

17 β -HSD1 は妊娠期間を通して全ての胎盤組織の hCG 陽性の syncytiotrophoblasts においてのみ認められた。これに対して 17 β -HSD2 は妊娠 11 週までの胎盤組織においてはまったく発現していなかった。妊娠 12 週から 17 β -HSD2 は絨毛の中の CD34, UEA-I 陽性の血管内皮細胞で発現が認められはじめ、妊娠の経過と共にこの 17 β -HSD2 陽性の血管内皮細胞の面積は増大する傾向にあった。又絨毛の中の一部の間質細胞 (interstitial or stromal cells) ではこの 17 β -HSD2 の発現が認められた。一方臍帯の臍帯静脈では内皮細胞で 17 β -HSD2 の発現が認められたが、臍帯動脈では発現は見られなかった。一方 CD34 は妊娠 4 週の絨毛かた認められはじめた。17 β -HSD1 及び 2 の 2 重染色では 17 β -HSD1 が syncytiotrophoblasts に 17 β -HSD2 が絨毛内の血管内皮細胞に認められ、絨毛内で異なる細胞でこれらのエストロゲン代謝酵素が発現しているのが確認された。

2. 画像解析

17 β -HSD2/CD34の割り合い、すなはち絨毛内の血管内皮で17 β -HSD2が発現している比率の変化を観察したところ、17 β -HSD2/CD34は妊娠13週から大きく増加し、19週で平衡に達する事が判明した。

D. 考察

前述のようにエストロゲンは妊娠の維持に極めて重要な役割を果たしている事が良く知られている。しかし妊娠期間中に合成エストロゲン製剤である

diethylstilbestrol (DES) を投与された子供達が外陰部の clear cell carcinoma を発症した事に見られるように、過剰のエストロゲンに曝露されると胎児に種々の異常が生じてくる事も又事実である。このため胎児を過剰のエストロゲンの曝露から防止する何らかの機序が存在する事が従来から想定されてきた。そしてこの機序を検索する事は、内分泌攪乱物質のヒトの健康、特に現在大きな問題となっている胎児期における曝露の動態を考えるのに極めて重要である。

17 β -HSD はエストロゲンの内で生物学的活性の比較的高い E2 と低い E1 の相互転換に関わる酵素であり、このうち E2 を分解する 17 β -HSD2 はヒトでは胎盤、肝臓、小腸などで非常に高い mRNA の発現が認められる事が知られてきた。一方 17 β -HSD1 も胎盤で極めて高い発現を示す事が知られてきた。今回の検討ではこれらふたつの酵素は従来からの生化学的 data と一致して、ヒト胎盤では双方とも著明な発現を示す事が判明した。しかし 17 β -HSD1, 2 は同じ絨毛内でも異なる分布を示す事が示された。すなはち 17 β -HSD1 はアロマターゼによりアンドロゲンから E1 が産生される場所と同じ絨毛の syncytiotrophoblasts で発現が見られ、17 β -HSD2 は妊娠 12 週以降の絨毛内の毛細血管の内皮細胞で発現が見られた。この事は 11 週までは syncytiotrophoblasts で産生された E2 は直接胎児循環に入るが、12 週以降では絨毛内の毛細血管の内皮細胞で E2 から E1 へ

の転換が盛んに行われるという事を示唆している。そして妊娠中期から後期にかけて 17 β -HSD2 の発現は著明に増加する。この増加は胎児血と母体血中の E2 の濃度差も大きくなる時期と一致しており、この時期に絨毛内の毛細血管の内皮細胞で E2 から E1 への転換が活発に行われる事が考えられた。すなはち胎盤においては絨毛内の毛細血管の内皮細胞に認められる 17 β -HSD2 は、生物学的活性の高いエストロゲンを分解する事により胎児を過剰なエストロゲンの曝露から守っている極めて重要な生体防御機構である事が考えら、今後種々の内分泌攪乱物質のヒト胎児に対する影響を考えるにあたって、極めて重要な知見を提供したと考えられた。

又妊娠 11 週までは 17 β -HSD1 しかヒト胎盤では発現しておらず、12 週以降になって 17 β -HSD2 が認められた。このように 17 β -HSD1 及び 2 は胎児のエストロゲンの必要性に応じて発現パターンを変えて、胎児へ達する E2 の量を調整している事が想定された。ヒトの妊娠中の内分泌攪乱物質の胎児への影響を考えるにあたって、妊娠初期すなはち 11 週までの間は何らの代謝を経ないで胎盤まで達したこれらの性ステロイド様物質が達する可能性が考えられ、今後の検討が必要と考えられた。

E. 結論

17 β -HSD1 はアロマターゼによりアンドロゲンから E1 が産生される場所と同じ絨毛の syncytiotrophoblasts で発現が見ら

れ、17 β -HSD2 は妊娠 12 週以降の絨毛内の毛細血管の内皮細胞で発現が見られた、17 β -HSD1, 2 は同じ絨毛内でも異なる分布を示す事が示された。このことは、胎盤の絨毛内の毛細血管の内皮細胞に認められる 17 β -HSD2 が、生物学的活性の高いエストロゲンを分解する事により胎児を過剰なエストロゲンの曝露から守っている極めて重要な生体防御機構である事が考えら、今後種々の内分泌攪乱物質のヒト胎児に対する影響を考えるにあたって、極めて重要な知見を提供したと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Wakatsuki S. Sasano H. Matsui T. Nagashima K. Toyota T. Horii A. Adrenocortical tumor in a patient with familial adenomatous polyposis: a case associated with a complete inactivating mutation of the APC gene and unusual histological features. *Human Pathology* 29: 302-306, 1998 (症例)
2. Yasuda M. Itoh J. Hirasawa T. Hirazono K. Shinozuka T. Sasano H. Osamura RY. Serous borderline ovarian tumor with functioning stroma in a postmenopausal woman: immunohistochemical analysis of steroidogenic pathway. *International Journal of Gynecological Pathology* 17:75-78, 1998 (症例)
3. Kimura K. Shimosegawa T. Sasano H.

- Abe R. Satoh A. Masamune A. Koizumi M. Nagura H. Toyota T. Endogenous glucocorticoids decrease the acinar cell sensitivity to apoptosis during cerulein pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 114:372-381, 1998 (原著)
4. Yanase T. Sasano H. Yubisui T. Sakai Y. Takayanagi R. Nawata H. Immunohistochemical study of cytochrome b5 in human adrenal gland and in adrenocortical adenoma from patients with Cushing's syndrome. *Endocrine Journal* 45 : 89-95, 1998 (原著)
5. Tanoguchi K. Sasano H. Yabuki N. Kikuchi A. Ito K. Sato S. Yajima A. Immunohistochemical and two-parameter flow cytometric studies of DNA topoisomerase II alpha in human epithelial ovarian carcinoma and germ cell tumor. *Modern Pathology* 11:186-193, 1998 (原著)
6. Sasano H. Suzuki T. Harada N. From Endocrinology to Incrinology. *Endocrine Pathology* 9: 9-20, 1998 (総説)
7. Shenton KC. Dowsett M. Lu Q. Brodie A. Sasano H. Sacks NP. Rowlands MG. Comparison of biochemical aromatase activity with aromatase immunohistochemistry in human breast carcinomas. *Breast Cancer Research and Treatment* 49 Supplement 1:S101-107, 1998 (原著)
8. Takayama K. Zeitoun K. Gunby RT. Sasano H. Carr BR. Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertility&Sterility* 69:709-713, 1998 (原著)
9. Agarwal VR. Takayama K. Van Wyk JJ. Sasano H. Simpson ER. Bulun SE. Molecular basis of severe gynecomastia associated with aromatase expression in a fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83:1797-1800, 1998 (原著)
10. Sasano H. Harada N. Intratumoral aromatase in human breast, endometrial, and ovarian malignancies. *Endocrine Review* 19:593-607, 1998 (総説)
11. Sasano H. Yamaki H. Ohashi Y. Ohtsuki S. Nagura H. Proliferative fasciitis of the forearm: case report with immunohistochemical, ultrastructural and DNA ploidy studies and a review of the literature. *Pathology International* 48:486-490, 1998 (症例)
12. Sasano H. Ohashi Y. Suzuki T. Nagura H. Vascularity in human adrenal cortex. *Modern Pathology* 11:329-333, 1998 (原著)
13. Akahira J. Ito K. Kosuge S. Konno R. Sato S. Yajima A. Sasano H.

- Adrenarche results from development of a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83:3695-3701, 1998 (原著)
23. Suzuki T. Sasano H. Takaya R. Fukaya T. Yajima A. Date F. Nagura H. Leukocytes in normal-cycling human ovaries: immunohistochemical distribution and characterization. *Human Reproduction* 13(8): 2186-91, 1998 (原著)
24. Sasano H. Glycogen and liver dysfunction in anorexia nervosa. *Intern Med* 37:652, 1998 (解説)
25. Oikawa E. Iijima H. Suzuki T. Sasano H. Sato H. Kamataki A. Nagura H. Kang, MJ. Fujino T. Suzuki H. Yamamoto TT. A novel acyl-CoA synthetase, ACS5, expressed in intestinal epithelial cells and proliferating preadipocytes. *Journal of Biochemistry* 124:679-85, 1998 (原著)
26. Koh J. Kubota T. Sasano H. Hashimoto M. Hosoda Y. Kitajima M. Stimulation of human tumor xenograft growth by local estrogen biosynthesis in stromal cells. *Anticancer Research* 18:2375-80, 1998 (原著)
27. Ito K. Sasano H. Yoshida Y. Sato S. Yajima A. Immunohistochemical study of cyclins D and E and cyclin dependent kinase (cdk) 2 and 4 in human endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 18:1661-4, 1998 (原著)
28. Suzuki T. Sasano H. Suzuki S. Hirasawa G. Takeyama J. Muramatsu Y. Date F. Nagura H. Krozowski ZS. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human lung: possible regulator of mineralocorticoid action. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83:4022-5, 1998 (原著)
29. Yaguchi H. Tsutsumi K. Shimono K. Omura M. Sasano H. Nishikawa T. Involvement of high density lipoprotein as substrate cholesterol for steroidogenesis by bovine adrenal fasciculo-reticularis cells. *Life Science* 62:1387-95, 1998 (原著)
30. Kim DH. Inagaki Y. Suzuki T. Ioka RX. Yoshioka SZ. Magoori K. Kang MJ. Cho Y. Nakano AZ. Liu Q. Fujino T. Suzuki H. Sasano H. Yamamoto TT. A new low density lipoprotein receptor related protein, LRP5, is expressed in hepatocytes and adrenal cortex, and recognizes apolipoprotein E. *Journal of Biochemistry (Tokyo)* 124:1072-1076, 1998 (原著)
31. Coire CI. Horvath E. Kovacs K. Smyth HS. Sasano H. Iino K. Feig DS. A composite silent corticotroph pituitary

- adenoma with interspersed adrenocortical cells: case report. *Neurosurgery* 42:650-654, 1998 (症例)
32. Nakamura J. Imai E. Yoshihama M. Sasano H. Kubota T. Histoculture drug response assay, a possible examination system for predicting the antitumor effect of aromatase inhibitors in patients with breast cancer. *Anticancer Research* 18:125-8, 1998 (原著)
33. Sato S. Ito K. Jiko K. Konno R. Yajima A. Sasano H. Cytologic application of p53 overexpression using immunocytochemistry and confocal laser scanning microscopy. *Acta Cytologica* 42:342-5, 1998 (原著)
34. Onodera K. Sasano H. Ichinohasama R. Ooya K. Immunolocalization of aromatase in human minor salivary glands of the lower lip with primary Sjogren's syndrome. *Pathology International* 48:786-90, 1998 (原著)
35. Takeyama J. Sasano H. Suzuki T. Iinuma K. Nagura H. Andersson S. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta: an immunohistochemical study with correlation to placental development. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83(10):3710-3715, 1998 (原著)
36. Hoshi T, Sasano H, Kato K, Yabuki N, Ohara S, Konno R, Asaki S, Toyota T, Tateno H, Nagura H. Immunohistochemistry of Caspase3/ CPP32 in human stomach and its correlation with cell proliferation and apoptosis. *Anticancer Research* 18:4347-53, 1998 (原著)
37. Yamazaki H, Abe Y, Katoh Y, Sawa N, Ohnishi Y, Tanaka Y, Sasano H, Oshika Y, Tokunaga T, Kijima H, Tamaoki N, Nakamura M, Ueyama Y, Establishment of an adrenocortical carcinoma xenograft with normotensive hyperaldosteronism in vivo. *APMIS* 106:1056-60, 1998 (原著)
38. Coulter CL, Smith RE, Stowasser M, Sasano H, Krozowski ZS, Gordon RD. Expression of 11betaHSD-2 in human adrenal cortical carcinoma and adenoma. *Endocr Res* 24:875-6, 1998 (原著)
39. Nakazumi H, Sasano H, Iino K, Ohashi Y, Orikasa S. Expression of cell cycle inhibitor p27 and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms. *Modern Pathology* 11:1165-1170, 1998 (原著)
40. Takahashi K, Sasano H, Fukushima K, Hirasawa G, Miura H, Sasaki I, Matsuno S, Krozowski ZS, Nagura H. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II in human colon: a new marker of fetal development and differentiation in

neoplasms. Anticancer Research
18:3381-3388, 1998 (原著)

41. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H,
Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, Johns
A, Meng L, Putman M, Carr B, Bulun SE.
Deficient 17beta-hydroxysteroid
dehydrogenase type 2 expression
in endometriosis: failure to metabolize
17beta-estradiol. Journal of Clinical
Endocrinology and Metabolism
83(12):4474-4480, 1998 (原著)

- Ovarian mixed germ cell tumor composed of dysgerminoma, endodermal sinus tumor, choriocarcinoma and mature teratoma in a 44-year-old woman: case report and literature review. *Pathology International* 48:471-474, 1998 (症例)
14. Sasano H. Yamaki H. Nagura H. Detection of apoptotic cells in cytology specimens: an application of TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling to cell smears. *Diagnostic Cytopathology* 18:398-402, 1998 (原著)
15. Suzuki T. Sasano H. Takaya R. Fukaya T. Yajima A. Nagura H. Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. *Human Reproduction* 13:953-959, 1998 (原著)
16. Sasano H. Takashashi K. Satoh F. Nagura H. Harada N. Aromatase in the human central nervous system. *Clinical Endocrinology* 48:325-329, 1998 (原著)
17. Ishikura H. Sasano H. Histopathologic and immunohistochemical study of steroidogenic cells in the stroma of ovarian tumors. *International Journal of Gynecological Pathology* 17:261-265, 1998 (原著)
18. Takahashi K. Totsune K. Sone M. Murakami O. Satoh F. Arihara Z. Sasano H. Iino K. Mouri T. Regional distribution of urocortin-like immunoreactivity and expression of urocortin mRNA in the human brain. *Peptides* 19:643-647, 1998 (原著)
19. Sasano H. Suzuki T. Localization of steroidogenesis and steroid receptors in human corpus luteum. Classification of human corpus luteum (CL) into estrogen-producing degenerating CL, and nonsteroid-producing degenerating CL. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 15:345-351, 1998 (総説)
20. Sasano H. Murakami H. Immunolocalization of aromatase in human breast disorders using different antibodies. *Breast Cancer Research and Treatment* 49 Suppl 1:S79-84; discussion S109-119, 1998 (原著)
21. Igarashi T. Sasano H. Konno R. Sato S. Namiki T. Ohtani H. Nagura H. Yajima A. Malignant rhabdoid tumor of the vulva: case report with cytological, immunohistochemical, ultrastructural and DNA ploidy studies and a review of the literature. *Pathology International* 48:887-891, 1998 (症例)
22. Gell JS. Carr BR. Sasano H. Atkins B. Margraf L, Mason JI. Rainey WE.