



Title	腎細胞癌の内分泌療法に関する基礎的研究－正常腎ならびに腎細胞癌組織内におけるprogesteroneおよびandrogen receptorについて
Author(s)	中野, 悅次
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32980
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	中野 悅次
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5056 号
学位授与の日付	昭和55年8月6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	腎細胞癌の内分泌療法に関する基礎的研究—正常腎ならびに腎細胞癌組織内における progesterone および androgen receptor について
論文審査委員	(主査) 教授 園田 孝夫 (副査) 教授 松本 圭史 教授 中川 八郎

論文内容の要旨

[目的]

ヒト腎細胞癌に対する治療は外科的摘除が第一に選択されるべき手段であるが、補助療法として化学療法・放射線療法も試みられている。しかしその成績はいまだ満足すべき段階には至っていない。

ところで他の補助療法として内分泌療法が注目され、臨床的に progesterone あるいは testosterone を用い腫瘍縮少や延命効果のみられる症例が経験されている。この内分泌療法は副作用も少なく、試みるべき治療の一つであると考えられているが、現在は無作為におこなわれており、その効果は全症例の 15% 前後とされている。しかし内分泌療法適応症例の選択さらにはホルモン剤選択に対する根拠を明らかにすれば、その治療成績はさらに向上がみられるであろう。このため組織内ホルモン receptor 存在の有無を検討することは臨床的に意義深いものと考えられる。前回著者は正常人の大部分ならびに腎細胞癌の一部に estrogen receptor が存在することを報告しているが、今回はさらに progesterone receptor (PR) および androgen receptor (AR) について検討をおこなった。

[対象ならびに方法]

手術的治療がなされた腎細胞癌症例の 25 例を対象とした。男性 19 例、女性 6 例、年令 46 才から 74 才までであった。正常腎として腎結石のため腎部分切除術で得た腎組織 2 例、腎細胞癌で摘除された際、肉眼的にまったく正常と思われる組織 6 例の計 8 例を用いた。

PR 測定には合成 progesterone R5020 を使い、TETG buffer (25mM Tris-HCl, 1.5mM EDTA, 1mM thioglycerol, 10% glycerol, pH 7.4) を、AR 測定には合成 androgen R1881 を使

い, TED buffer (10mM Tris-HCl, 1.5mM EDTA, 0.5mM dithiothreitol, pH 7.4) を用いた。

組織を細切し, 血清の混入をできるだけ防ぐため生理食塩水にて数回洗浄した後, 4倍量のbufferを加え, homogenizeし, 2°Cにて100,000×g, 1時間遠心し cytosolを得た。

cytosolに100pM-3nMの³H-steroidとbufferを加えた群と過剰の非標識steroidを加えた群をそれぞれduplicateにて18時間, 0°Cでincubationした。その後dextran coated charcoal (DCC)にて非結合steroidを吸着させ, radioactivityを測定した。³H-steroidのみを加えたものと, 過剰のsteroidを加えたものとの差から特異的結合を求め, Scatchard plotの解析から解離定数および結合部位数を求めた。さらに結合部位の分子量を決定するために5-20%ショ糖密度勾配遠心をおこない, また結合部位がそのホルモンに対し特異性を有しているかについて阻害実験にて検討した。

[結 果]

R5020結合部位は7-8Sの分子量を有しており, またその結合力はprogesterone以外では阻害をうけず, PRと断定できた。R1881結合蛋白は, その分子量は8-9Sであったが, 阻害実験でprogesteroneおよびR5020で少し阻害をうけていることから, 一部PR様分子の混入はあるが大部分ARと考えられた。

PRは正常腎8例全例にその存在をみとめ, 50才以上の症例の方が高い値を示した。また癌組織25例中7例(28.0%)にPRがみられた。

ARは正常腎8例中5例にみられた。検出できなかった3例はいづれも担癌腎の正常部分であった。癌組織では25例中11例(44.0%)にARを検出できた。

[総 括]

正常腎組織内にはPR, ARが存在することが明らかとなり, 腎はprogesteroneおよびandrogenの標的臓器であることが裏付けられた。

腎細胞癌組織内にもPRあるいはARの存在するものが明らかとなった。すなわちPR陽性症例ではprogesterone投与を, AR陽性症例ではtestosterone投与の適応となるであろう。また両者とも陽性の症例は1例のみであって, これは臨床的にみてprogesterone無効例でもtestosteroneが有効な場合がみられたり, この逆の現象が観察されるという臨床的事実とよく合致するものと推測され, receptor測定により内分泌療法適応症例の選択さらにはホルモン剤選択にあたっての根拠が得られ, ひいては内分泌療法の治療成績の向上がはかれるものと考えられた。

論 文 の 審 査 結 果 の 要 旨

手術材料として得られた正常腎組織および腎細胞癌組織についてprogesterone receptor (PR)およびandrogen receptor (AR)の有無を検討した。その結果, 8例の正常腎組織の全例にPRが存在し, また5例にARが存在したことより, 腎は性ホルモンの標的臓器であることが判明した。腎細胞癌組織では25例中7例にPRが, また11例にARが存在し, PRおよびARの両者が陽性であるも

のが1例に認められた。

本研究は腎細胞癌に対する保存的または補助的療法としての内分泌療法、特に個々の症例に対するホルモン剤選択に理論的根拠を与えるものであり評価しうる。