



(論文中の図表より英語表記を日本語表記に改変)

腹腔内に潜伏する卵巢癌細胞からの再発に与える肥満の影響を詳細に解析！ ～高 BMI 群で腹膜特異的無再発生存期間及び全生存期間が 有意に短くなることを発見～

名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の伊吉 祥平（いよし しょうへい）大学院生、吉原 雅人（よしはら まさと）病院助教、梶山 広明（かじやま ひろあき）教授、同生物統計学の江本 遼（えもと りょう）特任助教、松井 茂之（まつい しげゆき）教授らの研究グループは、卵巢癌初回手術後の腹腔内再発において肥満が独立した予後因子となることを、大規模な患者追跡予後調査と統計モデルを用いて明らかにしました。

卵巢癌は婦人科領域における最も予後不良な癌腫の一つであり、貯留した腹水を介した直接播種を伴う特徴的な進展様式を示します。また、卵巢癌細胞は腹腔内に存在する脂肪組織である大網や腸間膜において選択的に播種巣を形成し、進展していくことが知られており、脂肪細胞^{※1}が増殖する癌細胞にエネルギーを供給するなどして増殖をサポートしていることが基礎研究から明らかとされてきました。しかし、肥満と卵巢癌進展の関係を解析した臨床研究では、肥満が予後に影響しないとする結果もしばしば報告されるなど専門家の間でも見解が分かれており、より詳細な解析が求められていました。

研究グループは、東海地方で約 35 年にわたって集められた、総計約 5,000 人に上る悪性卵巢腫瘍患者の大規模データを用いて、一度腹腔内播種を認めた症例のうち、初回手術で腫瘍を取り切れた症例を対象とし、その腹腔内再発において肥満が与える影響について詳細に解析しました。その結果、診断時の BMI^{※2}が高い群で有意に腹腔内再発までの期間が短くなることを明らかとしました。本結果は、術後フォローアップにおける早期再発のハイリスク群を把握する因子となることに加えて、脂肪組織をターゲットとすることが難治性卵巢癌の新たな治療標的となる可能性を示唆するものです。

本研究成果は、米国肥満学会誌「Obesity」（英国時間 2022 年 7 月 18 日付電子版）に公開されました。

ポイント

- 卵巣癌の多くは大網をはじめとする腹腔内脂肪組織に直接播種をきたした進行期で発見され、脂肪組織は卵巣癌の進展をサポートすることが基礎研究から示されているが、卵巣癌の予後に与える肥満の影響については、影響しないとする臨床研究もあり専門家の間でも見解が分かれていた。
- 一度腹腔内播種をきたした症例のうち、手術で完全切除が達成されたケースに絞って解析を行うことで、腹腔内に潜伏している卵巣癌細胞からの再発に与える肥満の影響を詳細に解析した。
- 高 BMI 群において腹膜特異的無再発生存期間及び全生存期間が有意に短くなることを発見した。

1. 背景

卵巣癌は婦人科腫瘍領域における最も予後不良な癌腫の一つです。自覚症状に乏しく検診手法も確立されていないため進行期で見つかることが多く、貯留した腹水を介して癌細胞が直接転移し、腹膜播種^{※3}という多発性の微小転移巣を伴った状態で発見される例も多く存在します。この際、卵巣癌細胞は大網や腸間膜をはじめとする脂肪細胞に富んだ組織への高い選択性を示すことが知られています。基礎研究から脂肪細胞は腹膜播種巣において、癌細胞に脂肪酸としてエネルギーを提供したり、癌細胞の増殖に優位な癌微小環境を形成したりするなどして、卵巣癌細胞の増殖をサポートすることが明らかとされています。一方で実際の臨床データを用いた臨床研究では、肥満が予後に影響しないとする報告も多く見られ、専門家の間でも意見が分かれていました。また、最近では卵巣癌の予後に与える肥満の影響は卵巣癌の進行期によって異なるとする報告もされるなど、より詳細な解析が求められていました。

研究グループは以前より、卵巣癌の腹膜播種における「土壌」となる腹腔内環境と、「種」となる癌細胞との関係性に着目した研究を展開しており、腹腔内に潜伏する癌細胞から再発が起こる際に腹腔内の脂肪組織がどのような影響を与えるのかを、今回の研究では大規模な患者追跡予後調査と多角的な統計学的調整手法を用いて明らかにしました。

2. 研究成果

本研究では名古屋大学医学部附属病院を中心とした東海卵巣腫瘍研究会による大規模患者追跡予後調査を元に、東海地方で約 35 年に渡って集められた総計約 5,000 人にのぼる悪性卵巣腫瘍患者データが使用されました。腹腔内播種を一度きたした IIB 期から IIIC 期の上皮性卵巣癌患者のうち、目に見える病変の完全切除 (R0) が達成された症例を対象としました。本研究の項目に該当した 280 例を診断時の BMI をもとに高 BMI 群 (BMI \geq 25, n=37)、中 BMI 群 (18.5 \leq BMI < 25, n = 201)、低 BMI 群 (BMI \leq 18.5, n = 42) に分類し、一般的な全生存期間や無増悪生存期間に加えて、腹膜特異的無再発生存期間を解析することで、腹腔内に潜伏する卵巣癌細胞からの再発における肥満の影響を調べました。

その結果、腹膜特異的無再発生存期間と全生存期間ともに、中 BMI 群に比べて高 BMI 群の方が有意に短くなることが分かりました (それぞれ p=0.028、0.018 HR = 1.87、1.95)。また腹膜特

異的再発後生存期間や腹膜特異的無再発間隔には、各 BMI 群で有意な差は見られませんでした。多変量解析では、pT3 の病期分類と腹水細胞診陽性に加えて、肥満が独立した予後因子として特定されました。一方で再発部位の分布を調べたところ、これらの 2 つのグループ間で再発部位の分布に有意差は確認されませんでした。これらの結果は、潜伏している癌細胞からの再発において、腹腔内環境を構築する脂肪組織が腫瘍促進的に働き、その増殖をサポートしていることを示唆する結果でした。

3. 今後の展開

今回の成果は、卵巣癌患者の診断時 BMI が初回手術時に完全切除が達成された症例において再発を予測する因子となりうることを示したものであると同時に、脂肪組織をターゲットとすることが難治性卵巣癌の新たな治療標的となる可能性を示唆するものあり、新たな治療戦略の確立につながることを期待されます。

4. 用語説明

※1 脂肪細胞：

脂肪組織に存在する細胞で、内部に脂肪滴と呼ばれる脂質を貯蔵する細胞小器官を有する。

※2 BMI (Body Mass Index)：

体重と身長から算出される肥満度を表す体格指数で、 $BMI (kg/m^2) = 体重 (kg) \div 身長 (m) \div 身長 (m)$ という式より計算される。世界保健機関 (WHO) の判定基準では 25.00~29.99 以下が前肥満、それ以上が肥満として分類されるが、欧米と比べた場合の日本人の特性を考慮し、日本肥満学会の判定基準では BMI25 以上を肥満と定義している。

※3 腹膜播種：

腹膜を覆う腹膜表面へ腫瘍細胞が「種を播いた」ように散布し、腹膜に転移巣を形成する卵巣癌に特徴的な転移形態。

6. 発表雑誌

掲雑誌名：Obesity

論文タイトル：Obesity contributes to the stealth peritoneal dissemination of ovarian cancer: A multi-institutional retrospective cohort study

著者：Shohei Iyoshi^{1,2}, Asami Sumi³, Masato Yoshihara¹, Kazuhisa Kitami^{1,4}, Kazumasa Mogi¹, Kaname Uno^{1,5}, Hiroki Fujimoto^{1,6}, Emiri Miyamoto¹, Sho Tano¹, Nobuhisa Yoshikawa¹, Ryo Emoto⁷, Shigeyuki Matsui⁷, and Hiroaki Kajiyama¹

所属名：

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

²Spemann Graduate School of Biology and Medicine, University of Freiburg, Albertstraße 19A, Freiburg 79104, Germany.

³Department of Obstetrics and Gynecology, Tosei General Hospital, 160 Nishioiwake-cho, Seto

489-8642, Japan

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagamihara 252-0375, Japan

⁵Division of Clinical Genetics, Department of Laboratory Medicine, Lund University Graduate School of Medicine, Lund, Sweden

⁶Discipline of Obstetrics and Gynaecology, Adelaide Medical School, Robinson Research Institute, University of Adelaide, Adelaide, SA, Australia

⁷Department of Biostatistics, Nagoya University Graduate School of Medicine

DOI : 10.1002/oby.23497

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Obe_220720en.pdf