

<特集「肥満とがん」>

## 肥満と婦人科がん

澤田守男\*

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

### Obesity and Gynecologic Cancer

Morio Sawada

*Department of Obstetrics and Gynecology,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

### 抄 録

過食・高脂肪食・運動不足に伴うエネルギー過剰の生活習慣により肥満者が増加している。世界的に肥満人口は増加の一途をたどっており、由々しき社会問題となりつつある。肥満の増加とともにがんの罹患リスクが上昇することが知られるようになったが、もっとも確定的な悪性腫瘍のひとつが子宮内膜がんである。本稿では子宮内膜がんに的を絞って、肥満に伴って生じるホルモンのアンバランス、肥満とインスリン・炎症性サイトカインの関係、そして肥満関連疾患としての子宮内膜がん予防・肥満外科治療について最新の知見を紹介する。

キーワード：子宮内膜がん、肥満、エストロゲン、インスリン、予防。

### Abstract

Obese individuals are increasing due to lifestyles with excess energy intake caused by overeating, high-fat diet, and lack of exercise. The obese population has been growing on a global scale, posing a serious social problem. The risk of cancer has been shown to increase with obesity, and endometrial cancer is a malignant neoplasm related to obesity. This article, focusing on endometrial cancer, presents the latest knowledge about hormone imbalance caused by obesity, the relationships of obesity with insulin and inflammatory cytokines, prevention of endometrial cancer as an obesity-related disease, and surgical treatment for obesity.

**Key Words:** Endometrial cancer, Obesity, Estrogen, Insulin, Prevention.

### 緒 言

肥満は、現代における全世界共通の公衆衛生学上の最大の懸念のひとつとなっている。肥

満・体重過多は、心血管疾患・2型糖尿病のリスクを増加させるだけでなく、様々な悪性腫瘍のリスクファクターとしてもよく知られている<sup>1)</sup>。その中でも特に子宮内膜がんは、その発生率や

平成27年2月12日受付

\*連絡先 澤田守男 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地  
mosawada@koto.kpu-m.ac.jp

死亡率が肥満度指数 (BMI) の増加にもっとも強く相関することが知られた疾患のひとつである。子宮内膜がんに関する論文を用いたメタ解析によると、BMIが $5 \text{ kg/m}^2$  増加する毎に子宮内膜がんのリスクが上がることを示されている (相対危険度: 1.59 (95%信頼区間: 1.50~1.68))<sup>2)</sup>。また、大規模な前方視的研究において、BMI> $40 \text{ kg/m}^2$  の病的肥満女性では子宮がん関連死亡の相対危険度が有意に上昇することが示されている<sup>3)</sup>。

### 肥満によるホルモンのアンバランス

肥満女性で子宮内膜がんの発生リスクが上がるのは、過剰な女性ホルモン (エストロゲン) 生成が原因のひとつと考えられている。閉経前におけるエストロゲンの主たる供給元は卵巣であるが、閉経後においては脂肪組織などの末梢組織が主な供給元になる<sup>4)5)</sup>。脂肪組織に存在する酵素であるアロマターゼにより、男性ホルモン (アンドロゲン) からエストロゲン (エストロン・エストラジオール) が生成される。アロマターゼの作用は年齢や肥満度の上昇に比例して増強することから、閉経後女性においてはBMIが上昇すると血中エストロゲン量も増加するものと推察される<sup>6)7)</sup>。脂肪組織におけるエストロゲン濃度は血液中よりも数倍高く<sup>8)</sup>、内臓脂肪はエストロゲンの供給元であると同時に、子宮内膜がんの転移巣を培う理想的な環境を提供することになる。肥満度の上昇とともに性ホルモン結合グロブリン (SHBG) は減少する<sup>9)</sup>。SHBGはエストロゲンやテストステロンといった性ホルモンと結合し、その作用を抑制することが知られている。したがって肥満によるSHBGの減少は、性ホルモン作用を増強することになる (図1)。

プロゲステロンは月経前の子宮内膜において、エストロゲンによる子宮内膜増殖を抑え、子宮内膜腺細胞の分化や間質細胞の脱落膜化を誘導している。したがって遷延するプロゲステロン欠乏は、子宮内膜増殖を促進し、前がん病変である子宮内膜増殖症や子宮内膜がんへの進行のリスクを増加させることになる<sup>10)11)</sup>。未経産・月経不順・閉経後の長期ホルモン補充療法による

プロゲステロン拮抗の無い状態でのエストロゲン暴露といった状況が、子宮内膜がんのリスクを上昇させる<sup>10)12)</sup>。閉経前の肥満女性でしばしば認められる、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) では排卵障害によるプロゲステロンの不足を来たしやすく、子宮内膜がんのリスクが高くなる可能性が高い。

PCOSは過剰なアンドロゲン・排卵障害による月経異常を呈する疾患で、卵巣にも腫大や多嚢胞という形態学的変化を来す<sup>13)</sup>。PCOS患者の約30~70%に肥満が認められると報告されている<sup>14)</sup>。インスリン抵抗性はPCOS患者に併存して認められる主要な特徴であり、肥満によって悪化する。50歳以下の患者を対象とした研究で、PCOS患者はPCOSを有さない患者に比べて子宮内膜がん発がんリスクが4倍に増加することが報告されている<sup>15)</sup>。同データをBMIで補正した場合でも、PCOSの有無は独立したリスクファクターとなり、子宮内膜がん発がんリスクは2倍になる<sup>15)</sup>。

## 2 型糖尿病と高インスリン血症

高インスリン血症やインスリン抵抗性は肥満と密接に関与する。しかし血清インスリン値の上昇のみでは、肥満と子宮内膜がんの関係性は理解できない<sup>16)</sup>。最近の知見では、子宮内膜がんのリスクファクターのひとつであるインスリン抵抗性の代替マーカーとして、アディポネクチンが捉えられている<sup>17)18)</sup>。アディポネクチンと子宮内膜がん発がんリスクに関するWHOの大規模前向き症例対照研究では、アディポネクチン低値は子宮内膜がん発癌リスクと相関すること、さらにそれはBMI値とは無関係であることが証明されている<sup>18)</sup>。したがって、インスリン抵抗性は子宮内膜がんの独立したリスクファクターである可能性が高い。

### 1. インスリン様増殖因子 (IGF)

肥満によって全身のIGFの値は変化する。インスリン様増殖因子結合タンパク質 (IGFBP) は6つのアイソフォームを持ち、IGFのレセプター結合を阻害することによってその生理的活性を調節することが知られている。エストロゲ

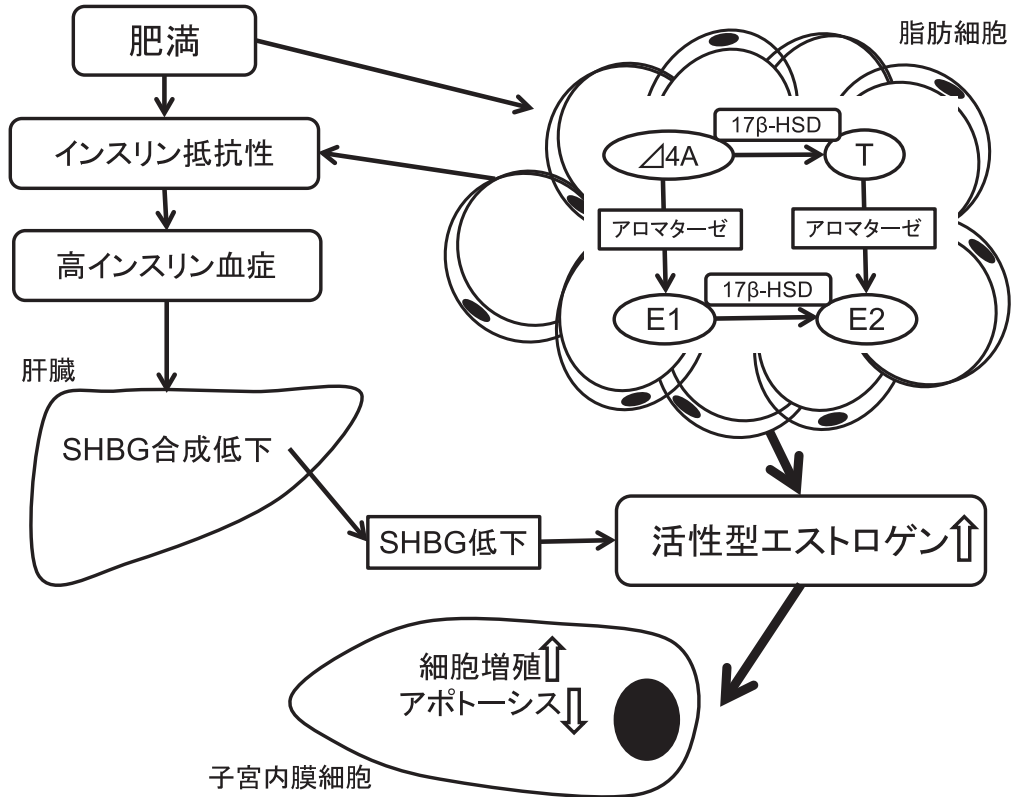


図1 高インスリン血症によるエストロゲンを介した子宮内膜細胞のがん化

肥満に伴い脂肪細胞ではアロマトラーゼや  $17\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 ( $17\beta$ -HSD) によるアンドロステノジオン ( $\Delta 4A$ ) からテストステロン (T) やエストロン (E1) を介した活性型エストロゲン (E2) が産生される。肝臓では、高インスリン血症のために SHBG の合成低下を来すため、これによっても活性型エストロゲンが上昇する。以上の機序で、子宮内膜上皮の増殖が起こるため、がん化に繋がるものと考え<sup>56)</sup>。

ン産生の増加に伴い、IGF-1 合成も増える<sup>19)20)</sup>。それに対して、持続的な高インスリン血症は IGFBP1 や IGFBP2 の合成を抑制する<sup>21)</sup>。また、IGFBP1 はヒト子宮内膜で高発現する<sup>22)23)</sup>。したがって、肥満状態では血中 IGF を増加させるのと同時に IGFBP1 を減少させることになり、結果として利用可能な IGF-1 を増やしていることになる<sup>24)25)</sup>。

## 2. インスリンと IGF シグナル伝達経路

インスリンと IGF は共通のシグナル伝達系を用いている。リガンドが結合すると、インスリン受容体基質 1 (IRS-1) という足場タンパク質のリン酸化が起こり、PI3K/AKT/mTOR 経路と MAPK 経路のいずれもが活性化され、細胞生存・増殖が促進される。

PI3K/AKT/mTOR 経路の活性化は子宮内膜がんにおいてよく認められる。広く全身の細胞で発現する PTEN (phosphatase and tensin homolog Deleted from Chromosome 10) は、PI3K の基質を脱リン酸化し、PI3K のアンタゴニストや腫瘍抑制遺伝子として働いている。子宮内膜がんのタイプ 1 (エストロゲン依存性・類内膜腺癌) においては、PTEN の不活化や欠失が 40% 以上の症例に認められることが知られている<sup>26)</sup>。したがって、肥満女性において PTEN の欠失は、血中の IGF-1 上昇と相俟って PI3K/AKT/mTOR 経路を活性化させ、子宮内膜がんの発生を促進することになる。さらに、インスリンと IGF レセプターは、mTOR シグナル伝達を促進する別

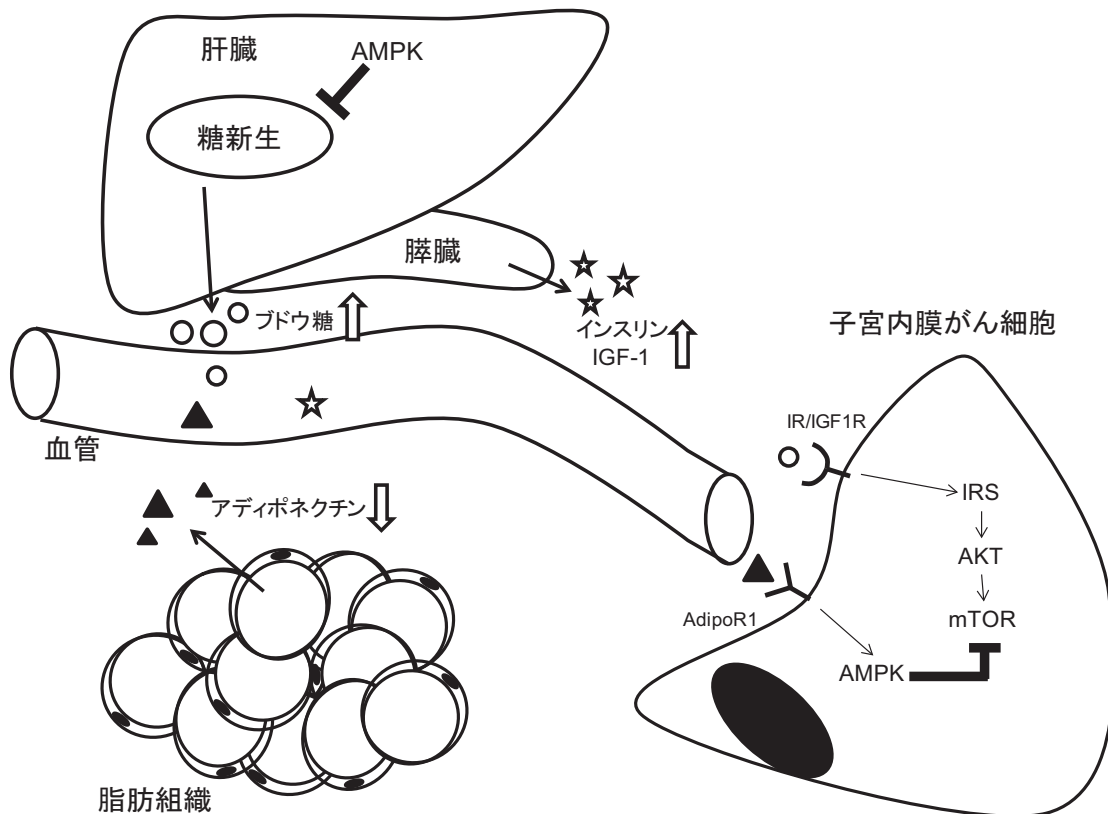


図2 肥満と子宮内膜がん細胞増殖の関係

肥満の進行はアディポネクチン合成を減少させ、インスリン抵抗性を増すことになる。それにより高血糖状態になり、インスリン合成も代償性に増加する。高インスリン血症はIGFBPの合成を減少させ、IGFの生物学的活性を増強させる。エストロゲン産生の持続的な増加はIGF-1合成を促進させる。IGF-1Rを介したシグナル伝達は子宮内膜増殖を促進し、子宮内膜がん発がんリスクを増強する。

経路であるMAPK経路を同時に活性化させる<sup>27)</sup>。

AMPK (AMP-activated protein kinase) は、PI3K/AKT/mTOR経路のシグナル伝達を抑制し、AKTやERKの活性化の均衡を保つ役割を担う。AMPK不活化は、肥満やインスリン抵抗性と関連している<sup>26)</sup>。TSC 1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2) は、AMPKにリン酸化されることでmTORを介した子宮内膜増殖を防いでいる。したがってAMPKの不活化は、子宮内膜における腫瘍発生に関与することになる(図2, 3)。

### 3. アディポカイン

脂肪組織は、様々な抗炎症性/炎症誘発性の因子を分泌するが、その炎症を制御する因子の総称がアディポカインである。肥満によって作

り出される慢性的な全身炎症の状態は、インスリン抵抗性や慢性の高インスリン血症と密接に関わっている<sup>28)</sup>。炎症誘発性アディポカインのひとつであるTNF- $\alpha$ は、IRSタンパク質の抑制性のリン酸化を誘発し、下流へのシグナル伝達カスケードからインスリンを脱共役することで、インスリン受容体のシグナル伝達を阻害する<sup>29)</sup>。子宮内膜がんに関与する炎症誘発性アディポカインには、TNF- $\alpha$ <sup>30)</sup>の他に、レプチン<sup>31)</sup>・インターロイキン-6 (IL-6)<sup>32)</sup>・レジスチン<sup>33)</sup>が含まれる。

炎症誘発性アディポカインとは異なり、血中アディポネクチン値はBMIやインスリン抵抗性と逆相関を呈し、アディポネクチンはインスリ

ン感受性を増強させ、抗炎症性因子として働く。アディポネクチンはレセプターである AdipoR1/2 に結合して、AMPKの活性化とPI3K/AKT/mTORシグナル伝達の抑制を行い、PI3K経路を介した腫瘍増殖を阻害している<sup>34)</sup>。アディポネクチンが子宮内膜がんの発がんリスクと逆相関することも幾つかの研究で既に示されている<sup>17)18)</sup>。

アディポカインやC反応タンパク質(CRP)のような肥満に関連する炎症性タンパク質が、子宮内膜がんの発がんリスクのバイオマーカーとなる可能性がある<sup>35-37)</sup>。

## 子宮内膜がんに対する予防的介入

### 1. 経口避妊薬

エストロゲン・プロゲステロン合剤である経口避妊薬(OC)を用いた女性においては、子宮内膜がん発症のリスクが50%まで減少することが疫学的研究として報告されている<sup>38-40)</sup>。しかし、肥満女性におけるOCの子宮内膜がん予防効果に関しては明確なデータがないのが現状である。肥満女性におけるOCの予防効果が痩身の女性と比較して減弱する可能性がある<sup>41)</sup>と示唆したもの<sup>41)</sup>、またBMIの高い患者においてはより高い力価のプロゲステンを含んだOCを用いた方が効果的とする報告もあり<sup>42)</sup>、肥満女性における子宮内膜がん予防に対してOCを同效果的に用いるのかという点に関してはまだまだ検討の余地がある。

レボノルゲストレル放出子宮内避妊具(LNG-IUD)(Mirena®)も子宮内膜がん予防においては魅力的な候補である。IUD単独でも子宮内膜がんの発がんリスクを低下させるという報告があることから<sup>43)</sup>、そのIUDにプロゲステンを添加したLNG-IUDはさらなる予防効果が期待される<sup>44)</sup>。今後の検証に期待したい。

### 2. 行動療法：食事や運動

適度な身体活動を行うことで子宮内膜がん発がんリスクを33%低下させることが可能で、肥満・体重過多の女性においてその効果はより明白であると大規模前向き臨床試験で示されている<sup>45)</sup>。

閉経後女性において血中エストロゲン値は

BMIの増加に相関するが、食生活の変化・運動などによる体重減少はエストロゲン合成を低下させる。乳癌患者において高繊維・低脂肪食の導入することで、仮に体重減少は認められなくても、血中エストロゲン値が低下することが報告されている<sup>46)</sup>。

体重減少は、インスリン抵抗性の改善・IGF-1量の減少・2型糖尿病発症の予防に繋がる。ダイエットを行った肥満女性において、体重減少を来す前後で採取した下部消化管の粘膜生検材料を用いて発現解析を行った研究によると、10%の体重減少を来した場合には炎症性サイトカインの減少(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8など)や炎症誘発性因子の伝達経路・プロスタグランジン代謝・転写因子などのダウンレギュレーションが認められた。血中のTNF- $\alpha$ やIL-8、血清グルコース・コレステロール・トリグリセライド、また組織内のT細胞やマクロファージ数も減少していた<sup>47)</sup>。つまり、体重低下が消化管の炎症を減弱させ、がんのシグナル伝達を抑制し、そして下部消化管における発がんリスクを低下させたことになる。体重の減少は全ての肥満に関連する悪性腫瘍の予防に繋がる可能性が示唆されたことになる(図3)。

### 3. メトホルミン

メトホルミンは2型糖尿病に長年用いられてきた経口血糖降下剤で、糖新生を抑えることで血糖を下げ、末梢組織での糖利用を促進することでインスリンの感受性を改善する。したがって、メトホルミンは子宮内膜がんや他の肥満に関連する悪性腫瘍に対する合理的な予防薬として使える可能性がある。メトホルミンはAMPK経路を活性化し、PI3K/AKT/mTORシグナル伝達を抑えて、細胞増殖を抑制することが知られている<sup>48)49)</sup>(図3)。

また、ヒト脂肪組織の間質細胞を用いた研究で、メトホルミンがアロマトーゼ発現を抑制していることが明らかにされた<sup>50)</sup>。この知見が生体内でも同様だとすれば、メトホルミンは腫瘍組織の間質細胞における局所的なエストロゲン生成を抑制し、かつ肥満患者における血中エストロゲン値を低下させる可能性がある。さら

に、メトホルミンは子宮内膜がん細胞株においてプロゲステロン受容体 (PR) の発現を増強させることから<sup>51)</sup>, PR シグナル伝達を増幅させることでプロゲステロンの抗腫瘍効果を強めている可能性があることが示唆された。

メトホルミンは子宮内膜がんの1次・3次予防として使える可能性を有している。

#### 4. 減量手術・代謝改善手術

ダイエットや運動によって体重の5~10%の減量をすることで2型糖尿病や肥満による合併症の発症を減らすことが出来るということが明らかになり、米国腫瘍学会は体重過多のがん患者に減量を奨励するようになった<sup>52)</sup>。難治性の糖尿病患者に外科治療を行うと高率に糖尿病が治癒したとの報告もあり<sup>53)</sup>、今や肥満外科治療は減量手術 (Bariatric surgery) としただけでなく、代謝改善手術 (metabolic surgery) としても認知されつつあるのが現状である。

減量手術によって継続的に体重減少を維持することで、がんの罹患リスクだけでなく、再発率も有意に減らすことが示されている<sup>54)</sup>。スウェーデンで行われた減量手術後10年のフォローアップスタディでは、がんの罹患リスクが減少することに加え、男性よりも女性に予防効果が高く (相対危険度: 男性 vs 女性 = 0.97 vs 0.58), 子宮内膜がんの予防に有効 (ハザード比: 0.22 (95%信頼区間: 0.13~0.40)) であることが明らかにされた<sup>55)</sup>。子宮内膜がん予防の観点からも、高度肥満症例に対する肥満外科治療は将来選択肢のひとつになる可能性がある。

### 最 後 に

婦人科がんの中でも肥満と密接に関連する子宮内膜がんに対して、ホルモンのアンバランスや糖代謝異常に伴って亢進する細胞増殖に関する最近の知見を記した。また、運動や食事のコ

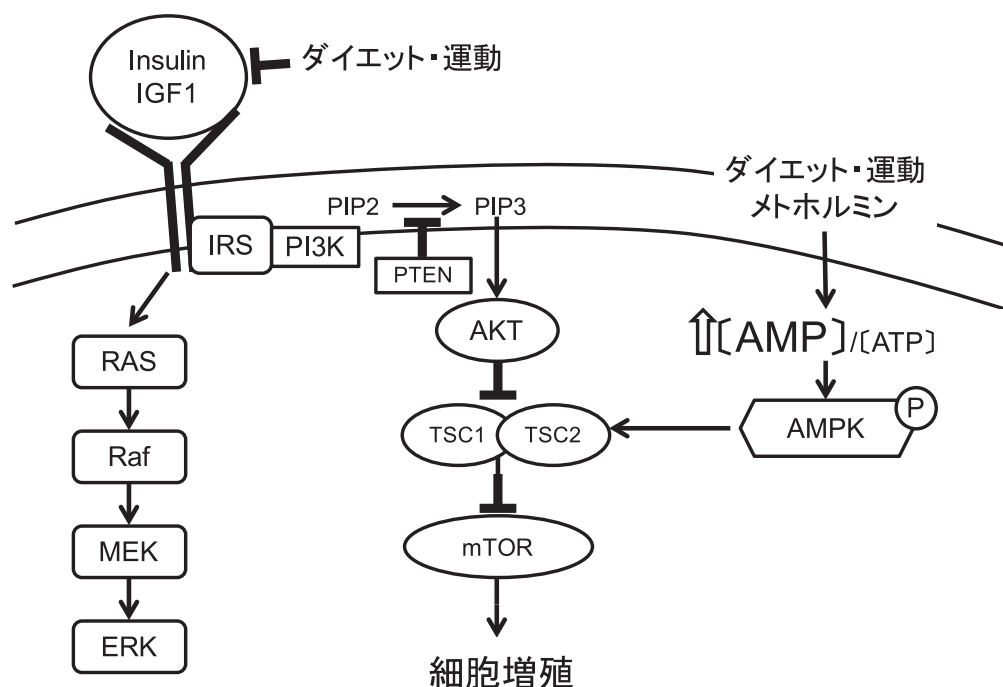


図3 インスリン・IGF-1 シグナル伝達と子宮内膜がんの進行

IGF-1 がレセプターに結合すると自己リン酸化が起こり、下流のシグナル伝達系が順次活性化される。PI3K/AKT/mTOR 経路や MAPK 経路からのシグナル伝達を経て細胞増殖が起こる。行動療法や薬物治療は肥満や血中 IGF-1 レベルを改善、さらに AMPK を活性化することで子宮内膜がんを予防する。

ントロールによって健康な肉体を維持することが子宮内膜がん予防にとっても理想的な対応策であると同時に、代替策としての薬物療法の可能性、さらには肥満外科治療についても紹介し

た。本稿が肥満と子宮内膜がんの理解に少しでもお役に立てれば幸いである。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women StudyCollaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index inthe Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335: 1134.
- 2) Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF,Zwahlen M. Body-mass index andincidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospectiveobservational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-578.
- 3) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, andmortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
- 4) Boon WC, Chow JD, Simpson ER. The multiple roles of estrogens and the enzymearomatase. *Prog Brain Res* 2010; 181: 209-232.
- 5) van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the roleof dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2569-2578.
- 6) Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology ofserum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1120-1131.
- 7) Simpson ER, Mendelson CR. Effect of aging and obesity on aromatase activity ofhuman adipose cells. *Am J ClinNutr* 1987; 45: 290-295.
- 8) Szymczak J, Milewicz A, Thijssen JH, Blankenstein MA, Daroszewski J. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids* 1998; 63: 319-321.
- 9) Morisset AS, Blouin K, Tchernof A. Impact of diet and adiposity on circulatinglevels of sex hormone-binding globulin and androgens. *Nutr Rev* 2008; 66: 506-516.
- 10) Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1531-1543.
- 11) Schindler AE. Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. *Maturitas* 2009; 62: 334-337.
- 12) Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breastcancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24: 19-27.
- 13) Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 219-231.
- 14) Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts* 2009; 2: 26-35.
- 15) Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 2303-2308.
- 16) Troisi R, Potischman N, Hoover RN, Siiteri P, Brinton LA. Insulin andendometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 476-482.
- 17) Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmelzer KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. Association between adiponectin, insulin resistance, andendometrial cancer. *Cancer* 2006; 106: 2376-2381.
- 18) Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Lukanova A, Rinaldi S, Dossus L, Slimani N, Lundin E, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Clavel-ChapelonF, Mesrine S, Joulin V, Linseisen J, Rohrmann S, PischonT, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Benetou V, Palli D, Berrino F, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, QuirósJR, Mendez MA, Sánchez MJ, Larrañaga N, TormoMJ, Ardanaz E, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, van Gils CH, Khaw KT, Bingham S, Allen N, Key T, Jenab M, Riboli E. Plasma adiponectin levels and endometrialcancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 255-263.

- 19) Klotz DM, Hewitt SC, Ciana P, Raviscioni M, Lindzey JK, Foley J, Maggi A, DiAugustine RP, Korach KS. Requirement of estrogen receptor- $\alpha$  in insulin-like growth factor-1 (IGF-1)-induced uterine responses and in vivo evidence for IGF-1/estrogen receptor cross-talk. *J Biol Chem* 2002; 277: 8531-8537.
- 20) Hewitt SC, Li Y, Li L, Korach KS. Estrogen-mediated regulation of IGF1 transcription and uterine growth involves direct binding of estrogen receptor- $\alpha$  to estrogen-responsive elements. *J Biol Chem* 2010; 285: 2676-2685.
- 21) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-591.
- 22) Rutanen EM. Insulin-like growth factors in endometrial function. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 399-406.
- 23) Rutanen EM. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium. Effect of intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 2000; 15: 173-181.
- 24) Cust AE, Allen NE, Rinaldi S, Dossus L, Friedenreich C, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Linseisen J, Chang-Claude J, Boeing H, Schulz M, Benetou V, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Palli D, Berrino F, Tumino R, Mattiello A, Vineis P, Quirós JR, Agudo A, Sánchez MJ, Larrañaga N, Navarro C, Ardanaz E, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, van Gils CH, Bingham S, Khaw KT, Key T, Slimani N, Riboli E, Kaaks R. Serum levels of C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and endometrial cancer risk; results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2007; 120: 2656-2664.
- 25) Lukanova A, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Micheli A, Arslan AA, Rinaldi S, Muti P, Lenner P, Koenig KL, Biessy C, Krogh V, Riboli E, Shore RE, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Toniolo P, Kaaks R. Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP -1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 2004; 108: 262-268.
- 26) Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 518-525.
- 27) Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 915-928.
- 28) Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169-2180.
- 29) Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- $\alpha$ . *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 183-194.
- 30) Shaarawy M, Abdel-Aziz O. Serum tumour necrosis factor  $\alpha$  levels in benign and malignant lesions of the endometrium in postmenopausal women. A preliminary study. *Acta Oncol* 1992; 31: 417-420.
- 31) Cymbaluk A, Chudecka-Glaz A, Rzepka-Górska I. Leptin levels in serum depending on Body Mass Index in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136: 74-77.
- 32) Ferdeghini M, Gadducci A, Prontera C, Bonuccelli A, Annicchiarico C, Fanucchi A, Facchini V, Bianchi R. Serum interleukin-6 levels in uterine malignancies. Preliminary data. *Anticancer Res* 1994; 14: 735-737.
- 33) Hlavna M, Kohut L, Lipkova J, Bienertova-Vasku J, Dostalova Z, Chovanec J, Vasku A. Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk. *Neoplasma* 2011; 58: 124-128.
- 34) Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest* 2006; 116: 1776-1783.
- 35) Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Stegger J, Overvad K, Chabbert-Buffet N, Jimenez-Corona A, Clavel-Chapelon F, Rohrmann S, Teucher B, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Benetou V, Lagiou P, Palli D, Berrino F, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Redondo ML, Travier N, Sanchez MJ, Altzibar JM, Chirlaque MD, Ardanaz E, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Onland-Moret NC, Peeters PH, Hallmans G, Lundin E, Khaw KT, Wareham N, Allen N, Key TJ, Slimani N, Hainaut P, Romaguera D, Norat T, Riboli E, Kaaks R. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 1007-1019.
- 36) Wang T, Rohan TE, Gunter MJ, Xue X, Wactawski-Wende J, Rajpathak SN, Cushman M, Strickler HD, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Scherer PE, Ho GY. A prospective study of inflammation markers and endometrial cancer risk in postmenopausal hormone nonusers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;



- 20: 971-977.
- 37) Wen W, Cai Q, Xiang YB, Xu WH, Ruan ZX, Cheng J, Zheng W, Shu XO. Themodifying effect of C-reactive protein gene polymorphisms on the association between central obesity and endometrial cancer risk. *Cancer* 2008; 112: 2409-2416.
- 38) Kaufman DW, Shapiro S, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, Knapp RC, Leavitt T Jr, Watring WG, Rosenshein NB, Lewis JL Jr, Schottenfeld D, Engle RL Jr. Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users. *N Engl J Med* 1980; 303: 1045-1047.
- 39) Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988; 2: 1331-1335.
- 40) Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257: 796-800.
- 41) Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD008452.
- 42) Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JI, Dainty L, Marchbanks PA, Berchuck A, Barrett JC, Rodriguez GC. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 535-540.
- 43) Beining RM, Dennis LK, Smith EM, Dokras A. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 492-499.
- 44) Shi Q, Li J, Li M, Wu J, Yao Q, Xing A. The role of levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer taking tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35: 492-498.
- 45) Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT, McCullough ML, Rodriguez C, Patel RC, Thun MJ, Calle EE. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer* 2008; 123: 1877-1882.
- 46) Rock CL, Flatt SW, Thomson CA, Stefanick ML, Newman VA, Jones LA, Natarajan L, Ritenbaugh C, Hollenbach KA, Pierce JP, Chang RJ. Effects of a high-fiber, low-fat diet intervention on serum concentrations of reproductive steroid hormones in women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2379-2387.
- 47) Pendyala S, Neff LM, Suárez-Fariñas M, Holt PR. Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: implications for colorectal carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 234-242.
- 48) Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-1174.
- 49) Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, de Vries EG. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 2010; 46: 2369-2380.
- 50) Brown KA, Hunger NI, Docanto M, Simpson ER. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 591-596.
- 51) Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, Liao QP. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 126: 113-120.
- 52) Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, McTiernan A, Rock CL, Thompson C, Gansler T, Andrews KS; 2006 Nutrition, Physical Activity and Cancer Survivorship Advisory Committee; American Cancer Society. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 323-353.
- 53) Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1577-1585.
- 54) Ashrafian H, Ahmed K, Rowland SP, Patel VM, Gooderham NJ, Holmes E, Darzi A, Athanasiou T. Metabolic surgery and cancer: protective effects of bariatric procedures. *Cancer* 2011; 117: 1788-1799.
- 55) Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, Bengtsson C, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Jacobson P, Karason K, Karlsson J, Larsson B, Lindroos AK, Lönroth H, Nä

slund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Carlsson LM; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 653-662.

56) 糖尿病と癌に関する委員会：春日雅人，植木浩二郎，田嶋尚子，野田光彦，大橋 健，能登 洋，後藤温，小川 渉，堺 隆一，津金昌一郎，浜島信之，中釜 齊，田島和雄，宮園浩平，今井浩三. 糖尿病と癌に関する委員会報告. *糖尿病* 2013; 56: 374-390.

## 著者プロフィール



## 澤田 守男 Morio Sawada

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学・学内講師

略歴：平成8年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

平成8年5月 京都府立医科大学産婦人科

平成10年6月 国立がんセンター中央病院婦人科レジデント

平成13年6月 国立がんセンター中央病院婦人科がん専門修練医

平成15年6月 国立がんセンター研究所リサーチレジデント

平成17年1月 国立がんセンター予防・検診研究センター検診技術開発部

医師 兼 国立がんセンター中央病院婦人科医師

平成21年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学・助教

平成25年4月～現職

専門分野：婦人科腫瘍学, 骨盤外科

最近は、婦人科悪性腫瘍へのロボット支援手術導入に興味を持って仕事をしています。

- 主な業績：1. Sawada M, Tsuda H, Kimura M, Okamoto S, Kita T, Kasamatsu T, Yamada T, Kikuchi Y, Honjo H, Matsubara O. Different expression patterns of KIT, EGFR, and HER-2(c-erbB-2) oncoproteins between epithelial and mesenchymal components in uterine carcinosarcoma. *Cancer Sci* 2003; 94: 986-991.
2. Sawada M, Kimata Y, Kasamatsu T, Yasumura T, Onda T, Yamada T, Tsunematsu R. Versatile lotus petal flap for vulvoperineal reconstruction after gynecological ablative surgery. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 330-335.
3. Peng DF, Kanai Y, Sawada M, Ushijima S, Hiraoka N, Kosuge T, Hirohashi S. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression in precancerous conditions and ductal carcinomas of the pancreas. *Cancer Sci* 2005; 96: 403-408.
4. Peng DF, Kanai Y, Sawada M, Ushijima S, Hiraoka N, Kitazawa S, Hirohashi S. DNA methylation of multiple tumor-related genes in association with overexpression of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) during multistage carcinogenesis of the pancreas. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1160-1168.
5. Sawada M, Kanai Y, Arai E, Ushijima S, Ojima H, Hirohashi S. Increased expression of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein in uterine cervix squamous cell carcinoma and its precursor lesion. *Cancer Lett* 2007; 251: 211-219.
6. Sofue K, Tateishi U, Sawada M, Maeda T, Terauchi T, Kano D, Arai Y, Inoue T, Sugimura K. Role of carbon-11 choline PET/CT in the management of uterine carcinoma: initial experience. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 235-243.
7. Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, Kato T, Ikeda S. Radical hysterectomy for FIGO stage IIB cervical cancer: clinicopathological characteristics and prognostic evaluation. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 69-74.
8. Mori T, Hosokawa K, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Koshihara H, Okubo T, Kitawaki J. Neoadjuvant weekly carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 611-616.
9. Sawada M, Tochigi N, Sasajima Y, Hasegawa T, Kasamatsu T, Kitawaki J. Primary extraskelatal myxoid chondrosarcoma of the vulva. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 1706-1710.
10. Mori T, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Katsuyama M, Iwasaku K, Kitawaki J. Estrogen-related receptor  $\alpha$  expression and function are associated with vascular endothelial growth factor in human cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 609-615.
11. Yamamoto T, Mori T, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Yoshioka T, Matsushima H, Iwasaku K, Kitawaki J. Estrogen-related receptor- $\gamma$  regulates estrogen receptor- $\alpha$  responsiveness in uterine endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1509-1516.
12. Kondo Y, Hasegawa G, Okada H, Senmaru T, Fukui M, Nakamura N, Sawada M, Kitawaki J, Okanoue T, Kishimoto Y, Amano A, Maruyama N, Obayashi H, Ishigami A. Lepr (db/db) Mice with senescence marker protein-30 knockout (Lepr (db/db) Smp30 (Y/-)) exhibit increases in small dense-LDL and severe fatty liver despite being fed a standard diet. *PLoS One* 2013; 8: e65698.