

(書式12)

氏名	たかぎ まゆ 高木 まゆ
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成27年9月25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	Luminal A-like 浸潤性小葉癌と浸潤性乳管癌の エストロゲン環境についての比較検討
論文審査委員	主査 教授 大内憲明 教授 笹野公伸 教授 伊藤 潔 教授 菅原 明

論文内容要旨

背景：浸潤性小葉癌(Invasive lobular carcinoma:ILC)は浸潤性乳管癌(Invasive ductal carcinoma:IDC)に次ぐ頻度で全乳癌の5-7%を占めるが、生物学特徴は明らかではない。現在乳癌治療は基本的にIDCに対する研究に基づいており、4種類のサブタイプ別にオーダーメイド医療が行われている。ILCはLuminal A-likeに分類されることが多く、同じサブタイプのIDCと同様ホルモン療法が行われている。エストロゲンは各種エストロゲン合成酵素にて活性化され、エストロゲン受容体に結合して役割を果たす。しかし、ILCにおけるこの役割は研究がなく不明である。この役割を明らかにすることで、IDCと同様に扱われているILCに対しても、その生物学的特徴による独自の治療戦略を立てることができる。

目的

ILCの多くを占めるLuminal A-likeについてILCとIDCの2郡間でエストロゲン合成代謝酵素、局所エストロゲン濃度およびエストロゲン誘導遺伝子発現を比較し、そのエストロゲンホルモン環境を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

Luminal A-like ILCとLuminal A-like IDCを対象として、免疫組織学的手法を用いてエストロゲン合成代謝酵素の発現を比較した。次に局所のエストロゲン濃度(E1,E2)を測定比較した。さらに2郡間のエストロゲン誘導遺伝子群についてPCR解析を行った。mRNA発現が亢進していたFOXP1について免疫組織学的検討を行った。

結果

Luminal A-like ILCではLuminal A-like IDCと異なり、aromataseの陽性率が上昇していたが、エストロゲン合成酵素の陽性率は低く、エストロゲン代謝酵素の陽性率は有意に高かった。腫瘍組織中のエストロゲン濃度はLuminal A-like ILCにて概ね低値で、エストロゲン誘導遺伝子も発現が抑えられている傾向を認めた。mRNA発現量が亢進していたFOXP1について免疫染色を行ったが、Luminal A-like ILCにてFOXP1陽性率が高値であった。

考察

Luminal A-like ILCではエストロゲン合成酵素であるaromataseが活性化されているが、代謝酵素により、局所のエストロゲン濃度は抑制されている可能性が考えられた。また、エストロゲン誘導遺伝子においても、その発現が抑制されている傾向を認めた。一方でFOXP1は発現が亢進していた。FOXP1陽性患者ではタモキシフェンにて予後・再発に改善があるとされており、Luminal A-like ILC患者は閉経後ホルモン治療としてタモキシフェンが有用である可能性が示

(書式12)

唆された。以上のことは ILC におけるエストロゲン作用を知る上で重要であり、ILC におけるホルモン治療の薬剤選択に今後重要になると考えられる。

結論

Luminal A-like ILC ではエストロゲン合成代謝酵素の発現が Luminal A-like IDC と異なっており、局所のエストロゲン濃度も抑制されていた。エストロゲン誘導遺伝子の発現傾向も異なっていることから Luminal A-like ILC は IDC とは異なるホルモン環境にあることが判明した。ILC と IDC で乳癌サブタイプをそろえた上でのエストロゲン合成代謝酵素およびその誘導遺伝子に関する比較検討は本研究が初めてである。

審査結果の要旨

博士論文題名.....Luminal A-like 浸潤性小葉癌と浸潤性乳管癌のエストロゲン環境についての比較検討

所属専攻・分野名.....医科学 専攻.....腫瘍外科学.....分野

学籍番号.....A9MD5104.....氏名.....高木 まゆ.....

現在、乳癌治療は浸潤性乳管癌(Invasive ductal carcinoma: IDC)に対する研究に基づいており、4種類のサブタイプ毎(Luminal A-like, Luminal B-like, HER2 positive, Basal-like)によってホルモン治療、化学療法や分子標的薬などの個別化医療が勧められている。全乳癌の5-7%を占める浸潤性小葉癌(Invasive lobular carcinoma: ILC)はエストロゲンホルモン受容体が陽性で、HER2受容体が陰性なことが多いことから、Luminal-A like に分類されているが、詳細な臨床試験や基礎研究もないままに、同じサブタイプのIDCと同様のホルモン療法が行われているのが現状である。エストロゲンは各種エストロゲン合成系酵素にて活性化され、エストロゲン受容体に結合して役割を果たす。しかし、ILCにおけるこの役割は研究がなく不明である。

そこで本研究では、多施設における浸潤性小葉癌の手術症例を用いて、小葉癌のサブタイプを改めて分類し、約9割を占めていたLuminal A-likeに着目し、ILCとIDCのエストロゲン環境に関する比較検討を行った。

Luminal A-like ILCではLuminal A-like IDCと異なり、Aromataseの陽性率が上昇していたが、エストロゲン合成系酵素の陽性率は低く、エストロゲン代謝系酵素の陽性率は有意に高かった。また腫瘍組織中のエストロゲン濃度はLuminal A-like ILCにて概ね低値であった。さらにLuminal A-like ILCでは、エストロゲン誘導遺伝子の発現も抑えられている傾向を認め、また予後再発と強い関連があると報告されているFOXP1に関しては、Luminal A-like ILCにおいてmRNAの発現が亢進していた。また、浸潤性小葉癌の9割を占めるLuminal A-like ILCは、同じサブタイプのIDCと比べ、エストロゲンホルモンの代謝系酵素、合成系酵素の働きが異なること、腫瘍組織中のエストロゲンホルモン微量濃度が抑えられていること、エストロゲン関連の応答遺伝子発現が異なること明らかにできたことから、更に異なる手法を用いて多角的にLuminal A-like ILCのエストロゲン環境を解明した。FOXP1陽性患者ではタモキシフェン治療により予後・再発に改善があることが知られており、Luminal A-like ILC患者には閉経後ホルモン治療として、アロマターゼ阻害剤だけでなく、抗エストロゲン剤であるタモキシフェンが有用である可能性が示唆された。

以上の結果により、ILCにおけるエストロゲン作用機序の一端が明らかになり、従来IDCと同様に扱われているILCに対して、その生物学的特徴に準じたオーダーメイド治療の基礎が導かれ、本研究は今後の乳癌個別化治療におけるホルモン治療を検討する上で有意義な知見をもたらした。

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。