

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

川原 泰

専攻分野：産婦人科学

コース：

指導教授：鈴木 直

主論文の題目：

**Aromatase Inhibitor Use During Ovarian Stimulation Suppresses Growth of Uterine Endometrial Cancer in Xenograft Mouse Model**

(異種移植モデルを用いた卵巣刺激時のアロマターゼインヒビター併用と子宮内膜癌の増殖に関する検討)

共著者：

Naoki Okamoto, Seido Takae, Megumi Kashiwagi, Mariko Nakajima, Atsushi Uekawa, Junya Ito, Naomi Kashiwazaki, Yodo Sugishita, Nao Suzuki

緒言

子宮内膜癌の年齢調整罹患率は近年上昇傾向にあり、標準的な治療法は手術療法ならびに化学療法などとなっている。初期であっても子宮全摘が原則とされる中、挙児を強く希望しリスクを理解している若年早期癌（臨症進行期分類IA期相当：内膜に限局）患者に対しては、子宮を温存した上で妊孕性温存療法が考慮される場合がある。代理懐胎が可能な国においては、採卵後に子宮全摘出術（+両側付属器切除術）を行い、代理懐胎により児を得ることができるが、本邦を含む代理懐胎が認められていない国における妊孕性温存療法は、すなわち担癌患者自身の子宮を用いた懐胎を意味し、相対的に高いリスクを伴うことになる。子宮全摘を行わない場合には、子宮内膜の全面搔爬と medroxyprogesterin acetate (MPA) を用いた高用量黄体ホルモン療法が行われ、その後に迅速

な妊娠分娩を目指すことになる。そのため、再発が懸念されることから早期に卵巣刺激を含む生殖補助医療（ART）の施行が検討されることになる。しかしながら、卵巣刺激によって複数の卵胞発育が促進されるため、結果として非生理的な高エストロゲン状態が生じることになる。子宮内膜癌にはエストロゲン感受性を持つタイプがあり、高エストロゲン状態は残存子宮内膜癌細胞の増殖を促進し再発や再燃のリスクを高める可能性が懸念される。そこで、本研究では若年子宮内膜癌に対するより安全な妊孕性温存療法の確立を目的として、エストロゲン合成を阻害するアロマターゼ阻害剤(AI)併用による卵巣刺激による子宮内膜癌細胞の増殖に与える影響を検証するために以下の実験を行った。

#### 方法・対象

エストロゲンレセプター (ER) 陽性、プロゲステロンレセプター (PR) 陽性の子宮内膜癌細胞株 (Ishikawa 3-H-12) 細胞を用い、8 週齢のヌードマウス (BALB/cslc-nu/nu) 40 匹の背部正中皮下に  $1.0 \times 10^7$  個の癌細胞を異種移植した。移植後 2 週間観察し、癌細胞の生着による腫瘍形成を確認した後、1 群 10 匹ずつの 4 群に分け、各群に対して次の介入を行った。なお、卵巣刺激には血清性性腺刺激ホルモン (Pregnant mare serum gonadotrophin; PMSG) を 7 IU/body で腹腔内投与により卵胞発育を誘導し、2 日後には注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (Human chorionic gonadotrophin; hCG) を 7 IU/body 腹腔内投与することにより過剰排卵を誘発した。

第 1 群：非卵巣刺激群 (control 群)、移植後、薬剤投与なし (生理食塩水の内服と腹腔内注射のみ)。

第 2 群：卵巣刺激群、移植 2 週後より毎週 2 日目に PMSG、4 日目に hCG を腹腔内投与 6 週継続。

第 3 群：卵巣刺激+ AI 投与群、連日 AI を経口投与し、移植 2 週後より毎週 2 日目に PMSG、4 日目に hCG を腹腔内投与 (6 週継続)。

第4群：卵巣摘出+卵巣刺激群、移植2週後に両側卵巣摘出手術し、移植2週後より毎週2日目にPMSG、4日目にhCGを腹腔内投与（6週継続）。

なお毎週、皮下腫瘍をノギスにて測定し、縦x横x高さ（ $\text{cm}^3$ ）の値を記録した。また、卵巣刺激開始から6週目のPMSG投与2日後に各マウスを $\text{CO}_2$ により安楽死処理し腫瘍摘出と採血および $17\beta$ -エストラジオール( $\text{E}_2$ )の血中濃度測定を行った。さらに、摘出した腫瘍を切断しHE染色、Ki-67染色を行った。また腫瘍組織のReal Time PCRにより $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ の発現量を測定した。本研究は本学の動物実験委員会の承認を得て行った（承認番号 第1510011号）。各群間の比較には one-way Analysis of variance および Tukey honestly significant difference test を用いた。

## 結果

各群の血中 $\text{E}_2$ 濃度の測定からは、刺激群と比較しAI内服群においてAI  $25\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与による血中 $\text{E}_2$ 濃度の抑制が確認された（ $p<0.05$ ）。また、各群のマウスの腫瘍径の観測から、卵巣刺激群（第2群）の腫瘍は、非刺激群（第1群）と比較して腫瘍サイズが有意に増大し（ $p<0.05$ ）、AI内服群（第3群）においては腫瘍サイズの増大は卵巣刺激群（第2群）と比較し有意に抑制された（ $p<0.05$ ）。

## 考察

卵巣刺激による卵胞発育がもたらす、一時的な血中エストロゲン濃度の非生理的上昇が子宮内膜癌の発生リスクを高めるか否かは、その潜在的危険性が指摘されて来たものの明確な結論は得られて来なかった。今回の我々の研究結果は、子宮内膜癌異種移植モデルにより、卵巣刺激による血中エストロゲン濃度の上昇が子宮内膜癌細胞の増殖を促進する

可能性を示すと共に、AI の併用が血中エストロゲン濃度の上昇を抑え子宮内膜癌細胞の増殖を抑制し得ることを示した。AI の併用は高用量群において採卵数の低下を示したが、採卵後の受精および胚形成には有為な影響を示さなかった。

## 結論

子宮内膜癌患者の妊孕性温存療法において卵巣刺激は ART における選択肢の一つであるが、この際の非生理的なエストロゲン濃度の上昇により子宮内膜癌細胞の増殖促進が見られた一方、AI の併用により血中エストロゲン濃度は低下し、子宮内膜癌細胞の増殖もまた抑制された。本研究から卵巣刺激時の AI 併用により子宮内膜癌患者の妊孕性温存療法に伴う危険性を低減できる可能性が示唆された。