

母体の 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 阻害が仔の糖代謝に与える影響について

中川祐一、三枝弘和、劉雁軍、中西俊樹、大関武彦  
浜松医科大学小児科

## 研究要旨

胎児期においては胎盤の 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2(11HSD2)は胎児を過剰なグルココルチコイドから防御する役目をしている。また近年の研究において過剰なグルココルチコイドに胎児が曝された場合、将来糖尿病等の成人病になるという報告がされている。今年度の研究ではラットの胎盤の 11HSD2 を阻害することにより胎仔をグルココルチコイド過剰状態にすることが、その後どのような影響を及ぼすかにつき検討した。結果は出生時の体重は正常対照に比べ小さく、生後 1 年時には耐糖能の低下を認めた。また腎臓における 11HSD2 および肝臓における 11HSD1 の酵素活性および遺伝子発現の低下を認めた。これらのことから胎盤における 11HSD2 の阻害が生じると出生体重の低下及び成熟期には耐糖能の低下が発症することが明らかにされた。またその原因としては 11HSD の異常が考えられた。以上より胎児期にうけた影響が成人になってからも影響を及ぼしていることが示唆され、成人病の発症と周産期におけるステロイド代謝異常との関連を考えるうえで興味深いものと思われる。

### A. 研究目的

11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11HSD2) は活性型のグルココルチコイドを不活性型のグルココルチコイドに転換する作用をもつステロイド代謝にとって重要な酵素である。11HSD2 は腎臓・胎盤等の様々な組織に存在しており、糖尿病性高血圧の発症には 11HSD2 の異常が関与していることを我々は報告した(1)。近年の研究により胎児が過剰のグルココルチコイドに曝されると低出生体重になったり、将来糖尿病等の成人病になるという報告(2)があることから今年度は胎児を過剰のグルココルチコイドから防御する作用をもつ胎盤の 11HSD2 に着目し、本酵素の阻害が胎児に与える影響につき、特に成人になって

からの影響につき糖代謝との関連を中心に検討した。

### B. 研究方法

1) 8 週令の雌 Sprague-Dawley (SD) ラットに交配時より妊娠終了までの間 11HSD の阻害剤である carbenoxolone (CBX) を 12.5 mg/kg 皮下投与した(3)。対照には生理食塩水を同様に投与した。出生時に体重を測定し、以後は無処置にて生後 1 年目に雄の SD ラットに対し以下の検討を施行した。

2) 生後 1 年目に体重、血中hemoglobin (Hb) A1c を測定し、oral glucose tolerance test (oGTT) を施行した。oGTT ではグルコースを 2 g/kg 経口投与後、0, 15, 30, 60, 90, 120 分に血糖および血中 C-peptide を測定した。また肝臓・腎臓における 11HSD1 および

11HSD2 の活性と遺伝子発現につき解析した。血糖はグルコースオキシダーゼシステム、C-peptide はラディオイムノアッセイ、Hb A1c はアフィニティークロマトグラフィーを用いた方法により測定した。11HSD1 と 11HSD2 の酵素活性はコルチコステロンからデハイドロコルチコステロンへの転換率により算出し、遺伝子発現はノーザンブロット法施行後デンシトメトリーを用いて解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験は浜松医科大学の倫理規定に基づき施行した。動物に対しては可能なかぎり麻酔等を用いて苦痛を少なくして実験を進めた。

### C. 研究結果

出生時の体重は CBX 投与群で有意に低下していた (図 1) が生後 1 年では対照に比べ有意な差は認めなかった。

生後 1 年目における Hb A1c は CBX 投与群において有意に高値を示した (図 2)。

oGTT では血糖および C-peptide は CBX 投与群で有意に上昇していた (図 3)。

11HSD2 および 11HSD1 の遺伝子発現は CBX 投与群において腎臓では 11HSD2 の有意な低下を認め、肝臓では 11HSD1 の有意な低下を認めた (図 4)。腎臓における 11HSD1 は対照と比べ有意な差を認めなかった。

11HSD2 および 11HSD1 の酵素活性は遺伝子発現と同様な結果を示した (図 5)。

### D. 考察

11HSD2 は主に腎臓・胎盤において発現しており、活性型のグルコルチコイドを不活性型のグルコルチコイドに転換する作

用を示す。11HSD2 が阻害されるとグルコルチコイド過剰状態となり、過剰となったグルコルチコイドがミネラルコルチコイドレセプターに作用することから高血圧等のミネラルコルチコイド過剰症状を示す。他にも 11HSD2 が関与している病態が明らかにされつつある (4)。

近年、胎生期にグルコルチコイドが大量に投与されると低体重になったり、将来高血圧・耐糖能異常等の成人病が発症するとの報告がされた。胎盤における 11HSD2 は生理的には胎児を過剰なグルコルチコイドから防御する役目をしているものと考えられ、本酵素の阻害は胎児をグルコルチコイド過剰状態に曝すことになる。11HSD2 が先天的に障害された疾患が *aparent mineralocorticoid excess* であり、低出生体重・高血圧・腎性尿崩症等の症状が特徴である。

今年度の研究では我々は 11HSD の阻害剤である CBX を母体に投与することにより胎盤の 11HSD2 を阻害し胎児に対する影響を検討した。結果としては低出生体重を認め、生後 1 年で耐糖能の異常を認めた。またこの時期において腎臓における 11HSD2 および肝臓における 11HSD1 が低下していることが明らかになった。これらのことから胎生期にグルコルチコイドが投与されなくても 11HSD2 が阻害されるようなことがあれば、低出生体重や将来において耐糖能の異常が発症することが示唆された。耐糖能異常の原因としてはデキサメサゾンを経口投与した研究では Nyirenda らはグルコルチコイドレセプターおよび *phosphoenolpyruvate carboxykinase* の遺伝子発現が亢進していることを報告してい

る(5)が詳細は不明である。

今年度の結果ではまた生後1年に11HSDの異常も認めているが、これについては胎生期における母体へのCBX投与の影響が成熟期以降にも影響を及ぼしたことによる一次的な現象か、あるいは母体にCBXを投与することにより胎仔がグルココルチコイド過剰状態に曝された結果細胞のその後の発達に影響を及ぼし耐糖能異常が発症したことによる二次的な現象が考えられる。これらを明らかにするためにはさらなる検討が必要である。

#### E. 結論

胎盤の11HSD2阻害は胎生期だけでなく成熟期以降にも影響を及ぼし11HSD系の異常とともに耐糖能の異常を引き起こす原因となる。

#### 文献

1)Liu YJ, Nakagawa Y, Ohzeki T: Gene expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 in the kidneys of insulin-dependent diabetic rats. *Hypertension*. 1998; 31:885-889.  
2)Lindsay RS, Lindsay RM, Waddell BJ, et al: Prenatal glucocorticoid exposure leads to offspring hyperglycaemia in the rat: Studies with the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *Diabetologia*. 1996; 39:1299-1305. 3)Lindsay RS, Lindsay RM, Edwards CRW, et al: Inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring. *Hypertension*.

1996; 27:1200-1204.

4)Krozowski Z: The 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: functions and physiological effects. *Mol Cell Endocrinol*. 1999; 151:121-127.

5)Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, et al: Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest*, 1998; 101:2174-2181.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Saegusa H, Nakagawa Y, Liu YJ, Ohzeki T: Influence of placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase(11 $\beta$ -HSD) inhibition on glucose metabolism and 11 $\beta$ -HSD regulation in adult offspring of rats. *Metabolism*. 1999; 48:1584-1588.

##### 2. 学会発表

三枝弘和、劉雁軍、中川祐一、大関武彦: carbenoxoloneによる胎盤性11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenaseの阻害は出生後の耐糖能異常の原因となる。第72回日本内分泌学会学術総会。平成11年5月31日-6月2日。横浜

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

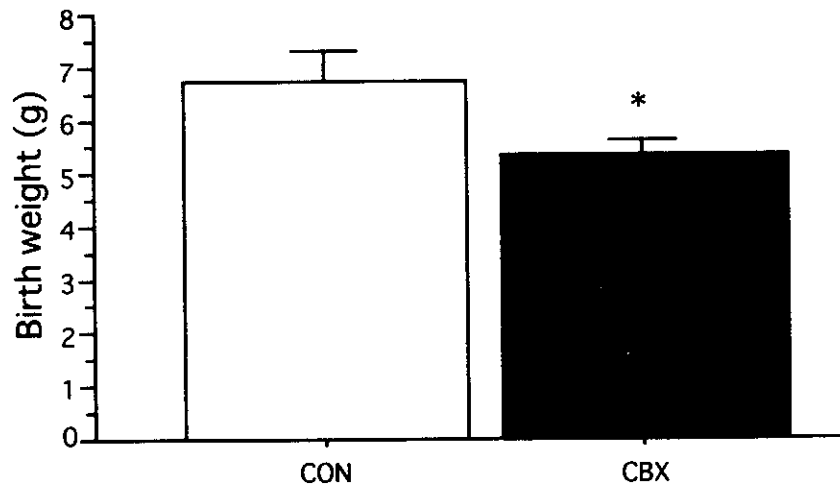


図 1 : 出生時における体重. carbenoxolone 投与群(CBX)の出生時体重は対照(CON)に比べ有意に( $p < 0.05$ )低下していた. CBX(n=32), CON(n=34)

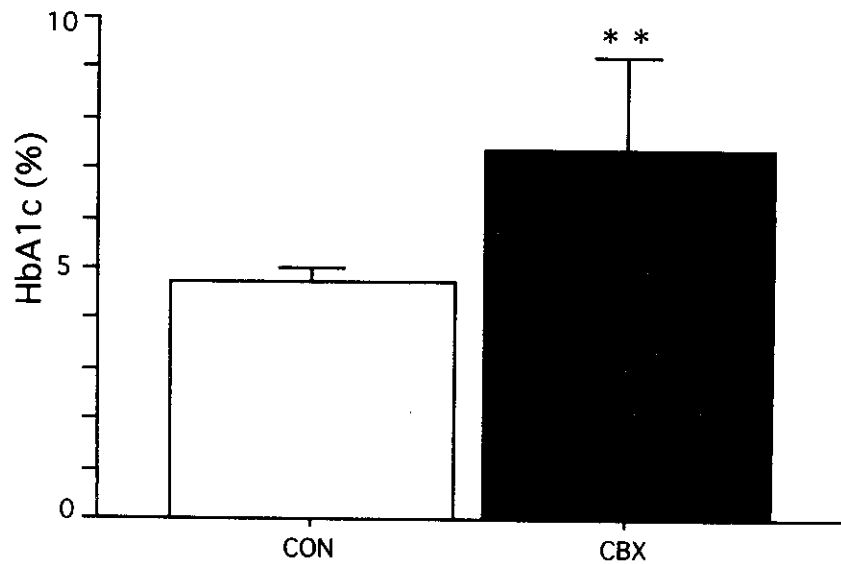


図 2 : 生後 1 年目における hemoglobin A1c(Hb A1c). carbenoxolone 投与群(CBX)の Hb A1c は対照に比べ有意に( $p < 0.01$ )高値を示した. CBX(n=6), CON(n=6)

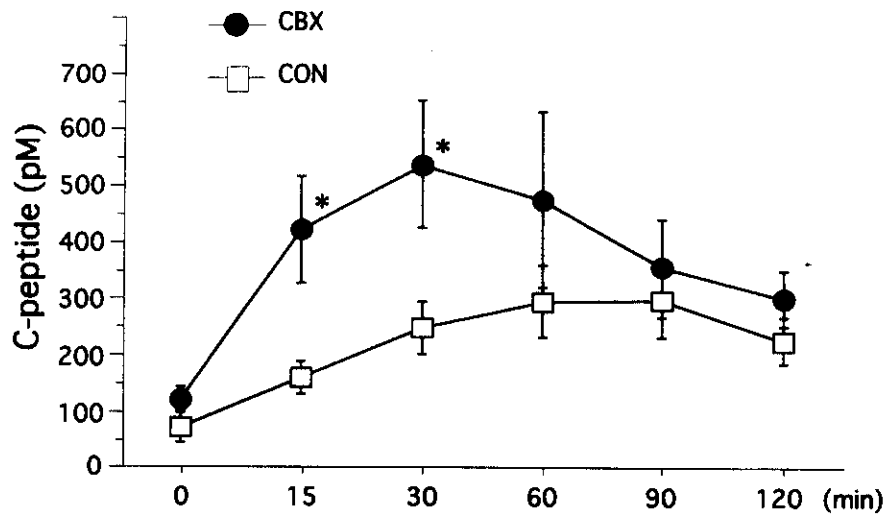
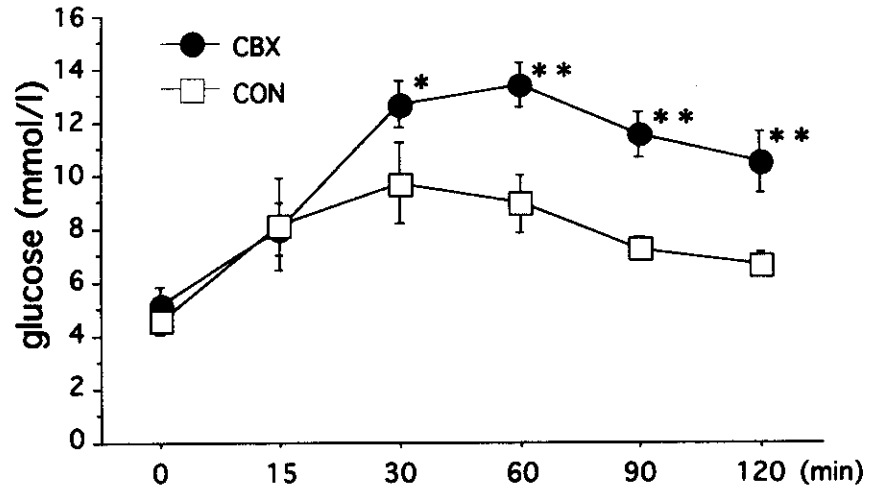


図3：生後1年目における oral glucose tolerance test(oGTT). carbenoxolone 投与群(CBX)は対照(CON)に比べ glucose, C-peptide ともに有意に過剰反応を示した。\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

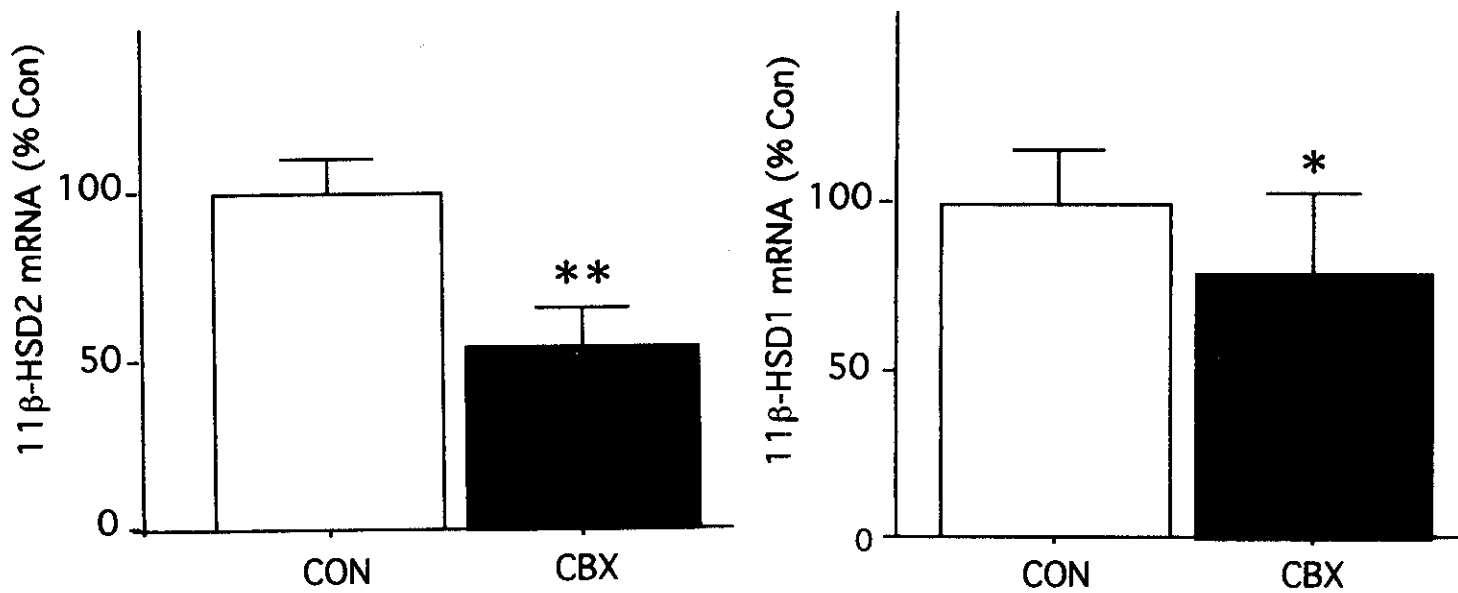


図4：生後1年目における肝臓・腎臓の11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11β-HSD1)とtype2(11β-HSD2)の遺伝子発現. carbenoxolone投与群(CBX)では対照(CON)に比べ腎臓(左)では11β-HSD2が肝臓(右)では11β-HSD1が有意に低下していた。\*p<0.05, \*\*p<0.01

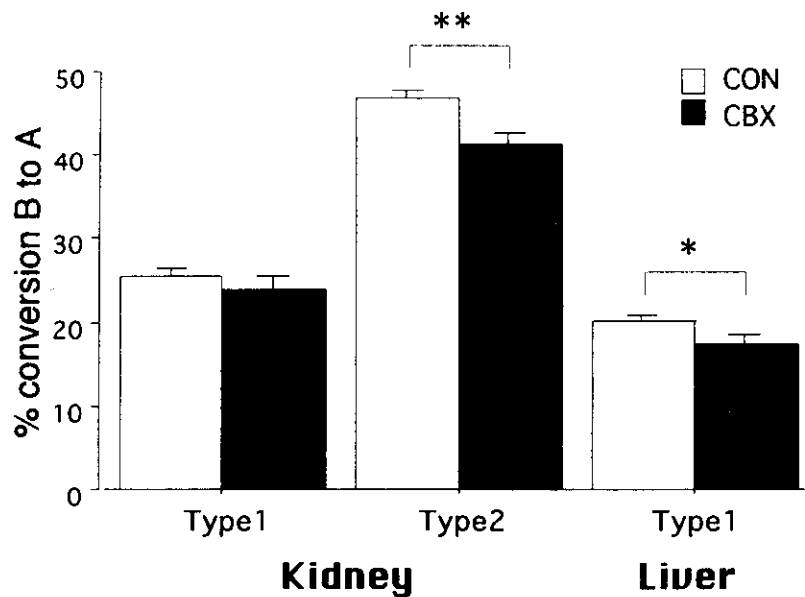


図5：生後1年目における11β-hydroxysteroid dehydrogenaseの活性. carbenoxolone投与群(CBX)は対照(CON)に比べ腎臓ではtype2が肝臓ではtype1が有意に低下していた。\*p<0.05, \*\*p<0.01

鈴木貴、Darnel Andrew David、金子智香、坪地宏嘉、笹野公伸  
東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理学講座病理診断学分野

## 研究要旨

11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenasetype 2 (11 $\beta$ HSD2) は、cortisol を cortisone に不活化する酵素であり、局所における glucocorticoid、mineralocorticoid 相方の作用を調節している。そこで今回我々はヒト気道上皮細胞における 11 $\beta$ HSD2 の発現及び glucocorticoid による制御を BEAS-2B cell を用いて検索した。BEAS-2B cell では 11 $\beta$ HSD2、mineralocorticoid receptor (MR)、glucocorticoid receptor (GR) の mRNA の発現が RT-PCR によって認められた。Enzymatic assay では、BEAS-2B の cortisol から cortisone への変換は 11 $\beta$ HSD2 と同じ Km 値であり、かつ 11 $\beta$ HSD2 の inhibitor である carbenoxolone によって抑制された。BEAS-2B の 11 $\beta$ HSD2 活性は dexamethasone によって濃度依存的及び経時的に増加する一方、その上昇は glucocorticoid antagonist である RU38486 で抑えられた。一方正常ヒト胎児肺組織における 11 $\beta$ HSD2 及び MR、GR の発現を免疫組織化学的に検討すると、11 $\beta$ HSD2 及び MR は bronchiole から trachea までの気道上皮、及び気管・気管支腺の導管上皮で陽性を示し、GR は全ての cell type で陽性であった。以上の所見から、BEAS-2B cell では 11 $\beta$ HSD2 が発現しており、気道上皮における corticosteroid 作用を検討するうえでよいモデルであると考えられた一方、その 11 $\beta$ HSD2 は glucocorticoid によって誘導され、ステロイド治療の効果を修飾している可能性が推察された。また 11 $\beta$ HSD2 は胎児期でも気道上皮で発現しており、lung liquid の制御に関与していると考えられた。

## A. 研究目的

11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenasetype 2 (11 $\beta$ HSD2) は、ホルモン活性の高い glucocorticoid である cortisol を cortisone に不活化する酵素であり、局所における glucocorticoid 活性を調節する重要な役割を担っていると考えられている。一方 11 $\beta$ HSD2 は、ヒト成人の腎臓、大腸、唾液腺等種々の mineralocorticoid 標的臓器において mineralocorticoid receptor (MR) と共に発現することも知られており、これは 11 $\beta$ HSD2 が cortisol を cortisone に変換することで cortisol の MR への非特異的な結合を抑制し、それによって aldosterone 作用を高めていると考えられている。このように 11 $\beta$ HSD2 は glucocorticoid、mineralocorticoid 相方の作用を調節する可能性があり、従って corticosteroids の局所調節を考察するためには、11 $\beta$ HSD2 と共に MR、glucocorticoid receptor (GR) の発現をあわせて検討することが極めて重要である。

我々は近年、ヒト成人正常気道組織において、11 $\beta$ HSD2 が MR とともに気道上皮細胞で発現することを初めて報告し、同部において腎臓や大腸同様 mineralocorticoid action を介した水分吸収が行われている可能性があることを報告した。肺水腫を呈する急性呼吸不全の死亡率はいまだに高率であり、臨床で最重要課題の一つである。急性呼吸不全の治療におけるステロイドホルモンの使用は臨床的には行われているが、そのメカニズムは未だ明らかではなく治療効果が必ずしも安定していないのが現状である。そこで今回我々はヒト気道組織における corticosteroids の局所作用とその制御を検討する一環として、ヒト気道上皮細胞における 11 $\beta$ HSD2 の発現及び glucocorticoid による制御を、ヒト成人気道上皮細胞由来の BEAS-2B cell を用いて検索した。一方、11 $\beta$ HSD2 は胎児肺においても発現が報告されているが、その局在や作用に関してはいまだ不明である。そこで次に、ヒト胎児肺組織における corticosteroid の局所作用を検討する目的

で、11 $\beta$ HSD2、MR、GRの局在を免疫組織化学的に検索した。

## B. 研究方法

### 1. BEAS-2B cellの解析

BEAS-2B cellはAmerican Type Culture Collectionより購入し、10% fetal bovine serum (FBS)を含むHam F12:Dulbecco minimal essential medium (1:1)のmediumで培養された。Reverse transcription PCR (RT-PCR)は5  $\mu$ gのtotal RNAを鋳型としてRT-PCRキット(GIBCO)にて合成後、Taq polymeraseを用いてdenaturation 95  $^{\circ}$ C、1分、annealing 54  $^{\circ}$ C、1.5分、polymerization 72  $^{\circ}$ C、2分で35サイクル増幅した。使用したプライマーの塩基配列を図1に示す。増幅したPCR産物は1.5%アガロースゲル上で分離した。11 $\beta$ HSD2のenzymatic assayは、12穴プレート中で培養したintact cellを用いて行い、3Hラベルのcortisolあるいはcortisoneを基質としてmediumで反応させた後抽出し、thin-layer chromatography (TLC)にて分離した。シンチレーションカウンターにて基質及び産物のradioactivityを測定後、106細胞数、1時間当たりの% conversionを算出した。基質の反応時間は% conversionがlineaに保たれる範囲内で行われた。

### 2. 胎児肺における免疫組織化学

この実験は、東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。abortion及び剖検症例より得られた肺組織のうち、明らかな形態学的異常を認めなかった40例を正常ヒト肺組織として用いた。胎児肺は発育に応じて、pseudoglandular phase、canalicular phase、terminal sac phaseに分類された。免疫染色はStreptavidin Biotin法で行った。使用した一次抗体は、11 $\beta$ HSD2、MRはDr. Krozowskiより供与されたもので、GRはNovocastra社の市販抗体である。

## C. 研究結果

### 1. BEAS-2Bにおける11 $\beta$ HSD2の発現

図1に示すように、BEAS-2B cell及びヒト胎児

肺組織において、11 $\beta$ HSD2、MR、GRのmRNAの発現がRT-PCRによって認められた。いずれも既報から予想されるsizeのsingle bandとして検出された。BEAS-2B cellでは、cortisolとcortisoneの相互変換を行う11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenasetype 1 (11 $\beta$ HSD1) mRNAの発現はRT-PCRでは明らかには認められなかった。次にBEAS-2B intact cellsを用いてenzymatic assayを行うと、cortisolからcortisoneへの変換が観察された。その $K_m$ 値は約40 nMであり(図2)、既報の11 $\beta$ HSD2の $K_m$ 値(47 nM)とほぼ一致した。Cortisoneからcortisolへの変換は明らかには検出されなかった。更に11 $\beta$ HSD2のinhibitorであるcarbenoxoloneを添加すると、濃度依存性にcortisolからcortisoneへの変換は抑制された(図3)。

### 2. BEAS-2Bにおける11 $\beta$ HSD2活性のdexamethasoneによる制御

BEAS-2B cellsにおける11 $\beta$ HSD2活性のdexamethasoneによる制御を濃度依存的(図4A)及び経時的(図4B)に検討した。dexamethasone添加によって11 $\beta$ HSD2活性は濃度依存性に増加し(図4A)、 $10^{-6}$  Mの濃度において添加後48 - 72時間後に11 $\beta$ HSD2活性のピークが認められた(図4B)。一方、GRにglucocorticoidと競合して結合しglucocorticoidのantagonistであるRU38486(14)を添加すると、dexamethasoneによる11 $\beta$ HSD2活性の増加は抑えられた(図5)。

### 3. ヒト胎児肺組織における11 $\beta$ HSD2、MR、GRの免疫組織化学的局在

正常胎児肺組織における免疫染色結果を表2に示す。11 $\beta$ HSD2及びMRの陽性部位は一致しており、bronchioleからtracheaまでの気道上皮や気管・気管支腺の導管上皮で認められたが、胎生初期のmesenchymeや肺泡領域、腺房細胞では陰性であった(図6A、B)。一方GRはいずれのcell typeでも陽性であった。

## D. 考察

今回の実験において、BEAS-2B cellsが11 $\beta$ HSD2、



MR、GR を発現していることが明らかになった。ヒト成人正常気道上皮細胞では 11 $\beta$ HSD2 や MR、GR が発現することが報告されており、BEAS-2B の発現パターンもそれと一致している。従って BEAS-2B は正常気道上皮細胞の性格を保持していると考えられ、気道上皮における corticosteroid の局所作用とその制御機構を検討するうえで、よいモデルであると考えられた。更に今回の実験では、BEAS-2B の 11 $\beta$ HSD2 活性が dexamethasone によって GR を介し誘導されることが明らかになった。過剰な量の glucocorticoid は細胞や組織にとって有害であると考えられており、従って本実験における 11 $\beta$ HSD2 の誘導は細胞内の glucocorticoid 濃度を一定に保つ protective mechanism として機能しているのではないかと考えられる。一方喘息等種々の肺疾患において、長期間のステロイド投与後にステロイドが効きにくくなることはしばしば経験される。本実験から、これはステロイドの長期間投与によって気道上皮で 11 $\beta$ HSD2 が誘導され、その結果ステロイドの大半が壊されてしまう可能性が推察される。この仮説を検討する目的で、今後ステロイド治療を含めた種々の病的肺における 11 $\beta$ HSD2 の発現を検索する予定である。また glucocorticoid は MR に対し aldosterone と等しい結合性を有し、glucocorticoid 過剰症や 11 $\beta$ HSD 活性欠損症ではしばしば mineralocorticoid 過剰症を呈することが知られている。更に glucocorticoid は Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase や MR mRNA を誘導する。従ってステロイド投与時、過剰な量の glucocorticoid が 11 $\beta$ HSD2 の作用を飽和させ、mineralocorticoid action を引き起こし、水分吸収が促進する可能性も考えられる。BEAS-2B cell において glucocorticoid が Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase や MR mRNA を誘導するか、またそのとき 11 $\beta$ HSD2 がどのような役割を担っているのか、現在検索中である。

胎児肺における今回の実験では、11 $\beta$ HSD2 は MR とともに気道系上皮に発現し、肺泡領域には認められなかった。胎児肺における mineralocorticoid action についてはほとんど何も知られていない。しかし胎児肺は lung liquid を産生し、これが肺

胞・気道腔内を満すことで肺組織の volume を確保し発育することが知られている。また出生後気道内は lung liquid から空気に置換されガス交換が行われるようになるが、気道系上皮では継続的に粘液が分泌され、それによって気道粘膜の防御や維持がなされている。以上の所見からヒト肺組織では活発に水分代謝が行われている可能性が推察され、11 $\beta$ HSD2 は胎児期での lung liquid の局所吸収や、出生後は気道系の水分吸収に関与しているのではないかと考えられた。

## E. 結論

BEAS-2B cell では 11 $\beta$ HSD2 が発現しており、気道上皮における corticosteroid の局所作用を検討するうえでよいモデルであると考えられた。BEAS-2B における 11 $\beta$ HSD2 の発現は glucocorticoid によって誘導され、種々の肺疾患におけるステロイド治療の効果を修飾している可能性が推察された。また 11 $\beta$ HSD2 は胎児期でも気道上皮で発現しており、lung liquid の制御に関与していると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takeyama J, Suzuki T, Hirasawa G, Muramatsu Y, Nagura H, Iinuma K, Nakamura J, Kimura K, Yoshihama M, Harada N, Andersson S, Sasano H. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 expression in the human fetus. *The Journal of Clinical Endocrine Society* 2000; 85:410-416
2. Amari M, Suzuki A, Moriya T, Yoshinaga K, Amano G, Sasano H, Ohuchi N, Satomi S, Horii A. LOH analyses of premalignant and malignant lesions of human breast: frequent LOH in 8p, 16q, and 17q in atypical ductal hyperplasia. *Oncology Report* 1999; 6:1277-80
3. Suzuki T, Sugino N, Fukaya T, Sugiyama S, Uda T, Takaya R, Yajima A, Sasano H. Superoxide dismutase in normal cycling human ovaries: immunohistochemical localization and characterization. *Fertility and Sterility* 1999; 72:720-6
4. Coulter CL, Smith RE, Stowasser M, Sasano H, Krozowski ZS, Gordon RD. Expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ HSD-2) in the developing human adrenal gland and human adrenal cortical carcinoma and adenoma.

- Molecular and Cellular Endocrinology 1999 20:71-7
5. Fukushima K, Sasaki I, Sato S, Sasano H, Krozowski Z, Matsuno S.  
Induction of mineralocorticoid receptor by sodium butyrate in small intestinal (IEC6) and colonic (T84) epithelial cell lines.  
Digestive Disease and Science 1999 44:1571-8
  6. Ohashi Y, Sasano H, Yamaki H, Shizawa S, Kikuchi A, Shineha R, Akaishi T, Satomi S, Nagura H.  
Topoisomerase II  $\alpha$  expression in esophageal squamous cell carcinoma.  
Anticancer Research 1999 19:1873-80
  7. Ohashi Y, Sasano H, Yamaki H, Shizawa S, Shineha R, Akaishi T, Satomi S, Nagura H.  
Cell cycle inhibitory protein p27 in esophageal squamous cell carcinoma.  
Anticancer Research 1999 19:1843-8
  8. Suzuki T, Kimura N, Shizawa S, Yabuki N, Yamaki T, Sasano H, Nagura H.  
Yolk sac tumor of the stomach with an adenocarcinomatous component: A case report with immunohistochemical analysis.  
Pathology International 1999 18;49:557-562
  9. Sasano H, Murakami H, Shizawa S, Satomi S, Nagura H, Harada N.  
Aromatase and sex steroid receptors in human vena cava.  
Endocrine Journal 1999 ;46:233-42
  10. Shimono K, Tsutsumi K, Yaguchi H, Omura M, Sasano H, Nishikawa T.  
Lipoprotein lipase promoting agent, NO-1886, modulates adrenal functions: species difference in effects of NO-1886 on steroidogenesis.  
Steroids 1999 64:453-9
  11. Midorikawa S, Hashimoto S, Kuriki M, Katoh K, Watanabe T, Sasano H, Nishikawa T.  
A patient with preclinical Cushing's syndrome and excessive DHEA-S secretion having unilateral adrenal carcinoma and contralateral adenoma.  
Endocrine Journal 1999 46:59-66
  12. Watanabe F, Oki Y, Ozawa M, Masuzawa M, Iwabuchi M, Yoshimi T, Nishiguchi T, Iino K, Sasano H.  
Urocortin in human placenta and maternal plasma.  
Peptides 1999 20:205-9
  13. Krozowski Z, Li KX, Koyama K, Smith RE, Obeyesekere VR, Stein-Oakley A, Sasano H, Coulter C, Cole T, Sheppard KE.  
The type I and type II  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes.  
Journal of Steroid Biochemistry and Molecular and Biology 1999 69:391-401
  14. Nakayama M, Takahashi K, Murakami O, Murakami H, Sasano H, Shirato K, Shibahara S.  
Adrenomedullin in monocytes and macrophages: possible involvement of macrophage-derived adrenomedullin in atherogenesis.  
Clinical Science 1999 97:247-251
  15. Kato K, Sasano H, Ohara S, Sekine H, Mochizuki S, Mune T, Yasuda K, Nagura H, Shimosegawa T, Toyota T, Krozowski Z.  
Coexpression of mineralocorticoid receptors and  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 in human gastric mucosa.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 84:2568-73
  16. Harada N, Sasano H, Murakami H, Ohkuma T, Nagura H, Takagi Y.  
Localized expression of aromatase in human vascular tissues.  
Circulation Research 1999 11;84:1285-91
  17. Iino K, Sasano H, Oki Y, Andoh N, Shin RW, Kitamoto T, Takahashi K, Suzuki H, Tezuka F, Yoshimi T, Nagura H.  
Urocortin expression in the human central nervous system.  
Clinical Endocrinology (Oxf) 1999 50:107-14
  18. Matsuzaki S, Fukaya T, Suzuki T, Murakami T, Sasano H, Yajima A.  
Oestrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. Mol Hum Reprod 1999 5:559-564
  19. Konno R, Igarashi T, Okamoto S, Sato S, Moriya T, Sasano H, Yajima A.  
Apoptosis of human endometrium mediated by perforin and granzyme B of NK cells and cytotoxic T lymphocytes.  
Tohoku Journal Experimental Medicine 1999 187:149-55
  20. Imai T, Tobinaga J, Morita-Matsuyama T, Kikumori T, Sasano H, Seo H, Funahashi H.  
Virilizing adrenocortical adenoma: in vitro steroidogenesis, immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes, and gene expression of corticotropin receptor.  
Surgery 1999 125:396-402
  21. Boman F, Vantyghem MC, Querleu D, Sasano H.  
Virilizing ovarian dermoid cyst with peripheral steroid cells. A case study with immunohistochemical study of steroidogenesis.  
International Journal of Gynecological Pathology 1999 18:174-7
  22. Hirasawa G, Sasano H, Suzuki T, Takeyama J, Muramatsu Y, Fukushima K, Hiwataishi N, Toyota T, Nagura H, Krozowski ZS.  
 $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and mineralocorticoid receptor in human fetal development. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 84:1453-8
  23. Morohashi K, Tsuboi-Asai H, Matsushita S, Suda M, Nakashima M, Sasano H, Hataba Y, Li CL, Fukata J, Irie J, Watanabe T, Nagura H, Li E.  
Structural and functional abnormalities in the spleen of an mFtz-F1 gene-disrupted mouse. Blood 1999 ;93:1586-94

24. Sasano H, Suzuki T, Matsuzaki Y, Fukaya T, Endoh M, Nagura H, Kimura M. Messenger ribonucleic acid in situ hybridization analysis of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in human breast carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:781-5
- 25 笹野公伸  
環境ホルモンと疾患  
仙台医師会報 1999; 420:3-6
- 26 笹野公伸、鈴木貴  
Endocrinology から Intracrinology へ  
最新医学 1999; 54:65-69,
- 27 笹野公伸、鈴木貴  
液性内分泌学 (Endocrinology) から細胞組織内分泌学 (Incrinology) へ  
病理と臨床 1999; 17:239
- 28 笹野公伸、金子智香、井上絃子  
内分泌細胞の鑑別染色法 グリメリウス法 (銀親和性反応)  
月刊 Medical Technology 別冊 新染色法のすべて 1999; 185-186
- 29 笹野公伸、金子智香、井上絃子  
内分泌細胞の鑑別染色法 ゴモリのアルデヒド・フクシン染色 (井上の変法)  
月刊 Medical Technology 別冊 新染色法のすべて 1999; 189-190
- 30 笹野公伸、金子智香、井上絃子  
内分泌細胞の鑑別染色法 五重染色法 (井上の変法)  
月刊 Medical Technology 別冊 新染色法のすべて 1999; 193-194
- 31 笹野公伸、鈴木貴、伊達文子  
内分泌細胞の鑑別染色法 酵素抗体法  
月刊 Medical Technology 別冊 新染色法のすべて 1999; 195-196
- 32 笹野公伸  
病理組織診断  
からだの科学 (増刊) がん検診 1999; 90-93
- 33 笹野公伸、鈴木貴  
in situ hybridization 法の簡易法及び自動化組織培養工学 1999; 25:41-48
- 34 笹野公伸、並木恒夫  
子宮体部類内膜癌と分化度  
腫瘍鑑別診断アトラス子宮体部 1999; 71-82
- 35 笹野公伸、伊藤潔  
婦人科病理における細胞周期蛋白検索  
病理と臨床 1999; 17: 817-822
- 36 鈴木貴、武山淳二、笹野公伸  
ステロイド合成に関与する転写制御因子: Ad4BP と COUP-TF  
病理と臨床 1999; 17:851-855
- 37 笹野公伸、木村憲治、下瀬川徹  
糖質コルチコイドとアポトーシス  
内分泌・糖尿病科 1999; 9:19-25
- 38 笹野公伸、伊達文子  
免疫組織化学: 方法論-市販染色キットを用いた場合の注意点を中心として-  
組織細胞化学 1999; 22-28
- 39 笹野公伸、鈴木貴、深谷孝夫、松崎幸子、木村道夫  
ヒト乳房におけるエストロゲン受容体  $\alpha$ 、 $\beta$  mRNA の発現と局在  
ホルモンと臨床 (増刊) 1999; 47:116-117
- 40 鈴木貴、鈴木聡、坪地宏嘉、平澤元、武山淳二、村松康成、小池加保児、立野紘雄、Zygmunt S Krozowski、笹野公伸  
ヒト肺組織における  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type2 および corticosteroid receptor の局在  
ホルモンと臨床 (増刊) 1999; 47:186-187
- 41 笹野公伸、鈴木貴、坂元和宏、森谷卓也  
婦人科領域に発生する神経内分泌腫瘍  
病理と臨床 1999; 17:1279-1282
2. 学会論文
- 1 Immunohistochemistry of aromatase-a recent new development  
Sasano H.  
Aromatase Inhibition into the new Millennium, Nice, France; November 12-13;1999
- 2 Correlation between hsp70 and DNA single-strand breaks increase in postischemic gerbil brain  
Tobita M, Kawagoe J, Ogino M, Suga S, Yabuki N, Sasano H, Itoyama Y, Kogure K.  
Brain PET'99 Second announcement Copenhagen, Denmark; June 13-17;1999
- 3 Single-strand breaks increase in adult respiratory distress syndrome  
Tobita M, Sasano H, Iwasaki Y, Itoyama Y, W.W.Tourtellotte.  
Brain PET'99 Second announcement Copenhagen, Denmark; June 13-17;1999
- 4  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type I and II in human fetus  
Takeyama J, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, Sasano H.  
The Endocrine Society's 81st Annual Meeting, San Diego; U.S.A; June 12-15;1999
- 5  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type I and II in human endometrium and its disorders  
Utsunomiya H, Suzuki T, Konno R, Sasano H, Sato S, Yajima A.  
The Endocrine Society's 81st Annual Meeting, San Diego; U.S.A; June 12-15;1999
- 6 Urocortin in the human gastrointestinal tract  
Muramatsu Y, Iino K, Suzuki T, Hirasawa G, Takeyama J, Totsune K, Takahashi K, Tashiro A, Hongo M, Oki Y, Fukushima K, Sasano H, Nagura H.  
The Endocrine Society's 81st Annual Meeting, San Diego; U.S.A; June 12-15;1999
- 7 Role of lipoprotein lipase in the regulation of adrenal steroidogenesis  
Nishikawa T, Omura M, Suematsu S, Sasano H, Yaguchi H, Shimono K, Tsutsumi K.  
The Endocrine Society's 81st Annual Meeting, San Diego; U.S.A; June 12-15;1999
- 8 Immunohistochemical localization of superoxide dismutase in normal cycling human ovaries  
Suzuki T, Sugino N, Fukaya T, Yajima A, Sasano H.  
The Endocrine Society's 81st Annual Meeting, San Diego; U.S.A; June 12-15;1999
- 9 Analysis of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  in

- human bone tissue  
Sasano H, Suzuki T, Harada N.  
 The Endocrine Society's 81st Annual Meeting, San Diego; U.S.A; June 12-15;1999
- 10 Topoisomerase II  $\alpha$  expression in esophageal squamous cell carcinoma  
 Ohashi Y, Sasano H, Yamaki H, Shizawa S, Kikuchi A, Nagura H.  
 United States and Canadian Academy of Pathology, 88th Annual Meeting, San Francisco; U.S.A; March 20-26;1999
- 11 Alteration of X and Y chromosome in human esophageal squamous cell carcinoma  
 Yamaki H, Sasano H, Ohashi Y, Shizawa S, Nagura H.  
 United States and Canadian Academy of Pathology, 88th Annual Meeting, San Francisco; U.S.A; March 20-26;1999
- 12 mRNA in situ hybridization analysis of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  in human breast carcinoma  
Sasano H, Suzuki T.  
 United States and Canadian Academy of Pathology, 88th Annual Meeting, San Francisco; U.S.A; March 20-26;1999
- 13 免疫染色における抗原賦活化の熱処理後の取扱いと染色性  
 伊達文子、笹野公伸、名倉宏  
 日本組織細胞化学会第40回記念総会 京都 1999.12.6-7
- 14 in situ hybridizationとTUNEL法  
笹野公伸、鈴木貴、森谷卓也  
 日本組織細胞化学会第40回記念学術集会 京都 1999.12.6-7
- 15 ヒト浸潤性乳管癌における17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenaseの発現  
 鈴木貴、金子智香、笹野公伸、森谷卓也、有我直宏  
 第7回日本内分泌学会ステロイドホルモン分科会 東京 1999.11.27
- 16 ヒト肝臓における17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type2およびdihydropiandrosterone sulfotransferaseの検討  
 奈良坂俊明、鈴木貴、笹野公伸、遠藤希之、森谷卓也  
 第7回日本内分泌学会ステロイドホルモン分科会 東京 1999.11.27
- 17 ヒト消化器における17 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase type2(17 $\beta$  HSD2)の発現  
 佐野俊和、加藤勝章、関根仁、大原秀一、下瀬川徹、豊田隆謙、鈴木貴、武山淳二、笹野公伸  
 第7回日本内分泌学会ステロイドホルモン分科会 東京 1999.11.27
- 18 ヒト子宮内膜癌におけるretinoid receptorsおよび17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type2の発現に関する検討  
 伊藤潔、宇都宮裕貴、今野良、佐藤信二、矢嶋聰、鈴木貴、笹野公伸  
 第7回日本内分泌学会ステロイドホルモン分科会 東京 1999.11.27
- 19 ラット胎児期における11 $\beta$ -hydroxysteroid Dehydrogenase Type1, Type2及びGlucocorticoid Receptor, Mineralocorticoid Receptorの免疫組織学的検討  
 坪地宏嘉、鈴木貴、Andrew David Darnel、笹野公伸、鈴木聡、藤村重文  
 第7回日本内分泌学会ステロイドホルモン分科会 東京 1999.11.27
- 20 副腎皮質孤立性結節を有するandrogen過剰症について  
 小島元子、根本茂子、横山純、笹野公伸  
 第7回日本内分泌学会ステロイドホルモン分科会 東京 1999.11.27
- 21 ヒト大動脈におけるエストロゲン受容体 $\alpha$ および $\beta$ 発現の検索  
笹野公伸、村上博、鈴木貴、原田信広  
 第7回日本内分泌学会ステロイドホルモン分科会 東京 1999.11.27
- 22 ヒト子宮内膜腺癌におけるエストロゲン受容体 $\alpha$ 及び $\beta$ の発現  
 宇都宮裕貴、鈴木貴、笹野公伸  
 第7回日本内分泌学会ステロイドホルモン分科会 東京 1999.11.27
- 23 膀胱癌治療後症例の尿細胞診と基底膜蛋白検出法の有用性に関する比較検討  
 星川友紀、森谷卓也、久住綾子、三浦弘守、笹野公伸  
 第38回日本臨床細胞学会秋期大会 名古屋 1999.11.26-27
- 24 子宮内膜組織診と腹水細胞診のdiscrepancyを呈した異所性癌肉腫の1例  
 吉永浩介、笹野公伸、岡本聡、渡辺正、佐藤信二、矢嶋聰  
 第38回日本臨床細胞学会秋期大会 名古屋 1999.11.26-27
- 25 ヒト消化管、呼吸器とアルドステロン  
笹野公伸  
 第45回阿見内科研究会 東京 1999.11.26
- 26 エストロゲン産生臓器としての脂肪組織  
笹野公伸、鈴木貴  
 第3回日本内分泌病理研究会・学術集会 佐賀 1999.10.22-23
- 27 肺癌における11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type2の発現と分化度の相関  
 鈴木聡、坪地宏嘉、鈴木貴、立野紘雄、Krozowski Zigmunts、笹野公伸、藤村重文、  
 第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 28 ヒトNotch4/int3のin vitroにおける造腫瘍性の解析  
 今谷晃、笹野公伸、下瀬川徹、豊田隆謙、Callahan Robert  
 第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 29 ヒト子宮類内膜腺癌におけるエストロゲン受容体 $\alpha$ 及び $\beta$ の発現  
 宇都宮裕貴、鈴木貴、伊藤潔、今野良、佐藤信二、矢嶋聰、笹野公伸  
 第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 30 衝撃波化学療法の癌組織増殖能に及ぼす影響  
 加藤正典、庵谷尚正、鈴木貴、神部真理子、笹野公伸、折笠精一  
 第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1

- 31 Serrated adenoma の細胞動態と臨床病理学的検討  
岩淵正広、笹野公伸、樋渡信夫、名倉宏  
第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 32 食道扁平上皮癌における好酸球浸潤とリンパ節転移との関係  
大橋裕介、笹野公伸、石橋悟、里見進  
第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 33 ヒト乳癌組織における retinoid receptors の発現  
鈴木貴、森谷卓也、菅原明、有賀直宏、笹野公伸  
第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 34 乳腺異型増殖性病変における遺伝子異常の解析  
甘利正和、鈴木昭彦、森谷卓也、笹野公伸、大内憲明、里見進、堀井明  
第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 35 非浸潤性乳管癌および乳管内増殖性病変における各種サイトケラチンの局在について:免疫組織学的検討  
森谷卓也、有賀直宏、鈴木貴、笹野公伸、大内憲明、園尾博司、真鍋俊明、木村道夫  
第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 36 ヒト子宮内膜病変における retinoid receptors の発現  
伊藤潔、鈴木貴、宇都宮裕貴、今野良、佐藤信二、笹野公伸、矢嶋聰  
第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 37 上気道、食道の特殊型腫瘍におけるサイトケラチンサブタイプの免疫組織学的検討  
坪地宏嘉、大橋裕介、石橋悟、八巻英郎、鈴木貴、鈴木聡、森谷卓也、笹野公伸  
第58回日本癌学会総会 広島 1999.9.29-10.1
- 38 乳管内癌における  $17\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase typel ( $17\beta$  HSD1) および retinoic acid receptor (RAR)  $\alpha$  の発現  
有賀直宏、鈴木貴、森谷卓也、木村道夫、大内憲明、里見進、笹野公伸  
第58回日本癌学会総会 広島 11.9.29-10.1
- 39 細胞診における精度保証 -CAPに学ぶ-  
笹野公伸  
第38回細胞検査士教育セミナー 神戸 1999.8.28-29
- 40 細胞診における精度保証 -CAPに学ぶ-  
笹野公伸  
第37回細胞検査士教育セミナー 東京 1999.8.21-22
- 41 ヒト腸管における Urocortin および CRF 受容体の発現の検討  
村松康成、福島浩平、飯野和美、鈴木貴、平澤元、武山淳二、戸恒和人、高橋和広、田代敦志、本郷道夫、沖隆、笹野公伸、名倉宏  
第36回消化器免疫学会総会 仙台 1999.7.23-24
- 42 Helicobacter pylori 感染胃粘膜における細胞障害と細胞増殖・除菌前後における比較  
星達也、笹野公伸、加藤勝章、大原秀一、関根仁、豊田隆謙、下瀬川徹、名倉宏  
第36回消化器免疫学会総会 仙台 1999.7.23-24
- 43 気道内エンドトキシン投与後の肺組織 NO 産生と肺胞上皮 Na チャネル機能の経時的変化  
坪地宏嘉、鈴木聡、鈴木貴、上野孝治、久保裕司、小野貞文、吉村哲彦、笹野公伸、藤村重文  
第20回日本炎症学会 仙台 1999.7.15-16
- 44 動脈硬化とアロマトラーゼ  
笹野公伸  
第4回「血管と内分泌研究会」 金沢 1999.7.10
- 45 テレサイトロジーの実験 -宮城県における経験-  
渡辺みか、森谷卓也、笹野公伸、早苗紀絵、鈴木範美  
第40回日本臨床細胞学会総会 東京 1999.6.25-27
- 46 ヒト胎児組織における  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 活性の検討  
武山淳二、笹野公伸、鈴木貴、飯沼一字、中村純二、Stefan Andersson  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜 1999.5.31-6.2
- 47 著明な炎症反応を伴う発熱を契機に発見され、術前診断が可能であったインターロイキン6 (IL6) 産生褐色細胞腫の一例  
高野和彦、清水力、高野暁子、木島弘道、石塚竜哉、小池隆夫、久保光生、笹野公伸  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜 11.5.31-6.2
- 48 手術治療3.5年後に右腎門部孤発リンパ節転移を認めた右側小副腎癌の一例  
村上治、在原善英、佐藤文俊、郭麗亜、戸恒和人、伊藤貞嘉、千葉裕、高橋和広、曾根正彦、毛利虎一、笹野公伸  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜 1999.5.31-6.2
- 49 病理組織学的に副腎皮質球状帯過形成による特発性アルドステロン症 (TMA) と確認できた例における Spironolactone (SPL) 長期投与経過  
小島元子、根本茂子、田中隆士、笹野公伸  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜 1999.5.31-6.2
- 50 子宮内膜症における炎症細胞の免疫組織化学的検討  
田村みどり、鈴木貴、笹野公伸  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜 1999.5.31-6.2
- 51 卵巣チョコレート嚢腫におけるエストロゲンレセプター  $\alpha$  (ER $\alpha$ ),  $\beta$  (ER $\beta$ ) mRNA の発現  
松崎幸子、深谷孝夫、鈴木貴、笹野公伸、矢嶋聰  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜 1999.5.31-6.2
- 52 ヒト脳組織における melanin-concentrating hormone 受容体の chemical cross-linking 法による検討  
曾根正彦、高橋和広、在原善英、村上治、戸恒和人、佐藤文俊、大根田実、笹野公伸、伊藤久雄、毛利虎一  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜 1999.5.31-6.2
- 53 ヒト腸管における CRF 受容体の発現および発生段階における Urocortin の発現の検討

- 村松康成、飯野和美、鈴木貴、平澤元、武山淳二、戸垣和人、高橋和広、田代敦志、本郷道夫、沖隆、笹野公伸、名倉宏  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜  
1999.5.31-6.2
- 54 デオキシコルチコステロン産生副腎皮質腺腫におけるステロイド合成酵素の発現異常—P-450 C17 低発現の病因的意義—  
林松彦、柴田洋孝、安藤孝、栗原勲、鈴木利彦、林晃一、笹野公伸、矢内原仁、村井勝、齋藤郁夫、猿田享男  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜  
1999.5.31-6.2
- 55 原発性アルドステロン症の病型分類とその臨床像の比較検討  
大村昌夫、飯塚孝、笹野公伸、西川哲男  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜  
1999.5.31-6.2
- 56 カニクイザルの副腎機能に関する検討  
赤松博、渡辺潔、林裕、福崎好一郎、笹野公伸、西川哲男  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜  
1999.5.31-6.2
- 57 正常周期ヒト卵巣組織における superoxide dismutase の局在  
鈴木貴、杉野法広、深谷孝夫、矢嶋聰、笹野公伸  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜  
1999.5.31-6.2
- 58 ヒト骨組織におけるエストロゲン受容体 $\alpha$ 及び $\beta$ の検討  
笹野公伸、鈴木貴、原田信広  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜  
1999.5.31-6.2
- 59 原発性アルドステロン症と類似疾患の病理  
笹野公伸  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜  
1999.5.31-6.2
- 60 エストロゲン依存性腫瘍における intracrinology の新しい展開  
笹野公伸、鈴木貴  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜  
1999.5.31-6.2
- 61 癌とステロイドホルモン  
尾形悦郎、笹野公伸  
第72回日本内分泌学会学術総会 横浜  
1999.5.31-6.2
- 62 ヒト乳管内癌における  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type1 ( $17\beta$ -HSD1) の発現  
有我直宏、森谷卓也、鈴木貴、笹野公伸、大内憲明、里見進  
第7回日本乳癌学会総会 名古屋 1999.5.28-29
- 63 ヒト腸管における Urocortin および CRF 受容体の発現の検討  
村松康成、福島浩平、飯野和美、鈴木貴、平澤元、武山淳二、戸垣和人、高橋和広、田代敦志、本郷道夫、沖隆、笹野公伸、名倉宏  
第43回東北内分泌研究会 仙台 1999.5.22
- 64 ヒト脳におけるオレキシンAの検討  
在原善英、高橋和広、村上治、戸垣和人、曾根正彦、佐藤文俊、伊藤貞嘉、笹野公伸、毛利虎一  
第43回東北内分泌研究会 仙台 1999.5.22
- 65 正常周期ヒト卵巣組織における superoxide dismutase の局在  
鈴木貴、杉野法広、深谷孝夫、矢嶋聰、笹野公伸  
第43回東北内分泌研究会 仙台 1999.5.22
- 66 ヒト正常消化管における  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type2 の発現  
佐野俊和、平澤元、笹野公伸、武山淳二、鈴木貴、加藤勝章、大原秀一、下瀬川徹、豊田隆謙  
第43回東北内分泌研究会 仙台 1999.5.22
- 67 ヒト肝臓における  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type2 の検討  
奈良坂俊明、遠藤希之、志沢総一郎、鈴木貴、笹野公伸  
第43回東北内分泌研究会 仙台 1999.5.22
- 68 ヒト子宮内膜における  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes の発現  
宇都宮裕貴、鈴木貴、笹野公伸  
第43回東北内分泌研究会 仙台 1999.5.22
- 69 ヒト骨組織におけるエストロゲン受容体 $\alpha$ 及び $\beta$ の検討  
笹野公伸、鈴木貴、原田信広  
第43回東北内分泌研究会 仙台 1999.5.22
- 70 ヒト子宮の正常月経周期におけるエストロゲンレセプター $\alpha$  ( $ER\alpha$ )、 $\beta$  ( $ER\beta$ ) の動態  
松崎幸子、村上節、矢嶋聰、鈴木貴、笹野公伸  
第43回東北内分泌研究会 仙台 1999.5.22
- 71 DNA fragmentation factor 免疫組織化学—ヒト組織における apoptosis との関連—  
佐々木英之、船木伸夫、星達也、岩淵正広、鈴木貴、笹野公伸  
第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8
- 72 Serrated adenoma の細胞動態と臨床病理学的検討  
岩淵正広、笹野公伸、樋渡信夫、名倉宏  
第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8
- 73 ヒト副腎における superoxide dismutase  
笹野公伸、鈴木貴  
第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8
- 74 ヒト子宮頸内膜腺癌におけるエストロゲン受容体 $\alpha$ 及び $\beta$ 発現の mRNA in situ hybridization 法を用いた検討  
宇都宮裕貴、鈴木貴、笹野公伸、佐藤信二、矢嶋聰  
第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8
- 75 ヒト乳管内癌における  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type1 ( $17\beta$ HSD1) の発現  
有我直宏、鈴木貴、森谷卓也、大内憲明、笹野公伸  
第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8
- 76 ヒト乳癌組織における  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase の発現  
鈴木貴、森谷卓也、有我直宏、金子智香、笹野公伸  
第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8
- 77 乳管内増殖性病変における各種サイトケラチンの局在に関する免疫組織学的検討  
森谷卓也、有我直宏、鈴木貴、笹野公伸  
第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8
- 78 上気道、食道の特殊型腫瘍におけるサイトケラチンサブタイプの免疫組織学的検討  
坪地宏嘉、大橋裕介、石橋悟、八巻英郎、鈴木聡、鈴木貴、森谷卓也、笹野公伸

第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8  
79 慢性関節リウマチ滑膜組織と関節液における  
urocortin および CRF receptor の発現

宇月美和、笹野公伸、村松康成、戸垣和人、沖隆、  
高橋和広、飯野和美澤井高志

第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8  
80 Helicobacter pylori-induced inflammation and  
glandular atrophy in the gastric mucosa

名倉宏、矢吹法孝、笹野公伸

第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8  
81 両側副腎腫大を呈した preclinical Cushing's  
syndrome の63歳の男性の一例

笹野公伸

第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8

82 in situ hybridization 法の技術的基礎  
笹野公伸

第88回日本病理学会総会 東京 1999.4.6-8

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

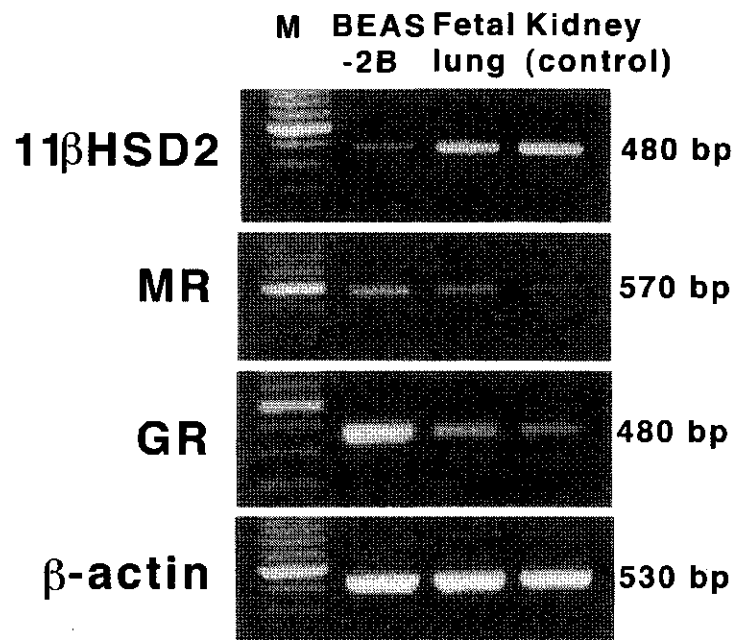


図1. BEAS-2B cell 及び fetal lung tissue における 11 $\beta$ HSD2、MR、GR mRNA の発現 (RT-PCR)。BEAS-2B cell 及び fetal lung において、11 $\beta$ HSD2、MR、GR mRNA の発現が、予想される size の single band として検出された。positive control として、kidney tissue を用いた。



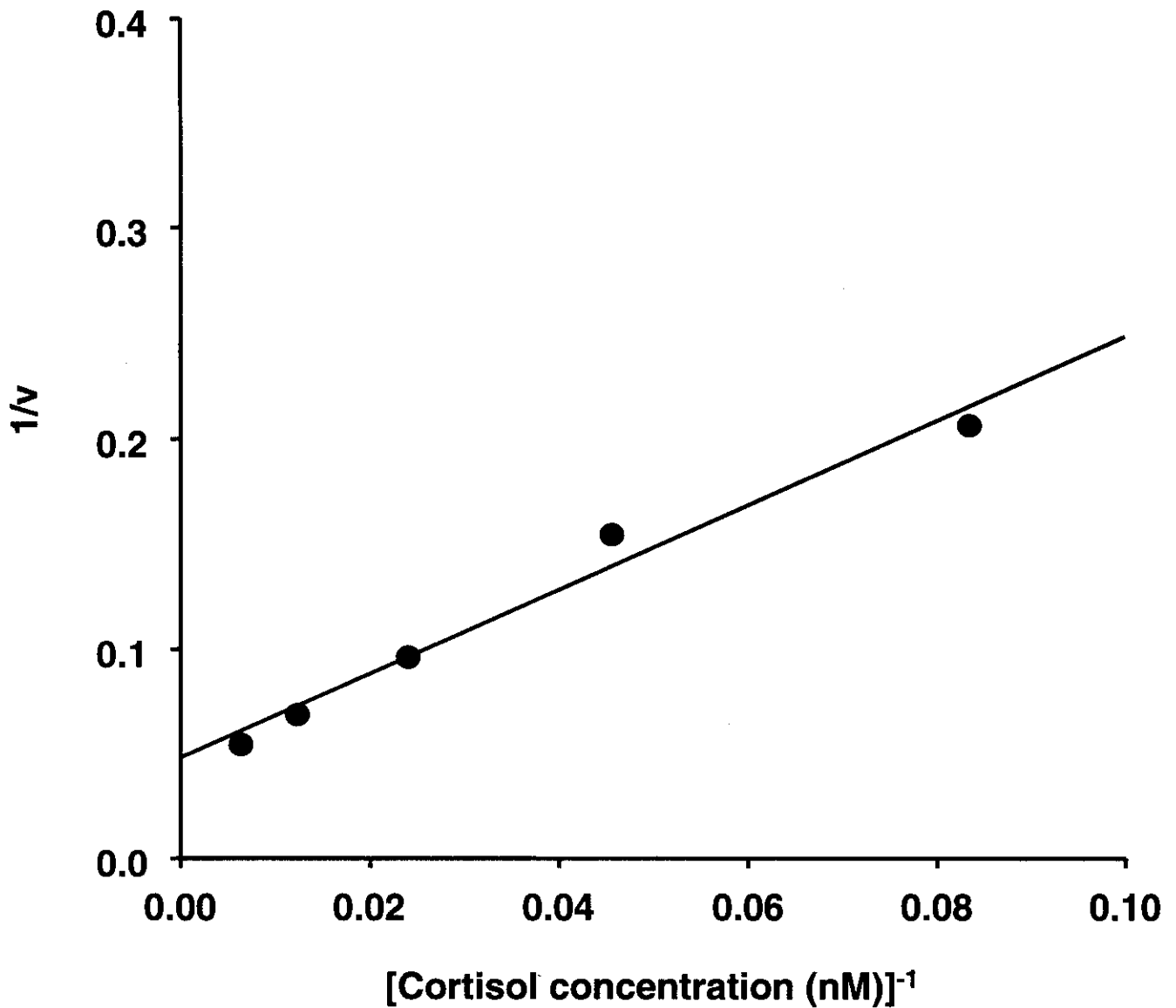


図2. BEAS-2B cellにおける11βHSD2活性 (Michaelis-Menten)。BEAS-2B cellにおけるcortisolからcortisoneへの反応をMichaelis-Mentenで示す。この図より、この酵素活性の $K_m$ 値は約40 nMと算出される。データは $n = 5$ の平均値。 $y = 4.78e-2 + 2.00x$ ,  $R^2 = 0.98$ 。

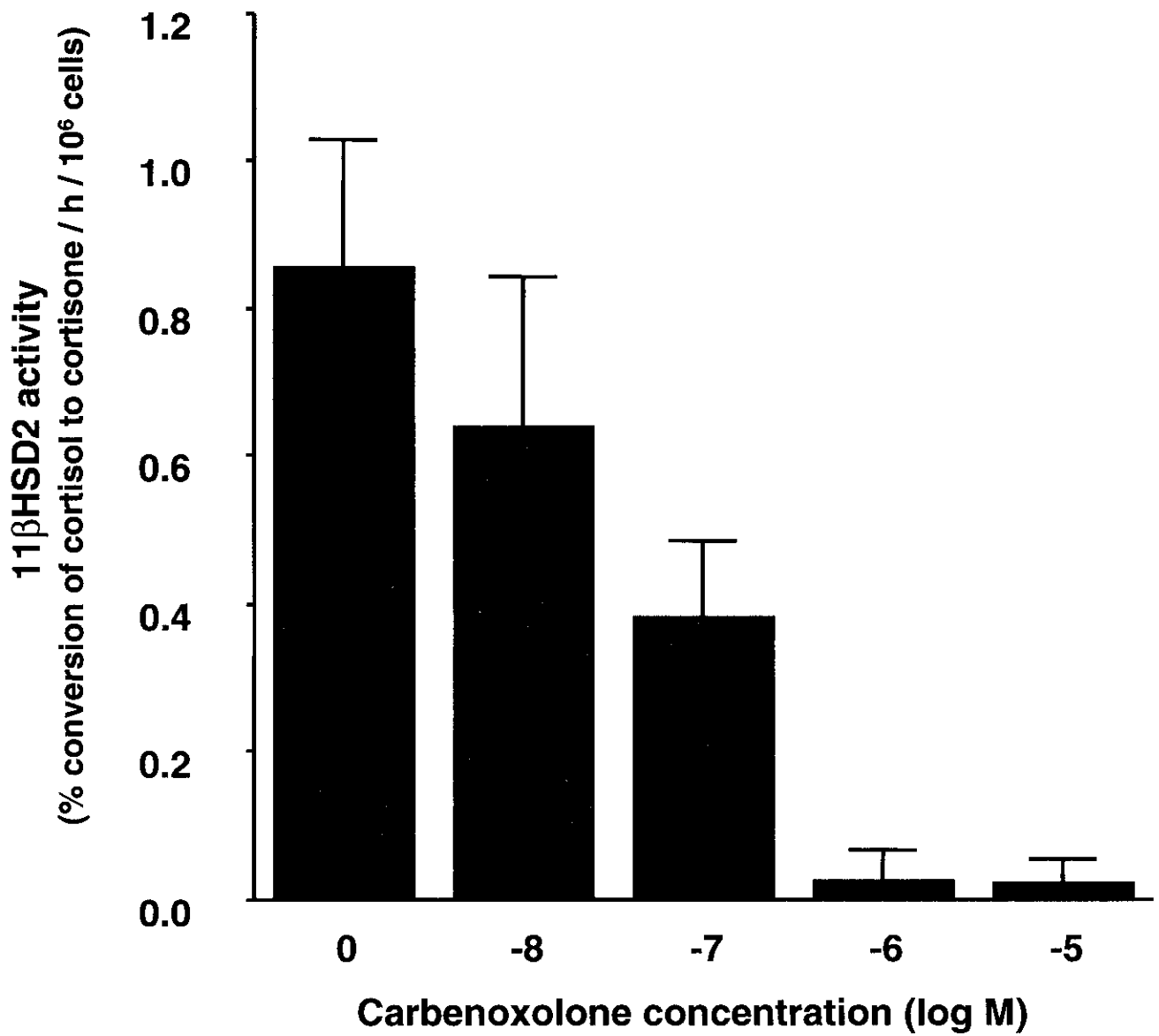


図3. Carbenoxolone による 11βHSD2 活性の抑制。BEAS-2B cell における 11βHSD2 活性は、carbenoxolone によって濃度依存性に抑制された。

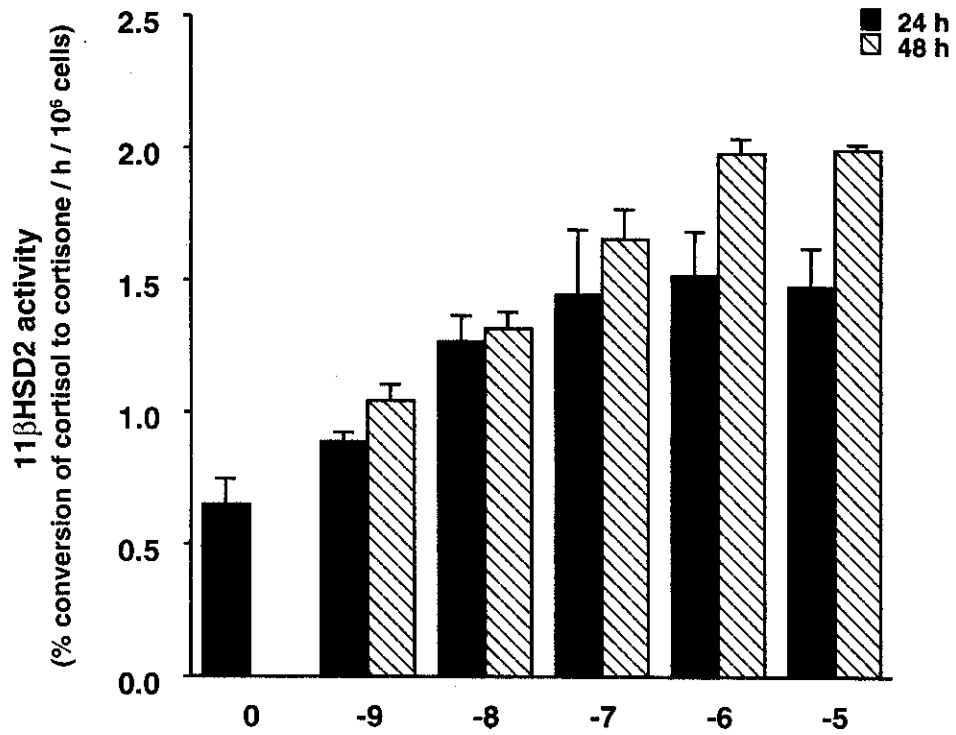


図 4 A Dexamethasone concentration (log M)

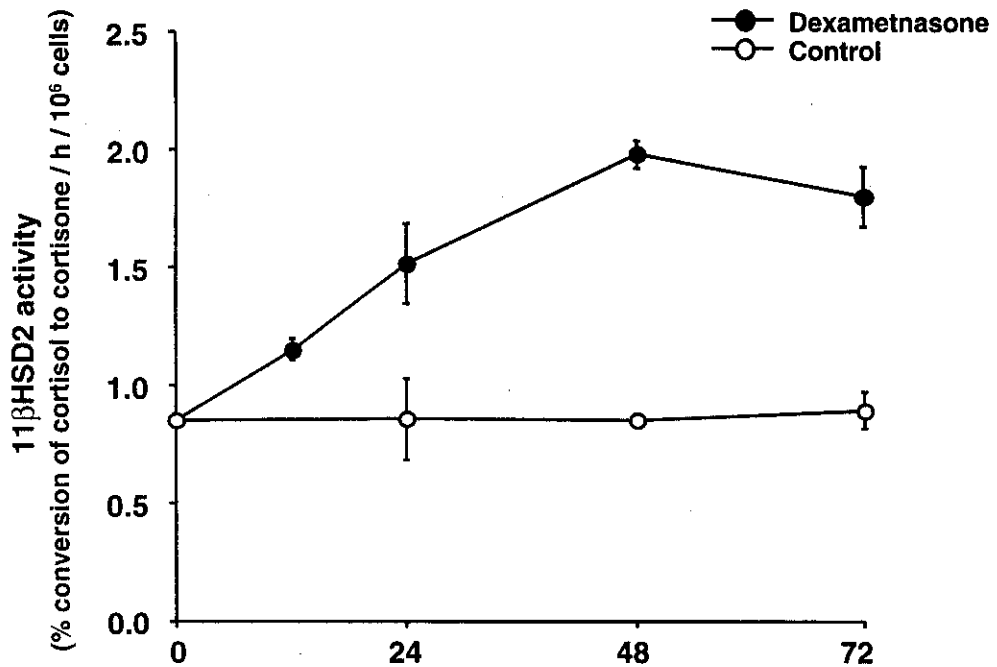


図 4 B Incubation time (h)

図 4. Dexamethasone による 11βHSD2 活性の濃度依存的 (A) 及び経時的 (B) 誘導。A: BEAS-2B cell における 11βHSD2 活性は、dexamethasone によって濃度依存性に上昇した。●: 24 時間の incubation 時の変化、◐: 48 時間の incubation 時の変化。B: 10<sup>-6</sup> M の dexamethasone において、11βHSD2 活性のピークは添加後 48 - 72 時間後に認められた。dexamethasone を添加しない control 群では、11βHSD2 活性に変化は見られなかった。

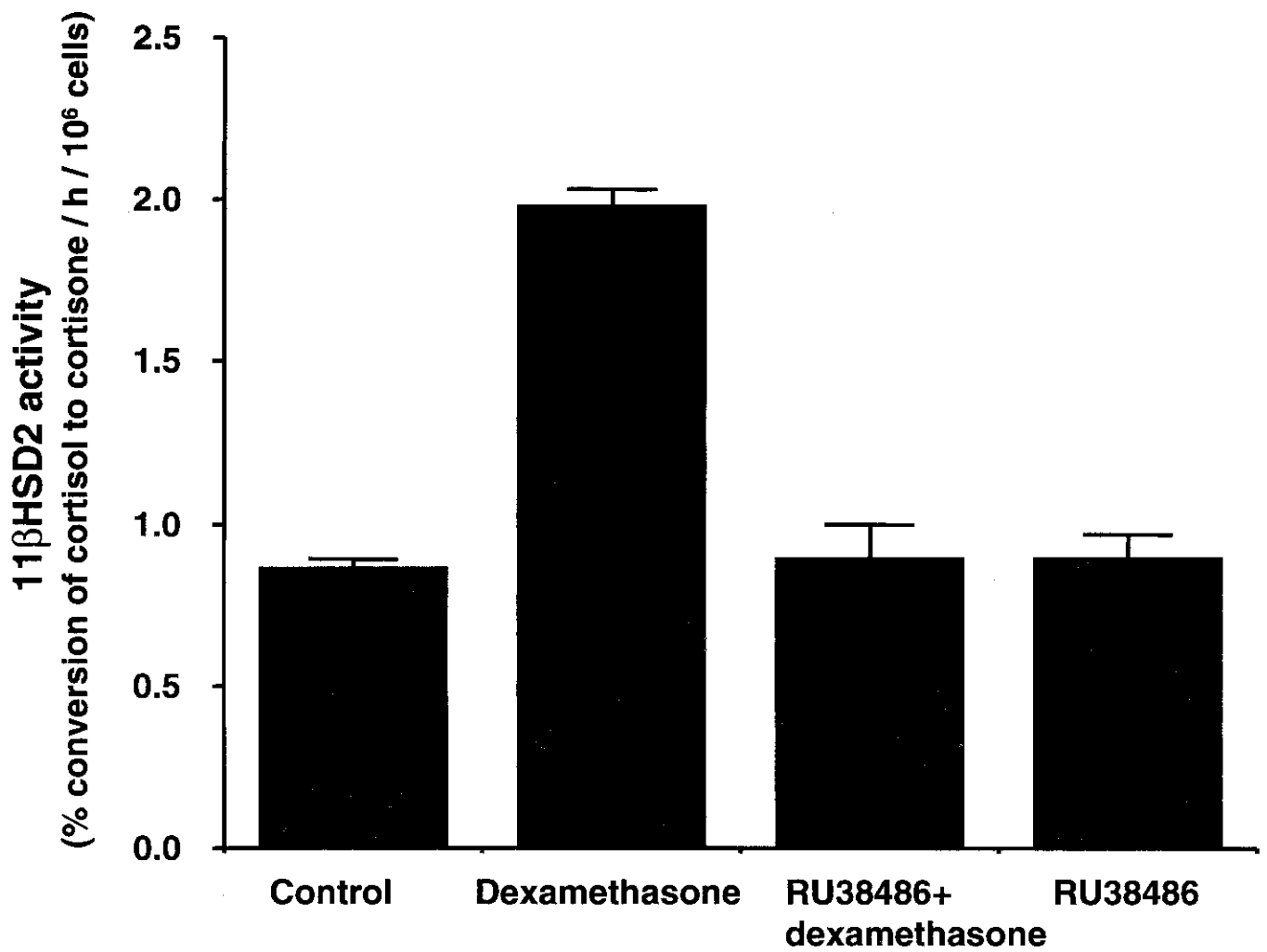


図 5. RU38486 (glucocorticoid antagonist) による 11βHSD2 活性への作用。RU38486 は BEAS-2B 本来の 11βHSD2 活性には影響を与えないが、glucocorticoid による 11βHSD2 活性増加を抑制した。このことから、glucocorticoid による 11βHSD2 活性の増加は、GR を介して引き起こされると考えられる。