥満が大腸癌のリスクを増加させ^(6, 7), BMIが2増えると大腸癌は7%増加し, ウエストが2cm増えると大腸癌が4%増加することが明らかにされている⁽⁸⁾。大腸癌発生においては肥満のみならずメタボリッ



文献3より引用改変

図1

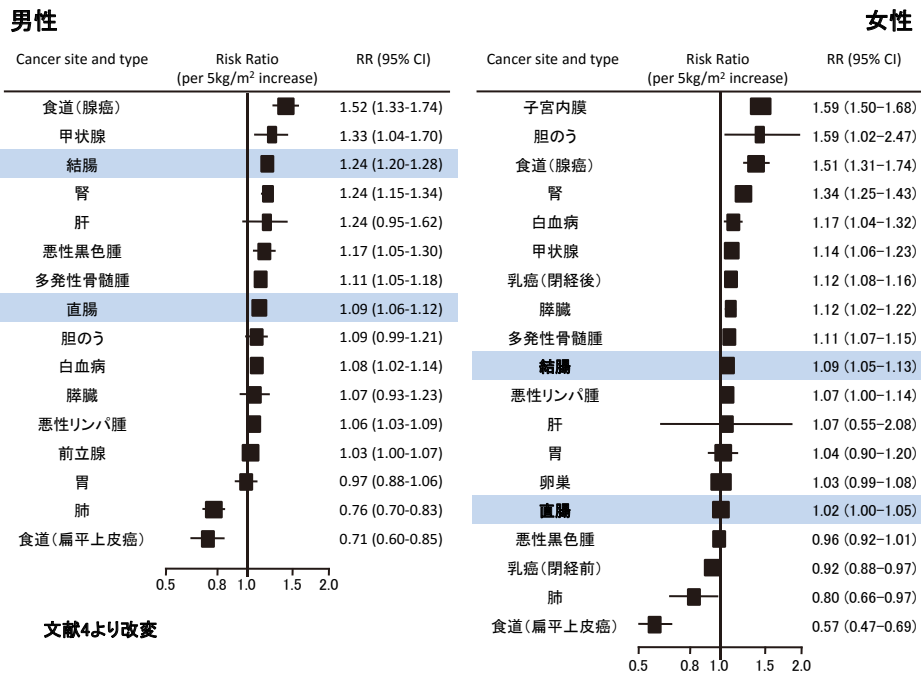


図2

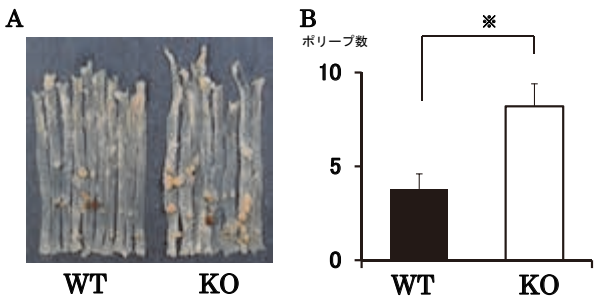


図3

アディポネクチン欠損マウスのポリープ形成比較

- (A) ワイルドタイプマウス (WT) とアディポネクチン欠損マウス (KO) の大腸像。
- (B) アディポネクチン欠損マウスではポリープの数が增加する。 ※ $P < 0.05$

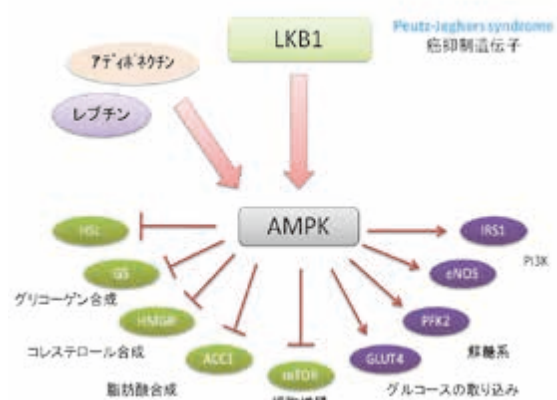


図4

表1 食事・栄養・運動と大腸癌

| エビデンスの強さ | 抑制因子 | 促進因子 |
|--|--|--|
| Convincing (確実) | 身体活動 食物繊維 | 赤身肉 加工肉 飲酒(男性) 肥満 内臓脂肪型肥満 成人での高身長 |
| Probable (ほぼ確実) | にんにく カルシウム 牛乳 | 飲酒(女性) |
| Limited suggestive (可能性あり (限定的)) | でんぷん質以外の野菜 果物 食事中的Vitamin D | 食事中的鉄分 チーズ 食事中的動物性脂肪 食事中的砂糖 |
| 結論が出ていない | 魚・グリセミック指数・葉酸・Vitamin C・ Vitamin E・セレンウム・低脂肪・食事パ ターン | |

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research.
Colorectal Cancer 2011 Report より引用改変

クシンドロームもリスクファクターとして報告されている^(9, 10)。また世界癌研究基金(WCRF)と米国癌研究協会(AICR)は食物や食品成分と発癌性や癌予防について因果関係を評価しているが、大腸癌のリスクを上げる確実なものとして肥満や内臓脂肪型肥満が挙げられている(表1)。現在、内臓脂肪型肥満と大腸癌発生の詳細なメカニズムは明らかではないが、肥満に伴う大腸発癌の促進を媒介する因子として脂肪細胞から分泌される生理活性物質であるアディポネクチンやレプチン、遊離脂肪酸(FFA)、Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)などのアディポサイトカインが注目されている。次項よりメタボリックシンドロームのキープレイヤーであるアディポネクチンに注目した大腸発癌機序解明と予防への取り組み(特に化学予防について)を概説する。

III アディポネクチンと大腸癌

アディポネクチンは1995年にわが国から当初脂肪細胞で最も強く発現する遺伝子として同定され、adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)として報告された⁽¹¹⁾。アディポネクチンは受容体(AdipoR1,2)を介して peroxisomal proliferator activated receptor- α (PPAR α)、AMP-activated protein kinase (AMPK)を活性化し、骨格筋での脂肪酸代謝、糖取り込み、糖利用の促進、肝臓での糖新生の抑制にはたらく。またin vivoにおいて急性投与により血糖値低下作用、脂質蓄積の低減とTNF- α などの発現抑制により抗動脈硬化作用を示す。アディポネクチンの血清値はレプチンなど他のアディポサイトカインとは逆に内臓脂肪の増加により低下する。AdipoR1はお

もに骨格筋に、AdipoR2はおもに肝臓に多く発現する。アディポネクチンはこれらの受容体を介して標的臓器でAMPKやmitogen activated protein kinase (MAPK)、PPAR γ などを活性化させる⁽¹²⁾。またアディポネクチンは大腸腺腫、大腸癌と逆相関を示すことが報告されており^(13, 14)、発癌には抑制的に働くと考えられている。

我々は、アディポネクチンと大腸癌の関係を解明するために、アディポネクチン欠損マウスを用いた大腸発癌実験を行った。この実験では、マウスに発癌物質であるアゾキシメタン(AOM)を投与することで大腸にポリープを形成させたところ、高脂肪食摂取条件ではアディポネクチン欠損マウスにおいて有意に多数、大きいポリープ形成を認める結果を得た⁽¹⁵⁾(図3)。そしてこの発癌メカニズムは、大腸上皮のアディポネクチンレセプターAdipoR1の下流に位置するAMPKの活性化を介したmammalian target of rapamycin (mTOR)シグナル経路の抑制(それによるタンパク翻訳抑制)が重要な役割をしていることを、AMPK賦活化剤である5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドリボチド(AICAR)投与、mTOR阻害剤であるラパマイシン投与によって実証した⁽¹⁵⁾。

IV AMPK経路

アディポネクチンによる大腸癌抑制メカニズムで重要な役割を担うAMPKだが、肝臓においては糖新生の抑制や脂肪酸の酸化亢進、細胞増殖の抑制などさまざまなエネルギー代謝を制御する役割を担っている(図4)。AMPKはエネルギーセンサーとして働き、低酸素状態や低血糖などによりATPの産生が抑制される、あるいは運動などによりATPが消費される代謝ストレス状態によって増加したAMPによってAMPKは活性化される⁽¹⁶⁾。活性化したAMPKはATPを産生する異化経路を促進し、同時にATPを消費する細胞増殖や合成経路を抑制する。AMPKの上流にはアディポネクチンやレプチンがあり、また近年、Peutz-Jeghers症候群の原因遺伝子であるLKB1遺伝子(*Lkb1*)も上流にあることが判明し⁽¹⁷⁾、このLKB1-AMPKカスケードがメタボリックシンドロームと発癌をつなぐキープレイヤーである可能性が示唆された。すなわち細胞増殖(発癌)とエネルギー代謝(メタボリックシンドローム)をともに制御している上流のマスター分子があり、そのマスター分子をコードする遺伝子が「がん抑制遺伝子」であることが判明した。

V AMPKとメトホルミン

そこでわれわれはAMPKに注目し、臨床応用につながる化学予防の候補薬を探した。すでに臨床で使用されている薬剤のなかで、ビグアナイド系薬剤に分類される経

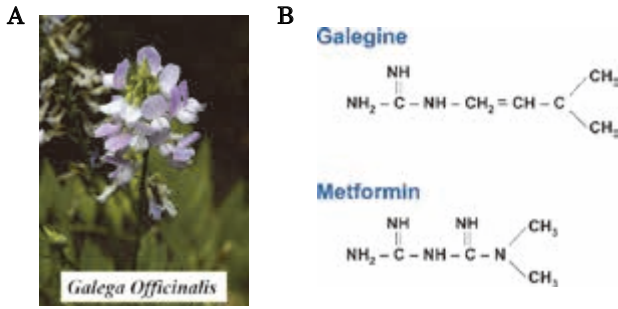


図 5

(A) ガレガソウの写真

(B) ガレジンとメトホルミンの化学構造

口糖尿病治療薬のメトホルミン (Metformin) という薬剤がある。これは、ガレガソウ (Galega officinalis) という植物に豊富に含まれる血糖降下作用を有するガレジンに類似する物質として1920年代に合成された⁽¹⁸⁾ (図5)。開発当初から糖尿病に効能を持つことは知られていたが、その薬理作用については長らく不詳であった。しかし近年メトホルミンはAMPKを活性化することが明らかになってきた⁽¹⁷⁾。メトホルミンは肝での糖新生の抑制や、筋・脂肪組織への糖取り込みを亢進することにより血糖降下作用を発揮する。メトホルミンはインスリン分泌促進作用を有さないため、スルホニル尿素系などと比べ、低血糖を起こさない利点がある⁽¹⁹⁾。また英国より発表された大規模臨床試験 (United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS) では、肥満傾向のある糖尿病患者に対する介入試験において心血管イベントの発生に極めて良好な抑制効果が報告された⁽²⁰⁾。現在では肥満糖尿病の第一選択として推奨され、全世界で広く使われている。

VI 大腸癌の予防の現状

便潜血による検診や、大腸ポリープ/腺腫の内視鏡切除は大腸癌の死亡率を低下させることが知られているが (二次予防: 早期発見/早期治療)、大腸癌や腺腫の治療した患者はその後にも新規病変が発生しやすいこともあり、新規予防法の開発が求められている。化学予防 (Chemoprevention) とは疾病の予防においては、一次予防に分類されるが、これは特定の栄養素や医薬品の投与によって癌を積極的に予防するという方法で、生活習慣の改善や健康増進により癌を予防しようという方法とは一線を画す。循環器・神経内科領域では薬剤 (アスピリンなどの抗血小板薬) を用いて積極的に心血管イベントを抑制するといった戦略が既に一般的になっているが、まだまだ癌領域においては研究/開発が遅れている。化学予防薬の条件としては①副作用のないこと②コンプライアンスが高いこと③安価なこと④機序が明らかである

| NSAIDs | 食物繊維関連 | 57ミ/サルテル酸 |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・アスピリン ・スリンダク ・インドメサシン ・ピロキシカム ・セレコキシブ | <ul style="list-style-type: none"> ・ヘミセルロース ・ペクチン ・消化抵抗性デンプン ・オリゴ糖 | <ul style="list-style-type: none"> ・サゾズルファピリン ・57ミ/サルテル酸 |
| 他疾患薬 | | |
| ビタミン類 <ul style="list-style-type: none"> ・葉酸 ・ビタミンC ・ビタミンD ・ビタミンE | 微量元素関連 <ul style="list-style-type: none"> ・セレンウム ・カルシウム ・フィテン酸 | <ul style="list-style-type: none"> ・ピオグリタゾン ・αグルコシダーゼ阻害剤 ・ピグアナイド(メトホルミン) ・スタテン製剤 ・5FU ・乳酸菌製剤 ・カルシトキシル酸 ・エストロゲン |
| カロテノイド <ul style="list-style-type: none"> ・αカロテン ・βカロテン ・リコペン | 多価不飽和脂肪酸 <ul style="list-style-type: none"> ・ドコサヘキサエン酸 (DHA) ・エイコサペンタエン酸 (EPA) ・αリノレン酸 | その他の食品成分 <ul style="list-style-type: none"> ・クルクミン ・ラクトフェリン |

図 6 大腸癌の化学予防候補物質

こと、などが挙げられる。

大腸癌を予防する候補薬剤としてアスピリンや非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs)、カルシウム、食物繊維、ビタミン剤、などが様々な疫学的研究や臨床試験により挙げられている (図6)。

なかでも有名なものとして、NSAIDs、特にアスピリンと cyclooxygenase-2 (COX-2) 阻害剤のセレコキシブ (celecoxib) があげられる。アスピリンは大腸腫瘍の化学予防としてはもっともエビデンスが多く⁽²¹⁻²⁵⁾、米国予防医療サービス対策委員会の「心血管疾患およびがん予防のためのアスピリン使用」に関する2015年度勧告案では、大腸癌に対する低用量アスピリン予防内服の勧告グレードはGrade B (大腸癌、心疾患の中等度以上のリスクのある患者に対する利益は高度あるいは中等度以上確からしい) となっている。セレコキシブは6ヶ月の無作為化臨床試験で家族性大腸腺腫症 (FAP) の大腸ポリープを28%減少させることが報告され⁽²⁶⁾、2000年にアメリカ Food and Drug Administration (FDA) はFAP患者の大腸ポリープの予防としてセレコキシブの使用を許可した。しかし、その後の臨床試験でCOX-2阻害剤が心筋梗塞などの血栓・心血管系合併症の発生リスクを上昇させることが明らかとなり^(27, 28)、予防の第一選択としては使いづらい状況である。アスピリンの大腸癌予防効果も十分とは言えず、出血性の副作用の問題や、対象となる集団が限られているなどにより、今後さらなる他の安全な薬剤での検討が求められている。

VII メトホルミンと大腸癌 (疫学研究)

メトホルミンは先述したように糖尿病の第一選択薬であるが、近年、糖尿病患者においてメトホルミン服用者は非服用者と比較して癌の発生が低いという疫学研究からの報告が複数ある^(29, 30)。代表的なものとしては、英国のケースコントロールスタディで、2型糖尿病患者でメトホルミンの内服の有無による癌の発生について検証し

表 2

| 群 | n | ポリープ数/ マウス | 2 mm 以上の ポリープ数 |
|--------|----|---------------|-------------------|
| コントロール | 10 | 42.1 ± 4.76 | 19.4 ± 3.87 |
| メトホルミン | 10 | 38.2 ± 4.53 | 8.4 ± 2.38* |

平均数 ± SE *P<0.05

たものがある⁽²⁹⁾。11876名の新規の2型糖尿病患者が登録され、観察期間内（1993-2001年）に923人が新たに悪性新生物と診断された。メトホルミンの内服は発癌リスクの減少と関連があり、さらに長い期間メトホルミンを内服している方が発癌のリスクが低い傾向にあった。これらのデータはメトホルミンの化学発癌予防薬としての可能性を示している。そこで我々はメトホルミンに注目し大腸癌化学予防の有効性を検討した。

Ⅷ メトホルミンを用いた大腸腫瘍化学予防（基礎研究）

一般に大腸癌の齧歯類の動物実験モデルは2種類に分けられる。ひとつはAPC^{Min/+}マウスで、これはヒト家族性大腸腺腫症（FAP）の動物モデルで、APC遺伝子改変マウスである。このモデルは小腸ポリープの自然発生がみられる。もうひとつは化学発癌モデルで、AOMなどの大腸特異的発癌物質を投与し、大腸発癌を誘導する。大腸癌化学予防の実験は主にこの2種類の実験系が用いられており、その2つの系で薬剤の予防効果が一致することもあれば、結果が一致しないこともある⁽³¹⁾。このように異なる実験系で検証することは重要で、薬剤の予防効果が動物実験で確認できれば今後ヒトへの臨床応用につながっていくことができる。メトホルミンに関しては、我々はAPC^{Min/+}マウスおよびAOMによる化学発癌モデルマウスでのポリープ抑制効果について検討した。まずAPC^{Min/+}マウスに普通食と普通食+メトホルミン投与を行い、ポリープの数、大きさを比較した。その結果、コントロール群と比べてメトホルミン投与群は平均ポリープ数が少ない傾向にあり、特に2mm以上の大きなポリープは有意に少ないという結果であった⁽³²⁾（表2）。

AOMによる発癌モデルマウスでは、同様に普通食投与に加えてメトホルミン投与を行い、前がん病変であるAberrant Crypt Foci（ACF）およびポリープの数/大きさを比較した。その結果、メトホルミン投与により大腸癌前癌病変であるACFの有意な減少と、ポリープの減少を認めた（図7）。更に、メトホルミン投与によりAMPKが活性化され、その下流にあるmTOR, S6K, S6 proteinが低下していた（図8A）。

その結果、細胞増殖が抑制され、ACFやポリープが抑

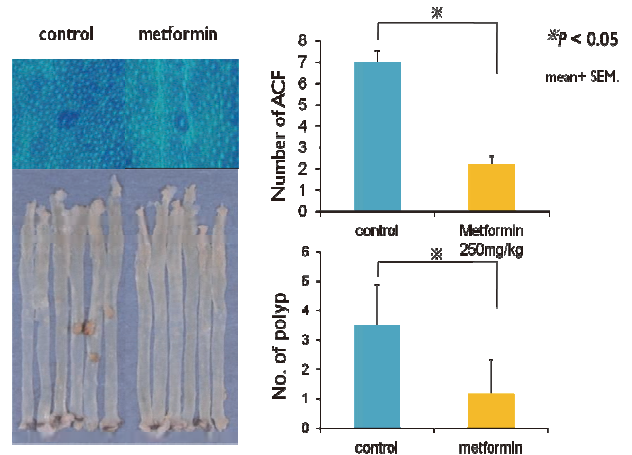


図 7

制されるというメカニズムが推測された（図8B）⁽³³⁾。

Ⅷ メトホルミンを用いた大腸腫瘍化学予防（前臨床研究）

大腸癌の予防効果をヒトで証明するためには、遺伝性大腸癌を除く大腸癌高リスク集団を対象としても、かなりの大きい母集団を長期間観察しながら何らかの介入をしなくてはならない。また癌になるまで観察を続けるというのは倫理的な問題もある。そのため、大腸癌の発生をエンドポイントした臨床研究は困難であり、通常は前がん病変である大腸腺腫を評価対象として行われる。しかし、それでも数百人を数年観察する必要がある。そのため、より短期間で評価できるバイオマーカーが求められている。直腸にあるACFは拡大内視鏡で詳細に観察することで検出することができる微小病変であるが、大腸癌や腺腫の存在と相関することや、化学予防薬で減少することなどが、報告されており大腸癌のサロゲートマーカーとして近年注目されている^(34, 35)。そこで我々は、メトホルミンの化学予防効果を検討するため、まずACFを用いた臨床研究を行った。本研究では、非糖尿病患者を対象に行われ、無作為にメトホルミン群と無投薬経過観察群に割り付けが行われ、メトホルミン群では1日1回メトホルミン250mgの内服を行い、1ヵ月後に直腸ACFの数を前後で評価した。その結果、メトホルミン群において平均ACF数は8.75 ± 6.45個から、1ヵ月後5.11 ± 4.99個に有意に減少した（P = 0.007）。一方、コントロール群は7.23 ± 6.65個から、1ヵ月後7.56 ± 6.75個と有意な変化はなかった（P = 0.609）（図9）。また期間中に重篤な副作用は1例も認めなかった。これらの研究成果は米国癌学会（American Association for Cancer Research: AACR）発刊の癌予防の領域では最もインパクトファクターの高い掲載誌Cancer Prevention Researchの表紙でも

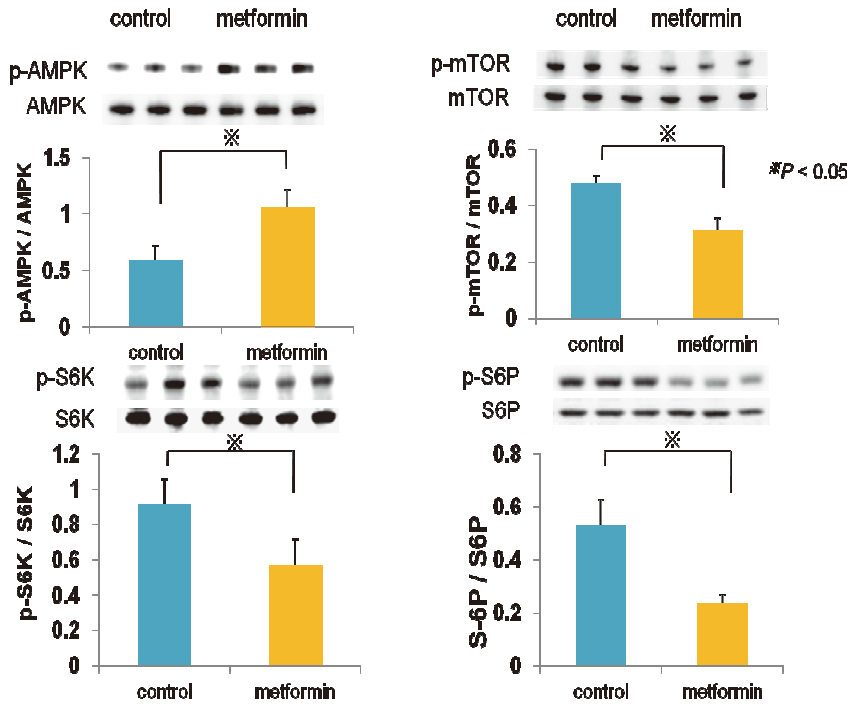


図 8 A AMPK-mTOR pathway

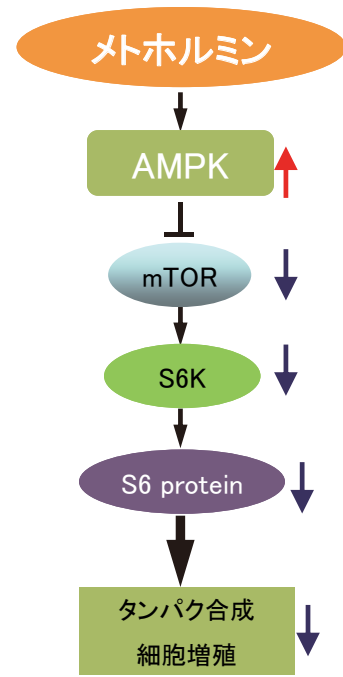


図 8 B

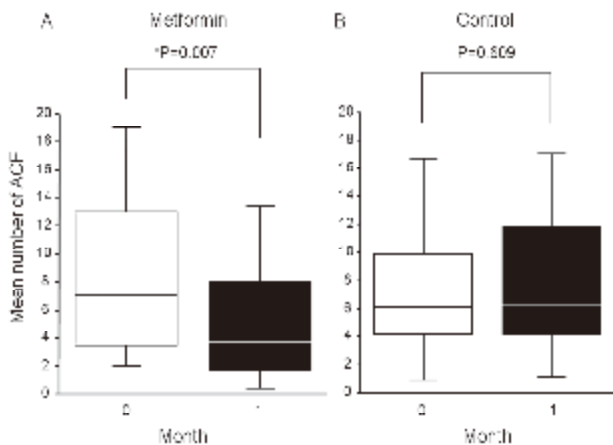


図 9

取り上げられた⁽³⁴⁾。この結果によりメトホルミンによる大腸腫瘍化学予防の可能性が高まり、よりハードなエンドポイントである大腸腺腫の新規発症/再発を検討することにした。

X メトホルミンによる大腸腫瘍化学予防

A 方法

大腸腺腫/ポリープを切除目的に受診した非糖尿病患者を対象に、ポリープの完全切除を行い、文書による説明と同意の後にメトホルミン群 (250mg/日) とプラセ

ボ群に無作為に割り付け、試験薬の1年間の内服の後に下部消化管内視鏡検査を行い大腸ポリープの新規発生/再発を評価した。組み入れ基準および除外基準は以下の通りである。

組み入れ基準

1. 40歳~80歳までの男女
2. 大腸ポリープを内視鏡切除しクリーンコロとなっている
3. 文章による試験参加の同意を得ている

除外基準

1. 糖尿病患者 (HbA1c 6.5以上もしくは糖尿病治療薬の内服)
2. アスピリン, NSAIDsの常用 (1週間に1回以上の使用)
3. 悪性疾患の既往 (早期癌で治癒切除となっているものは除く)
4. 腸管切除の既往
5. 炎症性腸疾患
6. 家族性腺腫症, リンチ症候群
7. 妊娠, もしくはその可能性, 授乳中
8. その他研究者が不適当と判断した場合

本試験は横浜市立大学および関連病院4病院で実施された。本試験は横浜市立大学および関連病院の倫理委員会に承認され、UMIN臨床登録システムに登録して行われた (UMIN 000006254)。

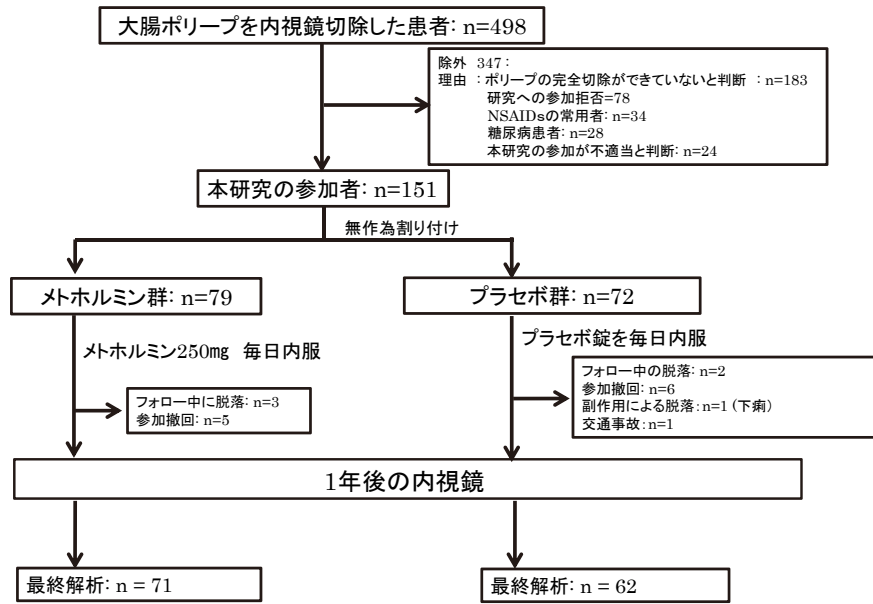


図10 研究の流れ

B 結果

本試験に151名が参加しメトホルミン群79名とプラセボ群72名に割り付けられた。フォロー中の参加辞退/脱落が18名おり、133名（メトホルミン群71名、プラセボ群62名）に対して最終解析が行われた（図10）。参加者の背景を表3に示す。フォロー中に参加者に重篤な副作用を認めたものはなかった。全ポリープおよび腺腫の新規発生率はメトホルミン群、プラセボ群でそれぞれ（全ポリープ：39% vs 56%, $p=0.034$, リスク比0.674, 95% CI 0.466–0.974, 腺腫：31% vs 52%, $p=0.016$, リスク比0.600, 95% CI 0.393–0.916）と有意にメトホルミン群が低かった（表4）。メトホルミン群とプラセボ群においてポリープ/腺腫の新規発生を認めた患者と認めなかった患者を比較したところ、メトホルミン群において新規発生を認めなかったグループではインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR（homeostasis model assessment of insulin resistance）が投与前後で有意に低下していた。プラセボ群においては、advanced adenoma（高度異型/絨毛腺腫, 10mm以上の腺腫, 3個以上）の切除を行った患者、HOMA-IRが高い患者が有意にポリープ/腺腫の新規発生が多かった。

C 考察

本試験はメトホルミンにより大腸腺腫/ポリープの新規発生を抑制することを示した世界初の臨床研究である⁽³⁵⁾。メトホルミンの内服により大腸ポリープの新規発生を33%、腺腫の新規発生を40%抑制することができた。また試験期間中に重篤な副作用は1例も認めなかった。化学予防薬に求められている条件は先述したが、メトホ

ルミンは①副作用が少ない（本試験で1例も重篤な副作用を認めなかった）②コンプライアンスが高い（1日1回内服, 脱落が少ない）③低コスト（メトグルコ250mg 1錠9.9円）④作用機序が明らかである（AMPKの活性化とmTORの抑制）と、この条件をすべて満たしている薬剤であり、他の癌腫においても疫学報告から予防効果の可能性が報告されており、現在臨床試験がいくつも進行している。

メトホルミン群において、ポリープ/腺腫の新規発生を認めなかったグループでは介入前後でインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRが低下していた。またプラセボ群ではHOMA-IRが高いグループにポリープ/腺腫の新規発生が多く認められた。このことは、インスリン抵抗性が高いとポリープ/腺腫ができやすく、またメトホルミン群ではHOMA-IRが低下した症例にポリープ/腺腫の新規発生がなかったことよりHOMA-IRがメトホルミンの効果をみるマーカーとなる可能性を示唆している。

本試験の限界としては、まずメトホルミンの用量反応試験を行っていないことが挙げられる。海外における予防試験ではメトホルミンは500mg～2000mgと高用量を用いていることが多い。しかし高用量のメトホルミンは副作用として下痢を代表とする消化器症状や乳酸アシドーシスが報告されているため注意が必要である。大腸はAMPKが多く発現していると報告されており⁽³⁶⁾、また低用量である250mgの内服でも直腸のACFや大腸ポリープ/腺腫の発生を抑制した。このことは、大腸腫瘍の予防においては低用量メトホルミンで十分な可能性が示唆される。次に、大腸ポリープ/腺腫の新規発生を検討するのに1年間では短い可能性がある。実際に、これまでに

表 3 患者背景

| | メトホルミン群 | プラセボ群 | p-value |
|---|------------|-------------|---------|
| No of subject | 71 | 62 | |
| 年齢, (mean ± SD), y | 63.1 ± 8.5 | 63.5 ± 10.2 | n.s |
| 性 (M/F) | 54/17 | 49/13 | n.s |
| 大腸癌の家族歴 | 8 | 10 | n.s |
| 喫煙歴 | 23 | 25 | n.s |
| 糖尿病 | 0 | 0 | n.s |
| 高脂血症 | 15 | 7 | n.s |
| 高血圧 | 20 | 20 | n.s |
| ポリペクトミー時のポリープ所見 | | | |
| multiple & Advanced adenoma + early carcinoma | 51 (72%) | 43 (69%) | n.s |

Multiple = more than three adenomas;
advanced adenomas = high grade dysplasia, large size (>10 mm) , or villous features.

表 4 1年後のポリープ／腺腫の新規発生率, 個数

| | メトホルミン群 | プラセボ群 | P 値 |
|--------------------|---------------------|---------------|-------|
| 全ポリープ新規発生率 | 27/71 (38%) | 35/62 (56%) | 0.034 |
| Risk ratio (95%CI) | 0.674 (0.466-0.974) | 1 (reference) | |
| 腺腫 新規発生率 | 22/71 (31%) | 32/62 (52%) | 0.016 |
| Risk ratio (95%CI) | 0.600 (0.393-0.916) | 1 (reference) | |
| 患者当たりの平均ポリープ数 | | | |
| mean ± SD | 0.62 ± 0.98 | 1.06 ± 1.46 | 0.039 |
| median (range) | 0 (0-4) | 1 (0-8) | |
| 患者当たりの平均腺腫数 | | | |
| mean ± SD | 0.52 ± 0.91 | 0.95 ± 1.42 | 0.037 |
| median (range) | 0 (0-4) | 0 (0-8) | |

行われた腺腫の新規発生をエンドポイントとした臨床研究では2年～5年程度観察していることが多い。しかし、メトホルミンによる大腸腺腫の化学予防試験は前例がなかったため、いきなり長期間の試験を行うことには倫理的問題の指摘もあったため、計画の段階で1年の試験を行うこととなった。この問題を解決するため、予防効果が現れやすいであろう高リスクの患者を対象とすることとした。実際に、過去に行われたポリープ／腺腫の新規発生をエンドポイントとした化学予防試験と比較して本試験では参加者のポリープ／腺腫の新規発生率が若干高い。これは、組み入れ患者にポリープ／腺腫の新規発生の高リスク群である、advanced adenomaや早期大腸癌を内視鏡切除した患者が70%近くを占めていたことが影響していると考えられる。メトホルミンが腺腫や大腸癌の平均リスクの患者に対しても有効かどうかについては今

後更なる検討が必要である。また他の化学予防試験と同様に今後は長期の予防効果についても検討していく必要がある。

XI おわりに

欧米型の食事による肥満やメタボリック症候群が原因の大腸癌は増加傾向であり対策が求められている。疫学研究で注目されていたメトホルミンを、基礎研究、前臨床研究と段階を踏んで予防効果や機序の解明を行い、トランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）の集大成として、第三相試験を実施しその予防効果を世界に発信した(図11)。今後大腸癌の死亡率抑制に向けて更に研究を進めていきたい。

表5 各群における新規発生あり／なしの要因比較

| | メトホルミン群 (n = 71) | | p-value 新規発生なし vs 新規発生あり | プラセボ群 (n = 62) | | p-value 新規発生なし vs 新規発生あり |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|
| | 新規発生なし (n = 44) | 新規発生あり (n = 27) | | 新規発生なし (n = 27) | 新規発生あり (n = 35) | |
| 性 | 62.7 ± 8.4 | 63.9 ± 8.7 | n.s | 63.4 ± 11.4 | 63.4 ± 9.4 | n.s |
| 年齢 (M/F) | 30/14 | 4月23日 | n.s | 5月22日 | 8月27日 | n.s |
| 喫煙歴 | 13 | 10 | n.s | 10 | 15 | n.s |
| Multiple & advanced adenoma | 31 (71%) | 20 (74%) | n.s | 13 (48%) | 30 (86%) | 0.001 |
| T-cholesterol (base line) | 204.3 ± 32.9 | 187.3 ± 40.6 | n.s | 195.4 ± 22.6 | 209.8 ± 42.8 | n.s |
| T-cholesterol (1 year after) | 200.9 ± 40.8 | 206.9 ± 42.2 | n.s | 213.6 ± 27.1 | 206.5 ± 29.8 | n.s |
| p-value (base line vs 1 year) | n.s | n.s | | n.s | n.s | |
| FBS (base line) | 100.4 ± 15.1 | 100.3 ± 15.9 | n.s | 101.6 ± 17.8 | 102.9 ± 12.7 | n.s |
| FBS (1 year after) | 99.9 ± 12.7 | 103.3 ± 19.9 | n.s | 103.9 ± 19.3 | 98.2 ± 7.76 | n.s |
| p-value (base line vs 1 year) | n.s | n.s | | n.s | n.s | |
| HOMA-IR (base line) | 1.54 ± 1.41 | 1.25 ± 0.78 | n.s | 1.31 ± 0.73 | 2.19 ± 1.84 | 0.033 |
| HOMA-IR (1 year after) | 1.12 ± 0.79 | 1.31 ± 0.91 | n.s | 1.33 ± 0.83 | 1.80 ± 1.68 | n.s |
| p-value (base line vs 1 year) | 0.028 | n.s | | n.s | n.s | |

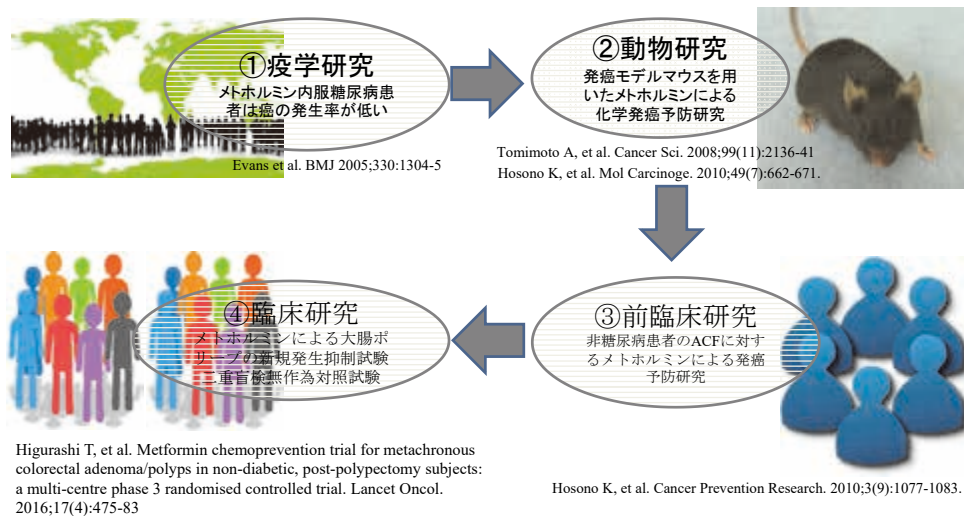


図11 トランスレーショナルリサーチ (橋渡し研究)

XII 謝辞

本研究を指導して下さいました肝胆膵消化器病学教授中島淳先生、また臨床試験の計画／実施にご指導頂きました前臨床試験学教授 故棗田豊先生、最後に臨床試験にご参加くださいました多くの患者さん、そのご家族に深く御礼申し上げます。

文献

- 1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 **66**(1): 7 – 30.
- 2) Flood DM, Weiss NS, Cook LS, Emerson JC, Schwartz SM, Potter JD. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control. 2000; **11**(5): 403 – 411.
- 3) Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer:

- epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem.* 2006; **17**(3): 145 – 156. Review.
- 4) Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; **371**(9612): 569 – 578.
 - 5) Anderson WF, Umar A, Brawley OW. Colorectal carcinoma in black and white race. *Cancer Metastasis Rev* 2003; **22**: 67 – 82.
 - 6) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; **348**: 1625 – 1638.
 - 7) Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007; **86**: 556 – 565.
 - 8) Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; **16**: 2533 – 2547.
 - 9) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004; **4**: 579 – 591.
 - 10) Trevisan M, Liu J, Muti P, Misciagna G, Menotti A, Fucci F; Risk Factors and Life Expectancy Research Group. Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; **10**: 937 – 941.
 - 11) Maeda K, Okubo K, Shimomura I et al: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen like factor, apMI (AdiPose Most abundant Gene transcript 1) . *Biochem BioPhys ResCommun* 1996: 221, 286 – 289.
 - 12) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; **7**: 941 – 946.
 - 13) Otake S, Takeda H, Suzuki Y, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res.* 2005; **11**: 3642 – 3646.
 - 14) Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 2005; **97**: 1688 – 1694.
 - 15) Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A et al. Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut* 2008; **57**, 1531 – 1538.
 - 16) Hardie DG, Hawley SA, Scott JW. AMP-activated protein kinase--development of the energy sensor concept. *J Physiol.* 2006 ;**574**: 7 – 15.
 - 17) Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB 1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science.* 2005; **310**: 1642 – 1646.
 - 18) Werner, A. and Bell, J. CCXIV.—The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively Emil Alphonse. *J. Chem. Soc. Trans.* 1922; **121**: 1790 – 1794.
 - 19) Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al. Metformin, sulfonyleureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; **31**: 2086 – 2091.
 - 20) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; **346**: 393 – 403.
 - 21) Baron, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; **348**: 891 – 899.
 - 22) Sandler, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; **348**: 883 – 890.
 - 23) Logan, et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; **134**: 29 – 38.
 - 24) Benamouzig, et al. Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4 -year results of the APACC randomised trial. *Gut* 2012; **61**: 255 – 261.
 - 25) Ishikawa, et al. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. *Gut* 2014; **63**: 1755 – 1759.
 - 26) Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 2000; **342**: 1946 – 1952.
 - 27) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005; **352**: 1071 – 1080.
 - 28) McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective

- inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; **296**: 1633–1644.
- 29) Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; **32**(9): 1620–1625.
- 30) Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, Bissonnette MB, Olopade OI, Polite BN. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. *Cancer*. 2015; **121**(7): 1071–1078.
- 31) Corpet DE, Pierre F. Point: From animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; **12**: 391–40.
- 32) Tomimoto A, Endo H, Sugiyama M, Fujisawa T, Hosono K, Takahashi H, Nakajima N, Nagashima Y, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Metformin suppresses intestinal polyp growth in *ApcMin/+* mice. *Cancer Sci*. 2008; **99**(11): 2136–2141.
- 33) Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Uchiyama T, Suzuki K, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Tomatsu A, Chihara T, Shimpo K, Nakagama H, Nakajima A. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Mol Carcinog*. 2010; **49**(7): 662–671.
- 34) Takayama T, et al. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med*. 1998; **339**(18): 1277–1284.
- 35) Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, Komiya Y, Umezawa S, Sakai E, Uchiyama T, Taniguchi L, Hata Y, Uchiyama S, Hattori A, Nagase H, Kessoku T, Arimoto J, Matsuhashi N, Inayama Y, Yamanaka S, Taguri M, Nakajima A. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; **17**(4): 475–483.
- 36) Gontier E, Fourme E, Wartski M, Blondet C, Bonardel G, Le Stanc E, et al. High and typical ¹⁸F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; **35**(1): 95–99.

Abstract

METFORMIN CHEMOPREVENTION OF COLORECTAL TUMOR

Takuma HIGURASHI, Atsushi NAKAJIMA

Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University

The prevalence and mortality of colorectal cancer (CRC) are increasing not only in Japan, but also worldwide. New strategies for prevention, including chemoprevention, are thus needed to lower the burden of this disease. Chemoprevention has been defined as the use of natural and/or synthetic agents to block, reverse, or retard the development of disease in an individual. In this section, we outline a trial of metformin, an anti-diabetic agent, for the chemoprevention of colorectal tumor. Patients with type 2 diabetes who are treated with metformin appear to be at lower risk of developing cancer (including CRC) than those remaining untreated with metformin. Focusing on these facts, we conducted animal experiments. We demonstrated a chemopreventive effect of metformin against CRC in two rodent models (a genetic model and a chemically induced cancer model), showing that metformin suppressed azoxymethane-induced formation of colorectal aberrant crypt foci (ACF) and polyps by activating AMPK. Furthermore, we conducted a randomized controlled trial and demonstrated that administration of metformin for 1 year reduced the incidence of metachronous adenomas or polyps after polypectomy. Metformin has potential in chemoprevention for CRC. However, to fully clarify the chemopreventive effects of metformin for CRC, further investigation is needed.