Osaka University Knowledge Archive

Title	人乳癌における性ホルモン応答機構に関する研究
Author(s)	越智, 温夫
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32901
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【41】

氏名・(本籍)	越智温夫（おちはるお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5134 号
学位授与の日付	昭和55年12月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**人乳癌における性ホルモン応答機構に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 松本 圭史 (副査) 教授 神前 五郎　教授 宮井 潔

論文内容の要旨

〔目　的〕

性ホルモンの標的組織には，細胞内 receptor が存在し，それを介して性ホルモン作用が発揮されることが，近来の研究により明らかにされた。一方，人乳癌の30%に，女性ホルモン除去を主目的とした内分泌療法（性腺剔出術等）が，有効なことも知られていた。

したがって，内分泌療法が無効な70%の乳癌患者に，内分泌療法を施行する不合理を除く為に，乳癌内女性ホルモン受容体（ER）が，Jensen, McGuire 等により測定された。そして，欧米人乳癌に対する内分泌療法の有効率は，ER（－）の乳癌で10%，ER（＋）の乳癌で50～60%であることが明らかにされた。　日本人乳癌の発生率は欧米人の1/5と低く，またその予後も良好であることが知られている。内分泌療法と ER の関係は，したがって，この様に著明な差違のある日本人乳癌では，相違するかもしれない。又，ER の検索は，内分泌療法無効患者を選出するのにはよいが，有効患者を選出するのには不充分である。

以上のことから，320例の日本人乳癌について，cytosol 中の ER，黄体ホルモン受容体（PgR），その ER の DNA との結合能を検索した。

〔方　法〕

手術剔出後の乳癌及び非去勢成熟 rat 子宮は，－80℃で保存した。ER の測定には，〔^{3}H〕-estradiol-17β (E_2) と unlabeled diethylstilbestrol, PgR の測定には，合成 progestin の〔^{3}H〕-R 5020と unlabeled R5020, androgen receptor (AR) の測定には，合成 androgen の〔^{3}H〕-R 1881と unlabeled R 1881を使用し，これを腫瘍組織から得た cytosol と incubation した。

遊離と結合型の分離は，dextran coated charcoal 法で行い，Scatchard plot で分析した。ER（＋），PgR（＋），AR（＋）は，2～3 fmoles/mg cytosol protein 以上とした。又 cytosol 中の〔^{3}H〕-E_2-ER complex の DNA 結合能の測定には，DNA cellulose を使用した。なお，内分泌療法が行われた乳癌で，腫瘍面積が50%以下に縮少し，且つ新しい病巣が出現しなかったものを有効例とした。

〔結　果〕

320例の乳癌において，ER の最大結合部位数は，0～825 fmoles/mg cytosol protein で，Kd は 0.2～6.2×10^{-10} M で，ER（＋）は52%に認められた。22例の ER（＋）の乳癌中，内分泌療法が有効なものは50%で，24例のER（－）の場合は8%であった。

ER（＋）でも無効例である残り50%の検出法として，PgR の測定は理論的に有用と思われる。何故なら，女性ホルモン標的組織では，PgR の生合成は estrogen の作用で著増するからである。20例の ER（＋）で PgR も（＋）の乳癌の内分泌療法有効例は65%であり，ER, PgR の測定は，ER 単独測定に比べてやや有用と思われた。しかし ER, AR の測定は有用ではなかった。

次にE_2-ER complex の DNA 結合能を調べたところ，55例の ER（＋）の腫瘍中4例に DNA 結合能が認められなかった。これらの cytosol を rat 子宮 cytosol のE_2-ER complex に加えると，その DNA 結合能は著明に抑制された。この反応は0℃でもおこるが，25℃ではより加速された。そこで55例の乳癌について，そのERの DNA 結合能に及ぼす加温の影響をみると，1/3が抑制されていた。次に内分泌療法との関係を調べてみると，内分泌療法に反応しない ER（＋）の6例中5例は，そのERの DNA 結合能が無いか，又は加温により ER の DNA との結合能が抑制されていた。

〔総　括〕

日本人乳癌でも欧米人乳癌と同様に内分泌療法有効乳癌は，ER（＋）の乳癌で50%，ER（－）の乳癌で8%であった。ER, PgR ともに（＋）の腫瘍は，65%が内分泌療法に反応する。又，乳癌 cytosol 中には，ER の DNA 結合能を破壊する因子が存在し，この因子を含む腫瘍は，内分泌療法に反応し難いと思われる。したがって，ER のDNA 結合能の検索も，内分泌療法有効乳癌の選出に有用である。

論文の審査結果の要旨

ヒト乳癌に対する内分泌療法の効果は，女性ホルモン受容体（ER）（－）の癌の90%に無効で，（＋）の癌の50%に有効である。本論文では，更に黄体ホルモン受容体（PgR）とERの DNA との結合能を測定し，ER（＋），PgR（＋），DNA 結合能（＋）の癌の有効率が70%であることが認められた。本論文は，臨床的にも価値あるものと認める。