

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 婦人科腫瘍学教育研究分野 平川 八大
<p>(論文題目)</p> <p>Inhibitory effects of aromatase inhibitor on estrogen receptor-<math>\alpha</math> positive ovarian cancer in mice (エストロゲンレセプターアルファ陽性卵巣癌に対するアロマターゼ阻害薬における抗腫瘍効果)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>要約</b> <b>背景</b></p> <p>上皮性卵巣癌は、婦人科悪性腫瘍の中で最も予後が悪い疾患である。再発卵巣癌に対しては白金製剤感受性にに基づき化学療法のレジメンが選択されるが、セカンドライン以降の治療法は確立されていない。National Comprehensive Cancer Network guidelines (NCCN, version3, 2012)では、再発上皮性卵巣癌におけるホルモン療法は、選択可能な治療法の一つに挙げられているが、根拠となる基礎研究が十分でないことが現状である。</p> <p>エストロゲンは、in vitro、in vivo の実験で卵巣癌細胞の増殖を促進させることが明らかとなっている。また、エストロゲンレセプター (ER) には、ER<math>\alpha</math>とER<math>\beta</math>の2つのサブタイプがあることが知られているが、ER<math>\alpha</math>は卵巣癌細胞の生存と増殖に関連する一方、ER<math>\beta</math>は細胞増殖に抑制的に働く。</p> <p>エストロゲンの産生に關与するアロマターゼもまた、卵巣癌細胞の増殖を促進するが、腫瘍内エストロゲンはアロマターゼの働きで自己分泌され、血中エストロゲンとは独立して腫瘍増殖を促進する。アロマターゼ阻害薬 (AI) は閉経後女性のエストロゲン産生を90%以上抑制する。乳癌では、術後補助療法としてのAI療法が確立されている一方、卵巣癌でAI療法の有効性を確認する臨床的研究は進んでいない。AIの癌細胞増殖の抑制効果は、アロマターゼ活性とER発現との関連が指摘されている。本研究では、進行卵巣癌の状態である癌性腹膜炎マウスモデルを用いてAIであるレトロゾールの効果について研究を行った。</p> <p><b>方法</b></p> <p>1) 4つの卵巣癌細胞株 (OVCAR-3: ヒト卵巣漿液性腺癌由来、DISS: ヒト卵巣漿液性腺癌由来、TOV-112D: ヒト卵巣類内膜腺癌由来、MCAS: ヒト卵巣粘液性腺癌由来) のER<math>\alpha</math>の発現を、RT-PCR法を用いて測定した。2) 卵巣から産生されるエストロゲンの影響をなくすため卵巣を摘出したヌードマウスを用いて、ER<math>\alpha</math>強発現のOVCAR-3細胞とER<math>\alpha</math>低発現のDISS細胞を各々<math>1 \times 10^7</math>個/mlの濃度で腹腔内へ移植して癌性腹膜炎モデルマウスを作成した。経口的に5mg/kg/日で投与するレトロゾール群 (n=10) とコントロール群 (n=10) に分け生存期間を比較した。3) 腫瘍組織内のアロマターゼ発現、ER<math>\alpha</math>の発現及び、ER<math>\alpha</math>のシグナル伝達により発現するFOXP1の発現を免疫組織化学的に調べた。4) 腹腔から摘出した腫瘍組織を用いて血管新生とアポトーシスの程度を病理学的生化学的に比較した。</p> <p><b>結果</b></p> <p>1) OVCAR-3の細胞内ER<math>\alpha</math>のmRNA発現は、他の3つの細胞株に比べ有意に増加していた (P &lt; 0.05)。2) OVCAR-3移植マウスの生存期間はコントロール群に比べレトロゾール</p>	

群で有意に延長した ( $P < 0.05$ )。一方、DISS 移植マウスでは両群の生存期間に有意差を認めなかった。レトロゾールの投与に伴う有害事象 (体重減少、自傷行為等) は観察されなかった。3) OVCAR-3 の腫瘍組織内のアロマターゼ、 $ER\alpha$ 、FOXP1 の発現は、コントロール群に比べレトロゾール群で減少していた。4) OVCAR-3 の腫瘍内微小血管密度はコントロール群で  $8.9 \pm 1.4/\text{mm}^2$ 、レトロゾール群で  $5.8 \pm 1.8/\text{mm}^2$  であった ( $P < 0.05$ )。さらに血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の発現は、コントロール群と比較してレトロゾール群で減少していた。5) OVCAR-3 の腫瘍内のアポトーシ細胞の頻度は、コントロール群とレトロゾール群で有意差を認めなかった。また OVCAR-3 の腫瘍内 Caspase-3 の発現も両群間で差を認めなかった。

### 考察

本研究から、AI であるレトロゾールは  $ER\alpha$  が強発現している卵巣癌に対して奏効する結果が得られた。レトロゾール投与により血管密度と VEGF が減少したことから、腫瘍内の血管新生の抑制が抗腫瘍効果の機序と考えられた。また、腹水産生に關与する VEGF を減少させたことで癌性腹膜炎の進行が抑えられたことも示唆される。エストロゲンによって VEGF 遺伝子の発現が亢進し、血管新生が促進されることが報告されている。本研究結果から、レトロゾール投与によって腫瘍内のアロマターゼ、 $ER\alpha$ 、FOXP1 の発現が抑制されることが明らかとなった。このことは、レトロゾールは  $ER\alpha$  強発現の腫瘍内で  $ER\alpha$  のシグナル伝達系を抑制していることが示唆されるとともに腫瘍内での aromatization を抑制しエストロゲン産生を阻害していることも示唆される。本研究は、間接的ではあるが腫瘍内のエストロゲンレベルが低下することで VEGF 発現が減少し、血管新生と腹水産生が抑制されることが生存期間の延長に關与したと考えられた。

本研究で、 $ER\alpha$  陽性卵巣癌の癌性腹膜炎マウスにおいて AI の使用で生存期間は有意に延長された。上皮性卵巣癌の中にも  $ER\alpha$  陽性腫瘍、 $ER\alpha$  陰性腫瘍があることが判明している。本研究結果を基に、 $ER\alpha$  陽性卵巣癌での AI 単独もしくは作用機序の異なる白金製剤等の薬剤と AI との併用療法の効果を明らかにする臨床研究へ発展していくことが望まれる。

※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は ( ) 内に和訳を付記すること。