

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09112

研究課題名（和文）新規大腸がんモデル動物を用いたエストロゲンの大腸がん抑制メカニズム解明

研究課題名（英文）Study of colorectal cancer suppression mechanism by estrogen using the new colorectal cancer animal model

研究代表者

佐藤 美信（Satou, Harunobu）

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：50329736

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：エストロゲンが大腸がんの増悪に与える影響を細胞株を用いて検証した結果、低濃度のエストロゲンが大腸がんの増殖を抑制する可能性を見出した。また、マウス大腸の陰窩部にエストロゲン受容体の発現を確認できた一方で、エストロゲン受容体と小胞体膜局在のエストロゲン受容体は確認できず、大腸がんの発生や成長にエストロゲン受容体が重要な働きをしている可能性がある。PDXを用いた検討でもこれを支持する結果が得られたが、モデルマウスでは各モデルマウスで大きな差がなかった。本研究ではエストロゲンが大腸がんに抑制的にはたらく一方で、一部の腸がんにとっては増悪因子である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸がんは男性の病気というイメージが強いが、女性でも閉経後に大腸がんの発症率が上がる。しかも、発症部位にも違いがみられる。この違いにはエストロゲンが深く関与していると考えられているが、その機構はほとんどわかっていない。

我々の研究では閉経後女性や男性に発症する大腸がんとそこに関わるエストロゲンの関係を詳細に明らかにするため、モデルマウスを使って検討を行った。その結果、エストロゲンの濃度と大腸がんの増殖効率や発現遺伝子に変化が見られ、大腸がんの発症を抑えるにはエストロゲンの適切な濃度というのが存在すると分かった。

研究成果の概要（英文）：The effect of estrogen on colorectal cancer progression was examined using cell lines, and we found that low levels of estrogen may inhibit colorectal cancer growth. While we were able to confirm the expression of estrogen receptor in the crypts of mouse colon, we were unable to identify estrogen receptor and endoplasmic reticulum membrane-localized estrogen receptor, suggesting that estrogen receptor may play an important role in the development and growth of colorectal cancer.

The PDX study also supported this, but there were no significant differences among the mouse models. This study indicates that estrogen may be an aggravating factor for some colorectal cancers while acting in an inhibitory manner for colorectal cancer.

研究分野：大腸がん

キーワード：大腸がん エストロゲン

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は近年、本邦において増加が顕著であり、現在では最も罹患率が高く、死亡数では肺癌に次いで 2 番目に多い。絶対数では男性に多いとされるが、女性では罹患数は乳癌に次いで 2 位、死亡数では第 1 位と、他癌に比して相対的に女性に多い特徴がある。エストロゲンはホメオスタシス維持と共に種々の疾患との関係についても報告されている。

エストロゲンは閉経後女性の大腸がん発症において、抑制的に作用しているとされており、内因性血中エストロゲン濃度と大腸癌リスクに正の相関がある、閉経後女性に対するホルモン補充療法大腸癌の罹患率は低い (Woman Health Initiative ランダム化コントロール試験) といった報告が散見される。一方で大腸癌死は減少しないことの報告やエストロゲンが大腸癌種の増大に関与するとの報告も見られ、エストロゲンが大腸がんに及ぼす分子メカニズムは不明な点が多い。大腸癌の発生、進行におけるエストロゲンの役割が明確となれば、エストロゲン依存性乳癌に対する内分泌療法のように、大腸癌においても予防・治療への応用が可能になると期待される。

2. 研究の目的

抗がん剤はじめ多くの薬が効かない、あるいは最初は効いていたのにやがて効かなくなる獲得耐性は、腫瘍が可塑性および不均一性を備えたがん細胞集団で構成されていることに起因する。この可塑性および不均一性は、一定数存在するがん幹細胞 (cancer stem cells) を最上位とする細胞階層性によってもたらされる上、このがん幹細胞の性質さえも不均一であると考えられている。つまり、がん幹細胞のふるまいが、がん発症からがん死に至るまでの患者運命を大きく左右している。本研究では、がん幹細胞形質の解析を通じてエストロゲンが大腸がんに与える影響を明らかにするのが目的である。

3. 研究の方法

本研究ではエストロゲンが大腸がんに及ぼす影響を *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* を用いて検証する。我々は卵巣切除術やエストロゲン合成酵素欠損マウスを作製・維持している。これに対してデキストラン硫酸ナトリウム塩とアゾキシメザンをもちいて大腸がんを発症させて経過やがん増悪を確認する。

また、患者から得られた腫瘍を高度免疫不全マウスに移植して作製した患者腫瘍移植モデル (Patient-derived xenograft, PDX) を用いて三次元培養してエストロゲンが腫瘍形成能に及ぼす影響を精査する。培養細胞を用いた *in vitro* ではエストロゲンの濃度とがんの増殖に関して詳細に解析する。

4. 研究成果

エストロゲンが大腸がんの増悪に与える影響を、細胞株を用いて検証した結果、低濃度のエストロゲンが大腸がんの増殖を抑制する可能性を見出した。また、マウス大腸の陰窩部に

エストロゲン受容体 β の発現を確認できた一方で、エストロゲン受容体 α と小胞体膜局在のエストロゲン受容体は確認できず、大腸がんの発生や成長にエストロゲン受容体 β が重要な働きをしている可能性がある。

PDXを用いた検討でもこれを支持する結果が得られたが、モデルマウスでは各モデルマウスで大きな差がなかった。本研究ではエストロゲンが大腸がんに抑制的にはたらく一方で、一部の大腸がんにとっては増悪因子である可能性が示された。

雌マウスを用いた大腸がんモデル作製は非常に難航した。卵巣切除しても大腸がんを発がんしない例が多く存在したため、予定通りの検証が出来なかった。エストロゲンの生合成は各組織で独自に調節されており、大腸の陰窩でも行われているとされている。今回の検討から、局所でのエストロゲン発現が大腸がんの発想や増悪に大きく関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sato Harunobu, Shiota Miho, Kiriya Yuka, Tsukamoto Tetsuya, Honda Katsuyuki, Uyama Ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Implantation of rectosigmoid cancer in a preexisting anal fissure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 139 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-020-00465-9	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 該当する
1. 著者名 Sato Harunobu, Shiota Miho, Urano Makoto, Tsukamoto Tetsuya, Honda Katsuyuki, Toyama Kunihiro, Uyama Ichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Mixed neuroendocrine?non-neuroendocrine neoplasm with squamous cell carcinoma covered by tubulovillous adenoma in the rectum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1136 ~ 1141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01420-8	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 該当する
1. 著者名 Sato Harunobu, Kotake Kenjiro, Maeda Kotaro, Kobayashi Hiroto, Takahashi Hiroshi, Sugihara Kenichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Factors Affecting Positive Peritoneal Lavage Cytology in Patients with Stage II and III Colorectal Cancer with R0 Resection: A Multi-institutional, Prospective Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Anus, Rectum and Colon	6. 最初と最後の頁 355 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23922/jarc.2021-006	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 該当する
1. 著者名 Inaguma Gaku, Tajima Yosuke, Hiro Junichiro, Hanai Tsunekazu, Katsuno Hidetoshi, Masumori Koji, Koide Yoshikazu, Matsuoka Hiroshi, Endo Tomoyoshi, Kamiya Tadahiro, Chong Yongchol, Sato Harunobu, Maeda Kotaro, Uyama Ichiro, Suda Koichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Usefulness of laparoscopic right colectomy with intracorporeal anastomosis and preoperative weight reduction for ascending colon cancer in a severely obese patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 401 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.13022	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 該当する

1. 著者名 Sato H, Masumori K, Koide Y, Hiro J, Tajima Y, Kamiya T, Cheong Y, Toyama K, Suda K.	4. 巻 48
2. 論文標題 Clinical Study of Inguinal Lymph Node Metastasis in Anal Canal Adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 1944 ~ 1946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Sato Harunobu, Shiota Miho, Kiriya Yuka, Tsukamoto Tetsuya, Honda Katsuyuki, Uyama Ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Implantation of rectosigmoid cancer in a preexisting anal fissure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 139 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-020-00465-9	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 佐藤 美信, 小出 欣和, 遠山 邦宏, 守瀬 善一, 宇山 一郎	4. 巻 47
2. 論文標題 Stage II下部直腸癌根治手術後フォローアップの検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 1753-1755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 水野 真広, 佐藤 美信, 島 寛太, 中川 満, 黒田 誠, 赤松 北斗, 花井 恒一	4. 巻 53
2. 論文標題 多臓器合併切除により根治しえた後腹膜原発デスマイド腫瘍の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本消化器外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 740-748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 治癒切除不能な同時性腹膜播種を有する大腸癌に対する原発巣切除の検討
3. 学会等名 第121回日本外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 大腸癌症例で血清CEAとCA19-9値の両者を測定する臨床的意義の検討
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 側方リンパ節に跳躍転移した下部直腸癌の検討
3. 学会等名 第46回日本外科系連合学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 下部直腸T2癌のリンパ節郭清と術後フォローアップの検討
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 肛門部扁平上皮癌に対する化学放射線療法の検討
3. 学会等名 第76回日本大腸肛門病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 大腸癌における血清CA19-9値を測定する臨床的意義 ~ 血清CEAと合わせて ~
3. 学会等名 第30回日本癌転移学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 裂肛へimplantationしたと考えられた直腸S状部癌の1例
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 大腸癌根治度B手術例の術後フォローアップ法
3. 学会等名 第19回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 下部直腸T2癌の治療および術後フォローアップ法の検討
3. 学会等名 第18回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 側方リンパ節に単独転移した下部直腸癌の特徴と治療成績
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 大腸癌における根治度B手術後フォローアップ法の検討
3. 学会等名 第45回日本外科系連合学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 大腸癌における血清CEAとCA19-9値の両者測定の臨床的意義
3. 学会等名 第75回日本大腸肛門病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 Stage II下部直腸癌根治手術後の適切なサーベイランスの検討
3. 学会等名 第82回日本臨床外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 肛門側へ約6cm以上の壁内進展を認めた直腸癌の1例
3. 学会等名 第58回癌治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 急性腹症で発症した他臓器からの転移性小腸癌の2例
3. 学会等名 第56回日本腹部救急医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 大腸癌における同時性腹膜播種に対する治療方針～原発巣切除について～
3. 学会等名 第120回日本外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 化学放射線療法による肛門部扁平上皮癌の治療成績
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 治癒切除不能な同時性腹膜播種を有する大腸癌における原発巣切除
3. 学会等名 第29回日本癌転移学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤美信
2. 発表標題 Stage 下部直腸癌根治手術後フォローアップの検討
3. 学会等名 第42回日本癌局所療法研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐藤美信	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社杏林舎	5. 総ページ数 7
3. 書名 消化器外科専門医の心得	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	林 孝典 (Hayashi Takanori) (40724315)	藤田医科大学・医学部・講師 (33916)	
研究分担者	本間 尚子 (Honma Naoko) (70321875)	東邦大学・医学部・准教授 (32661)	
研究分担者	下野 洋平 (Shimono Yohei) (90594630)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関