

機関番号：11301
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590630
 研究課題名(和文) 乳腺組織中エストロゲン濃度・エストロゲン合成能と乳がん罹患に関する症例対照研究
 研究課題名(英文) A case-control study of breast cancer in relation to the risk for estrogen levels in breast tissue and in situ estrogen production
 研究代表者
 南 優子(MINAMI YUKO)
 東北大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：60239316

研究成果の概要(和文)：閉経後乳癌62名の血中・乳腺組織中ホルモン濃度と乳がんリスク要因との関連を解析した。ホルモンレセプター陽性の場合、エストラジオール(E2)の組織中濃度は血中濃度の43.7倍、陰性では14.5倍。また、ホルモンレセプター陽性では「授乳歴あり」で組織中E2濃度が高くなる傾向が認められた($p=0.01$)。これらよりホルモンレセプター陽性乳癌組織内ではE2が生合成または血中から集積され、その機序に授乳歴が関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the associations between hormone levels in blood and in breast cancer tissue and risk factors of breast cancer using data from 62 postmenopausal breast cancer patients. Estradiol (E2) level in tissue was 43.7 times compared with that in blood among patients with ER+ or PR+ breast cancer, whereas 14.5 times among patients with ER-/PR-. In addition, E2 level in receptor positive breast cancer tissue tended to be higher among breast cancer patients with history of breast feeding. There is a possibility that E2 is produced in breast tissue or taken from blood. History of breast feeding may be related to the mechanisms responsible for the accumulation of E2 in breast tissue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
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：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：乳がん、エストロゲン、ホルモンレセプター、乳腺組織、授乳

1. 研究開始当初の背景

(1) これまでの研究で、血中女性ホルモンと乳がんの発生・進展との関連が明らかにされている。しかしながら、近年の基礎研究によって、乳腺組織中のエストロゲンの役割

(Intracrinology)が注目されるようになってきた。乳腺組織中でのエストロゲン局所合成経路がいくつか解明され、さらに、乳癌組織中エストロゲン濃度は血中の10倍以上との報告もあり、血中だけでなく組織中エスト

ロゲンも乳がんの発生・進展に重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、現在の組織中エストロゲンに関する研究は、乳がん治療薬の開発や基礎研究の中で進められており、乳腺組織中のエストロゲン濃度・エストロゲン合成能と乳がん罹患リスクとの関連は明らかにされていない。

(2) 乳腺組織では、血流を介したエストロゲンの作用のほか、乳腺組織中でのエストロゲン合成能やエストロゲン濃度を調整するメカニズム自体が乳がん罹患リスクに影響を与えている可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 症例対照研究の手法により、乳腺組織中エストロゲン濃度と乳がん罹患リスクとの関連を明らかにする。

(2) 乳がん症例のみを対象に、重回帰分析によって乳腺組織中ホルモン濃度の規定要因を明らかにする。解析は、ホルモンレセプター別に行う。規定要因として、血中ホルモン濃度・乳がんリスク要因・その他のライフスタイル要因を想定する。

(3) 対照のみを対象に、重回帰分析によって乳腺組織中ホルモン濃度の規定要因を明らかにする。規定要因として、血中ホルモン濃度・乳がんリスク要因・その他のライフスタイル要因を想定する。

3. 研究の方法

(1) データ収集

研究手法として症例対照研究を用いる。本研究では乳腺組織中ホルモン濃度測定という侵襲的技法が必要となるため、健常人を対象とすることはできない。そのため、症例は50歳以上閉経後乳癌手術症例、対照は外来生検や手術で「良性乳腺疾患 (BBD)」または「異常なし」と診断された閉経女性とし、以下の手順によりデータ収集を行う。

① 質問紙調査

宮城県立がんセンターでは、平成9年よりすべての初回入院患者に対して自記式質問紙による生活習慣調査を実施している。この調査から乳がんリスク要因等の背景要因を把握する。また、外来での生検対象者にも同様の質問紙調査を行い、背景要因に関する情報を得る。

② 血中ホルモン濃度の測定

手術・生検前に血液を採取し、遠心分離後、LC-MS/MS等で estrone (E1), estradiol (E2), androstenedione (A-dione), testosterone (T), dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) 濃度を測定する。

③ 乳がん及びBBD等の組織診断

摘出した組織の組織診断を種々の病的因子を含め行う。

④ 乳腺組織内ホルモン濃度及びアロマトラーゼ活性の測定

手術または生検で摘出した組織の一部を採取・保存・ホモジェネートし、LC-MS/MS等で E1, E2, A-dione, T, DHEA, DHEAS 濃度を測定する。さらに、Enzymatic assay により組織内アロマトラーゼ活性を測定する。

(2) データ解析

収集したデータをデータベース化し、統計ソフトを用いて以下の解析をおこなう。

① 乳がん症例の血中・乳腺組織中ホルモン濃度、対照群の血中・乳腺組織中ホルモン濃度を比較検討し、血中と乳腺組織中ホルモン濃度の差異を調べる。この分析によって乳腺組織中のホルモン濃度を高める機序の有無を推測する。

② 乳がんのリスク要因等を考慮した上で、「乳腺組織中ホルモン (E1, E2, A-dione, T, DHEA, DHEAS) 濃度と乳がんリスクとの関連」及び「血中ホルモン (E1, E2, A-dione, T, DHEA, DHEAS) 濃度と乳がんリスクとの関連」を明らかにする。

③ 重回帰分析により、乳腺組織中ホルモン濃度の規定要因を、症例対照それぞれについて明らかにする。規定要因として、血中ホルモン濃度・乳がんリスク要因・その他のライフスタイル要因を想定する。

4. 研究成果

研究期間内に、乳がん症例 63 例 (臨床進行度IVを除く)、対照 (良性乳腺疾患) 1 例が蓄積された。しかしながら、対照が1例のみで症例対照研究としての解析が困難であったため、乳がん症例のみを対象に研究を進めた。

質問紙調査に回答しなかった1例を除く62例の乳がん症例データを解析し、乳癌組織中ホルモンと血中ホルモン濃度、乳がんリスク要因との関連を明らかにした。

(1) ホルモンレセプターの有無別背景要因

表1に、解析対象 (乳がん62例) の背景要因を示す。陰性 (ER-/PR-) 群では乳癌家族歴を有する者の率が高かった。

(2) 血中・組織中ホルモン濃度の比較

それぞれのホルモンについて、ホルモンレセプター (ER+またはPR+, ER-/PR-) 別に血中・組織中濃度の算術平均値を算出、比較 (組織中/血中) した (表2-1、表2-2)。

ER+またはPR+の場合、E2の平均組織中濃度は血中濃度の48.7倍、ER-/PR-では14.5倍であった。E1, DHEAも血中に比べ組織中濃度が高かったが、レセプターの有無による差異は認められなかった。T, A-dioneでは、血

中・組織中濃度の平均値はほぼ同じ、DHEASは血中濃度に比べ組織中濃度が低かった。これらの血中・組織中ホルモン濃度の比較から次の3つのことが考えられた。

①ER+またはPR+の乳癌組織内で、E2が生合成または血中から集積されている可能性がある。

②DHEASは血中から組織中への移行が少ない。あるいは、乳癌組織内でDHEASがDHEA、E1に変換されている可能性がある。

③ホルモンレセプターはE2以外のホルモンの組織内集積・生合成には大きな影響を与えない。

表1. 乳がん症例のレセプター別^a背景要因

	陽性 (47例)	陰性 (15例)
年齢 (歳)	64.9 ± 7.3	69.3 ± 11.2
臨床進行度 (%)		
0	6.4	6.7
I	72.3	53.3
II	19.2	40.0
III	2.1	0.0
肥満度 (BMI)	24.5 ± 3.4	24.4 ± 3.9
乳癌家族歴 (%)		
なし	93.6	80.0
あり	6.4	20.0
ホルモン剤使用 (%)		
なし	93.6	86.7
あり	6.4	13.3
初経年齢 (歳)	13.9 ± 1.7	14.4 ± 2.4
閉経年齢 (歳)	51.4 ± 3.2	50.2 ± 5.0
出産歴 (%)		
なし	4.3	0.0
あり	95.7	100.0
授乳歴 (%)		
なし	21.3	26.7
あり	74.5	73.3
不明	4.2	0.0

^a陽性：ER+またはPR+、陰性：ER-/PR-

表2-1. ホルモンレセプター陽性症例 (n=47) のホルモン値：算術平均^a

	血中	組織中	比 ^b
E1	18.93	57.97	3.1
E2	2.63	128.20	48.7
A-dione	0.52	0.56	1.1
T	0.17	0.15	0.9
DHEA	2.39	18.88	7.9
DHEAS	1012.80	52.89	0.1

^aホルモン値の単位

E1, E2：血中 (pg/ml), 組織中 (pg/g)
A-dione, T, DHEA, DHEAS：血中 (ng/ml), 組織中 (ng/g)

^b比=組織中/血中

表2-2. ホルモンレセプター陰性症例 (n=15) のホルモン値：算術平均^a

	血中	組織中	比 ^b
E1	20.24	51.50	2.5
E2	5.83	84.58	14.5
A-dione	0.39	0.38	1.0
T	0.13	0.21	1.6
DHEA	1.80	11.59	6.4
DHEAS	631.60	34.59	0.1

^aホルモン値の単位

E1, E2：血中 (pg/ml), 組織中 (pg/g)
A-dione, T, DHEA, DHEAS：血中 (ng/ml), 組織中 (ng/g)

^b比=組織中/血中

(3) ホルモンレセプター陽性組織中ホルモン濃度とアロマトラーゼ活性との関連

ホルモン濃度及びアロマトラーゼ活性ともに正規分布をしていなかったため、対数変換後相関分析を行なった。相関係数及び係数の統計学的検定により両者の関連を評価した。

組織内DHEAS濃度とアロマトラーゼ活性との間に弱い相関が認められ (r=0.29; p=0.0495、表3)、DHEAがアロマトラーゼ活性を介して乳がんの進展に関与している可能性が示唆された。

表3. ホルモンレセプター陽性症例 (n=47) の乳癌組織中ホルモン濃度と組織中アロマトラーゼ活性との相関係数

	相関係数 (r)	p値
E1	-0.11	0.14
E2	-0.13	0.37
A-dione	-0.08	0.58
T	0.14	0.35
DHEA	0.29	0.0495
DHEAS	0.14	0.36

(4) ホルモンレセプター陽性症例のみを対象に、乳癌組織中ホルモン濃度、アロマトラーゼ活性と血中ホルモン濃度・乳がんリスク要因との関連を共分散分析により解析した。ホルモン値は対数変換し、解析には統計ソフトSASのGLM Procedureを用いた。表4-1、表4-2に各要因のp値と回帰係数を示した (E1とE2の結果のみを示す)。

①E1の血中濃度と組織中濃度との間に正の関連 (positive association) が認められた (p=0.01)。

②肥満度と組織中E2濃度との間に正の関連が認められた (p=0.03)。

③授乳歴と組織中E2濃度との間に有意な関連が認められた (p=0.01)。

表4-1. ホルモンレセプター陽性症例 (n=47) の乳癌組織中ホルモン濃度と血中ホルモン、乳がんリスク要因との関連 (E1 について)

	回帰係数	p 値
年齢	-0.61	0.60
血中濃度	0.49	0.01
肥満度	1.60	0.09
初経年齢	-0.63	0.58
臨床進行度		0.09
ホルモン剤使用		0.86
乳癌家族歴		0.52
授乳歴		0.13

相互に要因を補正

表4-2. ホルモンレセプター陽性症例 (n=47) の乳癌組織中ホルモン濃度と血中ホルモン、乳がんリスク要因との関連 (E2 について)

	回帰係数	p 値
年齢	-1.91	0.28
血中濃度	0.23	0.35
肥満度	3.42	0.03
初経年齢	-0.62	0.73
臨床進行度		0.85
ホルモン剤使用		0.80
乳癌家族歴		0.50
授乳歴		0.01

相互に要因を補正

(5) 上記(4)③の結果を基に、授乳歴別に adjusted mean (他の要因を調整した平均値) を比較した(表5)。

①「授乳歴あり」のホルモンレセプター陽性症例は、「授乳歴なし」に比べて組織中 E2 濃度が3倍程度高い。

②「授乳歴あり」では E1 濃度も若干高くなる傾向がある。

表5. ホルモンレセプター陽性乳癌組織中ホルモン濃度と授乳歴との関連

	授乳歴		p 値
	なし (n=10)	あり (n=35)	
E1	21.95	34.09	0.13
E2	39.59	123.05	0.01
A-dione	0.23	0.30	0.39
T	0.10	0.12	0.38
DHEA	11.80	12.29	0.92
DHEAS	63.72	78.76	0.50

ホルモン値は adjusted mean

(1) — (5) の成果は、ER+またはPR+の乳癌組織内では E2 が生合成または血中から集積され、その機序に授乳歴が関与していることを示唆している。加えて、肥満も乳癌組織中 E2 濃度増加に寄与しており、今後、肥満

度、授乳歴と乳がんの予後との関連に注目する必要がある。

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14件)

①Kawai M, Minami Y, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, Fukao A, Tsuji I, Ohuchi N, Alcohol consumption and breast cancer risk in Japanese women: The Miyagi Cohort Study, Breast Cancer Res Treat, 査読有、2011 Feb 12 [Epub ahead of print]

②Geisler J, Suzuki T, 他9名, Breast cancer aromatase expression evaluated by the novel antibody 677: Correlations to intra-tumor estrogen levels and hormone receptor status, J Steroid Biochem Mol Biol, 査読有、118、2010、237-241

③Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, Ishida T, Fukao A, Tsuji I, Ohuchi N, Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi cohort Study, Br J Cancer, 査読有、103、2010、1443-1447

④Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, Ishida T, Fukao A, Tsuji I, Ohuchi N, Reproductive factors, exogenous female hormone use and breast cancer risk in Japanese: the Miyagi Cohort Study, Cancer Causes Control, 査読有、21、2010、135-145

⑤Miki Y, Suzuki T, Sasano H, Intracrinology of sex steroids in ductal carcinoma in situ (DCIS) of human breast: comparison to invasive ductal carcinoma (IDC) and non-neoplastic breast, J Steroid Biochem Mol Biol, 査読有、114、2009、68-71

⑥Nagasaki S, Suzuki T, Miki Y, Akahira J, Kitada K, Ishida T, Handa H, Ohuchi N, Sasano H, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 12 in human breast carcinoma: a prognostic factor via potential regulation of fatty acids synthesis, Cancer Res, 査読有、69、2009、1392-1399

[学会発表] (計8件)

①河合賢朗、南 優子、日本人女性における成人期の肥満、体重変化と乳がんリスクの関連、第69回日本癌学会学術総会、平成22年9月24日、大阪

②角川陽一郎、南 優子、初発時血清ホルモン値と乳癌予後との関連、第18回日本乳癌学会学術総会、平成22年6月25日、札幌

③河合賢朗、南 優子、女性ホルモン剤使用と乳癌罹患に関するコホート研究、第 17 回日本乳癌学会学術総会、平成 21 年 7 月 3 日、東京

宮城県立がんセンター（研究所）・薬物療法学部・特任研究員
研究者番号：50436127

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南 優子 (MINAMI YUKO)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60239316

(2) 研究分担者

鈴木 貴 (SUZUKI TAKASHI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10261629

角川 陽一郎 (KAKUGAWA YOICHIRO)

宮城県立がんセンター（研究所）・生化学

部・特任研究員

研究者番号：60221173

(3) 連携研究者

大内 憲明 (OHUCHI NORIAKI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90203710

立野 紘雄 (TATENO HIROO)

宮城県立がんセンター（研究所）・病理学

部・部長

研究者番号：70004744

多田 寛 (TADA HIROSHI)