

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32901">https://hdl.handle.net/11094/32901</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	お 越	ち 智	はる 温	お 夫
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、近來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(性腺剔除術等)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十分である。

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〕

手術剔除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、 $[^3\text{H}]$ -estradiol- $17\beta$  ( $\text{E}_2$ ) と unlabeled diethylstilbestrol, PgR の測定には、合成 progestin の  $[^3\text{H}]$ -R5020 と unlabeled R5020, androgen receptor (AR) の測定には、合成 androgen の  $[^3\text{H}]$ -R1881 と unlabeled R1881 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  $[^3\text{H}] - \text{E}_2\text{-ER complex}$  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%以下に縮小し、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  $0.2 \sim 6.2 \times 10^{-10} \text{ M}$  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  $\text{E}_2\text{-ER complex}$  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  $\text{E}_2\text{-ER complex}$  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  $0^\circ\text{C}$  でもおこるが、 $25^\circ\text{C}$  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 結合能が無いが、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。