



Title	下垂体腫瘍におけるエストロゲンレスプターの存在とエストロゲンの腫瘍増殖に及ぼす影響
Author(s)	中尾, 治義
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36876">https://hdl.handle.net/11094/36876</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">大阪大学の博士論文について</a>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）	なか 中	お 尾	はる 治	よし 義
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8822	号	
学位授与の日付	平成元年8月12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	下垂体腫瘍におけるエストロゲンレセプターの存在とエストロゲンの腫瘍増殖に及ぼす影響			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岸本	進	
	(副査)			
	教授	最上平太郎	教授	松本圭史

## 論文内容の要旨

### （目 的）

下垂体腫瘍の治療としては経蝶形洞腫瘍摘出術やプロモクリプチンの投与などが行われているが、手術困難例やプロモクリプチン無効例の存在が知られており種々の新しい治療法の確立が必要である。一方下垂体前葉はエストロゲンの標的臓器と考えられており、下垂体腫瘍においてもエストロゲンレセプター（ER）の存在が報告されており、治療への応用が期待されている。本研究では多数のヒト下垂体腫瘍のERをEnzymeimmunoassay（EIA）で測定することによりERを持つ下垂体腫瘍の性状を明らかにするとともに、下垂体腫瘍内のERの細胞増殖の意義を検討するためにER陽性ラット下垂体腫瘍の培養系の確立を試みた。

### （方法ならびに成績）

#### （1）ヒト下垂体腫瘍のER

手術で得られたヒト下垂体腫瘍56例（プロラクチノーマ14例、GH産生腺腫29例、ゴナドトロピン産生腺腫6例、ホルモン非産生腺腫7例）と正常下垂体2例の組織を用いた。下垂体腫瘍の型別診断は免疫組織学的方法によって行った。これらの組織よりサイトゾールを調製し、サイトゾール中のERをEIA（Abbott社製）で測定した。正常下垂体にはERが存在しており、ER量は16.6 fmol/mg 蛋白であった。14例のプロラクチノーマでは6例にERの存在を認めた。そのうち11例のマクロプロラクチノーマでは6例が陽性であったのに対し、ミクロプロラクチノーマでは3例全例がER陰性であった。GH産生腺腫29例中1例のみER陽性であった。ゴナドトロピン産生腺腫は6例中3例にERが存在していた。ホルモン非産生腺腫は7例ともER陰性であった。上記の腫瘍に対して<sup>3</sup>H-Estradiol

(E<sub>2</sub>)を用いた binding assay を同時に行ったが、両者の測定の間には強い相関が認められた ( $r = 0.960$ )。ER陽性のプロラクチノーマを用いて Scatchard 解析を行ったところ  $K_d = 0.28 \text{ nM}$  と高親和性であり、その結合特異性はERに合致するものであった。

#### (2) ラット下垂体腫瘍の培養系の作成

ラットに継代移植したエストゲン誘発下垂体腫瘍 (MtT/F84) を無菌的に切除細切し、酵素処理後、10% fetal calf serum (FCS) 含有ダルベッコ変法イーグル培地 (DME) にて継代培養した。30代の細胞を limited dilution technique によりクローニングして、60-80代の細胞株 (G3細胞) のプロラクチン産生能を radioimmunoassay で確認後、実験に用いた。

#### (3) エストロゲン、抗エストロゲンがG3細胞の細胞増殖に及ぼす影響

5% dextran coated charcoal 処理FCSを含むDMEを培地として用いた。E<sub>2</sub>はG3細胞の増殖を濃度依存性に促進した。一方種々の抗エストロゲン (hydroxytamoxifen, hydroxycyclophosphamide, LY 117018) によりG3の細胞増殖は抑制されたが、その抑制はE<sub>2</sub>の同時投与により解除された。

#### (4) G3細胞のER

<sup>3</sup>H-E<sub>2</sub>を用いた whole cell binding assay にて、G3細胞は  $K_d$  が  $0.1 \text{ nM}$ 、レセプター数  $9,210/\text{細胞}$  のERが観察され、ERとしての結合特異性を認めた。さらにラットERのcDNAを用いた Northern blot 解析で従来報告されているのと同様G3細胞においても6.2 kbのER mRNAが認められた。

#### (総括)

- (1) ヒト下垂体腫瘍のERをEIAにて測定し、56例中10例にERの存在を認めた。特にプロラクチノーマ、ゴナドトロピン産生腺腫の約半数にERが存在していた。
- (2) ラット下垂体腫瘍由来樹立細胞株 (G3細胞) はERを有し、エストロゲン・抗エストロゲン剤による細胞増殖の調節が観察された。
- (3) 以上の結果よりER陽性下垂体腺腫に対する抗エストロゲン療法の可能性が示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は多数のヒト下垂体腺腫のエストロゲンレセプター (ER) の測定を行い、各種下垂体腺腫におけるERの存在頻度を明らかにした。またERを有し、エストロゲンによる増殖促進を受ける実験下垂体腫瘍細胞株を樹立することに成功した。この細胞は抗エストロゲンにより細胞増殖は抑制され、ER陽性下垂体腺腫に対して抗エストロゲン療法を検討する上でのよいモデルになり得ると考えられた。よって本研究は学位を授与するに値するものである。