

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32666
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K16171
研究課題名(和文) ホルモン感受性腫瘍におけるエストロゲン受容体変異体の発現プロファイルの同定

研究課題名(英文) Identification of estrogen receptor variant expression profile in hormone-sensitive tumor

研究代表者
服部 裕次郎 (Hattori, Yujiro)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：40528436
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：下垂体腫瘍の手術検体を用い、digital PCR法および免疫組織化学法を用いてエストロゲン受容体(ER)の発現プロファイルを定量的に評価した。下垂体腫瘍の種類によらずER変異体およびERの発現をほとんど認めなかった。非機能性腺腫に限定した詳細解析では、全長型ER発現が高い群と低い群を認めた。それに加え、ER発現が高い群では、その下流遺伝子であるGREB1の発現量と有意に相関していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により下垂体腫瘍におけるdigital PCRを用いた全長型および変異型のエストロゲン受容体(ER)の遺伝子発現量を測定する定量系を確立した。それを用いた解析により下垂体腫瘍ではER変異体の発現プロファイルが初めて判明した。本研究は、エストロゲン感受性腫瘍である乳癌や、アンドロゲン依存性の前立腺腫瘍などエストロゲン以外のホルモン感受性腫瘍の発現にも応用できる可能性が示唆され、成果の意義は高いと考える。

研究成果の概要(英文)：We quantitatively assessed the expression profiles of estrogen receptor (ER) transcripts and proteins in pituitary tumor samples, using reverse transcription-digital polymerase chain reaction and immunohistochemistry, and further investigated the correlations between the expression levels of ER and those of downstream responsive genes. Regardless of the type of pituitary tumor, ER variants and ER were barely observed. The detailed analysis limited to non-functional adenomas exhibited a biphasic wild type ER expression pattern and were categorized into significantly different high- and low- ER expression level groups. Similar results were obtained through the immunohistochemical staining of NFPAs. The expression levels of ESR1 positively correlated with those of GREB1, the estrogen-responsive gene.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：下垂体腫瘍 エストロゲン受容体 digital PCR 神経内分泌学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

女性ホルモンであるエストロゲンは、女性特有の生殖に関わる生理現象のみならず、骨密度調節とも深く関わり、閉経後の骨粗鬆症との関連がよく知られている。一方、男性においてはエストロゲンは精子形成にも関わる事が知られており、その他の臓器においても多様な生理現象に関与している。疾病との関連では乳癌や子宮内膜癌の増殖、脳血管疾患などの病態生理現象にも関与しており、現在ではエストロゲンは性ホルモンとしてだけでなく、様々な機能を示す多機能ホルモンとしても認識されている。

近年、各種病態組織とエストロゲン受容体 (ER) との関連が指摘されており、ER の発現調節分子機構の解明は標的部位のエストロゲン感受性や病態生理を検討するうえでも重要である。以前報告した C 末端欠損型 ER 変異体は恒常的活性化能とともに ER アンタゴニスト耐性を有するため、ホルモン感受性腫瘍におけるホルモン非依存的増悪と薬剤耐性獲得に関与することが示唆される。これら変異体の腫瘍組織における発現・機能解析は未解決であるが、同じ性ステロイドホルモン受容体であるアンドロゲン受容体 (AR) に関しては、薬剤治療抵抗性の前立腺癌において C 末端欠損型 AR 変異体が生じていることが報告されていることから、同様にエストロゲン感受性の腫瘍組織においても C 末端欠損型 ER 変異体が生じていることが予想された。

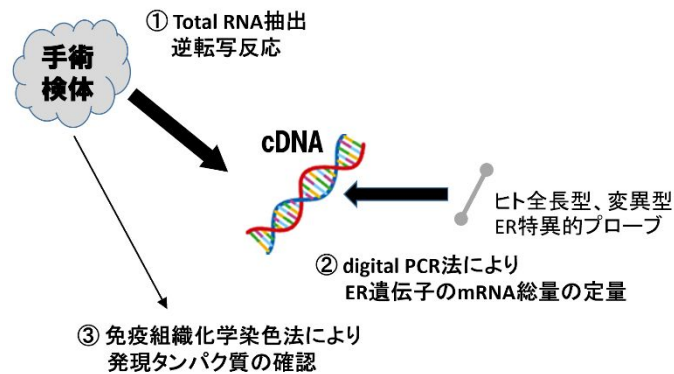
2. 研究の目的

下垂体腫瘍と ER の関連性は以前から議論されているものの、一定の見解は得られていない。本研究では、日本医科大学付属病院倫理委員会承認のもと、下垂体腫瘍の手術検体を用いて ER の発現プロファイルを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

まず、腫瘍組織から total RNA を抽出し逆転写反応したのち、digital PCR 法を用いて ER 全長型ならびに変異型の遺伝子発現量を測定する定量系を確立した。そして、非機能性下垂体腺腫、成長ホルモン産生腺腫など、各種の下垂体腫瘍における ER 発現を網羅的に調べた。また、腫瘍組織を 4%PFA にて固定後、パラフィン包埋ののち切片作成し、ER 抗体による免疫組織化学的検索も行った。

本研究の概略図



4. 研究成果

まず、digital PCR 法による検索では、いずれの種類の下垂体腫瘍においても変異型 ER の発現はほとんど認められず、予想していた関連性は低いという意外な結果を得た。同様に、いずれの腫瘍でも ER の発現はほとんど認めなかった。一方で、特にエストロゲン依存的増殖が知られているプロラクチン産生腺腫をはじめとしていくつかの腫瘍において、全長型 ER の発現が高い群を認めた。データを蓄積していく中で、非機能性下垂体腺腫のうち初発例かつ術前の画像検査や術中所見で腫瘍内出血を認めなかった 20 例だけに限定すると、明らかに全長型 ER の発現が高い群 (n=9) と、ほとんど発現を認めない群 (n=11) の 2 群に分かれる傾向を見出した。この結果の裏付けとして免疫組織化学染色法を行い、タンパク質レベルで高発現の群と低発現の群に明確に二分されることを明らかにした。

次いで、ER の下流遺伝子との関連を複数しらべたところ、近年その遺伝子発現と腫瘍増殖との関連が着目されている GREB1 遺伝子との間に、ER 遺伝子発現量と有意な相関関係を認めた。

本研究結果を英文論文にまとめ、2020年5月時点で国際的学術誌に投稿した段階である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ishii Hiroataka, Hattori Yujiro, Munetomo Arisa, Watanabe Hiroshi, Sakuma Yasuo, Ozawa Hitoshi	4. 巻 248
2. 論文標題 Characterization of rodent constitutively active estrogen receptor variants and their constitutive transactivation mechanisms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 General and Comparative Endocrinology	6. 最初と最後の頁 16 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygcen.2017.04.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsukiyama Atsushi, Hattori Yujiro, Tahara Shigeyuki, Ishisaka Eitaro, Morimoto Daijiro, Oyama Kenichi, Teramoto Akira, Morita Akio	4. 巻 107
2. 論文標題 New Technique for Chiasmepexy Using Iliac Crest Bone Graft: 2 Cases of Visual Impairment Caused by Empty Sella Syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1051.e19 ~ e25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.08.080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hattori Yujiro, Tahara Shigeyuki, Yamada Osamu, Yamaguchi Masahiro, Ishisaka Eitaro, Morita Akio	4. 巻 114
2. 論文標題 Suprasellar Hemangioblastoma with Reversible Edema-Like Change Along the Optic Tract: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 187 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.03.114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishii Hiroataka, Otsuka Mai, Kanaya Moeko, Higo Shimpei, Hattori Yujiro, Ozawa Hitoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Applicability of Anti-Human Estrogen Receptor Antibody PPZ0506 for the Immunodetection of Rodent Estrogen Receptor Proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6312 ~ 6312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246312	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Hirotaka, Hattori Yujiro, Ozawa Hitoshi	4. 巻 503
2. 論文標題 Identification of a novel C-terminally truncated estrogen receptor variant (ER α 34) with constitutive transactivation and estrogen receptor antagonist resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 110693 ~ 110693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2019.110693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Yujiro, Tahara Shigeyuki, Aso Shotaro, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo, Morita Akio	4. 巻 162
2. 論文標題 Pituitary surgery's epidemiology using a national inpatient database in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica	6. 最初と最後の頁 1317 ~ 1323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00701-020-04270-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Hirotaka, Hattori Yujiro, Ozawa Hitoshi	4. 巻 NMS.2021
2. 論文標題 Identification of novel C-terminally truncated estrogen receptor variant transcripts and their distribution in humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 85 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損型エストロゲン受容体 変異体の恒常的転写活性化能獲得機構とその意義
3. 学会等名 日本医科大学・東京理科大学第4回合同シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部裕次郎, 田原重志, 山田理, 山口昌紘, 石坂栄太郎, 森田明夫
2. 発表標題 術前診断が困難であった鞍上部血管芽腫の一例
3. 学会等名 第76回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部裕次郎, 田原重志, 山田理, 山口昌紘, 石坂栄太郎, 森田明夫
2. 発表標題 術前診断が困難であった鞍上部血管芽腫の一例
3. 学会等名 第24回日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部裕次郎, 田原重志, 石坂栄太郎, 森田明夫
2. 発表標題 術前診断が困難であった鞍上部血管芽腫の一例
3. 学会等名 第27回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部裕次郎, 田原重志, 山田理, 山口昌紘, 石坂栄太郎, 森田明夫
2. 発表標題 術前診断が困難であった鞍上部血管芽腫の一例
3. 学会等名 第28回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部裕次郎, 田原重志, 井野元智恵, 長村義之, 寺本明, 森田明夫
2. 発表標題 斜台部脊索腫を合併したプロラクチン産生下垂体腺腫の一例
3. 学会等名 第19回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部裕次郎, 田原重志, 喜多村孝雄, 久保田麻紗美, 石坂栄太郎, 森田明夫
2. 発表標題 下垂体細胞腫 (pituitaryoma) の臨床的特徴と術前診断の意義
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部裕次郎, 田原重志, 喜多村孝雄, 久保田麻紗美, 石坂栄太郎, 森田明夫
2. 発表標題 下垂体細胞腫 (pituitaryoma) の臨床的特徴と術前診断の意義
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部裕次郎, 田原重志, 喜多村孝雄, 久保田麻紗美, 石坂栄太郎, 森田明夫
2. 発表標題 下垂体細胞腫 (pituitaryoma) の臨床的特徴と術前診断の意義
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化能を持つエストロゲン受容体 変異体の機能とその役割
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤実那、小川裕美子、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損型エストロゲン受容体 変異体による恒常的転写活性化プロファイルの同定
3. 学会等名 第87回 日本医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化型エストロゲン受容体 変異体の構造-転写活性化連関
3. 学会等名 第45回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部裕次郎、田原重志、喜多村孝雄、久保田麻紗美、石坂栄太郎、井野元智恵、長村義之、森田明夫
2. 発表標題 下垂体細胞腫 (pituitaryoma) の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部裕次郎、田原重志、麻生将太郎、松居宏樹、伏見清秀、康永秀生、森田明夫
2. 発表標題 DPCデータベースを用いた下垂体部腫瘍に対する手術の疫学的検討
3. 学会等名 第29回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部裕次郎、田原重志、麻生将太郎、松居宏樹、伏見清秀、康永秀生、森田明夫
2. 発表標題 DPCデータベースを用いた下垂体部手術の疫学的検討
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部裕次郎、田原重志、麻生将太郎、松居宏樹、伏見清秀、康永秀生、森田明夫
2. 発表標題 ビッグデータを用いた下垂体手術の疫学的検討
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部裕次郎、田原重志、麻生将太郎、松居宏樹、伏見清秀、康永秀生、森田明夫
2. 発表標題 DPCデータベースにより判明した下垂体手術の現状
3. 学会等名 第26回日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部裕次郎、田原重志、麻生将太郎、松居宏樹、伏見清秀、康永秀生、森田明夫
2. 発表標題 DPCデータベースを用いた経鼻的下垂体部腫瘍手術時の周術期ステロイド投与と合併症に関する検討
3. 学会等名 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小川裕美子、小澤実那、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損型エストロゲン受容体 変異体の構造と非古典的転写活性化機能連関
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小澤実那、小川裕美子、石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化型エストロゲン受容体 点変異体の細胞内局在・転写活性化プロファイルの同定
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川裕美子、小澤実那、石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損型エストロゲン受容体 変異体の細胞内局在と非古典経路に対する恒常的転写活性化能の解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本医科大学大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野 ホームページ
<http://www.nms-anatomy2.com/>

服部裕次郎 Researchmap
<https://researchmap.jp/yujiro>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	石井 寛高 (Ishii Hirotaka)		
研究協力者	田原重志 (Tahara Shigeyuki)		
研究協力者	森田 明夫 (Morita Akio)		
研究協力者	小澤 一史 (Ozawa Hitoshi)		