

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	花村 徹
論文審査担当者	主 査 天野 純 副 査 大森 栄・ 塩沢 丹里
論文題目	Androgen metabolite-dependent growth of hormone receptor-positive breast cancer as a possible aromatase inhibitor-resistance mechanism (アロマターゼ阻害剤耐性メカニズムとしてのホルモンレセプター陽性乳癌におけるアンドロゲン代謝産物依存性増殖機構)
(論文の内容の要旨)	<p>閉経後ホルモン感受性乳癌において、アロマターゼ阻害剤 (AI 剤) は乳癌局所でのエストロゲン産生を抑制し、エストロゲン受容体(ER)の活性を阻害し増殖を抑制するが、その際に相対的に過剰となったテストステロン (TS) やジヒドロテストステロン(DHT)などのアンドロゲンがアンドロゲン受容体(Androgen receptor; AR) を介して腫瘍抑制的に働くことも作用機序のひとつと考えられている。しかしながら、AI 剤耐性機構においては、アンドロゲンがどのような役割を果たすかは十分に分かっていない。これまでの報告では、3β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD3B1) により DHT からアロマターゼ非依存的に産生される 5α-Androstane-3β,17β-diol (3β-diol)が、アンドロゲン活性とエストロゲン活性も併せ持ち、ホルモン感受性乳癌の増殖に寄与することで、AI 剤耐性機構として働きうることが示されている。本研究では、ホルモン感受性乳癌においてアンドロゲン代謝産物依存性の細胞増殖機構が AI 剤治療により誘導されるか、その場合にどのような機序で誘導されるのか、この機構が AI 剤耐性機構として実際に働きうかどうかを検証することを目的とした。</p> <p>まず、個々の細胞の ER 活性を視覚的に評価するために、MCF-7 乳癌細胞株に Estrogen response element (ERE)-green fluorescent protein (GFP)遺伝子を導入した安定細胞株を作成した (E10 細胞)。AI 剤治療環境の in vitro モデル系としてステロイド枯渇培地に TS を添加した培養条件、すなわちエストロゲン枯渇かつアンドロゲン過剰となった培養条件を用いた。この培養条件で E10 細胞を 3 か月間培養し、複数の AI 剤耐性クローンをピックアップした。種々の培養条件における各クローンの GFP 発現率をモニタリングすることで、アンドロゲン代謝産物依存性の ER 活性上昇を示すクローンを選択し Variant 細胞株を樹立した。Variant 細胞株においてアンドロゲンである TS や DHT、その代謝産物である 3β-diol は、エストロゲン応答遺伝子を誘導し、親株の E10 細胞に比べ高い細胞増殖を励起することが確認された。これらの Variant 細胞株では、HSD3B1 の発現上昇、AR 発現の低下が認められ、アンドロゲンから 3β-diol への代謝促進、AR を介するシグナル伝達の減弱が、エストロゲン枯渇、アンドロゲン過剰の条件への適応を促進していると考えられた。さらに、親株である E10 細胞に HSD3B1 遺伝子を過剰発現させた場合、あるいは AR 阻害剤を作用させた場合に、Variant 細胞株同様にエストロゲン枯渇、アンドロゲン過剰条件への適応が誘導されることが確認された。次に、間質細胞のアロマターゼによりアンドロゲンから産生されたエストロゲンの乳癌細胞増殖に対する効果をみるモデルとして、ヒト乳癌組織由来の間質細胞とこれらの細胞株との共培養モデル系を構築した。この共培養モデル系を用いて Variant 細胞株が実際に AI 剤耐性を示すかどうかを検証した。この共培養モデル系で、Variant 細胞株の AI 剤感受性は親株の E10 細胞に比べ有意に低いことが確認された。</p> <p>以上より、AI 治療を想定した培養条件からアンドロゲン代謝産物依存性細胞増殖機構を持つ細胞株を樹立し、HSD3B1 発現の上昇、AR 発現の低下が、アンドロゲン代謝産物依存性の ER 活性化および細胞増殖を増強することで、AI 剤感受性を低下させると考えられた。</p>

