

氏 名（本籍） 新 井 川 弘 道

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 博 第 2 5 7 6 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 0 年 3 月 2 5 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 Intratumoral estrogens and estrogen receptors in human non-small cell lung carcinoma
（非小細胞肺癌における組織内エストラジオール濃度とエストロゲンレセプターの発現意義の検討）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 近 藤 丘 教 授 笹 野 公 伸

教 授 八 重 樫 伸 生 教 授 石 岡 千 加 史

論文内容要旨

目 的

肺癌は日本並びに欧米諸国において、全死因に占める割合が最も高い癌の一つであり、現在でも発見された全症例の内僅か10数パーセントが完全に治癒するに過ぎないという難治癌の一つである。それ故、肺癌における生物学的特性を研究することは極めて重要で、なかでも特異的な因子を標的とした治療法の開発が強く求められている。今回、肺癌における特異的な因子の一つとして性ステロイドホルモンに注目し、ヒト非小細胞肺癌における腫瘍内エストラジオール濃度を計測し、その濃度と臨床病理学的因子やエストロゲンレセプター（ER）との関係を検討することを目的として、エストロゲンの局所的な代謝、作用を明らかにした。

実 験 方 法

ヒト非小細胞肺癌59症例の凍結標本を用いて液体クロマトグラフィー・タンデム法にて組織内エストラジオール濃度を計測した。更に Estrogen Receptor (ER) α あるいは ER β の発現した A549 非小細胞肺癌培養細胞 A549+ER α 、A549+ER β を *in vitro* にて作成し、種々の実験的解析を行なった。

結 果

ヒト非小細胞肺癌におけるエストラジオール濃度は非腫瘍部に比較し約2.2倍と有意に高かった。腫瘍内エストラジオール濃度は ER α もしくは ER β 陽性肺癌症例においてアロマターゼの発現、腫瘍径、Ki-67LI と正の相関関係を示した。また *in vitro* の実験では、エストラジオールは A549+ER α あるいは A549+ER β 細胞の増殖を有意に促進し、SERMs (selective estrogen receptor modulators) によってこの増殖刺激は有意に抑制された。A549+ER α および A549+ER β は元来細胞内にアロマターゼを発現しているが、これらにテストステロンを添加することで細胞増殖が有意に促進し、さらにこの増殖はアロマターゼ阻害剤により有意に抑制されることが確認できた。

結 語

本研究の結果から、ヒト非小細胞肺癌では、主にアロマターゼの媒介によりアンドロゲンからエストラジオールが局所合成され、ER α もしくは ER β 陽性非小細胞肺癌の増殖に重要な役割

を果たしていることが示唆された。このことは、現在乳癌の治療などで臨床的に用いられている SERMs やアロマターゼ阻害剤の肺がん患者への使用が ER とアロマターゼをともに発現した非小細胞肺癌において有効な治療法となる可能性を示したものである。

審査結果の要旨

肺癌は日本並びに欧米諸国において、発見された全症例の内僅か10数パーセントが完全に治癒するに過ぎないという難治癌の一つである。それ故、肺癌における生物学的特性を研究することは極めて重要で、なかでも特異的な因子を標的とする新たな治療法の開発は急務である。本論文は肺癌における特異的因子の一つとして性ステロイドホルモンに注目し、これまで明らかにされていないヒト非小細胞肺癌におけるエストロゲンの局所的な代謝、作用を明らかにし、さらには乳癌等の治療に広く用いられている SERMs (selective estrogen receptor modulators) やアロマターゼ阻害薬の肺癌細胞における細胞増殖抑制効果を検討したものである。

実験はヒト非小細胞肺癌58症例の凍結標本を用いて液体クロマトグラフィー・タンデム法にて組織内エストラジオール濃度の計測を行い、その濃度と Estrogen Receptor (ER) の発現や臨床病理学的因子、更にはエストロゲン産生酵素との関係を検討している。また、ER α あるいは ER β の発現した A549 非小細胞肺癌培養細胞 A549+ER α 、A549+ER β を *in vitro* にて作成し、種々の実験的解析を行い以下の成績が得られている。

1. ヒト非小細胞肺癌におけるエストラジオール濃度は非腫瘍部に比較し中央値で約2.2倍と有意に高い。
2. 腫瘍内エストラジオール濃度は ER α もしくは ER β 陽性肺癌症例においてエストロゲン産生酵素であるアロマターゼの発現、腫瘍径、Ki-67LI と正の相関関係を示す。
3. *in vitro* の実験では、エストラジオールは A549+ER α あるいは A549+ER β 細胞の増殖を有意に促進し、SERMs によってこの増殖刺激は有意に抑制される。
4. A549+ER α および A549+ER β は元来細胞内にアロマターゼを発現しているが、これらにテストステロンを添加することで細胞増殖が有意に促進し、さらにこの増殖はアロマターゼ阻害剤により有意に抑制される。

本研究は、ヒト非小細胞肺癌において、主としてアロマターゼの媒介によりアンドロゲンからエストラジオールが局所合成され、なおかつ ER α もしくは ER β 陽性非小細胞肺癌の増殖に重要な役割を果たしている可能性があることを証明している。また、*in vitro* の実験は、乳癌の治療等で用いられている既存の SERMs やアロマターゼ阻害剤の使用が、ER とアロマターゼを共に発現した非小細胞肺癌患者において有効な治療法となる可能性を強く示したものと見える。これらの結論から非小細胞肺癌の新たな特異的治療法として、選択肢の幅を増やす極めて重要な研究であると考えられる。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。