

氏 名 (本籍) かみ おき しゅう ぞう
上 沖 修 三

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 8 9 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 0 年 9 月 1 1 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 1 年 3 月
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 内 分 泌 療 法 早 期 に お け る 乳 癌 細 胞 の 超 微 形 態 学 的
変 化 に 関 す る 実 験 的 ・ 臨 床 的 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 葛 西 森 夫 教 授 山 本 敏 行

教 授 笹 野 伸 昭

論文内容要旨

I 目 的

乳癌の治療には手術とともに、全身療法としての化学療法や内分泌療法が広く応用されている。内分泌療法は乳癌に対して有力な治療手段であるが、乳癌の症例の中には、内分泌療法に対して感受性のあるものと、ないものが存在する。そこで、内分泌療法の適応の決定や、効果を予測するために、従来から数多くの研究がなされている。その中で、腫瘍内ホルモンレセプターの有無が最も有力な指標となりうる。しかしながら、これらホルモンレセプターの測定のみでは、適応の決定や効果の予測を必ずしも満足にできないのが現状である。そこで、実際に内分泌療法を施行してみて、その早期における乳癌細胞の超微形態学的な変化を観察することによって、内分泌療法の効果予測の可能性を調べることを目的とした。

II 方法及び材料

プロラクチン依存性の可移植性実験乳癌MRMT-1, Estrogen Receptor (ER) をもつといわれるDMBA誘発乳癌と人乳癌を用いた。

MRMT-1を雌SDラット背部皮下に移植して、腫瘍の長径が1.5~2.0 cmに達したところでプロラクチン分泌抑制剤CB-154を2.5 mg/kgずつ1日2回経口投与して、投与開始後1日、2日、3日目の乳癌細胞の形態学的変化を観察した。また、腫瘍の大きさを2日毎に測定し、CB-154のMRMT-1に対する抗腫瘍効果をみた。

SDラットにDMBAで誘発した乳癌が、1.5~2.0 cmになった時、7個の腫瘍について、その一部を採取し、ER測定用標本・光顕・電顕標本を作製した。その翌日よりTamoxifen 1mg/kgを毎日1回経口投与し、投与開始後3日目に再び腫瘍を採取して、DMBA誘発乳癌に対するTamoxifenの抗腫瘍効果を観察した。また、投与前と投与後の腫瘍の大きさを測定し、Tamoxifenの各腫瘍に対する抗腫瘍効果をみた。

乳癌患者にTamoxifenを1日30mg、3回に分けて平均6日間、手術前日まで経口投与した。手術時、ER測定用標本、光顕・電顕標本を採取して、術前Tamoxifenを投与しなかった対照群と比較・検討した。

III 結 果

MRMT-1乳癌ではCB-154投与により有意に増殖が抑制された。超微形態学的変化では、CB-154投与開始後1日目より粗面小胞体の膨化とそれに付着しているリボゾームの脱落、核

膜腔の離開が一部みられた。これらの変化は2日目・3日目になると、より顕著となった。核内小体では、投与後Complex Nuclear Body (CNB)が増加し、Simple Nuclear Body (SNB)が減少した。

DMBA誘発乳癌では7個中5個が、Tamoxifen投与で縮小し、2個が増殖を続けた。縮小した5個のうち3個はER陽性で、1個が陰性、残りの1個では不明であった。一方、増殖を続けた2個のうち1個はER陽性で、1個が陰性であった。超微形態学的変化ではTamoxifenに感受性のある腫瘍で、核質がeuchromatinからheterochromatinに変化し、SNBの減少もみられた。また、Tamoxifen投与前には全く認められなかったCNB、リング状核小体の出現が認められた。

人乳癌では、Tamoxifenによる内分泌療法で、CNBが増加した。ER濃度の高い群でより増加した。また、加療群では、対照群で全くみられなかったIntranuclear Rodlet、リング状核小体の出現、核小体の萎縮像が認められた。

IV 考 案

MRMT-1乳癌、DMBA誘発乳癌、人乳癌の3種類の乳癌とも内分泌療法でCNBが対照よりも増加した。特にDMBA誘発乳癌では、ER濃度とTamoxifen投与による抗腫瘍効果とは必ずしも一致しなかったが、処置前全くみられなかったCNBがTamoxifenに感受性のあった腫瘍でのみ、処置後出現した。人では術前に、Tamoxifenを投与することによって、抗腫瘍効果を臨床的に判定することはできなかったが、Tamoxifen療法により、ER濃度の高い群でよりCNBが増加した。また、対照群では全くみられなかったリング状核小体、Intranuclear Rodletの出現、核小体の萎縮像がTamoxifen療法後にみられた。以上の成績から、乳癌に対する内分泌療法の効果予測に、療法早期における核内小体をはじめとするこれら核内小器官の電顕的観察が役立つものと推測された。

審 査 結 果 の 要 旨

乳癌に対する治療法として内分泌療法は有用な手段として広く臨床に応用されているが、有効率は30～40%にとどまっている。そこで、内分泌療法の適応の決定や、効果を予測する為の研究が従来から数多くなされている。その中で、腫瘍内ホルモンレセプターが最も有効な指標として臨床で広く用いられているが、ホルモンレセプター測定のみでは、適応の決定や効果の予測が必ずしも満足でないのが現状で、症例によっては効果のない内分泌療法を長期に亘って施行することもまれではない。

本研究は実際に内分泌療法を施行し、その早期における乳癌細胞の超微形態学的な変化を観察することによって、内分泌療法の効果予測の可能性を調べることを目的としたものである。内分泌療法として、プロラクチン依存性の可移植性実験乳癌MRMT-1に対してはプロラクチン分泌抑制剤CB-154、エストロゲン依存性のDMBA誘発乳癌と人乳癌にはTamoxifenを投与して、その早期変化を電顕的に観察した。MRMT-1ではCB-154投与により、粗面小胞体の膨化とそれに付着しているリボンゾームの脱落、核膜腔の離開がみられた。核内小体では、投与後Complex Nuclear Body (CNB)が増加し、Simple Nuclear Body (SNB)が減少した。DMBA誘発乳癌では、Tamoxifenに感受性のある腫瘍で、核質がeuchromatinからheterochromatinに変化し、SNBの減少もみられた。また、Tamoxifen投与前には全く認められなかったCNB、リング状核小体の出現が認められた。一方、Tamoxifenに感受性のない腫瘍ではこのような変化は認められなかった。人乳癌では根治手術前平均6日間Tamoxifenの投与を行い、切除乳癌について検討しているが、ラットの実験乳癌と同様にCNBの増加が認められ、Estrogen Receptor濃度の高い群で増加が著しかった。また、Tamoxifen療法群では対照群で全くみられなかったIntranuclear Rodlet、リング状核小体の出現、核小体の萎縮像を認めている。

内分泌療法による乳癌細胞の超微形態学的変化の報告は、今までにも幾つかあったが、本研究のように、核内小体を主とした核内の変化に注目した報告はみあたらない。しかも、加療前、乳癌細胞に多くみられたSNBが内分泌療法後に減少し、CNBが増加するという核内小体の変化は全く新しい知見であり、内分泌療法の作用機序を考えるにあたって重要な所見である。また、内分泌療法早期における核内小体をはじめとする核内小器官の電顕的観察が乳癌に対する内分泌療法の効果予測に役立つことを示したことは、乳癌の有効的な内分泌治療の実施にあたって大きな前進である。

以上より本研究が学位論文に値するものと認める。