

氏名	たにうち しんじ 谷内 真司
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
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	ヒト間質性肺炎におけるアロマターゼおよびエストロゲン受容体の免疫組織化学的局在と病変局所における性ホルモン濃度の検討
論文審査委員	主査 教授 笹野 公伸 教授 黒澤 一 教授 荒井 啓行

論文内容要旨

間質性肺炎は、臨床的、画像診断学的、病理学的に類似した所見を呈する種々の疾患よりなる疾患群であり、肺における異常な線維化過程の進行に伴い「ガス交換に寄与しえない病的“間質”ができる疾患」と捉えることが可能である。近年、その本態は、持続する肺胞上皮の傷害とそれに対する創傷治癒過程の異常として捉えられ、そのメカニズムが徐々に解明されてはいるものの、有効な治療法はまだ確立されておらず、依然として予後不良のものが少なくない。

エストロゲンは、全身各臓器において性分化以外にも多様な機能を有しており、その際、標的臓器局所において血中の不活性ステロイドから合成されたエストロゲンがエストロゲン受容体 (estrogen receptor, ER) に結合することで作用を発現することが知られている。ヒト肺組織でも、発生、生理、病理の各過程においてその作用が知られており、間質性肺炎の動物実験モデルの中にはエストロゲンの線維化促進作用を報告しているものもある。しかし、ヒト間質性肺炎におけるエストロゲンの作用についてはこれまでほとんど報告がなされていない。

こうした背景を踏まえ、本研究ではヒト間質性肺炎におけるエストロゲン作用の解明を目的として、エストロゲン合成の律速酵素であるアロマターゼとエストロゲン受容体 (ER α および ER β) の発現を免疫組織化学的に検索すると同時に、間質性肺炎の病変局所におけるエストロゲン濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (Liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry, LC-MS/MS 法) を用いて測定し、これらの結果を正常肺および間質性肺炎以外の炎症性肺疾患との間で比較した。

肺部分切除術症例 70 例のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて行った免疫組織化学的検索では、間質性肺炎 ($n=26$)、正常肺 ($n=21$)、間質性肺炎以外の炎症性肺疾患 ($n=23$) におけるアロマターゼの発現は、肺胞上皮では各 73% (19/26)、0% (0/21)、4% (1/23)、細気管支上皮では各 88% (23/26)、90% (19/21)、91% (21/23) で、間質性肺炎では肺胞上皮において他の 2 群に比し有意に高い発現を認めた ($P<0.0001$)。また、間質性肺炎例間の検討では、概して線維化の程度の高い通常型間質性肺炎パターンを示す症例や他の組織パターンでも線維化の程度の強い症例の肺胞上皮にアロマターゼが陽性となる傾向が見られた。ER β はいずれの群とも肺胞上皮および細気管支上皮に高率に発現していたが、間質性肺炎の肺胞上皮においてやや高率に見られる傾向にあった。ER α はいずれの群においても発現を認めなかった。

間質性肺炎 10 検体と正常肺 10 検体を用いての LC-MS/MS 法による肺局所における性ホルモン濃度の測定では、エストラジオール濃度およびアロマターゼ活性の指標となるエストラジオー

ル濃度のテストステロン濃度に対する比は、いずれも間質性肺炎において各 15 倍 ($P=0.0003$) および 56 倍 ($P=0.0002$) と著明に高かった。

これらの結果から、間質性肺炎においては、肺胞上皮に発現しているアロマターゼによってエストロゲンが病変局所で合成され、合成されたエストロゲンが $ER\beta$ を介して作用することでその病態に関与している可能性が示唆された。その作用の詳細は多くが不明であるものの、間質性肺炎と多くの共通点を有する皮膚の創傷治癒ではエストロゲンが線維化促進に作用しているというよく知られた事実を考慮すると、ヒト間質性肺炎においてもエストロゲンが肺の線維化を促進している可能性が考えられ、今後、更なる研究が望まれる。

審査結果の要旨

博士論文題目ヒト間質性肺炎におけるアロマターゼおよびエストロゲン受容体の
.....免疫組織化学的局在と病変局所における性ホルモン濃度の検討.....

所属専攻・分野名医科学.....専攻・.....病理部.....
学籍番号.....氏名.....谷内 真司.....

医科学専攻で病理部所属の谷内真司が今回提出した研究課題は間質性肺炎におけるエストロゲンの作用をヒト検体を使い総合的に解析した学位論文である。近年ヒト肺においてはエストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲンといった性ステロイドホルモンが発達、分化ばかりではなく、一部の非小細胞癌の発生と進展過程にかなり密接に関与している事が示されて来ている。又これらの性ステロイドは卵巣、副腎皮質といった内分泌臓器で合成、分泌されてくるホルモンばかりではなく、これらのステロイドは主に副腎皮質網状層に由来する比較的弱いアンドロゲンから肺組織局所で合成される事も示されヒト肺は性ステロイドホルモンの新たな標的組織として大きな注目を集めている。

しかし肺の炎症性疾患、特にその頻度も多く臨床的に極めて重要な間質性肺炎でエストロゲンがどのように作用して、どのような意義が有るのかという事はまったく知られて来なかった。一方種々の動物モデルでは肺の繊維化がエストロゲンによって抑制される事も報告されている。

そこで今回谷内はヒト間質性肺炎におけるエストロゲン作用の解明を目的として、エストロゲン合成の律速酵素であるアロマターゼ、および、エストロゲン受容体 (estrogen receptor, ER) のサブタイプに相当する ER α と ER β を免疫組織化学的に検討し、26例の間質性肺炎組織で得られた結果を正常肺21例および間質性肺炎以外の炎症性肺疾患23例との間で比較検討した。あわせて間質性肺炎の病変局所における性ホルモン濃度を測定した。エストロゲン合成段階で尤も重要な酵素たるアロマターゼは、間質性肺炎の肺胞上皮で高率に発現する一方で、正常肺や間質性肺炎以外の種々の炎症性肺疾患(では発現がほとんど見られなかった。ERのサブタイプの中で ER β はいずれの群とも肺胞上皮細胞で高率に発現していたが、間質性肺炎の肺胞上皮においては更に高率に見られる傾向にあった。一方で ER α はいずれの群においても陰性であった。間質性肺炎(n=10)と正常肺(N=10)で検討した組織内エストラジール濃度は、前者が後者の15倍と有意に高く、アロマターゼ活性の指標となるエストラジオール濃度のテストステロン濃度に対する比も間質性肺炎において56倍と有意に高かった。これらの結果から、間質性肺炎におい

ては、肺胞上皮に発現しているアロマターゼによってエストロゲンが病変局所で合成され、合成されたエストロゲンが ER β を介して作用することでその病態に関与しているという可能性が示唆された。このように今回の谷内真司の研究成果は肺間質性肺炎の病態においてのエストロゲンの作用を解明するばかりでなく今後の内分泌療法と言うまったく新しい治療に対しても極めて有意義なを提供している事から、臨床的にも極めて今後の発展が期待される研究内容と位置づけられるべきである。

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。