

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

田中和美 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Prognostic significance of aromatase and estrogen receptor beta expression in *EGFR* wild-type lung adenocarcinoma

(*EGFR*野生型肺腺癌におけるアロマトラーゼとエストロゲン受容体 β の発現の意義)

American Journal of Translational Research (in press)

Kazumi Tanaka, Kimihiro Shimizu, Seiichi Kakegawa, Yoichi Ohtaki, Toshiteru Nagashima,

Kyoichi Kaira, Jun Horiguchi, Tetsunari Oyama, Izumi Takeyoshi.

論文の要旨及び判定理由

近年、肺腺癌とエストロゲンの関与が報告されていることから、著者らは、エストロゲン合成経路の律速酵素であるアロマトラーゼに着目し、腫瘍内のアロマトラーゼの発現の意義について検討した。完全治癒切除を行った肺腺癌150例を対象とし、アロマトラーゼ、エストロゲン受容体($ER\alpha$, $ER\beta$)、プロゲステロン受容体(PR)、HER2の免疫染色(IHC)を行った。アロマトラーゼの発現は染色強度から-, 1+, 2+, 3+の4段階で評価した。また、*EGFR*変異を解析し臨床病理学的因子とともにアロマトラーゼの発現と比較検討した。Overall survival (OS), recurrence-free survival (RFS)はKaplan-Meier法を用いて解析した。この結果、アロマトラーゼ、 $ER\alpha$, $ER\beta$, PR, HER2は肺腺癌の88.0%, 1.3%, 79.3%, 2.7%, 39.3%で陽性で、アロマトラーゼと $ER\alpha$, $ER\beta$, PR, HER2との発現に相関は認めなかった。予後解析では、OSでアロマトラーゼ高発現群(IHC:2+, 3+)は低発現群(IHC:-, 1+)に比べ有意に予後不良であった($p=0.039$)。次に、*EGFR*変異の有無別に解析を行なったところ、*EGFR*野生型群ではアロマトラーゼ高発現群はOS, RFSともに有意に予後不良であった($p=0.005$, 0.010)。 $ER\beta$ 発現もRFSにおいて有意に予後不良であった($p=0.031$)。更に、*EGFR*野生型群で男女別にサブグループ解析を行なうと、アロマトラーゼ高発現群は女性でのみ有意に予後不良($p=0.007$)で、 $ER\beta$ 発現は男性でのみ予後不良($p=0.051$)と性差を認めた。この性差は、循環エストロゲン量の年齢による変動に性差があることに起因すると思われる。結論として、特に*EGFR*野生型群の肺腺癌では、腫瘍内アロマトラーゼにより産生されたエストロゲンが、 $ER\beta$ を介して腫瘍の発育・進展に関与している可能性が高いことが示唆された。

この結果は、肺腺癌の発生・進展に新しい重要な知見を与えるもので有り、将来アロマトラーゼ阻害剤の臨床応用にまで発展する可能性も広がり、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

平成28年1月25日

審査委員

主査 群馬大学教授 (医学系研究科)
泌尿器科学分野担任 鈴木 和浩 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
生化学分野担任 和泉 孝志 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
肝胆膵外科学分野担任 調 憲 印

参考論文

1. Diagnosis and surgical resection of solitary pulmonary nodules in patients with breast cancer (乳癌患者の肺結節性病変に対する診断と外科的切除)