

## 本原研一氏の学位論文審査の要旨

### 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)


【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、近年種々の物質を生理的に産生していることが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。申請者は、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、OSE に由来すると考えられている上皮性卵巣癌の細胞内局所のエストロゲン動態について検討した。【方法と結果】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 (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。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) の発現を検討すると、 $E_1$  を  $E_2$  へ転換する 17 $\beta$  HSD type1 および  $E_2$  を  $E_1$  に転換する 17 $\beta$  HSD type2、4、8 の遺伝子発現を検討した結果、type1、4、8 の発現が確認された。次いで、新規に 17 $\beta$  HSD type1、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 例のヒトの検討では type1、4、8 の発現が全例で確認されたが、type2 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 type1 の発現率は低く、type2、4、8 の発現が高い頻度で認められた。

【結論】ヒト OSE におけるエストロゲンの産生と代謝は 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、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。

審査では、17 $\beta$  HSDs アイソザイムの機能や安定性、酵素活性の違い、作成した抗体の特異性と機能抑制の有無、POSE や OSE2a 細胞のエストロゲン依存性増殖能、上皮性卵巣腫瘍における 17 $\beta$  HSD に関連した内分泌療法 of 臨床応用の可能性などについて、質疑応答が交わされ、申請者より適切な回答と考察が得られた。本研究は、内分泌臓器の様々の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の一助となり、上皮性卵巣癌に対する新たなホルモン治療薬開発へつながるものと考えられることを示唆した点で学位に値すると評価された。

審査委員長

乳腺内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘敬 

## 審査結果

学位申請者名： 本原研一

専攻分野： 婦人科学

学位論文題名：

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)

指 導： 片淵秀隆 教授

判定結果：

Ⓚ 不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可 不可

平成 22 年 2 月 4 日

審査委員長 乳腺・内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘敬

審査委員 病態情報解析学担当教授

安東由喜雄

審査委員 発生医学研究所  
生殖発生分野担当教授

山田 源