

## ヒト乳癌における増殖因子および増殖抑制因子に関する免疫組織学的研究

著者	Pilichowska-Roehling Monika Ewa
号	1505
発行年	1999
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21736">http://hdl.handle.net/10097/21736</a>

氏 名 (本籍) ピリヒョフスカ レーリング モニカ エヴァ  
Pilichowska-Roehling Monika Ewa

学位の種類 博 士 (医 学)

学位記番号 医 博 第 1 5 0 5 号

学位授与年月日 平 成 11 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科  
(博士課程) 病理学系専攻

学位論文題目 Immunohistochemical Study of Growth Factors  
and Growth Suppressors in Human Breast  
Carcinoma.  
(ヒト乳癌における増殖因子および増殖抑制因子  
に関する免疫組織学的研究)

(主 査)

論文審査委員 教授 名 倉 宏 教授 松 野 正 紀  
教授 笹 野 公 伸

## 論 文 内 容 要 旨

エストロジェン、トランスフォーミング増殖因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) およびインスリン様増殖因子-1 (IGF-1) は乳腺上皮細胞の増殖を促進し、一方 TGF- $\beta$ 1 およびソマトスタチンは増殖を抑制することが知られている。本研究では、乳腺上皮細胞のホメオスタシスの機構を理解するために、乳癌、線維腺腫および正常乳腺組織における TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、IGF-1、上皮増殖因子受容体 (EGFR)、ソマトスタチン受容体 2A (sstr2A) およびエストロジェン受容体 (ER) の発現を免疫組織学的に調べた。

はじめに、TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、IGF-1、EGFR および ER の発現パターンを 36 例の乳癌 (21 例の浸潤性乳管癌、11 例の浸潤性小葉癌および 4 例の非浸潤性乳管癌) について、10 例の線維腺腫および非腫瘍乳腺組織を対照として免疫組織学的に調べた。その結果、非腫瘍乳腺組織および全ての線維腺腫においては、ER の免疫反応が乳管細胞の核に観察された。36 例の乳癌のうち 12 例では ER の免疫反応は陰性であった。TGF- $\alpha$  は全ての検体において強い免疫反応が観察された。TGF- $\beta$ 1 は全ての線維腺腫および 5 例 (11 例中) の小葉癌で陽性であったが、全ての浸潤性乳管癌において陰性であった。EGFR は線維腺腫および非腫瘍乳腺の乳管筋上皮細胞に主に発現していたが、乳癌においては 36 例中 6 例のみ EGFR 陽性であった。

EGFR 陽性癌の全てにおいて ER 陰性 ( $p < 0.001$ ) であった。IGF-1 については全ての検体で発現が観察された。以上をまとめると、① TGF- $\alpha$  については浸潤性乳癌および線維腺腫において強く発現しており、これまで報告されていたような悪性および良性腫瘍間の違いは見られなかった。② ER 陰性乳癌では有為に EGFR 陽性であった。以上より、乳癌と線維腺腫の違いを診断するには、以上の実験で調べた成長因子の発現パターンの違いを観察するだけでは十分ではないと考えられた。

乳癌においては、sstr2A の存在および組織分布はまだ明らかにされていない。そこで次に我々は 69 例の乳癌について、良性乳腺疾患 (11 例の線維腺腫、11 例の乳腺症) および 8 例の正常乳腺組織標本を対照として、sstr2A および ER の発現を免疫組織学的手法および in situ ハイブリダイゼーション法を用いて調べた。さらに、sstr2A の発現と患者の臨床データの関係についても調べた。

免疫組織学的には、sstr2A は正常乳腺組織および全ての良性病変の乳管の上皮細胞に強い発現が認められた。sstr2A は細胞膜上に局在していたが、細胞質にも弱い染色がみられた。ER の免疫組織学的発現は正常乳腺組織および全ての良性病変の上皮細胞の核に認められた。

sstr2A の発現は全ての組織型を含む乳癌の 58% (69 例中 40 例) に認められた。癌組織では、

正常乳管同様、ssrt2A は細胞膜に局在していたが、腫瘍細胞は細胞質にも強い ssrt2A の免疫反応が見られた。ssrt2A 陽性腫瘍の 83% (40 例中 33 例) は ER の発現にも陽性であった。浸潤性乳管癌では、ssrt2A および ER をそれぞれ 52% (48 例中 25 例) および 73% (48 例中 35 例) の症例において発現していた。2 例を除き、25 例の ssrt2A 陽性浸潤性乳管癌の全ては ER の発現が陽性 (93% の共発現) だった。小葉癌の 89% (8 例中 9 例) は ER と ssrt2A を共発現していた。in situ ハイブリダイゼーションによる結果は、免疫組織学的染色法による結果と一致していた。リンパ節転移を調べた 62 例の腫瘍のうち、36 例が ssrt2A 陽性だった。

ssrt2A 陽性腫瘍は 17 例でリンパ節転移がみられたが、19 例ではリンパ節転移はなかった。腫瘍の最大直径 (TLD) を 67 例について求めた。腫瘍の全ての組織型において、ssrt2A の発現スコアと腫瘍サイズとの相関関係をスピアマンの順位相関を用いて調べた結果、 $p$  値 = 0.074 ( $< 0.1$ ) で相関関係が認められた。本法においては、ssrt2A の発現と TLD の間に弱い相関関係が認められた。

## 審査結果の要旨

エストロジェン、トランスフォーミング増殖因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) およびインスリン様増殖因子-1 (IGF-1) は乳腺上皮細胞の増殖を促進し、一方 TGF- $\beta$ 1 およびソマトスタチンは増殖を抑制することが知られている。本研究では、乳腺上皮細胞のホメオスタシスの機構を理解するために、乳癌、線維腺腫および正常乳腺組織における TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、IGF-1、上皮増殖因子受容体 (EGFR)、ソマトスタチン受容体 2A (sstr2A) およびエストロジェン受容体 (ER) の発現を 36 例の乳癌について、10 例の線維腺腫および非腫瘍乳腺組織を対象として免疫組織学的に観察した。

その結果、非腫瘍乳腺組織および全ての線維腺腫においては ER の免疫反応が乳管上皮細胞の核に観察された。36 例の乳癌のうち 12 例では ER の免疫反応は陰性であった。TGF- $\alpha$  は全ての検体において強い免疫反応が観察された。TGF- $\beta$ 1 は全ての線維腺腫および 5 例 (11 例中) の小葉癌で陽性であったが、全ての浸潤性乳管癌において陰性であった。EGFR は線維腺腫および非腫瘍乳腺の乳管筋上皮細胞に主に発現していたが、乳癌においては 36 例中 6 例のみ EGFR 陽性であった。EGFR 陽性癌の全てにおいて ER 陰性 ( $p < 0.001$ ) であった。IGF-1 については全ての検体で発現が観察された。以上の結果より、① TGF- $\alpha$  についてはこれまで報告されていたような悪性および良性腫瘍間の違いは見られなかった。② ER 陰性乳癌では有為に EGFR 陽性であった。③ 乳癌と線維腺腫の違いを診断するには、以上の実験で調べた成長因子の発現パターンの違いを観察するだけでは十分ではないと考えられた。

ssrt2A は正常乳腺組織および全ての良性病変の乳管の上皮細胞に強い発現が認められ、その発現は全ての組織型を含む乳癌の 58% (69 例中 40 例) にも観察され、ssrt2A 陽性腫瘍の 83% は ER の発現も陽性であった。次に、腫瘍の最大直径 (TLD) との関連を 67 例について求めた。腫瘍の全ての組織型において、ssrt2A の発現スコアと腫瘍サイズの間的相关関係をスピアマンの順位相関を用いて調べた結果、 $p$  値 = 0.074 ( $< 0.1$ ) で、相関関係が認められた。

以上の研究結果は乳腺上皮細胞ならびに乳腺腫瘍細胞の細胞生物学特性の理解に貴重な知見とそれを利用した乳腺腫瘍の治療に重要な指針を与えるもので学位論文にふさわしいと判定された。