

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 肺リンパ脈管筋腫症における Intracrine 機構による性ステロイドホルモン産生と mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナル経路の発現

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

外科病態学講座 麻酔科学周術期医学分野

氏名 安達 厚子

LAM (Lymphangioleiomyomatosis; リンパ脈管筋腫症) は若年女性に多く発生する難治性の希少疾患であり、エストロゲンが LAM 細胞の増殖や病期の進行に関わっている。治療としてアロマターゼ阻害薬といった内分泌療法や mTOR (mammalian target of rapamycin; ラパマイシン標的蛋白質) 阻害薬などの分子標的薬が臨床試験されている。しかし、LAM 組織におけるアロマターゼを含む内分泌療法の標的因子および mTOR シグナル経路の発現は報告されていない。そこで肺 LAM 症例における性ステロイドホルモン受容体とホルモン合成酵素、mTOR シグナル系の発現動態を検討した。

30 もしくは 20 症例の肺 LAM 病理組織標本における性ステロイドホルモン受容体 (ER α (estrogen receptor α ; エストロゲン受容体 α), ER β (estrogen receptor β ; エストロゲン受容体 β), PR (progesterone receptor; プロゲステロン受容体), AR (androgen receptor; アンドロゲン受容体)) とホルモン合成酵素 (アロマターゼ、STS (steroid sulfatase; ステロイドスルファターゼ)、17 β HSD1 (17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1; 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1)、5 α R1 (5 α -reductase type 1; 5 α アルファリダクターゼ 1)、5 α R2 (5 α -reductase type 2; 5 α アルファリダクターゼ 2))、アポトーシス抑制因子である Bcl-2 (b-cell leukemia/lymphoma 2 protein)、mTOR シグナル経路 (p (phosphorylation) -mTOR、p-S6K (ribosomal protein S6 kinase)、p-4E-BP1 (eIF4E-binding proteins 1)) の発現を免疫組織化学的に確認した。LAM 細胞の紡錘形細胞は増殖能が高いとされているが、ER α 、ER β 、アロマターゼ、Bcl-2 の免疫反応性は LAM 細胞の紡錘形細胞に比較して類上皮細胞において高い発現が認められた。しかし AR、5 α R1、5 α R2、p-mTOR、p-S6K および p-4E-BP1 は類上皮細胞、紡錘形細胞間で発現の差はなかった。ER α 、アロマターゼ、AR、5 α R1 は定量的 real-time PCR にて mRNA レベルでも認められた。p-mTOR、p-S6K および p-4E-BP1 は Akt シグナリング抗体アレイによりタンパクレベルにおいて LAM 組織中に認められた。さらに階層的クラスター解析によりこれらの因子の免疫組織化学的発現の H-score の関連を検討したところ、LAM 組織は免疫組織化学的発現から“アロマターゼ”と“mTOR”のグループに分類されることが明らかとなった。

この結果から、LAM 細胞局所でエストロゲン代謝酵素によりエストロゲンが産生され LAM 細胞増殖に関与していることが示唆された。AR の発現は紡錘形細胞と類上皮細胞ともに認められ、アンドロゲンを標的とした内分泌療法は LAM 細胞の増殖に大きく影響を与える可能性がある。また、p-mTOR、p-S6K、p-4E-BP1 が発現していたことは、臨床的に有効性が示されつつあるシロリムスの作用するシグナル経路の活性化を免疫組織化学的にはじめて証明したものである。シロリムスは mTOR2 に無効であるがエストロゲンを標的とした内分泌療法は mTOR2 にも作用するため、アロマターゼ阻害薬が臨床応用されれば、シロリムスとの併用療法は有効な治療となる可能性がある。

以上から、難治性疾患である LAM において“アロマターゼ”と“mTOR”という異なる作用点からの治療の有効性が示され、アロマターゼ阻害薬などの内分泌療法と、効果が示されつつある mTOR 阻害薬の併用療法の有効性を示唆する結果となった。