

氏 名（本籍）	かり 苅	や 谷	よし 嘉	ゆき 之
学位の種類	博 士（医 学）			
学位記番号	医 博 第 2 3 0 3 号			
学位授与年月日	平 成 1 8 年 3 月 2 4 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学位論文題目	ヒト皮膚付属器および付属器腫瘍における性ステロイドホルモン受容体についての検討			

（主 査）

論文審査委員	教授 笹 野 公 伸	教授 岡 村 州 博
	教授 相 場 節 也	

## 論文内容要旨

性ステロイドがヒト乳腺の発達や生理について重要な役割を担っているという事実は、従来から多くの研究で指摘されてきている。乳癌はホルモン依存性であり、進行乳癌では内分泌療法が行われその有効性が明らかになった。その後、乳癌組織におけるエストロゲン受容体の存在が証明され、ホルモン受容体の存在と内分泌療法の治療効果の関連性が明らかにされた。抗エストロゲン剤は進行・再発乳癌の治療および術後補助療法として有用性が確認されており、投与にあたっては治療感受性としてのエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体の測定が必須であり、現在は免疫組織化学法で判定している。

ヒト汗腺は発達過程において乳腺に類似している事が知られており、ヒト乳腺や乳腺腫瘍同様、性ステロイドがヒト正常汗腺や汗腺系腫瘍に影響を及ぼしている可能性が考えられている。更に原発性汗腺系腫瘍と転移性乳癌の組織学的鑑別が困難であることから、過去には両者を鑑別する目的で性ステロイド受容体の発現についての報告がある。しかし両者を鑑別する事は困難であるという報告がある一方で、鑑別は可能であるとの報告もある。更に乳癌同様、内分泌療法の可能性を示唆する報告がある。また性ステロイドはざ瘡や女性の皮膚の潤い、あるいは壮年性脱毛症に関与しているとされており、治療薬の開発が進められている。

しかし様々なヒト正常皮膚付属器あるいは皮膚付属器腫瘍における種々の性ステロイド受容体の発現を同時に検討した詳細な報告は未だなされていない。更に近年 ER, PR のアイソフォームがあることが知られるようになったが、これらに関する詳細な検討もほとんど行われていない。

そこで筆者は病理組織学的に異常を認めないヒト正常皮膚組織並びに皮膚原発の付属器組織に由来する腫瘍と性ステロイドとの関連について、エストロゲン受容体 (ER)  $\alpha$ ,  $\beta$ , プロゲステロン受容体 (以下 PR) A, B, アンドロゲン受容体 (AR) の局在を免疫組織学的に検討した。対象は 50 例の皮膚付属器腫瘍 (良性 38 例, 悪性 12 例) と 23 例の正常皮膚組織である。皮膚付属器腫瘍の年齢, 性別の内訳は, 男性 24 例, 女性 26 例, 平均年齢 59.0 歳 (範囲: 0-86, 中間値: 66) であり, 正常皮膚組織では男性 10 例, 女性 13 例, 平均年齢 44.8 歳 (範囲: 1-80, 中間値: 49) であった。検体は全てホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた。免疫染色の一次抗体は全て 4°C, overnight で反応させ, 二次抗体はヒストファイン法 (ニチレイ) を用い, 発色は DAB で行った。評価及び判定は一部でも核に染色性がみられた症例を陽性とした。統計処理は, Mann-Whitney の U test と Kruskal-Wallis test を用いて,  $P < 0.05$  を統計学的有意差とした。

正常皮膚付属器組織では ER の陽性率が低い傾向にあったが, ER  $\alpha$  は脂腺基底細胞の陽性率 (82.6%) が他の皮膚付属器の陽性率に比較して有意に高かった。PRB の陽性率はすべての部位で 90% 以上と非常に高率であった。AR は脂腺 (100%), 汗腺 (91.3%) で高率に陽性所見が認

められたが、毛包の外毛根鞘は全例陰性であった。一方、脂腺系腫瘍では ER  $\alpha$  の陽性率 (25.0%) が正常脂腺の基底細胞 (82.6%) に比べて有意に低く、ER  $\beta$  の発現は認められなかった。PRA, PRB, AR の発現は認められたものの、これらの陽性率は正常皮膚付属器に比べて受容体の発現動態に有意差は認められなかった。

汗腺系腫瘍の ER  $\alpha$ ,  $\beta$  の発現率はともに低い傾向にあったが、PRA, PRB はいずれも比較的高率に発現する傾向にあり、一部の良性腫瘍は PRA の発現が全例に認められた。また今回検討した悪性汗腺系腫瘍はいずれも ER  $\alpha$ ,  $\beta$  および PRA, PRB の発現が認められた。AR の発現率は、良性、悪性腫瘍のいずれも必ずしも高くはなく、正常皮膚付属器に比べるとむしろ低い傾向にあった。また1例のみの検討でありながら、微小嚢胞性付属器癌では全ての性ステロイド受容体に発現がみられた。

以上の結果より、正常皮膚付属器組織では様々なステロイドホルモン受容体の発現がみられ、従来考えられているよりもより多彩に性ステロイドが関与し、これらの機能調節、発達に重要な役割を担っていると考えられた。多くの皮膚付属器腫瘍で乳癌同様、ER, PR の発現がみられ、転移性乳癌との鑑別する際に性ステロイド受容体を用いた免疫組織学的検討は困難であると考えられた。悪性エクリン汗腺系腫瘍である微小嚢胞性付属器癌では全例に性ステロイド受容体の発現を認め、正常汗腺と比べ発現率が高い傾向にあり、これらの疾患では内分泌療法の有効性が示唆された。その一方で、有意に性ステロイドホルモン受容体の低下が認められる腫瘍が存在し、腫瘍化により受容体が喪失していると考えられた。

## 審査結果の要旨

ヒト汗腺はその発達過程が性ステロイド依存性組織である乳腺に類似している事がよく知られており、ヒト乳腺や乳腺腫瘍同様、性ステロイドがヒト正常汗腺や汗腺系腫瘍に影響を及ぼしている可能性も考えられている。しかし様々なヒト正常皮膚付属器あるいは皮膚付属器腫瘍における種々の性ステロイド受容体の発現を同時に検討した詳細な報告は未だなされていない。さらに原発性汗腺系腫瘍と転移性乳癌の組織学的鑑別が困難であることから、過去には両者を鑑別する目的で免疫組織学的に性ステロイド受容体の発現について検討している報告があるが、論議がある。そこで本研究論文ではヒト正常皮膚組織並びに皮膚原発の付属器組織に由来する腫瘍と性ステロイドとの関連について、エストロゲン受容体 (ER)  $\alpha$ , 及び  $\beta$ , プロゲステロン受容体 (以下 PR) A, 及び B, アンドロゲン受容体 (AR) の局在を免疫組織学的に検討した。正常皮膚付属器組織では ER の陽性率が低い傾向にあったが、ER  $\alpha$  は脂腺の基底細胞での陽性率 (82.6%) が他の皮膚付属器での陽性率に比較して有意に高く、PRB の陽性率はすべての部位で 90% 以上と非常に高率であった。AR は脂腺 (100%), 汗腺 (91.3%) で高率に陽性所見が認められたが、毛包の外毛根鞘では全例陰性であった。一方、脂腺系良性腫瘍では ER  $\alpha$  の陽性率 (25.0%) が正常脂腺の基底細胞 (82.6%) に比べて低い傾向にあった。ER  $\beta$  は今回用いたいずれの腫瘍でもその発現は認められず、悪性腫瘍では AR の発現も認められなかった。しかし、これらの結果は正常脂腺との間に有意差は認められなかった。腫瘍の多くは AR, PRB の発現を認めたが、正常脂腺との間に有意差は認められなかった。汗腺系腫瘍での ER  $\alpha$ ,  $\beta$  の発現率はともに低い傾向にあり、全く発現を認めない良性腫瘍が認められた。一方、PRA, PRB はいずれも比較的高率に発現する傾向にあり、一部の良性腫瘍は PRA の発現が全例に認められた。また今回検討した悪性汗腺系腫瘍はいずれも ER  $\alpha$ ,  $\beta$  および PRA, PRB の発現が認められている。

以上の本研究論文の結果より、正常皮膚付属器組織では様々なステロイドホルモン受容体の発現がみられ、従来考えられているよりもより多彩に性ステロイドが関与し、これらの機能調節、発達に重要な役割を担っている事が初めて示唆された。あわせて多くの皮膚付属器腫瘍で ER, PR の発現がみられることより、性ステロイド受容体を用いて免疫組織学的に転移性乳癌との鑑別をすることは困難であると考えられた。このように本研究論文は正常皮膚組織でその発達、生理、病態に関与するのではないのかとも考えられてきた男性/女性ホルモン双方の性ステロイドホルモンの影響を初めて組織学的に詳細に検討した報告であり、この点からも東北大学大学院医学系研究科の博士論文にふさわしい内容と判断される。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。