

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590328

研究課題名（和文） 日本人の大腸癌発生・進展への女性ホルモンの関与—エストロゲンは善玉か？悪玉か？—

研究課題名（英文） Relation between estrogens and colorectal cancer among Japanese.

研究代表者

本間 尚子（HONMA NAOKO）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）

・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：70321875

研究成果の概要（和文）：75歳未満の日本人大腸癌症例 685 例および対照 778 例につき、エストロゲン受容体 β 遺伝子（ESR2）シトシン-アデニン（CA）repeat 多型を調べた。閉経後女性結腸癌では ESR2 CA repeat 長鎖がリスク因子であり、このリスクは、エストロゲン関連因子である、イソフラボン摂取量および body mass index（BMI）の影響を受けることがわかった。直腸癌、男性、閉経前女性では、この関係は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：Association between estrogen receptor- β gene（ESR2）CA repeat polymorphism and the colorectal cancer risk was investigated in a community-based case-control study in Japan（685 cases/778 controls），including only subjects younger than 75. Having longer ESR2 CA repeat allele increased colon, but not rectal, cancer risk among postmenopausal women, with modification of body mass index（BMI）and isoflavone intake. Such associations were not observed among men or premenopausal women.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

 キーワード：大腸癌、女性ホルモン、エストロゲン、エストロゲン受容体 β 、遺伝子多型、ESR2 CA repeat、イソフラボン、body mass index

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は近年我が国で急増している。特に女性では、大腸癌による死亡数は癌の中で最多となっており、その減少は社会的にも重要である。エストロゲンの大腸癌における役割については、これまで主として疫学的・実験的研究により、抑制説が優勢となっているが、促進説も存在し、解明すべき点が多い。大腸

粘膜におけるエストロゲン受容体は estrogen receptor- β （ER- β ）であり、エストロゲンの大腸粘膜での作用は ER- β を介すると考えられる。大腸癌とエストロゲンの関係を探る研究の一環として、日本人高齢者剖検例（平均年齢 80 歳）について ER- β の代表的遺伝子多型である ESR2 cytosine-adenine（CA）repeat 多型を調べたところ、短鎖（S）

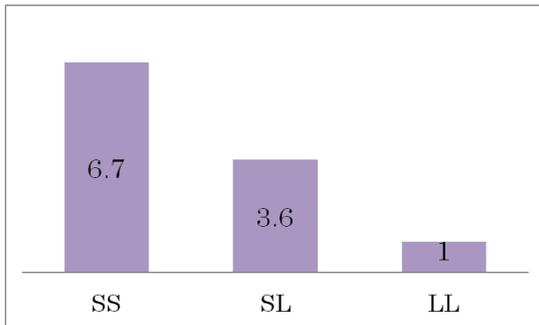


図1. 高齢者女性剖検例における ESR2 CA repeat 多型と結腸癌リスクの関係

が女性結腸癌（生前既往および剖検時発見癌）のリスク因子であるとの結果を得た（図1）。一方、米国の白人主体の大腸癌症例-対照研究では、長鎖（L）が閉経後女性結腸癌のリスク因子であるとの正反対の報告がなされていたが、男性および直腸癌はこの多型の影響を受けないという点は、日本人高齢者剖検例での結果と一致していた。ESR2 CA repeat 多型が閉経後女性結腸癌のリスクに影響することはほぼ確実だが、上述のリスク逆転現象が、人種・生活習慣の差によるものか、年齢分布の差によるものか、理由は不明だった。また、イソフラボンや body mass index (BMI) はエストロゲン関連因子であり、大腸癌との関係についての研究報告も多くなされているが、大腸癌リスクへの影響については諸説あり、コンセンサスには至っていない。大腸癌の予防・治療にエストロゲンに関する知見を応用するには、諸研究結果の不一致の原因を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

前述の、日本人高齢者剖検例と白人主体大腸癌症例-対照研究での、ESR2 CA repeat 多型と閉経後女性結腸癌リスクの関係をめぐる不一致の原因を明らかにするために、日本人の通常年齢層での大腸癌症例-対照研究を計画した。ESR2 CA repeat 多型に加え、エストロゲン関連諸因子であるイソフラボン摂取量や BMI を考慮した解析を行うことにより、エストロゲンと大腸癌の関係を明らかにし、エストロゲンの適切な制御による大腸癌予防・治療の可能性を探ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

75歳未満の日本人外科的大腸癌症例-対照研究群である、「福岡大腸癌研究」を対象とした。内訳は、外科的大腸癌症例 685 例（結腸癌 384 例、直腸癌 290 例、両方 11 例）、対照 778 例である。

(2) ESR2 CA repeat 解析

血液から抽出した DNA について、蛍光ラベルプライマーを用いた PCR 法を施行した。CA repeat 数 21 以下を S、22 以上を L とし、allele の組み合わせにより、SS, SL, LL の 3 型に分類した。

・統計解析

ESR2 CA repeat 多型と大腸癌リスクの関係は、ロジスティック回帰分析により解析した。解析に際し、年齢、BMI (10 年前)、アルコール歴、喫煙歴、職種、運動量、居住地域、大腸癌家族歴による多変量補正を行ったが、年齢単独補正の結果と変わらなかったため、年齢補正のみを行った。性、閉経状況、BMI (10 年前)、イソフラボン摂取量を最終的な考慮項目として、大腸癌部位別（結腸癌あるいは直腸癌）に解析を行った。

4. 研究成果

(1) ESR2 CA repeat 多型と大腸癌リスク

75歳未満の閉経後女性結腸癌では、年齢調整オッズ比 SS:SL:LL=1.00 (基準):1.78:2.91 (trend $p = 0.002$) と L 鎖が増えるごとにリスクが増加していた（図2）。直腸癌、閉経前女性、男性では、この多型と癌リスクの間に関係はみられなかった。

75歳未満閉経後女性では L 鎖がリスク因子、との今回の結果は、白人主体症例-対照群についての結果と同様で、高齢者剖検例（平均年齢 80 歳）についての結果とは逆だった。直腸癌、閉経前、男性では ESR2 CA repeat 多型による影響がみられないという点はこれまでの研究と一致していた。

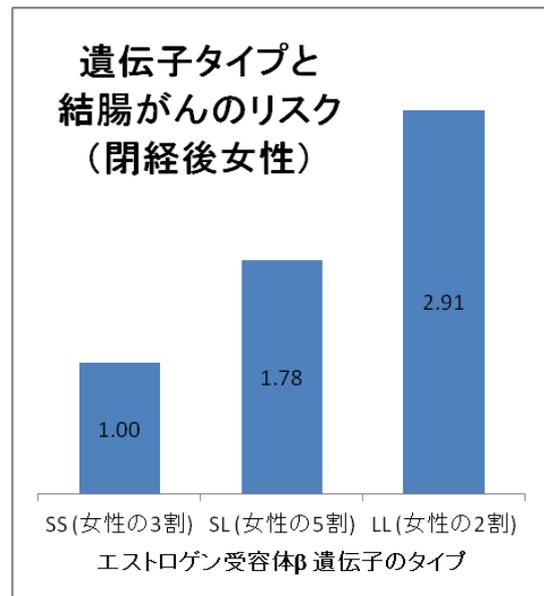


図2. 75歳未満閉経後女性における ESR2 CA repeat 多型と結腸癌リスクの関係

(2) イソフラボン摂取量の影響

イソフラボン摂取量中央値をもとに、低摂取群、高摂取群に分けて同様の解析を行った。閉経後女性のうち、イソフラボン低摂取群では年齢調整オッズ比 SS:SL:LL = 1.00 (基準) :1.39:1.52 (trend $p = 0.49$)、一方、イソフラボン高摂取群では SS:SL:LL = 0.33:0.85:1.90 (trend $p = 0.0005$) と、高摂取群ではL鎖が増えるごとにリスクが顕著に増加していた。特に、SS群ではイソフラボン摂取による有意なリスク低下が認められた(図3)。直腸癌、閉経前女性、男性では、この多型と癌リスクの関係への、イソフラボン摂取量による影響はみられなかった。

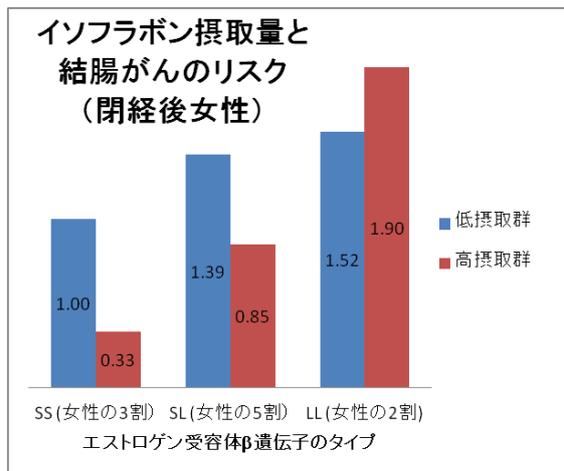


図3. 75歳未満閉経後女性における ESR2 CA repeat 多型と結腸癌リスクの関係へのイソフラボン摂取量の影響

(3) BMI の影響

BMI 25 未満の低 BMI 群、25 以上の高 BMI 群の 2 群に分けて同様の解析を行った。閉経後女性のうち、低 BMI 群では年齢調整オッズ比 SS:SL:LL = 1.00 (基準) :1.92:4.24 (trend $p = 0.0006$)、一方、高 BMI 群では SS:SL:LL = 1.56:2.44:1.50 (trend $p = 0.91$) と、低 BMI 群ではL鎖が増えるごとにリスクが顕著に増加していた。直腸癌、閉経前女性、男性では、この多型と癌リスクの関係への、BMI による影響はみられなかった。

(4) まとめ

閉経後女性結腸癌においては ESR2 CA repeat 多型がリスクと関係すること、また高齢者剖検例と 75 歳未満の外科的症例-対照群では、リスクが逆転することがわかった。「S鎖が女性結腸癌のリスク因子」とのこれまでの結果は、高齢者剖検例で特異的に見られる現象であることが判明した。高齢者剖検例での結果は、microsatellite instability のような晩期発癌の特徴を反映していた可能性

がある。また、高齢者剖検例では、剖検時に初めて大腸癌が発見された症例も大腸癌群としていたため、発癌はしても臨床癌に発展しにくい、いわゆる「癌もどき」の特徴があらわれていた可能性もある。

今回、イソフラボン摂取量や BMI を考慮した解析も行った。イソフラボンは植物性エストロゲンであり、ER- β の強力なリガンドである。また卵巣機能の衰えた閉経後、エストロゲン産生は脂肪組織に多く局在するアロマターゼに依存するため、BMI は血中エストロゲン濃度に影響する。ESR2 CA repeat 多型の生物学的意義は現時点では不明であるが、閉経後女性結腸癌リスクと ESR2 CA repeat 多型の関係に、エストロゲン関連因子であるイソフラボン摂取量と BMI が、共に大きく影響を及ぼしていたとの今回の結果は、この多型が、大腸粘膜のエストロゲンシグナル伝達系における ER- β の機能に深く関わっていることを示唆するものである。今回の結果では、S鎖が増すごとに、イソフラボンによる閉経後女性結腸癌の予防効果が高まっていたが、女性の8割はS鎖を保有している(図2、3)。イソフラボンの積極的な摂取による女性結腸癌の減少が期待されるため、プレス発表、教育講演等を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Honma N, Yamamoto K, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, Muramatsu M, Arai T, Ueki T, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Maekawa T, Yasunami Y, Takenaka K, Ichimiya H, Terasaka R: Estrogen receptor-beta gene polymorphism and colorectal cancer risk: effect modified by body mass index and isoflavone intake. *Int J Cancer* 132:951-958, 2013.
2. 本間尚子他. 【大腸癌の最新治療】II. 基礎研究. 3. 大腸癌の発生・進展への女性ホルモンの関与. 日本臨床 準備中.
3. Honma N, Arai T, Takubo K, Younes M, Tanaka N, Mieno M, Tamura K, Ikeda S, Sawabe M, Muramatsu M: Oestrogen receptor-beta CA repeat polymorphism is associated with incidence of colorectal cancer among females. *Histopathology* 59:216-224, 2011.
4. Younes M, Honma N: Estrogen receptor beta. *Arch Pathol Lab Med* 135:63-66, 2011.
5. 新井富生, 櫻井うらら, 沢辺元司, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉. 【高齢者の

がん治療】高齢者ががんの特徴。癌と化学療法 2011; 38: 1571-1576.

6. 新井富生, 櫻井うらら, 沢辺元司, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉. 【粘液が鍵となる腫瘍画像診断総まとめ】 粘液産生性腫瘍の病理. 臨床画像 2011; 27: 1294-1305.
7. 新井富生, 櫻井うらら, 沢辺元司, 金澤伸郎, 黒岩厚二郎, 潮靖子, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉. 【大腸癌の病理診断をみつめる】 大腸低分化腺癌の亜分類の是非. 大腸癌Frontier 2011; 4: 38-42.
8. 新井富生, 金澤暁太郎, 櫻井うらら, 沢辺元司, 鄭子文, 本間尚子, 相田順子, 三重野牧子, 田久保海誉. 【消化管の病理II-下部消化管-】 虫垂疾患の病理. 病理と臨床 2011; 29: 1105-1113.
9. 新井富生, 櫻井うらら, 沢辺元司, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉. [そこが知りたい消化管病理] 大腸癌鋸歯状病変の病理診断. 病理と臨床 2010; 28: 613-618.
10. 新井富生, 櫻井うらら, 沢辺元司, 金澤伸郎, 黒岩厚二郎, 潮靖子, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉. 【大腸低分化腺癌の初期像とその進展】 髓様型大腸低分化腺癌の病理学的特徴. 胃と腸 2010; 45: 1837-1846.

[学会発表] (計9件)

1. 本間尚子, 田久保海誉, 沢辺元司, 櫻井うらら, 新井富生. エストロゲン受容体 β 遺伝子多型と大腸癌リスク:年齢、性、イソフラボン、body mass index (BMI)の影響. 第102回日本病理学会総会, 2013.6.6-8. 札幌.
2. Honma N, Arai T, Muramatsu M, The Fukuoka Colorectal Cancer Study Group. Estrogen receptor- β gene polymorphism and colorectal cancer risk: effect modified by body mass index and isoflavone intake. 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer, 2012.11.15-17, Kanazawa.
3. 本間尚子, 新井富生, 村松正明, 福岡大腸癌研究グループ. エストロゲン受容体 β 遺伝子多型と大腸癌リスク: body mass indexとイソフラボン摂取の影響. 第20回日本ステロイドホルモン学会学術集会. 2012.11.18, 金沢.
4. 本間尚子, 新井富生, 田久保海誉, 沢辺元司. 高齢者剖検例におけるestrogen receptor- β CA repeat遺伝子多型と大腸癌発生率の関係. 第53回日本老年医学会学術総会, 2011.6.15-17, 東京.
5. 本間尚子, 山本健, 大中佳三, 古野純典.

Estrogen Receptor- β CA Repeat Polymorphism and Colorectal Cancer Risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. 第70回日本癌学会総会, 2011.10.3-5, 名古屋.

6. Honma N, Arai T, Takubo K, Tanaka N, Mieno MN, Tamura K, Ikeda S, Sawabe M, Muramatsu M. Oestrogen Receptor- β CA Repeat Polymorphism is Associated with Incidence of Colorectal Cancer among Elderly Females. The 10th Japan -Korea Joint Symposium on Cancer and Ageing Research, 2011.2.14-15, Tokyo.
7. 本間尚子, 新井富生, 玉橋うらら, 田久保海誉, 沢辺元司. Estrogen receptor- β CA repeat遺伝子多型と大腸癌発症率の関係. 第99回日本病理学会総会, 2010.4.27-29, 東京.
8. 新井富生, 玉橋うらら, 沢辺元司, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉. マイクロサテライト不安定性を示す大腸癌の臨床病理学的特徴. 第99回日本病理学会総会, 2010.4.27-29, 東京.
9. 新井富生, 玉橋うらら, 沢辺元司, 金澤伸郎, 黒岩厚二郎, 潮靖子, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉. 大腸低分化腺癌の亜分類(por1、por2)の問題点と新しい亜分類の提案. 第65回日本大腸肛門病学会, 2010.11.26-27, 浜松.

[その他]

ホームページ等

1. 本間尚子: プレスリリース「～お豆腐で、がん予防!～大豆食品による大腸がん予防効果が高い人の特徴を明らかにしました!!」 2012年8月21日付 http://www.tmghig.jp/J_TMIG/release/pdf/20120821_honma.pdf
2. 本間尚子: お豆腐でがん予防!～大豆食品摂取による閉経後女性大腸癌予防効果～ 日本豆腐協会講習会, 東京, 2013.1.15.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本間 尚子 (HONMA NAOKO)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号: 70321875

(2) 研究分担者

笹野 公伸 (SASANO HIRONOBU)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50187142

(3) 連携研究者

新井 富生 (ARAI TOMIO)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：20232019

沢辺 元司 (SAWABE MOTOJI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：30196331

山本 智理子 (YAMAMOTO NORIKO)

(財) 癌研究会・癌研究所病理部・研究員

研究者番号：10280629

清水 憲二 (SHIMIZU KENJI)

岡山大学・医歯（薬）学総合科・教授

研究者番号：10037286

村松 正明 (MURAMATSU MASA AKI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50230008

(4) 研究協力者

古野純典 (KONO SUMINORI)

九州大学大学院・医学研究院・予防医学分野・教授

山本 健 (YAMAMOTO KEN)

九州大学・生体防御医学研究所・分子遺伝学分野・准教授

大中 佳三 (OHNAKA KEIZO)

九州大学大学院・医学研究院・老年医学分野・講師

「福岡大腸癌研究グループ（敬称略）」

九州大学大学院：田中雅夫、植木隆、前原喜彦、掛地吉弘、豊村研吾、守田真基子

福岡大学筑紫病院：二見喜太郎、前川隆文

福岡大学医学部：安波洋一

九州がんセンター：岡村健

九州医療センター：池尻公二

福岡市民病院：竹中賢治

浜の町病院：一宮 仁

福岡赤十字病院：寺坂禮治