

<特集「肥満とがん」>

## 肥満と乳がん

阪 口 晃 一\*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

### Obesity and Breast Cancer

Koichi Sakaguchi

*Department of Endocrine & Breast Surgery,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

近年乳がんの罹患者数は増加の一途をたどり、年間約8万人の成人女性が新たに乳がんを発症している。12人に1人の女性が乳がん罹患者となる計算となり、今後も増加していく見通しである。この背景には様々な要因が考えられるが、肥満もその一つに挙げられる。World Cancer Research Fund (WCRF, 世界癌研究基金)/American Institute for Cancer Research (AICR, 米国癌研究協会)が行った「食物・栄養・身体活動と癌予防：国際的な視点から」においてさまざまな乳がんの発症リスクについて報告されている。閉経前乳がんと閉経後乳がんとはリスク要因が異なっているが、肥満については閉経後では「確実」なリスク要因であるが、閉経前は「ほぼ確実」な予防要因、さらに閉経後では、肥満関連要因として腹部肥満および成人になってからの体重増加が「ほぼ確実」なリスク要因と評価されている。また、脂肪細胞が分泌するアディポサイトカインが乳がんの発生に大きく関わっていることが明らかとなり、基礎研究の面からも肥満と乳がんには強い関連が示唆されている。

キーワード：肥満，閉経前乳がん，閉経後乳がん。

#### Abstract

In recent years, morbidity of breast cancer tends to increase, and about 80,000 women are diagnosed to be breast cancer annually in Japan. Obesity is one of the risk factors of breast cancer. "Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective" published by World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR) reports about various risks of breast cancer. Postmenopausal and premenopausal breast cancer have different risk factors, and obesity is a "certain" risk factor of the postmenopausal breast cancer, and is a "almost certain" preventive factor of the premenopausal breast cancer. Furthermore, abdominal obesity and weight gain after adults are "almost certain" risk factors of postmenopausal breast cancer. In addition, it is reported that adipokine derived from fat tissue is concerned with development to breast cancer. Anyway, relation between obesity and breast cancer is strongly suggested.

**Key Words:** Obesity, Premenopausal breast cancer, Postmenopausal breast cancer.

---

平成26年12月24日受付

\*連絡先 阪口晃一 〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上の梶井町465番地  
ksak@koto.kpu-m.ac.jp

## はじめに

今世紀に入り全国各地でピンクリボン運動が盛んになってきたが、京都においても2004年よりピンクリボン京都として年間を通して啓蒙活動を行っている。特に10月はピンクリボン月間として乳がん検診や京都タワー・府庁・市庁舎などのライトアップイベント、スタンプラリーなどを通じて乳がん検診の大切さをアピールしている。またピンクリボン運動においては乳がん検診の受診率アップや早期発見が最大の目標ではあるが、同じ時期に開催している市民公開講座では、乳がんに関する正しい知識を知っていただくように努めている。そこでは早期発見だけでなく、乳がんにならないための知識、つまりリスク因子をよく知っていただくことも大切な目的の一つである。

欧米では乳がん死亡の減少が見られており、最近では罹患率の減少も報告されている。これに対し日本では乳がん罹患率、死亡ともに増加傾向である。日本では欧米に比較して閉経前乳がんが多い傾向にあるが、米国に移住した日本人には閉経後乳がんが増加することもわかっており、遺伝的要因のみではなく生活習慣と乳がんとの関わりが強いことを示唆している。

これまで乳がんの発癌リスクを高める因子は多数報告されているが、なかには科学的根拠に乏しいものもあり、いまだ危険因子であるか否かの結論の出ていない因子も多く存在する。そんな中、出産の有無、授乳経験の有無、アルコール摂取、肥満などは古くから注目されており、膨大なデータの蓄積のもと、科学的に証明されたエビデンスのあるリスクファクターであると言える。出産や授乳などは個人の努力だけでは改善できない問題であるが、アルコール摂取や肥満は努力で回避しうるリスクであると言える。

## 食事関連要因と 乳がん発症リスクとの関係

古くから乳がんと食物・栄養との関係については考えられており、多くのエビデンスをも

とに、1997年にWorld Cancer Research Fund (WCRF, 世界癌研究基金) と American Institute for Cancer Research (AICR, 米国癌研究協会) による「食物・栄養・身体活動と癌予防：国際的な視点から」<sup>1)</sup> が報告された。2007年には全面改訂され、各部位ごとに現在もアップデートされ、web上に公開されている (<http://www.dietandcancerreport.org/>)。ここではエビデンスのレビュー結果をもとにリスク因子を「Convincing; 確実」, 「Probable; ほぼ確実」, 「Limited-suggestive; 可能性あり」, 「Limited-no conclusion; 証拠不十分」, 「Substantial effect on risk unlikely; 大きな関連なし」の5段階で評価している。ここで示されている評価のまとめを表1, 2に示す。乳がんにおいては閉経前に発症するケースと閉経後に発症するケースではややバイオロジーが異なっており、そのため乳がん発症のリスクにも違いがあると考えられる。評価は閉経前後にわけてなされており、肥満は閉経後においてはリスクを増加させることが「確実」であるのに対し、閉経前では逆にリスクを減らすことが「ほぼ確実」とされている。

## BMI と乳がん

BMI と乳がんとの関連を解析した各種のコホート研究結果をメタアナリシスした研究結果を表3に示す<sup>2)</sup>。特に欧米においては閉経前ではBMIが5上昇するとrisk ratioは0.9ほどになっており、肥満は乳がんに有意に予防的に働いていると言える。ただし、アジア人においてはrisk ratioが1.16とリスクを上げる結果になっている。閉経後においては人種によらずBMIの増加にともなって乳がんのリスクが増すという結果になっている。欧米に比べアジア人においては肥満の閉経後乳がんに対する影響は大きいものの、BMIが30以上の肥満者は欧米では20~30%いるとされるのに対し、日本では約2%にとどまるとされており、欧米ほどの肥満の人が少ないために閉経後乳がんの罹患率として反映されないと考えられる。

The Japan Public Health Center-based Prospective Study (JpHC Study)<sup>3)</sup> によると、体

表1 閉経前乳癌の危険因子

	リスク減少	リスク増加
確実	授乳	アルコール
ほぼ確実	肥満	成人期の高身長 重い出生時体重
可能性あり	身体活動	
証拠不十分	穀類、食物繊維、芋類、野菜、果実、豆類、肉類、魚類、卵類、乳製品、油脂類、総脂肪、植物性脂肪、コレステロール、ショ糖、砂糖類、砂糖分の多い食物・飲料、コーヒー、茶、炭水化物、でんぷん、グリセミックインデックス、タンパク質、ビタミンA、リボフラビン、ビタミンB6、葉酸、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、カルシウム、鉄、セレン、カロチノイド、イソフラボン、食事様式、民族的な食事、成人後の体重増、エネルギー摂取、母乳摂取	
関連なし	該当なし	

WCRF/AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective, 2007. より

重、BMI値が閉経後女性の乳がん発症リスクとなり、体重65 kg以上の群においては50 kg未満の群に比べ乳がんの発生率が1.4倍多く、またBMI値30以上の群ではBMI値19未満の群の2.3倍であった。プロゲステロン受容体発現の有無に関しては、閉経前あるいは閉経後にかかわらず、身長、体重、BMI値のいずれにおいても有意な関連は認められていない。

また、Wadaら<sup>4)</sup>は日本国内における8つのコホート研究の18万人以上のデータを用いたプール解析の結果を報告した。乳がんを発症した1783人において閉経前後ともBMIが増加すると乳がんリスクが上昇し、閉経前においてはBMI30以上ではBMI23~25群を基準としてリスクは2.25倍となった。閉経後ではBMIが低

いほどリスクが下がるのに対し、閉経前では同程度のリスクであった。これまで欧米の研究結果ではBMIが大きいほど閉経後では乳がんのリスクが高くなり、閉経前では予防的に働くと言われてきたが、日本人においては閉経前においてむしろリスクが高くなることが明らかになった。

その他、日本人における肥満と乳がん発症リスクの関連を検討した研究は4件の症例対照研究<sup>5-8)</sup>があり、すべての研究において肥満は閉経後乳がん発症リスクを増加させる結果になっている。

BMIの増加が閉経後乳がんの増加に与える影響は、性ホルモンに関連づけて説明されることが一般的であった。閉経前女性では多量の卵

表2 閉経後乳癌の危険因子

	リスク減少	リスク増加
確実	授乳	アルコール 肥満 成人期の高身長
ほぼ確実	身体活動	腹部肥満 成人後の体重増
可能性あり	身体活動	総脂肪
証拠不十分	穀類、食物繊維、芋類、野菜、果実、豆類、肉類、魚類、卵類、乳製品、油脂類、植物性脂肪、コレステロール、シヨ糖、砂糖類、砂糖分の多い食物・飲料、コーヒー、茶、炭水化物、でんぷん、グリセミックインデックス、タンパク質、ビタミンA、リボフラビン、ビタミンB6、葉酸、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、カルシウム、鉄、セレン、カロチノイド、イソフラボン、食事様式、民族的な食事、出生時の高体重、出生時高身長、エネルギー摂取、母乳摂取	
関連なし	該当なし	

WCRF/AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective, 2007. より

巢性エストロゲンが産生されるが、閉経後女性においては卵巣が萎縮し、機能低下によりエストロゲンはほとんど産生していないと考えられる。閉経後においては副腎で生成されるアンドロステンジオンが脂肪組織内のアロマトラーゼによってエストロンに変換され、卵巣外（末梢性）エストロゲンが機能することになる<sup>9)</sup>。このことより脂肪組織が多い人ほど体内のエストロゲンが増加し乳がんのリスクを上げると考えられてきた。この考え方に基づけば、ホルモンレセプター陽性乳がんの増加は説明できるものの、ホルモンレセプター陰性乳がんについては無関係ということになる。しかしながら Millikan ら<sup>10)</sup>

によればホルモンレセプター陽性乳がんのみでなく、トリプルネガティブ乳がんも増加するというもので、閉経前においては1.8倍、閉経後では2.7倍に増加すると報告している。また Phipps ら<sup>11)</sup> はホルモン補充療法を行っていない症例において Luminal type で1.7倍、トリプルネガティブ乳がんでは2.7倍に増加すると報告している。

### アディポサイトカインと乳がん

BMIの上昇が肥満と考えて問題ないが、細胞レベルでは全身の脂肪細胞の肥大や増殖と考えられる。これにともなって脂肪細胞が機能異常

表3 BMIと乳癌の関係

	Studies	Risk ratio*	p value (univariable model)	p value (multivariable models)
<b>Women</b>				
<b>Premenopausal breast</b>	19		0.01	0.009
North American	5	0.91		
European and Australian	9	0.89		
Asia-Pacific	5	1.16		
<b>Postmenopausal breast</b>	30		0.04	0.06
North American	11	1.15		
European and Australian	14	1.09		
Asia-Pacific	5	1.31		
Data are number or RR (95% CI), unless otherwise specified.				
*Risk ratios per 5 kg/m <sup>2</sup> increase in BMI.				

Renehan, A.G., et al. Lancet, 2008. (改変)

を呈することも知られている。従来肥満のもとになる脂肪組織は余剰に摂取したエネルギーを蓄えておく役割しかないものと考えられてきたが、アディポカインと呼ばれるサイトカインを分泌していることが明らかになり、脂肪組織は全身に影響をおよぼす内分泌器官の一つであると認識されてきている<sup>12-14</sup>。

脂肪細胞では余剰エネルギーを細胞質内に脂質として蓄えるが、エネルギー摂取が過剰になると脂肪細胞が肥大し、これが続くとアディポカインなどの内分泌機能にも影響をおよぼす。アディポカインにはアディポネクチンやレプチンがあるが、アディポネクチンはインスリン抵抗性、慢性炎症を抑制したり、腫瘍増殖や血管新生を抑制したりすることで腫瘍抑制的に働く。逆に、レプチンはインスリン抵抗性を増強させたり、腫瘍増殖、血管新生を促したりし、腫瘍増殖的に作用する。一般に肥満の状態ではレプチンの分泌が増加し、アディポネクチンの分泌が低下する。これらのアディポカインの分泌の不均衡によってインスリン抵抗性が増大

し、2型糖尿病の原因となったり、発癌を引き起こしたりする要因ともなる。

レプチンは脂肪細胞が分泌するサイトカインのひとつであり、脂肪細胞が増加するにつれてその血中濃度も高くなっていく。またその受容体は正常乳腺や乳がん組織で多く発現しており、受容体が過剰発現している乳がん症例においては悪性度が高いことも知られている<sup>15</sup>。レプチンが受容体と結合すると、STAT3, PI3Kの細胞内伝達経路を活性化させて腫瘍の増殖を促す(図1)。またレプチンはvascular endothelial growth factor (VEGF)を誘導して腫瘍内血管の内皮細胞の増殖を促すことで腫瘍の増大に働き、乳腺組織の上皮および間質の両方に作用することが知られている<sup>16</sup>。レプチンはエストロゲンとの関係も深く、卵胞顆粒膜細胞でのエストロゲン合成、分泌を抑制することが知られている。またレプチン受容体はER $\alpha$ と共発現していることが多く、何らかのクロストークの存在も示唆されている。

逆に腫瘍組織ではアディポネクチンの発現は

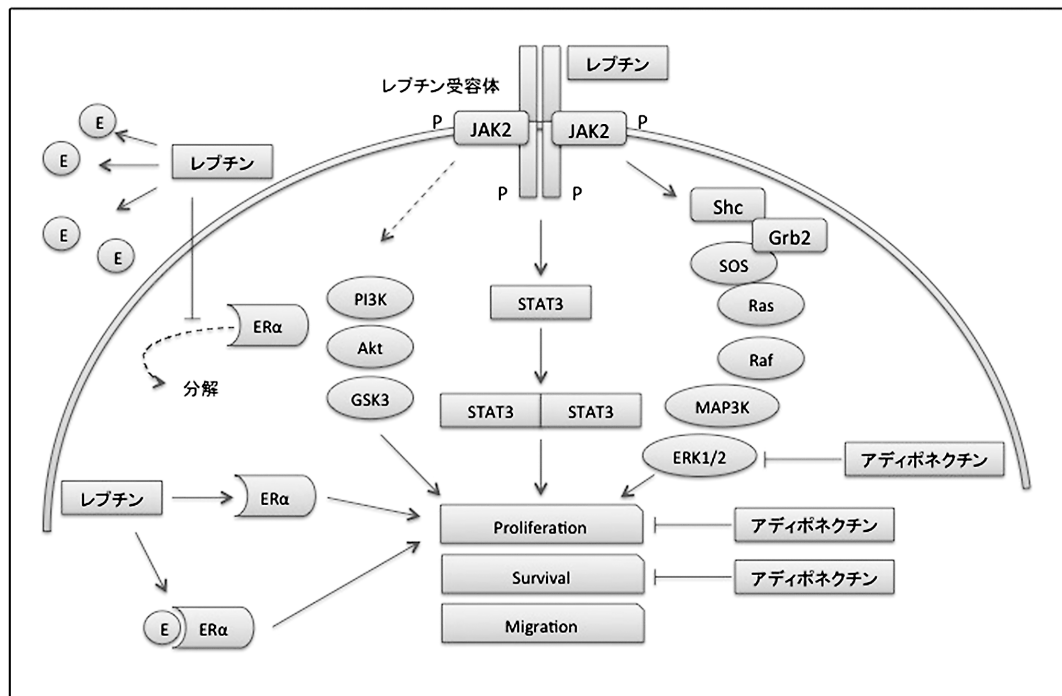


図1 レプチンとアディポネクチンのシグナル伝達  
Schaffler, A., et al, Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007. (改変)

低下しており、その血中濃度が癌の分化度に影響することも知られており、血中アディポネクチン濃度が低下すると乳がんの罹患が増加すると報告されている<sup>17)</sup>。アディポネクチンはアディポネクチン受容体を介してMAP3K, ERK1/2経路を介して腫瘍抑制的に働くと考えられている<sup>18)</sup>。さらに腫瘍組織における血管新生を抑制することで腫瘍増殖に抑制的に作用する。

### 乳腺脂肪組織と乳がん

乳腺の脂肪細胞は乳がんの microenvironment として非常に重要な役割を果たしていると考えられている。肥満者の脂肪組織では豊富な血流が必要であるため周囲に多くの微小血管新生が見られるが、それでも血流の供給が不足する場合には局所的な低酸素状態が発生し、ここに炎症細胞浸潤を伴うことで慢性炎症が惹き起こされる<sup>19)</sup>。実際に乳がん細胞と乳腺脂肪細胞は近接して存在していることがほとんどで、このよ

うな脂肪細胞の変化が癌細胞の増殖に重要な役割を果たしているのではないかと考えられている。

### さいごに

肥満がさまざまな疾病を引き起こすことは周知の事実であり、乳がんもその一つである。乳がんの危険因子は数多く知られるが、なかでも肥満は自らコントロールしうる危険因子である。特に日本人においては閉経前後を問わず適切な食事摂取や運動で肥満を避けることが乳がんのリスクを低減できることが明らかであり、乳がん患者においては再発・転移を防ぐポイントであると言える。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Demeyer D, K Honikel and S De Smet. The World Cancer Research Fund report 2007: A challenge for the meat processing industry. *Meat Sci* 2008; 80: 953-959.
- 2) Renehan AG, M Tyson, M Egger, RF Heller and M Zwahlen. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-578.
- 3) Iwasaki M, T Otani, M Inoue, S Sasazuki, S Tsugane and G. Japan Public Health Center-Based Prospective Study. Body size and risk for breast cancer in relation to estrogen and progesterone receptor status in Japan. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 304-312.
- 4) Wada K, C Nagata, A Tamakoshi, K Matsuo, I Oze, K Wakai, I Tsuji, Y Sugawara, T Mizoue, K Tanaka, M Iwasaki, M Inoue, S Tsugane, S Sasazuki, D. Research Group for the, and J. Evaluation of Cancer Prevention Strategies in. Body mass index and breast cancer risk in Japan: a pooled analysis of eight population-based cohort studies. *Ann Oncol* 2014; 25: 519-524.
- 5) Yoo K, K Tajima, S Park, D Kang, S Kim, K Hirose, T Takeuchi and S Miura. Postmenopausal obesity as a breast cancer risk factor according to estrogen and progesterone receptor status (Japan). *Cancer Lett* 2001; 167: 57-63.
- 6) Hirose K, K Tajima, N Hamajima, T Kuroishi, K Kuzuya, S Miura and S Tokudome. Comparative case-referent study of risk factors among hormone-related female cancers in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 255-261.
- 7) Tung HT, H Tsukuma, H Tanaka, N Kinoshita, Y Koyama, W Ajiki, A Oshima and H Koyama. Risk factors for breast cancer in Japan, with special attention to anthropometric measurements and reproductive history. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 137-146.
- 8) Hu YH, C Nagata, H Shimizu, N Kaneda and Y Kashiki. Association of body mass index, physical activity and reproductive histories with breast cancer: a case-control study in Gifu, Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43: 65-72.
- 9) Cleary MP and ME. Grossmann. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009; 150: 2537-2542.
- 10) Millikan RC, B Newman, CK Tse, PG Moorman, K Conway, LG Dressler, LV Smith, MH. Labbok, J Geradts, JT Bensen, S Jackson, S Nyante, C Livasy, L Carey, HS Earp and CM Perou. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 123-139.
- 11) Phipps AI, KE Malone, PL Porter, JR Daling and CI Li. Body size and risk of luminal, HER2-overexpressing and triple-negative breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2078-2086.
- 12) Khan S, S Shukla, S Sinha and SM Meeran. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013; 24: 503-513.
- 13) Sundaram S, AR Johnson and L Makowski. Obesity, metabolism and the microenvironment: Links to cancer. *J Carcinog* 2013; 12: 19.
- 14) Belardi V, EJ Gallagher, R Novosyadlyy and D LeRoith. Insulin and IGFs in obesity-related breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2013; 18: 277-289.
- 15) Revillion F, M Charlier, V Lhotellier, L Hornez, S Giard, MC Baranzelli, J Djiane and JP Peyrat. Messenger RNA expression of leptin and leptin receptors and their prognostic value in 322 human primary breast cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2088-2094.
- 16) Cirillo D, AM Rachiglio, R la Montagna, A Giordano and N Normanno. Leptin signaling in breast cancer: an overview. *J Cell Biochem* 2008; 105: 956-964.
- 17) Miyoshi Y, T Funahashi, S Kihara, T Taguchi, Y Tamaki, Y Matsuzawa and S Noguchi. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5699-5704.
- 18) Wang Y, KS Lam and A Xu. Adiponectin as a negative regulator in obesity-related mammary carcinogenesis. *Cell Res* 2007; 17: 280-282.
- 19) Schaffler A, J Scholmerich and C Buechler. Mechanisms of disease: adipokines and breast cancer-endocrine and paracrine mechanisms that connect adiposity and breast cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 345-354.

## 著者プロフィール



阪口 晃一 Koichi Sakaguchi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学・学内講師

略 歴：1995年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1995年4月 京都府立医科大学第二外科

1997年4月 愛生会山科病院

1999年4月 京都府立医科大学第二外科

2008年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学助教

2014年10月～現職

専門分野：乳腺外科

- 主な業績：1. Sakaguchi K, Nakajima H, Mizuta N, Furukawa C, Ozawa S, Ando K, Chang YC, Yamagishi H, Magae J. Selective cytotoxicity of ascochlorin in ER-negative human breast cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 46-50.
2. Nakajima H, Fujiwara I, Mizuta N, Sakaguchi K, Hachimine Y. Video-assisted skin-sparing breast-conserving surgery for breast cancer and immediate reconstruction with autologous tissue. *Ann Surg* 2009; 249: 91-96.