

## 基礎と臨床 担癌宿主におけるインスリン抵抗性と癌

野口芳一・吉川貴己\*

### REVIEW ARTICLE

W'Waves

担癌患者に耐糖能異常が生ずるとの事実は、今世紀のはじめすでに認められていたが、その発症のメカニズム、意義に関しては、つい最近まで明らかでなかった。担癌時に認められる代謝異常の多くは、担癌に伴う malnutrition により誘導される変化と区別しにくいいため、前者は単に低栄養状態を反映しているに過ぎないとの批判が常にあった。この分野の基礎的解明がこれまであまり注目されなかったのは、具体的な治療に結びつく知見が得られなかったことや、癌に直接効果のある治療の研究に比しあまりに地味であることも一因であった。ところが、研究対象を担癌宿主の代謝異常から癌自体の代謝系の解明へと発展させることで新たな展開が得られてきた。

本稿では、われわれ臨床医が基礎と臨床の間を歩き来しながら、臨床上の問題点の解明を試みてきた結果の一部をまとめてみた。

#### 担癌宿主とインスリン抵抗性

インスリン抵抗性とは一定量のインスリンに反応する物質の量的低下を意味し、sensitivity の低下と responsiveness の低下とに分けられる。代謝系のなかでは糖代謝で顕著に認められることが多いが、必ずしも糖代謝に限局して発症するものではない。ここでは、hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp (インスリン濃度 100  $\mu$ U/ml) 法にて得られた末梢組織糖取り込み量の低下をインス

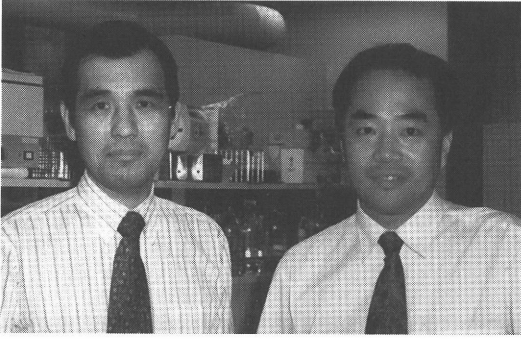
リン抵抗性 (sensitivity) の指標として話を進める。

インスリン抵抗性は特定の癌患者に認められるものではない。これまで約 70 例の担癌患者で検討したが、食道癌、胃癌、大腸癌、肺癌患者の多くで同様に、sensitivity の低下が認められている。またどの疾患でも stage との関連はなく、早期の病態ですでにインスリン抵抗性が生じていることから、この変化は、腫瘍量に依存するものではないと考えている。しかし、これが腫瘍依存性の変化であることは、低下した sensitivity が腫瘍切除により有意に改善されることで立証した<sup>1)</sup>。

人工臍臓に間接熱量計を組み合わせることで、細胞内糖代謝の検討が可能となる。細胞内に取り込まれた糖は酸化され ATP 産生に消費されるか、glycogen として貯蔵される。担癌患者で認められる細胞内への糖取り込み低下は、糖酸化量と糖貯蔵量、両者の減少となって現れるが、その変化は後者でより著明である<sup>2)</sup>。糖を思うように細胞内に取り込めない担癌生体では、糖貯蔵量をより減少させることで、糖酸化量 (ATP 産生) を維持しようとしていることがうかがわれる。

実際、体重減少を伴わない担癌患者の骨格筋組織では glycogen の貯蔵量に変化を生じているのであろうか？ 術中生検にて得られた極少量の腹直筋で組織内の glycogen 量を生化学的に測定したところ、これらの値は insulin sensitivity を示す M 値 (mg/kg/min) と有意に正の相関を示すことが明らかとなった<sup>3)</sup>。

\* 横浜市立大学医学部第一外科学教室



実験室にて (左:野口, 右:吉川)

### インスリン抵抗性のメカニズム

担癌時に認められる代謝異常, ことに癌悪疫質の mediator として種々の cytokine の役割が注目されてきた<sup>4)</sup>。われわれも  $TNF\alpha$ , IL-8, IL-12,  $IFN\gamma$  などを測定したが, これらが血中で高値を示すことはほとんどなかった。しかし IL-6 はしばしば上昇しており, この値と M 値とが有意に負の相関を呈することより, 末梢血中の IL-6 は末梢組織でのインスリン抵抗性の誘導になんらかの役割を有しているのではと考えた<sup>5)</sup>。

この IL-6 の産生部位であるが, 癌細胞およびその間質での IL-6 mRNA および蛋白発現にはばらつきがあり, 血中の IL-6 との有意な関連は認められなかったが, 末梢血 monocyte の IL-6 産生能と M 値との関連は血中 IL-6 値との関連より強いこともつきとめた(未発表 data)。動物実験では IL-6 が癌悪疫質の重要な mediator であることは抗 IL-6 抗体を用いた系で確認されているが, 臨床例で明らかな相関を立証した報告は少なかった。

おもしろいことに, 癌悪疫質の実験でよく対象とされる triglyceride clearance の律速酵素である lipoprotein lipase (LPL) mRNA と活性値の組織および血中での変化は, *in vivo* および *in vitro* の実験系では癌により引き起こされ, 腫瘍負荷量を反映する代謝変動の代表例である<sup>6)</sup>。しかし, 固形癌患者で認められる LPL の活性値の低下は, malnutrition の程度とは関連するものの, 血中 IL-6 値とは関連せず, 腫瘍切除によっても変化しない。臨床的には, LPL の変動は, インス

リン抵抗性とは異なり, 腫瘍依存性の変化ではなく malnutrition の状態を反映するものであることも明らかとなった<sup>7)</sup>。

担癌状態ではなぜ糖取り込みが低下するのであろうか? Methylcholanthrene-induced sarcoma 担癌 Fisher 344 rat の脂肪細胞では, インスリン反応性糖輸送蛋白である glucose transporter 4 (GLUT 4) の細胞内貯蔵量が著明に減少し, またインスリンに反応して細胞膜に移動する (translocation) GLUT 4 の量も減少していた<sup>8)</sup>。後者の変化は tyrosine phosphokinase の phosphorylation の低下を伴っており, インスリン受容体からみれば post-receptor event であることも解明された<sup>9)</sup>。糖尿病患者のインスリン抵抗性では tyrosine phosphokinase の phosphorylation を低下させる一因が  $TNF\alpha$  の up-regulation にあることが立証されているが, 担癌状態での  $TNF\alpha$  の関与は明らかではなかった。Rat の抗  $TNF\alpha$  抗体が入手できないため, われわれはその意味づけを臨床例で試みた。

消化器癌患者の腹直筋内の  $TNF\alpha$  mRNA を定量し, 人工膵臓で得られた M 値と比較したところ, 両者は有意に負の相関を示したが, 骨格筋内 GLUT 4 mRNA は M 値と関連していなかった<sup>10)</sup>。これら事実から, 担癌患者で認められるインスリン抵抗性は, 組織内  $TNF\alpha$  の上昇が tyrosine phosphokinase の phosphorylation を抑制し, 結果として GLUT 4 の細胞膜への translocation を低下させるという, NIDDM 時に認められる変化に酷似しているとの結論に近づき, この病態の治療の可能性が現実味を帯びてきた。

### 癌細胞の糖代謝

癌細胞は担癌宿主の糖利用を阻害する一方で, いかに糖を利用しているのであろうか? 細胞内に糖を取り込むには, エネルギーを消費する  $Na^+$ -ATP-dependent glucose transport と濃度依存性に取り込む facilitative glucose transport の 2 系が存在し, その分布には明確な組織特異性があることが正常組織では証明されているが, 癌組織での解明は最近のことである。われわれも, 胃

癌<sup>11)</sup>、肺癌<sup>12)</sup>、大腸癌(投稿中)で、正常粘膜と癌組織とを比較し、癌では全例で正常粘膜には認められない GLUT 1 mRNA が発現していることを見出した。また多くの例でその蛋白発現も確認された。さらに免疫組織学的に認められる GLUT 1 蛋白の胃癌組織における発現の有無は術後の生存率と有意に関連した事<sup>11)</sup>、肺癌では、組織における低酸素状態とも関連することも明らかとなり<sup>12)</sup>、ヒト癌組織での糖利用のメカニズムの一部が明らかとなりつつある。

なぜ癌にとって GLUT 1 mRNA の獲得が必要なのであろうか? GLUT 1 mRNA を細胞に強発現させると、糖の取り込みが上昇し、増殖が刺激されることが報告されている。われわれは、癌細胞ですでに発現している GLUT 1 mRNA を抑制すると、糖取り込み量は減少し、癌細胞の細胞動態に著明な変化が引き起こされ、その結果、腫瘍増殖が有意に抑制されることを見出し、現在さらにその詳細を検討中である(American Association for Cancer Research 1999 年発表)。

インスリン投与や術前的高カロリー輸液の補給は腫瘍を増殖させるのか? 何十年も以前に問われた設問に未だ答えがなかった。しかし、ヒト胃癌細胞株で検討したところインスリン刺激に伴う糖取り込みの上昇は、GLUT 4 蛋白発現量に依存し、GLUT 4 高発現株である MKN 28 でも、maximal insulin stimulation による糖取り込みの増加は、basal uptake 全体の 20% 程度にしか過ぎないこと、MKN 45 や STSA では GLUT 4 mRNA と蛋白を共に発現するものの、インスリン刺激による有意な糖取り込みの増加はみられないことが確認された<sup>13)</sup>。ヒト胃癌組織での検討では GLUT 4 mRNA は 100% の癌組織で、固定標本でも高率に GLUT 4 蛋白が確認されたが、個体間での発現量のばらつきは大きかった<sup>11)</sup>。このようにインスリン刺激による腫瘍増殖を検討するには、腫瘍での GLUT 4 蛋白発現量の確認が必須であり、これなくしては有意な臨床結果は得られないことが示唆された。

## まとめ

われわれの研究は、担癌患者の代謝変動の基礎的解明に端を発し、基礎実験と臨床例での検討を行き来しながら、その gap を少しずつ埋めようとしてきた。個々に得られた結果は小さな事実でしかないが、これらを総括して再度ながめてみると、担癌患者の病態の一側面を一部解明できつつあるのではと思える。今後の方向性などに関し、ご助言いただければ幸いである。

## 文 献

- 1) Yoshikawa T, Noguchi Y, Matsumoto T. Effects of tumor removal and body weight loss in patients with cancer. *Surgery*, 116: 62-66, 1994.
- 2) Yoshikawa T, Noguchi Y, Doi C, Makino T, Okamoto T, Matsumoto A. Insulin resistance was connected with the alterations of substrate utilization in patients with cancer. *Cancer Lett*, 1999. (in press)
- 3) Marat D, Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Ito T, Kondo J. Insulin resistance and tissue glycogen content in the tumor-bearing state. *Hepatogastroenterol*, Accepted for publication in 1999.
- 4) Noguchi Y, Yoshikawa T, Matsumoto A, Svaninger G, Gelin J. Are cytokines possible mediators of cancer cachexia? *Surg Today*, 26: 467-475, 1996.
- 5) Makino T, Noguchi Y, Yoshikawa T, Doi C, Nomura A. Circulating interleukin-6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer. *Br J Surg*, 85: 1658-1662, 1998.
- 6) Noguchi Y, Vydellingum NA, Younes RN, Fried SK, Brennan MF. Tumor-induced alterations in tissue lipoprotein lipase activity and mRNA levels. *Cancer Res*, 51: 863-869, 1991.
- 7) Nomura K, Noguchi Y, Yoshikawa T, Kondo J. Plasma interleukin-6 is not a mediator of changes in lipoprotein lipase activity in cancer patients. *Hepatogastroenterol*, 44: 1519-1526, 1997.
- 8) Yoshikawa T, Noguchi Y, Satoh S, Doi C, Okamoto T, Makino T, Tsuburaya A, Matsumoto A. Insulin resistance and the alterations of glucose transporter-4 in adipose cells from cachectic tumor bearing rats. *JPEN*, 21: 347-349, 1997.
- 9) Yoshikawa T, Noguchi Y, Satoh S. Inhibition of insulin-stimulated phosphorylation and the alterations of GLUT4 in isolated adipocytes from tumor-bearing rats. *Biochem Biophys Res Comm*, 1999. (in press)
- 10) Noguchi Y, Yoshikawa T, Marat D, Doi C, Makino T, Fukuzawa K, Tsuburaya A, Satoh S, Ito T, Mitsuse S. Insulin resistance in cancer patients is associated with enhanced tumor necrosis factor alpha expression in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Comm*, 253: 887-892, 1998.
- 11) Noguchi Y, Marat D, Saito A, Yoshikawa T, Doi

- C, Fukuzawa K, Tsuburaya A, Satoh S, Ito T. Expression of facilitative glucose transporters in gastric cancer. *Hepatogastroenterol*, Accepted for publication in 1999.
- 12) Ito T, Noguchi Y, Satoh S, Hayashi H, Inayama Y, Kitamura H. Expression of facilitative glucose transporter isoforms in lung carcinomas: its relation to histologic type, differentiation grade, and stage. *Modern Pathol*, 11 : 437-443, 1998.
- 13) Noguchi Y, Satoh S, Marat D, Doi C, Yoshikawa T, Saito A, Ito T, Tsuburaya A, Yanuma S. Glucose uptake in the human gastric cancer cell line, MKN 28, is increased by insulin stimulation. *Cancer Lett*, Accepted for publication in 1999.