

E2 が E1 へと変換されていることを示すものである。しかし一方、これらの組織では E1 から E2 へと変換する活性も認められ、しかも Northern blot analysis では 17β -HSD1 mRNA の発現は認められなかった。これに対する理由は現在のところ明らかではない。文献的には、intact cell を使った検討では E1 から E2 または E2 から E1 への一方にしか反応が進まないのに、それをホモジネートにして検討すると両方向に反応が進むことが報告されている。Intact cell を用いた場合には酵素活性が細胞中に存在する補酵素の量に依存するのに対し、ホモジネートの場合は過剰量の補酵素が加えられる点、ホモジネートにして細胞を砕いてしまうと細胞内環境が変わってしまうことなどが理由として考えられている。いずれにせよ、Enzyme assay において 17β -HSD1 様の反応 (E1 から E2 への変換) が起きているにもかかわらず 17β -HSD1 mRNA が Northern blotting で検出できないことに関しては、今後検討が必要である。

今回、蛍光プライマーを用いて RT-PCR を行うことにより、胎児各組織における 17β -HSD1 と 17β -HSD2 mRNA の定量を行った。RT-PCR は非常に感度が高く、Northern blot analysis では検出することのできなかったレベルの mRNA の発現も

検出された。脳、心臓、肺、副腎においては 17β -HSD1 が優位に発現していた。このことは、これらの臓器において局所的に E1 が E2 へ変換されてエストロゲンが活性化され、それによって組織の増殖及び分化に関わっている可能性が考えられた。一方、肝臓、消化管、腎臓においては 17β -HSD2 が優位に発現しており、これは Northern blot analysis の結果と一致した。

我々は又免疫組織学によってヒト胎児における 17β -HSD1 と 17β -HSD2 の局在を明らかにした。ヒト胎児組織では、Northern blot analysis で 17β -HSD2 mRNA の発現を認めた消化管において、胃の表層上皮細胞と、小腸及び大腸の吸収上皮細胞に発現を認めた。消化管上皮における 17β -HSD2 は、吸収する前に E2 を不活化するのに関わっていると考えられてきた。胎生早期より小腸の吸収上皮に強い発現を認めたが、これは飲み込まれた羊水中に含まれる E2 を吸収前に不活化しているものと考えられた。胃及び大腸では、胎生中期から後期にかけて発現が増強してきたが、これは羊水中のエストロゲン濃度が高くなるにつれて発現が増えてくるものと思われた。肝臓では、胎生初期より強い発現を認めたが、これにより消化管から吸収された E2 が門脈を通じて肝臓へと運ばれ、そこで E1 へと変換、

不活化されるものと考えられた。このように大量の E2 は、胎児循環に入っ
て様々の組織に達する前に、胎盤、消
化管上皮、肝臓において E1 へと変換
され、エストロゲン活性が弱められて
いる。これまで、DES を投与された
妊婦から生まれた児で見られるように、
過剰なエストロゲンへの曝露は胎児の
発育に悪影響を及ぼすと考えられてき
た。通常の妊娠時において、胎児は母
体血あるいは羊水中に含まれる大量の
エストロゲンを体内にとりこんでおり、
それをいかに代謝しているのかに関し
て非常に興味深いところであった。今
回明らかにしたこの 17 β -HSD2 の胎
児各組織における発現は、過剰なエス
トロゲンに対するバリアとしての機能
を果たしている可能性が考えられた。

腎臓では、髄質の尿細管周囲の間
質細胞において強い発現を認めたが、
その生物学的意義としては、おそらく
尿細管が未熟なために間質へと漏れだ
してくる E2 を不活化するのに働いて
いるのであろうと考えている。また皮
膚においては、皮脂腺において発現を
認め、表皮には発現を認めなかった。
従って、羊水中に含まれている E2 は
皮膚から浸透して入り込む可能性が考
えられる。また、成人の皮膚では、17
 β -HSD2 は皮脂の産生に関与してい
ることが報告されており、今回の結果
から、胎児の皮膚においてすでに皮脂
が産生されている可能性が示唆された。

17 β -HSD は、現在のところ 6
つのアイソザイムが報告されている。
これらに関してはまだ明らかになって
いない部分が多いが、胎児における性
ステロイド代謝に何らかの役割を果た
していることが予想される。これまで
のところ、マウスの胎児で 17 β -HSD
の type 1, 2, 4, 5 が発現している
という報告が出されている。胎児にお
けるエストロゲン代謝に関しては、これ
らのアイソザイムや、エストロゲンレ
セプターの発現などに関し、さらなる
検討が必要と思われる。

E. 結論

ヒト胎児組織では、増殖及び分化
にエストロゲンを必要とする局所では
17 β -HSD1 を発現し、エストロゲン
活性を高めていると考えられた。また
肝臓、消化管では 17 β -HSD2 を発現
し、E2 を E1 へ変換してエストロゲ
ン活性を弱めることによって局所にお
けるエストロゲン活性を制御している
と考えられた。またそれは、過剰のエ
ストロゲンへの曝露に対するバリアと
しての役割を果たしているものと推察
された。

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 β -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 β -
 hydroxysteroid dehydrogenase
 type 2 (11 β 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 α
 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 11beta-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 11beta-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, Muramatu Y,
Fukushima K,
Hiwatashi N, Toyota T, Nagura H,
Krozowski ZS. 11Beta-
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、井上紘子
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、井上紘子
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、井上紘子
内分泌細胞の鑑別染色法 五重染色
法 (井上の变法)

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
ステロイド合成に關与する転写制御

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

ヒト乳癌におけるエストロゲン受容
体 α 、 β 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 11β -
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.

Anomatase 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-strang 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 17β -hydroxysteroid
dehydrogenase type and 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 β -hydroxysteroid dehydrogenase type and 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 α and β 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 α 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 α and β 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 17β -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 17β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 および dehydroepiandrosterone

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 17β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 (17β 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 17β -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 11β -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 α および β 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 α 及び β 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 11β -hydroxysteroid dehydrogenasetype2の発現と分化度の相関
鈴木聡、坪地宏嘉、鈴木貴、立野絢雄、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 Rover
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 α 及び β 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 of 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 17β -hydroxysteroid dehydrogenase type1 (17β HSD1) および retinoic acid receptor (RAR) α の発見

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 β -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 (IMA) 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 α (ER α) ,
 β (ER β) 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、戸垣和人、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關す
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 α 及び β 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 17β -hydroxysteroid dehydrogenase type1 (17β -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、戸恒和人、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 17β -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 17β -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 17β -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 α 及び β の検討
笹野公伸、鈴木貴、原田信広

第 4 3 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 α (ER α)、 β (ER β) の動態

松崎幸子、村上節、矢嶋聰、鈴木貴、笹野公伸

第 4 3 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 8 8 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 8 8 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 8 8 回日本病理学会総会 東京
1999.4.6-8

74 ヒト子宮類内膜腺癌におけるエストロゲン受容体 α 及び β 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 8 8 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 β -hydroxysteroid dehydrogenase type1(17 β HSD1)の発現

有我直宏、鈴木貴、森谷卓也、大内憲明、笹野公伸

第 8 8 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 β -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 8 8 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 8 8 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 8 8 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

CRFreceptor 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

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

表 1 ヒト胎児組織における17β-HSDの活性

	Specific activity (pmol/mg protein/min)			
	E2 → E1 (Oxidation)		E1 → E2 (Reduction)	
	NAD ⁺	NADP ⁺	NADH	NADPH
Placenta	283.7 ± 16.4 ^a	254.3 ± 52.7 ^a	254.3 ± 22.3 ^a	307.3 ± 20.6 ^a
Liver ^c	209.3 ± 10.7 ^a	92.9 ± 17.0 ^a	206.3 ± 17.6 ^a	89.4 ± 10.3 ^a
Stomach ^c	7.2 ± 0.6	2.6 ± 0.6	4.8 ± 0.3	1.5 ± 0.4
Small intestine ^c	32.5 ± 1.5 ^b	12.5 ± 1.2	30.3 ± 2.5 ^b	12.3 ± 0.9
Colon ^c	11.9 ± 0.6	5.7 ± 0.7	10.4 ± 0.4	2.7 ± 0.3
Kidney ^c	17.4 ± 3.2	8.1 ± 1.3	16.2 ± 1.7	7.8 ± 0.7
Brain	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1
Adrenal gland	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2
Heart	— ^d	— ^d	— ^d	— ^d
Lung	— ^d	— ^d	— ^d	— ^d

Each value represents the mean ± S.E. of three independent experiments. ^a17β-HSD activity in the placenta and liver differed significantly from other tissues ($p < 0.0001$), and significantly higher in the placenta than in the liver ($p < 0.0001$).

^b17β-HSD activity in the small intestine is significantly higher than that in the brain, adrenal gland, heart, and lung ($p < 0.01$).

^c17β-HSD activity in the liver, stomach, small intestine, colon, and kidney demonstrated significant preference for NAD(H) ($p < 0.001$).

^dNo kinetic parameters could be obtained.

表 2 Quantitative analysis of 17 β -HSD1 and 17 β -HSD2 mRNAs

		17 β -HSD1/ β -actin	17 β -HSD2/ β -actin
Placenta	13W	147.25	27.48
	20W	146.04	36.99
Brain	13W	2.26	0.32
	20W	2.79	0.39
Heart	13W	3.60	0
	20W	3.42	0
Lung	13W	1.11	0.15
	20W	0.94	0.23
Adrenal	13W	0.88	0
	20W	0.77	0
Liver	13W	0	30.85
	20W	0.98	185.57
Kidney	13W	1.15	2.22
	20W	1.05	18.92
Esophagus	13W	-*	-*
	20W	0.16	2.19
Stomach	13W	0.85	4.00
	20W	0.18	9.05
Small intestine	13W	1.42	21.2
	20W	0	58.61
Colon	13W	-*	-*
	20W	0.27	13.13

Data are expressed on the basis of β -actin mRNA levels.

*-: not available.

表3 ヒト胎児組織における17 β -HSD2の免疫染色のまとめ

Weeks of gestation	Stomach	Small intestine	Colon	Liver	Kidney
11	-	+++	-	+++	-
14	-	+++	-	+++	-
16	-	+++	-	+++	-
18	-	+++	+	+++	+
20	-	+++	+	+++	+
21	-	+++	++	+++	+
26	+	+++	+++	+++	+++
30	+	+++	+++	+++	+++
36	+++	+++	+++	+++	+++
38	+++	+++	+++	+++	+++

Intensity of staining was graded subjectively on a scale of (-) representing no reactivity to (+++) representing very intense staining.

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

内分泌かく乱化学物質に関する文献収集・評価

分担研究者 菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所・毒性部 室長

研究要旨

日本国内における内分泌かく乱化学物質研究課題について、WHO/IPCS および OECD の事業の一環としての国際的データベースである、GEDRI (THE GLOBAL ENDOCRINE DISRUPTOR RESEARCH INVENTORY) への登録を行った。また、本研究班の研究成果のデータベース化と社会への還元を、本班会議で得られた成果をモノグラフ（仮題：「高次生命系と内分泌かく乱化学物質」）として出版する事により具体化する。

A. 研究目的

内分泌かく乱物質問題の解明には、「核内受容体を介する毒性学」という、比較的新しい概念を必要としている。さらに、内分泌かく乱物質の引き起こす反応が生体反応（可逆的変化）の範囲であるか、障害性（不可逆的障害）と認定されるか、あるいはその境界の設定は如何に定めるべきか、といった毒性学の基本に触れる部分に対しての科学的解釈は、基礎生物学的知識の助け無くしては成り立たないことが明らかとなってきた。

本研究班は、このような基礎生物学的問題点に焦点を当てており、その成果は、

今後の内分泌かく乱物質問題の解明に大きく貢献することが期待される。本研究では、このような研究成果の国際的データベースへの登録及び、モノグラフ（仮題：「高次生命系と内分泌かく乱化学物質」）として出版する事を目的とする。

B. 研究方法

日本国内における内分泌かく乱化学物質研究課題について、厚生省生活化学安全対策室を窓口とした、WHO/IPCS および OECD の事業の一環としての、国際的データベースである、GEDRI (THE GLOBAL ENDOCRINE DISRUPTOR