

Title	Quantitative analysis of aromatase mRNA expression derived from various promoters (I.4, I.3, P11 and I.7) and its association with expression of TNF- α , IL-6 and COX-2 mRNAs in human breast cancer
Author(s)	伊良原, なつ美
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47472
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 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	伊良原 なつみ
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20969 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Quantitative analysis of <i>aromatase</i> mRNA expression derived from various promoters (I.4, I.3, PII and I.7) and its association with expression of <i>TNF-α</i> , <i>IL-6</i> and <i>COX-2</i> mRNAs in human breast cancer. (ヒト乳癌における種々の promoters (I.4, I.3, PII, I.7) 由来の <i>aromatase</i> mRNA の定量的解析とその誘導因子 (<i>TNF-α</i> , <i>IL-6</i> , <i>COX-2</i> mRNA) との相関に関する検討)
論文審査委員	(主査) 教授 野口眞三郎 (副査) 教授 青笹 克之 教授 奥山 明彦

論文内容の要旨

【目的】乳癌の増殖および進展には、腫瘍組織内で産生されるエストロゲンが重要な働きをしている。腫瘍組織では高頻度にエストロゲン合成酵素である *aromatase* が過剰発現しており、その結果、エストロゲンの局所産生が亢進していると考えられている。*Aromatase* の発現は複数の誘導因子によって制御されており、また、誘導因子によって使用される *promoter* が異なる。*Aromatase* 遺伝子には複数の *promoter* 特異的な非翻訳 exon (*promoter* I.4, I.3, PII, I.7) が存在しており、*aromatase* の発現が亢進している乳癌組織では、*promoter* I.3 および PII の比率が高いことが知られている。さらに、近年、血管内皮細胞由来の *promoter* I.7 の比率が乳癌組織で高いことが報告された。そこで、我々は、乳癌組織における *aromatase* 発現亢進メカニズムを明らかにするために、*aromatase* mRNA 発現量と *promoter* I.3, I.4, PII, I.7 の比率をヒト乳癌組織において解析した。さらに、*aromatase* 誘導因子である *TNF- α* 、*IL-6* および *COX-2* の mRNA 発現量と *aromatase* mRNA 発現量との相関についても検討した。

【方法】1998 年 2 月から 2003 年 6 月までの間に大阪大学医学部付属病院で手術を施行した浸潤性乳癌患者 108 例を対象とした。乳癌組織 (n=108)、非癌部乳腺組織 (n=54)、腋窩脂肪組織 (n=41)、および、乳房内脂肪組織 (n=34) における *aromatase* mRNA 発現量とその誘導因子 (*TNF- α* 、*IL-6*、*COX-2*) の mRNA 発現量を real-time PCR 法を用いて測定した。また、*promoter* (I.4, I.3, PII, I.7) の比率 (%) については、PCR-gel-electrophoresis 法を用いて解析した。腫瘍組織の微小血管数は CD34 抗体による免疫染色法にて計測した。

【成績】乳癌組織における *aromatase* mRNA 発現量は非癌部乳腺組織、腋窩脂肪組織、乳房内脂肪組織に比べ有意に亢進していた。乳癌組織では非癌部乳腺組織、腋窩脂肪組織、乳房内脂肪組織に比べ *promoter* I.4 の比率は低下し、I.3, I.7 の比率は有意に上昇していた。乳癌組織では 4 種類の *promoter* (I.4, I.3, PII, I.7) から転写された *aromatase* mRNA 発現量は、いずれも他の組織 (非癌部乳腺組織、腋窩脂肪組織、乳房内脂肪組織) に比べ有意に増加していた。臨床病理学的因子との相関については、histological grade III の乳癌は I + II の乳癌に比べ *promoter* I.3 の比率が高かった。また、エストロゲン受容体陽性乳癌では陰性乳癌に比べ、*promoter* I.7 の比率が高い傾向 (p=0.05) が認め

られた。さらに、微小血管数の多い乳癌は少ない乳癌に比べ、*promoter I.7* の比率が高い傾向 ($p=0.06$) が認められた。また、乳癌組織、腋窩脂肪組織、乳房内脂肪組織においては *aromatase* mRNA と誘導因子 (*TNF- α* 、*IL-6*、*COX-2*) の mRNA 発現量に有意の相関が認められたが、非癌部乳腺組織では相関が認められなかった。

【総括】乳癌組織では、4種類すべての *promoter* (*I.4*、*I.3*、*PII*、*I.7*) からの転写が促進され、その結果、*aromatase* mRNA 発現量が増加していることが判明した。また、乳癌組織、腋窩脂肪組織、乳房内脂肪組織では、*TNF- α* 、*IL-6*、*COX-2* mRNA 発現量と *aromatase* mRNA 発現量との間に相関が認められたことより、これらの組織においては *TNF- α* 、*IL-6* および *COX-2* は、*aromatase* の発現を誘導している可能性が示唆された。更に、乳癌組織では血管新生により血管内皮細胞由来の *promoter I.7* から転写される *aromatase* の発現が亢進して腫瘍組織内のエストロゲン濃度が上昇し、その結果、エストロゲン受容体陽性乳癌の増殖が促進される可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

乳癌組織における estrogen 産生の key enzyme である *aromatase* (*arom*) の発現亢進メカニズムについて、乳癌組織 (BT)、非癌部乳腺組織 (NB)、腋窩脂肪組織 (AA)、乳腺内脂肪組織 (MA) を対象に検討を行った。方法は *arom* mRNA 発現量とその誘導因子 (*TNF- α* 、*IL-6*、*COX-2*) の mRNA 発現を real-time PCR 法を用いて測定した。また、*arom* 遺伝子については4つの *promoter* (*I.4*、*I.3*、*PII*、*I.7*) 由来の mRNA 発現についても検討した。BT における *arom* mRNA 発現量は NB、AA、MA に比べ亢進していた。BT における *I.4* の転写率は低下し、*I.3*、*I.7* からの転写率は上昇していた。それぞれの *promoter* からの転写された *arom* 発現量は NB、AA、MA に比べ BT では亢進していた。BT、AA、MA における *arom* mRNA 発現量は *TNF- α* 、*IL-6*、*COX-2* mRNA 発現量と有意に相関していた。乳癌組織における *arom* 発現は *TNF- α* 、*IL-6*、*COX-2* により誘導され、かつ、全ての *promoter* からの転写が促進されていることが示唆された。

乳癌における estrogen 産生メカニズムの解明は、今後の治療の向上につながる重要な研究と考えられる。よって、本論文は、博士 (医学) の学位授与に値するものと認める。