

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Estrogen receptor beta expression in colitis associated carcinoma in comparison with sporadic colonic tumor: An immunohistochemical study
別タイトル	免疫組織化学的研究での潰瘍性大腸炎関連癌におけるエストロゲン受容体の発現と一般大腸癌との比較
作成者（著者）	松野, 高久
公開者	東邦大学
発行日	2023.07.18
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：松岡克善 / タイトル：Estrogen receptor beta expression in colitis associated carcinoma in comparison with sporadic colonic tumor: An immunohistochemical study / 著者：Takahisa Matsuno, Tetuo Mikami, Hiroyuki Hayashi, Kimihiko Funahashi, Shinichi Okazumi, Nobuyuki Hiruta, Kazutoshi Shibuya, Yoshinori Igarashi / 掲載誌：JGH Open / 巻号・発行年等：7(2): 110-117, 2023 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2979号
学位記番号	乙第2814号
学位授与年月日	2023.07.18
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD68288454">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD68288454</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

松野高久より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2814 号

学位申請者 : まつ の たか ひさ  
松 野 高 久

学位論文 : Estrogen receptor beta expression in colitis-associated carcinoma in comparison with sporadic colonic tumor: An immunohistochemical study

(免疫組織化学的研究での潰瘍性大腸炎関連癌におけるエストロゲン受容体  $\beta$  の発現と一般大腸癌との比較)

著 者 : Takahisa Matsuno, Tetuo Mikami, Hiroyuki Hayashi, Kimihiko Funahashi, Shinichi Okazumi, Nobuyuki Hiruta, Kazutoshi Shibuya, Yoshinori Igarashi

公表誌 : JGH Open 7(2): 110-117, 2023  
DOI: 10.1002/jgh3.12859

論文内容の要旨 :

背景・目的: 本邦における潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) の治療は、TNF- $\alpha$  阻害薬や免疫抑制剤により外科手術をせずに内科的治療を長期に受けている患者が増加している。それに伴い潰瘍性大腸炎関連大腸癌 (UC 癌) が増加してきている。UC 癌は、初期の上皮性腫瘍病変として異形成を経て発生し、初期の p53 変異を頻繁に示すことが報告されている。エストロゲン受容体 (estrogen receptor: ER) は alpha と beta がある。ER beta は細胞の恒常性維持に関与し、がん遺伝子 (c-myc、サイクリン) の抑制とがん抑制遺伝子 (p21、p27) を促進させ、細胞周期を停止させる。ER beta の発現は、散発性大腸癌と UC 癌それぞれにおいて研究されているが、これら 2 つを比較した研究はない。本研究では、UC 癌、散発性大腸癌と ER の関係と ER beta の発現が細胞増殖に影響を与えるかどうかを評価し、UC 癌の進行メカニズムへの ER beta の関与を明らかにすることを目的とした。

対象・方法: 東邦大学医療センター大森病院 (以下、大森病院)、同佐倉病院、横浜市立横浜市民病院の外科手術例から、UC 癌 45 病変、高度異形成 43 病変、軽度異形成 34 病変を抽出した。また、大森病院の手術例から散発性大腸癌 36 例と、polypectomy 症例から高度異型腺腫 44 例、軽度異型腺腫 34 例を抽出し、計 236 病変で検討した。発現の数値化は、ER beta と ER alpha に

については、染色強度について intensity score を核濃染：3点、淡染：2点、わずかに染：1点とした。また area score を腫瘍部分の75%以上：4点、50～75%：3点、25～50%：2点、1～25%：1点、1%未満：0点とした。intensity score と area score を掛け合わせた数値を expression score として、0点から12点で評価した。また、ER beta の発現と細胞増殖の関係を検討するために、Ki-67 の陽性率を、ER beta の intensity score3 の部分と score1 の部分を比較した。この比較が可能であったのは、同一症例の腫瘍部分の ER β 染色で score1 と score3 が混在する症例で計7例あった。同部位の p21 発現も検討した。Ki67、p21 については、500個以上の核を観察し、陽性に染色された核の割合を百分率として計算、labeling index (LI) とした。p < 0.05 を有意として評価した。

結果：ER beta は、UC 癌(9.02±2.29)と散発性大腸癌(10.5±1.84) (p=0.0088)の間で有意差を認めた。また、男女比での各部位の染色の有意差は認めず、年齢(60歳以上、60歳未満)による染色の有意差も認めなかった。ER alpha に関してはすべての症例で発現を認めなかった。Ki67、p21 染色について intensity score3 のところでは Ki-67 の LI が 36.87%、score1 のところでは 25.8%であり、有意差を認めた(p=0.039)。さらに、この部分について p21 の発現を検討したところ、7症例中4症例において、score3 の部分より score1 の部分の方が p21 の LI が高かった。また1症例については score1 の方が score3 より LI が高く、その他の2症例については発現を認めなかった。

考察：UC 癌は散発性大腸癌に対して ER beta の発現が低下していることが、本研究で明らかになった。本研究では UC 癌の方が有意に発現低下を認めたのは、慢性的に炎症が持続し、それによる細胞回転において影響が出たものと考えられる。また、男女比による染色の有意差はいずれの病変でも認めず、年齢別でも明らかな有意差は認めなかった。このことにより、年齢男女比にかかわらずリスクファクターの高い症例に関しては大腸内視鏡検査で厳重なフォローが必要であることが示唆された。また ER alpha に関しては、今回発現は認めなかった。ER alpha に関しては腫瘍形成には関連していないと判断できる。Ki67 に関しては score3 の部分より score1 の方で優位に細胞発現が低かった。Ki67 は細胞回転が高いところで発現を認める。本研究でも ER beta 発現が高値の部分で高かったため、細胞回転が早いと判断した。p21 の発現は半数以上の症例で score1 の部分の方が score3 より発現が多かった。p21 は腫瘍細胞で細胞回転を抑制する働きがある。score3 の方が発現が少なかったのは p21 の働きが低下したため、腫瘍細胞が活性化したものとする。しかし、1症例では逆の結果が出ており、今後症例数を増やして検討する必要があると考える。

結論：ER beta の発現が UC 癌で優位に低値を示したことは、臨床現場で潰瘍性大腸炎関連腫瘍を疑った時に、早期発見の一手段として有用であると考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2814 号	氏名	松野高久
学位審査担当者	主査	松岡克善
	副査	大塚由一郎
	副査	栃木直文
	副査	中野裕康
	副査	高橋啓

学位論文の審査結果の要旨：

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) 患者では、慢性炎症の結果、経年的に大腸癌の合併リスクが上昇する。UC に関連した大腸腫瘍は、早期より p53 の過剰発現が認められるなど、散発性大腸癌とは異なる発癌過程を経ることが知られている。エストロゲン受容体 (estrogen receptor; ER) は  $\alpha$  と  $\beta$  があり、ER  $\beta$  は ER  $\alpha$  に対してアンタゴニストとして作用する。腫瘍において ER  $\beta$  は細胞周期を停止する働きがあると考えられている。散発性大腸癌では、正常粘膜と比較して ER  $\beta$  mRNA の転写が低下していることが報告されている。UC 関連大腸腫瘍では、癌や high grade dysplasia において ER  $\beta$  の発現が低下していることが報告されている。しかし、UC 関連大腸腫瘍と散発性大腸腫瘍において、ER  $\beta$  発現を比較した研究はない。本研究では、UC 関連大腸腫瘍と散発性大腸腫瘍における ER  $\beta$  発現を免疫組織化学染色によって比較することを目的とした。

UC 関連大腸癌 45 病変、high-grade dysplasia 43 病変、low-grade dysplasia 34 病変、および組織学的 grade・発生部位・年齢をマッチさせた散発性大腸癌 36 例と、高異型度腺腫 44 例、低異型度腺腫 34 例を検査に用いた。免疫組織化学染色による ER  $\beta$  発現は、染色強度スコアと染色面積の積によって定量化した。Ki-67 および p21 発現によって、ER  $\beta$  発現と細胞増殖の関係を検討した。

ER  $\beta$  発現は、UC 関連大腸癌で散発性大腸癌より有意に低下していた。ER  $\alpha$  は、全ての症例で発現を認めなかった。Ki-67 は、同一患者において ER  $\beta$  強陽性の部位で、弱陽性の部位より有意に発現が強かった。p21 は、ER  $\beta$  強陽性の部位で、弱陽性の部位より発現が低下している傾向を認めた。ER  $\beta$  発現は予後との相関は認めなかった。以上より、ER  $\beta$  は大腸腫瘍においては細胞増殖の亢進と関連しており、UC 関連大腸腫瘍と散発性大腸腫瘍では、ER  $\beta$  の病態への関与が異なることが示唆された。

学位審査会は 2023 年 5 月 23 日、審査委員 5 名の出席のもとで開催された。申請者による研究内容についてのプレゼンテーションに続いて、活発な質疑応答が行われた。散発性大腸腫瘍と UC 関連大腸腫瘍の診断年代の違いによる影響、stage 別の ER  $\beta$  発現、ER  $\beta$  発現の定量方法の妥当性、パラフィン固定切片で染色性を定量化する限界、今後の前向き研究において収集すべきサンプル、UC の治療に用いられたステロイドの ER  $\beta$  発現への影響、癌の分化度別の ER  $\beta$  発現などについての質問に対し、申請者はいずれにも適切に回答した。ER  $\beta$  の発現を UC 関連大腸腫瘍と散発性大腸腫瘍で比較した初めての研究であり、両腫瘍において ER  $\beta$  の病態への関与が異なることを示唆する結果であることを評価し、出席した審査委員全員一致で学位に相当すると判断し、学位審査会を終了した。