



乳癌は何故閉経期前後の女性で多く発症するのでしょうか？

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理病態学講座

笹野公伸

乳癌患者さんの多くはその発症、進展過程でエストロゲンを中心とする女性ホルモンが欠かせない働きをしています。しかしその多くは血中のエストロゲン値が低くなる閉経期前後で見つかります。この原因として乳癌では血中の副腎から分泌される弱い男性ホルモンを癌組織局所でアロマターゼと呼ばれる酵素によりエストロゲンに転換して癌細胞に作用するイントラクリノロジー（Intracrinology）と呼ばれるホルモン作用機序が関係している事が分かってきました。そこでここではこの Intracrinology と呼ばれる新しいホルモンの作用が女性の方々が年を重ねるとどのように関係してくるのかも含めて紹介させていただきます。

● はじめに

乳癌は本邦女性が罹患する癌の中でもっとも多い病型になってきております。又乳癌の多くはエストロゲンを中心とします女性ホルモンに依存する癌である事も良く知られてます。すなわち正常の乳腺の細胞から癌細胞になる過程で女性ホルモンが大きな役割を果たすばかりではなく、乳癌患者さんの7-8割では女性ホルモンによって癌細胞の増殖が亢進したり、浸潤／転移が生じやすくなります。いわば乳癌細胞の多くは我々の身体の中で生存していくのにエストロゲン等の女性ホルモンが欠かせない存在となっている訳です。

さて乳癌、特にこのような女性ホルモンに依存するタイプの癌は集団検診で見つかる患者さんも含めてその多くは閉経期前後の女性で見つかります。ところがこの年齢の女性では血中のエストロゲンは若い時に比べるとかなり低下しております。そうすると何故癌細胞にとっていわば住みにくい体内のホルモン環境でエストロゲンが欠かせない乳癌が発症し、大きくなっていくのがよく分かりませんでした。

● Intracrinology の概念と乳癌

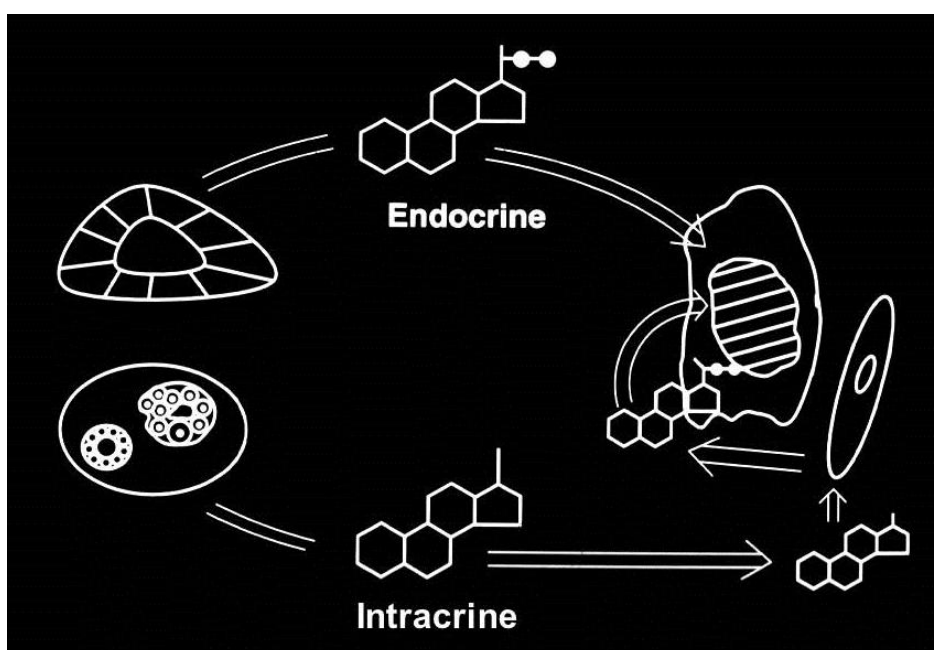
こうした中で我々の研究室も含めて、何故閉経期女性でエストロゲン依存性の乳癌が発症してくるのだろうか？という疑問に対しての答えを探る過程でまったく新しいホルモン作用の概念が生まれてきました。それが Intracrinology と呼ばれるものです。この Intracrinology の話に入る前に我々の身体でホルモンがどのように働いているのかを考えてみましょう。図1に示しますように従来のホルモンを研究する学問は内分泌学 (Endocrinology) と呼ばれてきまして、副腎とか下垂体とかの内分泌臓器から分泌されるホルモンが血中をまわってホルモンが作用する組織／細胞の受容体と結合して種々のホルモン作用を身体に及ぼすという作用機序です。このような事から血中のホルモンを如何に正確に測定して、その診断と治療に役立てようとされてきました。さて乳癌も立派なエストロゲンと言うホルモンが作用する疾患なのですが、多くの患者さんが見つかる閉経期前後では卵巣から分泌されるエストロゲンはかなり低い量しかありません。ところが我々の研究室も含めて実際に乳癌患者さんの組織中のホルモン濃度を測ってみますと何と血中の10倍から100倍以上にエストロゲンが増えている事が分かりました。そうすると一体このエストロゲンはどこからやってくるのか？ 特にそこで単に貯められているのか？あるいは積極的に作っているのか？という事が次に問題になりますね。そこでこの問題に対し更に検討を重ねましたところ、実際多くの乳癌の患者さんでは血中に多く存在している副腎皮質から合成、分泌されている弱い活性の男性ホルモンをアロマターゼと言う酵素によって癌組織局所でエストロゲンを中心とする女性ホルモンに転換して作用している事が分かってきた訳です。更に多くの乳癌の患者さんではこのアロマターゼが癌組織で過剰に発現していて、活発に男性ホルモンから女性ホルモンを作り出して癌細胞の女性ホルモン受容体を介して作用してる事も明らかになってきました。

そしてこのホルモンの作用機序は従来の Endocrinology に対して Intracrinology と呼ばれるようになりました。又現在閉経期以降の乳癌患者さんはエストロゲン受容体が癌細胞に認められますと、術後に従来のタモキシフェン等の受容体阻害薬よりも効果があるアロマターゼ阻害剤が術後内分泌療法として投与されます。この治療は実はこの Intracrinology の概念に基づいて行われておりまして、実際多くの乳癌患者さんの生命を救ってきました。いわば乳癌を車に例えますと、このお薬によってガソリンそのものの供給をなくしてしまいますから、癌細胞にとっては極めて住みにくい環境になり治療効果を発

揮する訳です。

このように閉経期以降に発生する乳癌ではいくら血中のエストロゲン濃度をいくら正確に測定しても病態を説明出来ませんでした。そこで多くの性ホルモンが関与する病態では後述するようにホルモンが作用する組織でどのようにホルモンそのものが合成、代謝されるのか？という事がより大きな意味を持つてくる訳です。

図1 ホルモン作用機序の Intracrinology と Endocrinology 機序の模式図。



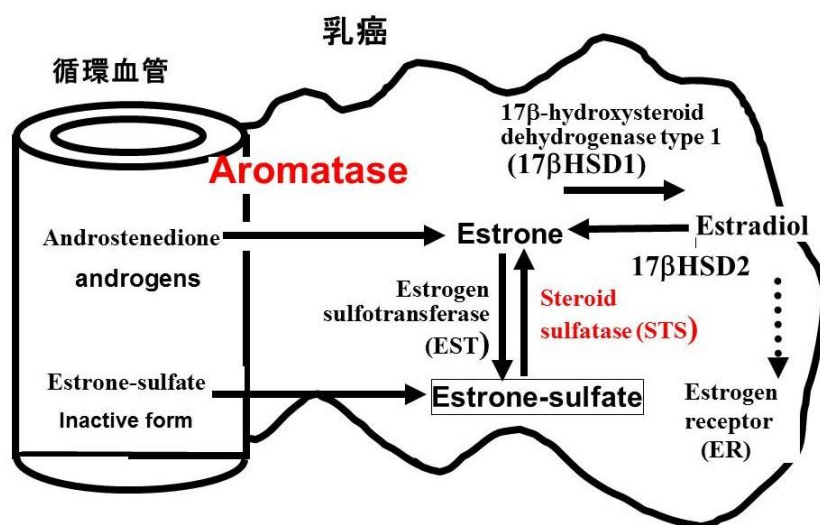
● 今後の課題

上記のように Intracrinology の概念は多くの乳癌の発生、進展等を説明出来たばかりでなく、アロマターゼ阻害剤を内分泌療法の主役として位置づける等乳癌患者さんの治療面でも大きな貢献をしてきました。しかし図2にまとめてありますように、乳癌細胞は周囲の繊維芽細胞等と協調して色々な別の経路で何とか自分たちの生存に必要なエストロゲンを作ろうとします。こうした経路の中でもアロマターゼ阻害剤に効かなくなる患者さん、いわば治療抵抗症例では、特に sulfatase という酵素が顕著に発現してきております。そこで現在この sulfatase を阻害する薬剤が新しい内分泌療法薬として開発されております。

又この Intracrinology という概念は何も乳癌だけにあてはまる作用機序では

けしてありませんで、高齢女性の健康に大きく関係します。すなわちこれからの高齢化社会で女性の生活の QOL に大きな影響を及ぼしてくる骨粗鬆症、動脈硬化、痴呆症等の病態でも大きな役割を果たしている事も最近分かってきております。閉経期以降エストロゲン製剤を服用しますとこれらの疾患の予防において効果がある事は良く知られて来ました。しかし乳癌や子宮内膜がん等が増加してきますので現在では服用しないか、SERM と呼ばれる特異的なエストロゲン受容体制御薬でコントロールしようとしております。一方でこれらの組織で特異的にエストロゲンが適量作られるようになれば高齢女性は QOL を保持しながら健康寿命を全う出来る可能性も出て来ている訳です。このようにホルモン、特にステロイドホルモンの研究は今後に向けて大きな可能性を有しております。

図2 乳癌組織局所での血中の男性ホルモンから女性ホルモンが合成、転換される経路。



第 98 回日本病理学会 宿題報告 (平成 19 年日本病理学賞)

「Endocrinology から Intracrinology へ

－ ヒト乳癌局所でのエストロゲン合成とその作用 －」