

申請者領域・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
指導教授氏名	水沼 英樹
論文審査担当者	主 査 佐藤 温 副 査 大山 力 袴田 健一
<p>(論文題目) Inhibitory effects of aromatase inhibitor on estrogen receptor-α 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>(論文審査の要旨)</p> <p>エストロゲンの暴露は卵巣癌の危険因子である。エストロゲンが卵巣癌細胞の増殖を促進させることは明らかにされている。再発上皮卵巣癌におけるホルモン療法も選択可能な治療法の一つにあげられている。しかし、根拠となる基礎研究はまだ十分ではない。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%以上抑制するホルモン療法薬である。AIの癌細胞増殖抑制効果はアロマターゼ活性とエストロゲンレセプター(ER)発現との関連が指摘されている。ERには、ERαとERβの二つのサブタイプがあり、ERαは卵巣癌細胞の生存と増殖に関連している。本論文では進行卵巣癌の状態であるがん性腹膜炎マウスモデルを用いて、AI(レトロゾール使用)の効果について研究を行なった。</p> <p>他の細胞株に比較して細胞内ERαのmRNA発現が高いOVCAR-3を移植した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群で優位に延長していた。OVCAR-3の腫瘍組織内のアロマターゼ、ERα、FOXP1の発現はレトロゾール群で減少していた。OVCAR-3の腫瘍内微小血管密度はレトロゾール群で有意に低かった。VEGFの発現はレトロゾール群で減少していた。</p> <p>本研究よりAIであるレトロゾールは、ERαが強発現している卵巣癌に奏効する結果が得られた。レトロゾールは、ERαの強発現の腫瘍内でERαのシグナル伝達系を抑制し、一方では腫瘍内でのaromatizationを抑制しエストロゲン産生を阻害していることが示唆された。エストロゲン産生抑制また、レトロゾール投与により血管密度とVEGFが減少したことより、腫瘍内血管新生の抑制が抗腫瘍効果の機序と考えられた。つまり間接的にはあるが、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、その結果血管新生と腹水産生が抑制されることで生存期間が延長すると結論した。上皮性卵巣癌の中にもERα陽性腫瘍、ERα陰性腫瘍があることが判明している。今後、臨床研究への発展が十分期待される基礎研究である。以上より、本研究は上皮性卵巣癌におけるAIの効果の解明に大きく寄与する内容であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌名	Journal of ovarian research, 2014.1 受理 (未掲載)