

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 藤村哲也

本研究は前立腺癌に対して重要な役割を果たしている内分泌療法におけるエストロゲン作用についてエストロゲン受容体、エストロゲン関連受容体の解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 根治的前立腺全摘除術を実施した前立腺癌 50 例における ER α , ER β , ER β _{cx} の発現に関する解析を免疫組織染色法にて検討し、臨床的病理的パラメーター（血清 PSA 値、Gleason grade、病期）との相関を解析した。免疫組織染色陽性の面積（0-5）、強さ（0-3）を評価し、両者の合計（0, 2-8）を IR score (Immunoreactive score) とした。ER α は前立腺癌および正常前立腺周囲の間質細胞の核に強い局在を示した。一方、上皮細胞における ER α の発現は多彩であり一定の解釈を得るには至らなかった。wtER β は正常前立腺、癌組織において上皮細胞に主に存在し、癌組織に比べ非癌部前立腺組織において有意に高かった ($p < 0.0001$)。また、悪性度の高い癌 (Gleason score ≥ 8) では悪性度の低い癌 (Gleason grade ≤ 7) に比べ wtER β の発現が有意に低下していた ($p = 0.0108$)。非癌部前立腺組織では ER β _{cx} はほとんど発現を認めず、反対に、癌組織に多く発現していた。wtER β とは逆に悪性度の高い癌では悪性度の低い癌に比べ ER β _{cx} の発現が有意に高かった ($p = 0.0004$)。前立腺癌特異的生存率は wtER β 低発現群において高発現群に比べ有意に低く ($p = 0.0018$)、ER β _{cx} 高発現群の予後は、ER β _{cx} 低発現群に比べ有意に不良であった ($p = 0.0058$)。

2. 前立腺における ERR α の発現を Western blot 法にて確認し、根治的前立腺全摘除術を実施した前立腺癌 106 例での免疫組織染色法を行った。ERR α の免疫組織学的活性は非癌部前立腺組織で低く、癌組織に有意に高かった ($p < 0.0001$)。また悪性度の高い癌では悪性度の低い癌に比べ ERR α の発現が有意に高かった ($p = 0.0141$)。前立腺癌特異的死亡率において ERR α の低発現群に比べて ERR α の強発現群の予後は有意に不良であった ($p = 0.0055$)。単変量解析では ERR α 高発現、GS、および病理学的 Stage は有意な予後因子であった (各々 $p = 0.0141$, 0.0123 , and 0.0352)。また多変量解析では ERR α 高発現と GS が有意な独立した予後規定因子となっていた (各々 $p = 0.0367$, 0.0264)。

以上、本研究では前立腺におけるエストロゲン受容体およびエストロゲン関連受容体のタンパクレベルの発現を解析し、臨床的意義を見いだした。また、これまで詳細が不明であった前立腺癌における受容体を介したエストロゲン作用について考察を行い、今後エストロゲン作用を利用した臨床応用へ重要な役割を果たすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。

