

〈8〉閉経後乳癌患者の骨密度に対する内分泌療法製剤の与える影響の 基礎的検討

三木 康宏

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病理診断学分野

エストロゲン合成酵素であるアロマターゼは、ホルモン依存性腫瘍である乳癌において重要な役割を担い、治療の標的としてその阻害剤が用いられている。アロマターゼ阻害剤 (AI) はその作用機序から非ステロイド系とステロイド系とに二分され、ステロイド系 AI の exemestane (EXE) はその構造からアンドロゲン受容体 (AR) への結合が示唆される。骨組織は性ステロイドホルモンと密接に関係しており、骨芽細胞自身にもアロマターゼが発現していることが報告されている。これらのことから、長期にわたる AI 投与を受けた場合、骨組織に対しても何らかの影響が及ぶと考えられているが、それを詳細に検証した報告は無い。本研究では各種 AI のヒト正常骨芽細胞株 (hFOB) 及びヒト骨芽細胞様細胞株 (Saos-2 及び MG-63) への影響を検討した。結果、エストロゲン (E2) 添加では3株ともに、アンドロゲン (DHT) 及び EXE の添加では hFOB 及び Saos-2 において有意に細胞数の増加が認められた。検討した3株で共通して、非ステロイド系 AI の Aromatase Inhibitor I (AI-I) では影響がなく、Aminoglutetamide (AG) では逆に細胞数の減少がみられた。AR 阻害剤 (flutamide) で EXE による作用は阻害された。hFOB を用いた E2、DHT 及び EXE 添加後のマイクロアレイ／クラスター解析では、DHT と EXE 添加の遺伝子発現プロファイルが類似した。さらに EXE 投与によって増殖、分化及び細胞骨格に関係する遺伝子の増加が認められた。従って、今回、観察された EXE による hFOB 細胞の増加の一部はアンドロゲン作用の結果であると考えられた。

参考文献

- 1 . Miki Y, et al. Effects of aromatase inhibitors on human osteoblast and osteoblast-like cells: a possible androgenic bone protective effects induced by exemestane.
Bone (in press)