

総説

老年期女性の大腸癌・乳癌とエストロゲン

本間 尚子

東邦大学医学部病理学講座准教授

要約: 近年, 本邦では老年期女性の大腸癌や乳癌の増加が著しいが, 両者ともエストロゲンとの関係が注目されている. エストロゲンは大腸癌を抑制するという報告が多いが, 逆の報告も少なからずある. 大腸粘膜にはエストロゲン受容体 β (estrogen receptor beta: ER- β) が発現されているが, 大腸癌におけるER- β の役割についての病理学的あるいは分子疫学的報告も多い. 閉経後女性大腸癌とエストロゲンの間には密接かつ複雑な関係が示唆されている. 閉経後乳癌の多くはエストロゲン依存性で, 末梢のエストロゲン代謝・合成が病態上重要である. 閉経後乳癌に対する現行の標準的内分泌療法はアロマターゼ阻害剤 (aromatase inhibitor: AI) だが, 全身エストロゲンレベル低下による副作用が懸念される. 高齢者には組織型, 内分泌学的性状とも特殊な乳癌が多く, 特殊性を考慮した臨床的対応が望まれる. 閉経後の体内エストロゲン状態は食生活に影響されるので, 草の根レベルの大腸癌・乳癌予防対策が期待される.

東邦医学会誌 63(1): 31-34, 2016

索引用語: estrogen, colorectal cancer, breast cancer

エストロゲンは, 古典的には卵巣や胎盤で産生され, 閉経前女性の子宮や乳腺を標的として機能する女性の生殖ホルモンと考えられてきた. しかし近年, 老若男女を問わず, 全身臓器・組織の生理的機能維持に重要な役割を果たすホルモンであることがわかってきた. 女性の体内エストロゲン状態は閉経を期に劇的な変化を遂げ, その過不足状態が痛, 骨粗鬆症, 血管病, 認知症など種々の老年期疾患と関係することが明らかとなっている. 一方, 悪性新生物は, 感染症・脳血管疾患の減少, 社会の高齢化とともに, 現在, 本邦死因の第1位となっている. 中でも閉経後, 特に老年期女性においては, ライフスタイルの変化とともに大腸癌と乳癌の増加が顕著なため, これらとエストロゲンとの関係について概説する.

老年期女性とエストロゲン

閉経後に重要な生理的エストロゲンは, エストロン (estrone: E1) とエストラジオール (estradiol: E2) である.

量的にはE1が多いが, 最強のエストロゲン作用を有するE2が解析対象とされることが圧倒的である. 卵巣機能の低下した閉経後, エストロゲン産生・活性化の場は末梢組織に移行する. 末梢組織では, アロマターゼ (aromatase) という酵素が, 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. さらに, steroid sulfatase, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD-1) はより高活性なエストロゲンを産生する方向に, estrone sulfotransferase, HSD-2はその逆方向に働く (Fig. 1a)¹⁾. これらの酵素のバランスにより, 閉経後の末梢組織のエストロゲン濃度はコントロールされている. アロマターゼは脂肪組織に多く存在するため, 閉経後の血中エストロゲン濃度はbody mass index (BMI) と相関する¹⁾.

エストロゲンの受容体としては estrogen receptor (ER)- α および β が知られているが, 一般的にERと呼ばれているのは古典的なER, すなわちER- α で, 乳腺・子宮体等での重要性が高い. ER- β はER- α に比し転写活性は弱い

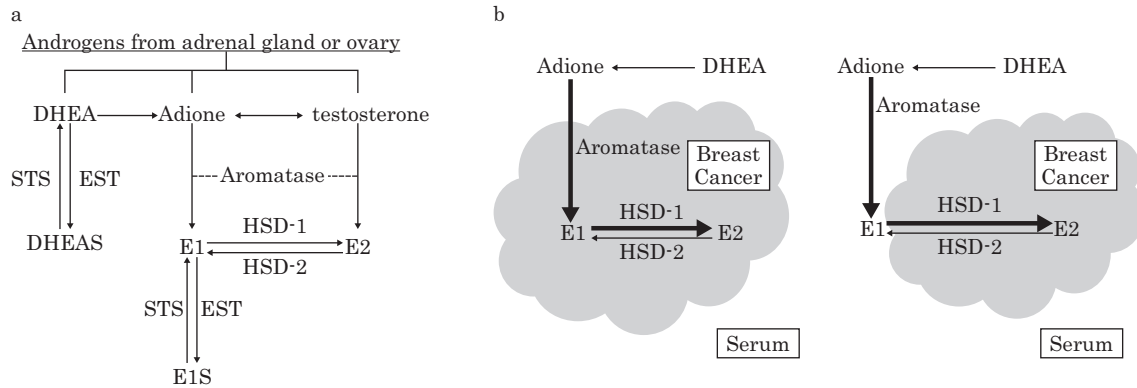


Fig. 1

a. Estrogen-metabolizing enzymes.¹⁾

Aromatase, STS, and HSD-1 act in a direction producing more active estrogens, whereas EST and HSD-2 act in the opposite direction.

b. Estrogen metabolism in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancers.¹⁾

Assumed intratumoral metabolism is shown in gray, and the thickness of arrows represents the amount/activity of each enzyme. In the classical concept, most estrogens have been considered to be produced and activated intratumorally (left). Simultaneous and discriminative quantification of E1 and E2 has suggested the importance of systemic (not tumor localized) aromatase and tumor localized HSD-1 (right).

DHEA: dehydroepiandrosterone, DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate, Adione: androstenedione, E1: estrone, E1S: estrone sulfate, E2: estradiol, STS: steroid sulfatase, EST: estrone sulfotransferase, HSD-1: 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, HSD-2: 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2.

が、男女を問わず全身臓器・組織に広く分布しているため、老年期疾患とエストロゲンを結ぶ key factor として注目される。

大豆食品に含まれるゲニステイン、ダイゼインなどのイソフラボン は代表的な植物性エストロゲンで、ER- β に強い結合性を示し、マイルドなエストロゲン作用を示す。卵巣から大量のエストロゲンが産生されている閉経前に比べ、閉経後の女性においては、これら食物由来のエストロゲンの重要性が相対的に高いと考えられる。

閉経後大腸癌

大腸癌は高齢者あるいは欧米に多い癌の代表格で、社会の高齢化および食生活の欧米化により、本邦では近年増加が顕著である。一般的に癌は女性よりも男性に多いが、本邦女性における大腸癌死亡数は現在、全癌のうち第1位で、他癌と比べると相対的に女性に多いという特徴がある。また、特に女性においては、年齢による癌局在部位、組織型、発癌メカニズムの変化が著しいことが知られており、女性の一生の中で劇的に変動するエストロゲンが、大腸癌の発癌・進展メカニズムとどう関係するか興味をもたれるところである。

近年、大腸癌とエストロゲンの関係についての報告が増えている²⁾。疫学的に、ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy: HRT) (エストロゲン-プロゲステロン併

用)が大腸癌のリスク(診断頻度)を下げることはほぼ確実だが³⁾、大腸癌死は減少しないことが示され⁴⁾、真の臨床的効用についてはさらなる検討が必要である。一方、体内エストロゲン高値、あるいはそれにつながる生殖歴(早い初潮、遅い閉経、高齢初産、出産数少等)が大腸癌リスクを高めるとする報告がある。他にも、局所エストロゲン濃度を高めるエストロゲン代謝酵素群発現パターンを示す結腸癌の予後は悪いとする報告がある¹⁾。

大腸粘膜にはER- α はほとんどなく、ER- β の発現が主である。癌化あるいは癌の進行とともにER- β が減少していくことから、エストロゲン-ER- β シグナル伝達系の破綻が大腸癌の発生・進展に関わっていると考えられている²⁾。ER- β 遺伝子(=ESR2)には、シトシン(cytosine: C)とアデニン(adenine: A)の繰り返し回数の多型、ESR2 CA repeat 多型がある。米国および日本の症例-対照研究で、CA repeat 長鎖(long chain: L)保有が閉経後女性結腸癌のリスク因子であるとする報告が各々なされ、特に日本の研究では、CA repeat 短鎖(short chain: S)保有女性でイソフラボンによる閉経後結腸癌予防効果が高いことも示された。一方、高齢者剖検例を対象とした潜伏癌まで含めた解析では、S保有者に大腸癌頻度は高いが、進行度・致死率は低いという奇異な現象が観察された¹⁾。

以上のように閉経後女性の大腸癌とエストロゲンの間には、密接かつ複雑な関係があり、より深い理解のためには

患者背景・臨床病理情報を考慮した包括的研究が必要である。

閉経後乳癌

乳癌の多くはエストロゲンによる増殖刺激を受ける。体内エストロゲン濃度やエストロゲン作用を高める方向に、日本女性の食生活や生殖活動が変化してきたことにより (BMI 増加, イソフラボン摂取量低下, 出産数減少, 初産高齢化等), 本邦では現在, 乳癌が女性の罹患率第 1 位の癌となっている。閉経後患者の割合は, 1975 年は 39% だったが 2011 年には 66% と増えており, さらに閉経後の中でも年齢層が上になるほど比率の増加が顕著である。

閉経後のエストロゲン依存性乳癌組織中では, 血中よりも E2 濃度が極めて高いが, これは乳癌および近傍組織に多量に存在するアロマターゼの作用によると考えられてきた (Fig. 1b・左)。しかし, 鋭敏な方法で E1, E2 を同時定量すると, 閉経後の血中 E1 は, E2 と異なり癌組織と同レベルに高く保たれており, 全身のアロマターゼおよび乳癌局所の HSD-1 の重要性が示唆された (Fig. 1b・右)¹⁾。現在, 閉経後エストロゲン依存性乳癌への標準的内分泌療法はアロマターゼ阻害剤 (aromatase inhibitor: AI) であるが, 全身機能が低下した老年期女性への AI 投与にあたっては, 全身エストロゲンレベル低下が及ぼす影響に十分配慮する必要がある。一方, ER- β については, 乳癌の予後良好因子とする報告が多いが, 特に閉経後に臨床的重要度が高い可能性があり, 生物学的メカニズムに興味もたれる⁵⁾。

高齢者乳癌は一般的に腫瘍径が大きい, リンパ節転移陽性率は腫瘍径の割に低い。高齢女性の自己の乳房に対する無関心と生物学的悪性度の低さを反映していると考えられる。究極の閉経後乳癌ともいべき超高齢者 (85 歳以上) の乳癌では, 粘液癌やアポクリン癌など特殊型の割合が高く, ホルモン受容体やエストロゲン代謝酵素発現のパ

ターンにも特徴がある。閉経後, 発生・成長した乳癌における, ホルモン環境の特殊性, あるいは末梢エストロゲン代謝の重要性の表れと考えられる¹⁾。その他, 高齢者に多い組織型として, 神経内分泌型非浸潤癌 (粘液癌の前駆病変と考えられている) や嚢胞内癌, パジェット病などがあるが, いずれも予後良好な癌である。高齢者乳癌の治療に際しては, そのような特殊性を考慮した対応を行うことが望ましい。

おわりに

閉経後女性の大腸癌と乳癌について, エストロゲンとの関係を述べてきた。閉経後のエストロゲン状態は, BMI やイソフラボン摂取量など食生活の影響が大きい。和食文化の見直しなど, 草の根レベルの予防対策も重要と考えられる。

本論文は *Pathol Int* 65: 451-459, 2015 から一部引用・転載したものである。

文 献

- 1) Honma N, Hosoi T, Arai T, et al: Estrogen and cancers of the colorectum, breast, and lung in postmenopausal women. *Pathol Int* 65: 451-459, 2015
- 2) Kennelly R, Kavanagh DO, Hogan AM, et al: Oestrogen and the colon: Potential mechanisms for cancer prevention. *Lancet Oncol* 9: 385-391, 2008
- 3) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333, 2002
- 4) Simon MS, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al: Estrogen plus progestin and colorectal cancer incidence and mortality. *J Clin Oncol* 30: 3983-3990, 2012
- 5) Honma N, Horii R, Iwase T, et al: Clinical importance of estrogen receptor- β evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy. *J Clin Oncol* 26: 3727-3734, 2008

本間尚子准教授 ご紹介

- 1995年3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
1999年3月 東京医科歯科大学大学院感染免疫病理学博士課程修了,
博士(医学)
1999年4月 東京都老人総合研究所(現東京都健康長寿医療センター
研究所)臨床病理部門医師研究員
2015年4月 東邦大学医学部准教授(病理学講座)
-