

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008 年度
 課題番号：19590376
 研究課題名（和文） 老年病と性ステロイドホルモンの関係についての研究
 研究課題名（英文） Association between geriatric diseases and sex steroid hormones.
 研究代表者：
 本間 尚子（HONMA NAOKO）
 財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団・東京都老人総合研究所・研究員
 研究者番号：70321875

研究成果の概要：高齢者剖検例について estrogen receptor (ER)- β の代表的な遺伝子多型の一つである ESR2 CA repeat 多型を調べ、生前臨床情報および剖検時病理所見を比較し、各種老年病罹患頻度との関係を調べた。女性における大腸癌発症頻度の、ESR2 CA repeat 遺伝子多型による差が顕著だったが ($P < 0.0001$)、男性ではそのような差は認められず、女性の大腸癌発症における ESR2 CA repeat 遺伝子多型およびエストロゲンの重要性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
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：性ホルモン、老年病、大腸癌、アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

近年、性ステロイドホルモンは生殖ホルモンとしてだけでなく、生理機能の維持に極めて重要であることが明らかとなり、そのバランス・機能の破綻が、種々の老年病の発症にも関わっていることが示唆されている。しかしこれまで、疫学的研究、培養細胞等を用いた実験的研究が多く、人体組織を用いた研究は少なかった。

2. 研究の目的

本研究では特に、1996年に発見された第2の estrogen receptor である ER- β および

aromatase（末梢組織で副腎・卵巣由来のアンドロゲンをエストロゲンに転換する酵素で、卵巣機能の衰えた閉経後女性のエストロゲンのソースとして最も重要）というこれまであまり研究されてこなかった視点から種々の解析を行い、老年病との関係を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子多型解析

1488剖検例（男性799例、女性689例）の腎皮質組織から抽出したDNAについて、蛍光ラベルプライマーを用いたPCR法によって、

ER-β遺伝子、ESR2のイントロン5 に位置するCA repeat遺伝子多型を調べた。ESR2 CA repeat数により、各alleleを短鎖 (S) と長鎖 (L) に分け、alleleの組み合わせによりSS、SL、LLの3群に分類した。これを、各症例についてデータベース化されている生前の臨床情報および剖検時病理所見と比較し、各群における種々の老年病罹患頻度を比較した。

(2) アルツハイマー病の免疫組織化学的検索

アルツハイマー病 13 例および対照 12 例、計 25 例を対象に、脳の 5 部位について、ER-α (古典的 ER), ER-β1 (ER-β, wild type), ER-β2 (ER-β の isotype の 1 つ), progesterone receptor (PR), androgen receptor (AR), aromatase の免疫染色を行った。

4. 研究成果

(1) ESR2 CA repeat 遺伝子多型と大腸癌の関係

各種老年病のうち、女性における大腸癌発症頻度の、ESR2 CA repeat 遺伝子多型による差が顕著であることが明らかとなった (P < 0.0001)。頻度のみでなく、複数の大腸癌が認められた症例が SS 群では多いのに対し、LL 群では認められなかった (図 1)。男性では頻度・個数ともそのような差は認められなかった (図 2)。女性の大腸癌発症における ESR2 CA repeat 遺伝子多型およびエストロゲンの重要性が示唆された。

図1. ESR2 CA repeat 多型と大腸癌頻度 (女性)

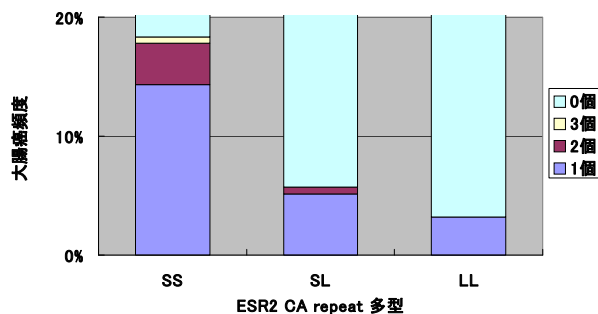
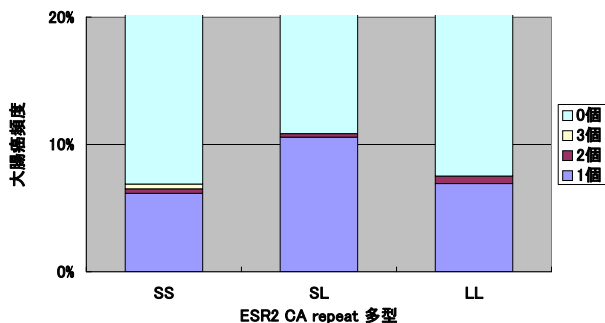


図2. ESR2 CA repeat 多型と大腸癌頻度 (男性)



(2) アルツハイマー病における性ステロイドホルモンレセプター発現

ER-α, PR, AR の免疫組織化学レベルでの検出は不可能であった。前頭葉および扁桃体について観察したところ、アルツハイマー病では ER-βの発現が低い傾向にあり、ER-βとアルツハイマー病との関連が示唆された。

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 8 件)

(1) 英文誌

- ① Sakamoto G, Honma N: **Estrogen receptor-beta status influences clinical outcome of triple-negative breast cancer.** *Breast Cancer* 2009, Epub ahead of print. 査読有
- ② Honma N, Horii R, Iwase T, Saji S, Younes M, Takubo K, Matsuura M, Ito Y, Akiyama F, Sakamoto G: **Clinical importance of estrogen receptor-beta evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(22):3727-3734. 査読有
- ③ Honma N, Saji S, Younes M,; **In reply.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(35):5825-5826. 査読有
- ④ Honma N, Saji S, Kurabayashi R, Aida J, Arai T, Horii R, Akiyama F, Iwase T, Harada N, Younes M et al: **Oestrogen receptor-beta1 but not oestrogen receptor-beta2 is of prognostic value in apocrine carcinoma of the breast.** *APMIS* 2008, **116**(10):923-930. 査読有
- ⑤ Kurabayashi R, Takubo K, Aida J, Honma N, Poon SS, Kammori M, Izumiya-Shimomura N, Nakamura KI, Tsuji EI, Matsuura M et al: **Luminal and cancer cells in the breast show more rapid telomere shortening than myoepithelial cells and fibroblasts.** *Hum Pathol* 2008. 査読有
- ⑥ Honma N, Takubo K, Akiyama F, Kasumi F, Sawabe M, Arai T, Hosoi T, Yoshimura N, Harada N, Younes M et al: **Expression of oestrogen receptor-beta in apocrine carcinomas of the breast.** *Histopathology* 2007, **50**(4):425-433. 査読有
- ⑦ Arai T, Kasahara I, Sawabe M, Kanazawa N, Kuroiwa K, Honma N, Aida J, Takubo K: **Microsatellite-unstable mucinous colorectal carcinoma occurring in the elderly: comparison with medullary type poorly differentiated adenocarcinoma.** *Pathol Int* 2007,

57(4):205-212. 査読有

(2) 和文誌

- ①新井富生, 笠原一郎, 沢辺元司, 本間尚子, 相田順子, 田久保海蒼: **社会問題となった疾患と病理学<がん> 17. 大腸癌の病理学**. *病理と臨床* [臨時増刊号] 2009, 27(4):230-237. 査読無

[学会発表] (計 9 件)

- ① 本間尚子, 堀井理絵, 岩瀬拓土, 佐治重衡, 田久保海蒼, 松浦正明, 伊藤良則, 秋山太: 術後単独タモキシフェン治療後乳癌におけるエストロゲン・レセプターβ探索の臨床的意義. 第67回日本癌学会学術総会(名古屋) 2008. 10. 28-30
- ② 本間尚子, 堀井理絵, 岩瀬拓土, 佐治重衡, 倉林理恵, 新井富生, 田久保海蒼, 松浦正明, 伊藤良則, 秋山太: 術後tamoxifen単独補助療法後乳癌におけるestrogen receptor-β探索の臨床的重要性. 第16回日本乳癌学会学術総会(大阪) 2008. 9. 26-27
- ③ 本間尚子, 堀井理絵, 岩瀬拓土, 佐治重衡, 田久保海蒼, 内海俊明, 原田信広, 松浦正明, 伊藤良則, 秋山太: 術後tamoxifen単独補助療法後乳癌におけるestrogen receptor-β探索の臨床的重要性. 第9回ホルモンと癌研究会(岐阜) 2008. 6. 20-21.
- ④ 本間尚子, 堀井理絵, 倉林理恵, 新井富生, 田久保海蒼, 秋山太: 術後tamoxifen単独補助療法後乳癌におけるestrogen receptor-β探索の臨床的重要性. 第97回日本病理学会総会(金沢) 2008. 5. 15-17.
- ⑤ 新井富生, 笠原一郎, 沢辺元司, 本間尚子, 相田順子, 田久保海蒼: マイクロサテライト不安定性を示す高齢者胃癌の臨床病理学的特徴. 第97回日本病理学会総会(金沢) 2008. 5. 15-17.
- ⑥ 新井富生, 相田順子, 本間尚子, 田久保海蒼: マイクロサテライト不安定性を示す高齢者胃癌の臨床病理学的特徴. 第66回日本癌学会学術総会(横浜) 2007. 10. 3-5.
- ⑦ 本間尚子, 石井章雄, 下村七生貴, 仲村賢一, 倉林理恵, 相田順子, 田久保海蒼, 笠原一郎, 新井富生, 沢辺元司, 堀井理絵, 秋山太, 坂元吾偉: 乳腺アポクリン癌におけるestrogen receptor-beta1とestrogen receptor-beta2の臨床病理学的意義の比較. 第66回日本癌学会学術総会(横浜) 2007. 10. 3-5.
- ⑧ 本間尚子, 佐治重衡, 戸井雅和, 田久保海蒼, 堀井理絵, 秋山太, 岩瀬拓土, Mamoun Younes, Jan-Åke Gustafsson, 吉村憲子, 原田信広, 坂元吾偉: 乳腺アポクリン癌におけるestrogen receptor-betaの臨床病理

学的意義. 第8回ホルモンと癌研究会(東京) 2007. 7. 28-29.

- ⑨ 本間尚子, 倉林理恵, 新井富生, 田久保海蒼, 佐治重衡, 戸井雅和, 岩瀬拓土, 霞富士雄, 堀井理絵, 秋山太, 坂元吾偉: 乳腺アポクリン癌におけるestrogen receptor-beta1, beta2の発現. 第15回日本乳癌学会学術総会(横浜) 2007. 6. 29-30.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

(1) 記事

- ① **Estrogen receptor-beta status influences breast cancer prognosis.**
ロイター・ヘルス・インフォメーション 2008. 8. 27 付配信 (上記 [雑誌論文] (1) 英文誌②の論文を紹介する記事)
- ② 本間尚子: **高齢者とエストロゲン ~ 乳癌研究から老年病研究へ~ 老人研 NEWS** (東京都老人総合研究所・機関誌) No. 230. トピックス記事 2009. 5

(2) ホームページ

http://www.tmig.or.jp/J_TMIG/books/roukenj.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者:

本間尚子 (Honma Naoko)
財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団・東京都老人総合研究所・研究員
研究者番号: 70321875

(2) 研究分担者: なし

(3) 連携研究者:

田久保海蒼 (Takubo Kaiyo)
財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団・東京都老人総合研究所・研究部長
研究者番号: 00154956

新井富生 (Arai Tomio)
財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団・東京都老人総合研究所・研究員
研究者番号: 20232019

沢辺元司 (Sawabe Motoji)
財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財

団・東京都老人総合研究所・研究員
研究者番号：30196331

村山繁雄 (Murayama Shigeo)
財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財
団・東京都老人総合研究所・研究部長
研究者番号：50183653

村松正明 (Muramatsu Masaaki)
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
研究者番号：50230008

原田信広 (Harada Nobuhiro)
藤田保健衛生大学・医学部・教授
研究者番号：00189705