

# 学位論文抄録

ヒト卵巣表層上皮のエストロゲン代謝機構の解析と

上皮性卵巣癌における

17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases の発現に関する検討

( The study of estrogen formation and transformation in human ovarian surface epithelium and expression analysis of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes in epithelial ovarian carcinoma )

本 原 研 一

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻婦人科学

指導教員

片淵 秀隆 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻婦人科学

## 学位論文抄録

### [目的]

卵巣機能の首座は、卵胞の発育と排卵、そして内分泌機能が営まれる皮質にある。その中で、卵巣表層上皮 (ovarian surface epithelium: OSE) は、卵巣全体の1%にも満たない卵巣を被覆する一層の細胞であるが、近年の分子生物学的手法の進歩により、様々な受容体を発現し、種々の物質を生理的に産生していることが次第に明らかとなってきた。この中でもエストロゲンは、多様な生理作用によって女性の性機能発現に中心的な役割を果たし、各種病態の発現や進展にも深く関わっている。今回、わたしは、ヒト正常 OSE におけるエストロゲン代謝機構の解析を通して、OSE に由来すると考えられている上皮性卵巣癌 (epithelial ovarian carcinoma) の細胞内局所のエストロゲン動態について検討した。

### [方法, 結果]

Nakamura *et al.* が開発した scraping 法により採取・培養した初代培養ヒト OSE 細胞 (POSE) ならびに不死化ヒト OSE 細胞株 OSE2a は、培養上清中に基質として添加したエストロン ( $E_1$ ) またはエストラジオール ( $E_2$ ) を、それぞれ  $E_2$ ,  $E_1$  に転換することが示された。この POSE, OSE2a にはアロマターゼ遺伝子の発現はみられず、アンドロステンジオンを添加しても、培養上清中に  $E_2$  の産生は認められなかった。そこで、細胞内局所においてエストロゲン活性を調節する酵素である  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases ( $17\beta$  HSDs) の発現を検討した。 $E_1$  を  $E_2$  へ転換する  $17\beta$  HSD type 1, および  $E_2$  を  $E_1$  に転換する  $17\beta$  HSD type 2, 4, 8 の遺伝子発現を検討した結果、type 1, 4, 8 の発現が確認された。次に、新規に  $17\beta$  HSD type 1, 2, 4, 8 に対する各抗体を作成し、免疫組織学的検討を行った。6 例のヒト OSE の検討では、type 1, 4, 8 の発現が全例で確認される一方、type 2 の発現はいずれも認められなかった。58 例の上皮性卵巣癌 (漿液性腺癌 45 例, 粘液性腺癌 4 例, 類内膜腺癌 4 例, 明細胞腺癌 5 例) の検討では、その組織型に関わらず type 1 の発現率は低く、一方で、type 2, 4, 8 の発現が高い頻度で認められた。

### [考察]

ヒト OSE ではエストロゲンの産生と代謝が行われており、それはアロマターゼに依るものではなく、主に  $17\beta$  HSDs が触媒する  $E_1$  と  $E_2$  の転換である可能性が示された。上皮性卵巣癌では、 $17\beta$  HSD type 4, 8 とともに、正常 OSE に発現がみられない  $17\beta$  HSD type 2 が高頻度に確認される一方で、 $17\beta$  HSD type 1 の発現率が低下していた。以上のことより、上皮性卵巣癌では  $E_1$  優位とする環境が形成され、正常 OSE の生理機能の変化が発癌に関わっている可能性が示唆された。

### [結論]

内分泌臓器の様々な病態において発現パターンが変化する性ステロイドの生理機能や作用機序の解明が、上皮性卵巣癌を含めたホルモン依存性疾患に対する新たな治療薬開発へつながるものと考えられる。