Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 48, No. 2, pp. 118－124, 1996（平8，2月）

Glutathione S-transferase π の発現と11番染色体の変異を指標とした卵巣癌の予後判定

弘前大学医学部産科婦人科学教室
横山 良仁　福士 義将　功刀 孝也
丸山 英俊　佐藤 重美　齋藤 良治

Expression of Glutathione S-transferase π and Numerical Aberration of Chromosome 11 in Human Ovarian Cancer as a Prognostic Indicator

Yoshihito YOKOYAMA, Yoshiyuki FUKUSHI, Takaya KUNUGI, Hidetoshi MARUYAMA, Shigemi SATO and Yoshiharu SAITO
Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki

概要 初回手術後，CDDP（シスプラチン）併用化学療法を施行した卵巣癌33例の摘出標本を材料とし，Glutathione S-transferase π（GST-π）抗体を用いて免疫組織化学染色を行い，さらに11番染色体をD11Z1DNAプローブを用いたFluorescence in situ hybridization（FISH）法で観察し，卵巣癌組織におけるGST-π発現の有無ならびに11番染色体の数の異常の出現頻度が患者の予後判定の指標となり得るかを検討した．

1．GST-π陽性例は19例（57.6%），GST-π陰性例は14例（42.4%）であった．

2．患者の5年生存率はGST-π陽性群と陰性群でそれぞれ26.8%，75.0%であり，前者で有意に低率であった（$p<0.01$）．

3．11番染色体の数の異常を示す細胞の出現頻度は，卵巣癌組織とコントロール（正常卵巣5例および良性卵巣腫瘍5例）組織でそれぞれ17.1±4.3%，5.9±1.6%であり，前者で有意に高率であった（$p<0.001$）．

4．患者の5年生存率は，摘出卵巣癌組織で11番染色体の数の異常を示す細胞が20%以上を占める場合と20%未満である場合でそれぞれ25.6%と61.4%であり，前者で有意に低率であった（$p<0.02$）．

摘出卵巣癌組織でのGST-π発現の有無と11番染色体の数の異常の出現頻度は，卵巣癌患者の予後を予測するうえで有用な因子になり得ることが示唆された．

Synopsis In 33 patients with primary ovarian cancer who had not received any chemotherapy before surgery, expression of glutathione S-transferase π (GST-π) was studied immunohistochemically in relation to the response to chemotherapy with CDDP, and furthermore it was examined whether numerical aberration of chromosome 11 was available as a prognostic indicator.

The obtained results were as follows:

1. Of 33 ovarian cancer tissue samples, 19 (57.6%) showed positive staining and 14 (42.4%) negative staining for GST-π.

2. The 5 year survival rate of the patients with GST-π positive tumors was significantly lower than that of those with GST-π negative tumors ($p<0.01$).

3. The frequency of detection of cells showing numerical aberration of chromosome 11 in tissues was significantly higher in ovarian cancers than in benign ovarian tumors and normal ovaries.

4. The 5 year survival rate of the patients with ovarian cancer in which the cells showing numerical aberration of chromosome 11 at 20% or more was significantly lower than that of those in which such cells were under 20% ($p<0.02$).

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

These results show that expression of GST-π and numerical aberration of chromosome 11 in the tissues of human ovarian cancers are useful as prognostic indicators.

Key words: Ovarian cancer・Glutathione S-transferase π・Chromosome 11

緒　言

Glutathione S-transferase π (GST-π) は，さまざまな毒性物質，例えば抗癌剤をグルタチオン抱合によって中和する解毒酵素である．GST-π は，初めラット肝前癌病巣で豊富に発現していることが報告された[1]．また，ヒト肺癌，乳癌，子宮癌など多くの癌組織で本酵素発現の増加が報告され[2)~4)]，それらの腫瘍マーカーの一つとして注目されている．さらに最近では，この酵素の発現が癌細胞における抗癌剤耐性の獲得と密接な関連をもっていることも明らかにされつつある[5]．

近年，進行卵巣癌手術後の寛解導入療法に，第一選択としてCDDP（シスプラチン）併用化学療法が行われるが，それが奏効しcomplete remissionあるいはprolonged survivalが得られるものもある一方，効果なく不幸な転帰をたどるものも少なくはない．後者に終わる重要な理由の一つに，CDDP耐性が挙げられている．

そこで，本研究では，卵巣癌組織におけるGST-πの発現を免疫組織化学的に検討するとともに，GST-π発現の有無とCDDP併用化学療法の反応性との関連を検討した．また，腫瘍組織ではその悪性度が増すにつれ染色体数異常の頻度が増加するとの報告[6]があるので，GST-πの存在する11番染色体につき，染色体数異常の出現頻度が卵巣癌悪性度の指標となり得るかどうかもあわせて検討した．

研究対象および方法

1．研究対象

1984年から1993年までに，当科で初回手術を受けたのちCDDPあるいはCBDCA（カルボプラスチン）を含む化学療法が施行された卵巣癌患者51例のうち，Ia期を除外した原発性上皮性卵巣癌33例の初回手術時採取10%ホルマリン固定・パラフィン包埋組織切片を研究材料とした．なお，コントロール群としては，広汎子宮全摘術で摘出され，正常と確認されている卵巣5例と良性卵巣腫瘍5例の計10例の同様処理・組織切片を用いた．

2．研究方法

1）免疫組織化学染色

卵巣癌組織は全例で，3カ所から切り出された組織切片を用いた．組織切片内のGST-πは，streptavidin biotin法（LSABキット；DAKO社）を用いて検出した．すなわち，6μmの薄切切片を0.3%過酸化水素加メタノールで10分間処理し，次いで正常山羊血清で20分間処理した後，一次抗体として500倍希釈した抗GST-π抗体（NOVOCASTRA社）を4°C24時間反応させた．さらに，二次抗体のビオチン化抗家兎IgG山羊血清と20分間反応させた後，PAP複合体と20分間反応させ，diaminobentidineで発色させた．その際の陰性コントロールとしては，一次抗体の代わりに正常家兎血清を500倍希釈して用いた．また，陽性コントロールには，ホルマリン固定後パラフィン包埋したヒト胎盤薄切切片を用いた．免疫組織学的評価としては，癌組織内を占めるGST-π陽性細胞の割合が50%以上の例をGST-π陽性例（図1A）と判定し行った．

2）Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法

パラフィン包埋卵巣癌組織から50μmの切片を作成し，キシレンで脱パラフィン後プロテイナーゼKで処理し，単離核標本を作成した[7]．その後，Pinkel et al.[8]の方法に準じ，FISH法を行った．DNAプローブとして11番染色体のセントロメアに特異的なdigoxigenin標識プローブ（D11Z1, Oncor社，1ng/μl）を用い，FITC標識anti-digoxigenin（Boehringer Mannheim社，20μg/ml）で11番染色体セントロメアを螢光発色させた．核の対比染色をpropidium iodide(Sigma社，5μg/ml)で行った後，目的とする細胞約200個を抽出のうえ，これを螢光顕微鏡を用いて観察し，一つの核から3個以上のセントロメアシグナルを示すものを11番染色体の数の異常がある核（図2A，

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

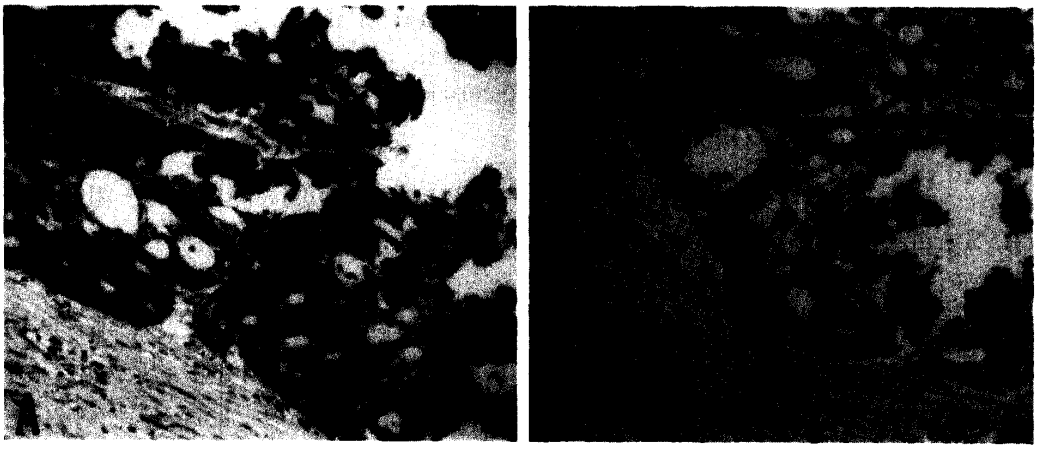

図1 GST-π 抗体を用いた免疫組織化学染色
A：GST-π 陽性の卵巣漿液性腺癌（×200）．B：GST-π 陰性の卵巣漿液性腺癌（×200）．

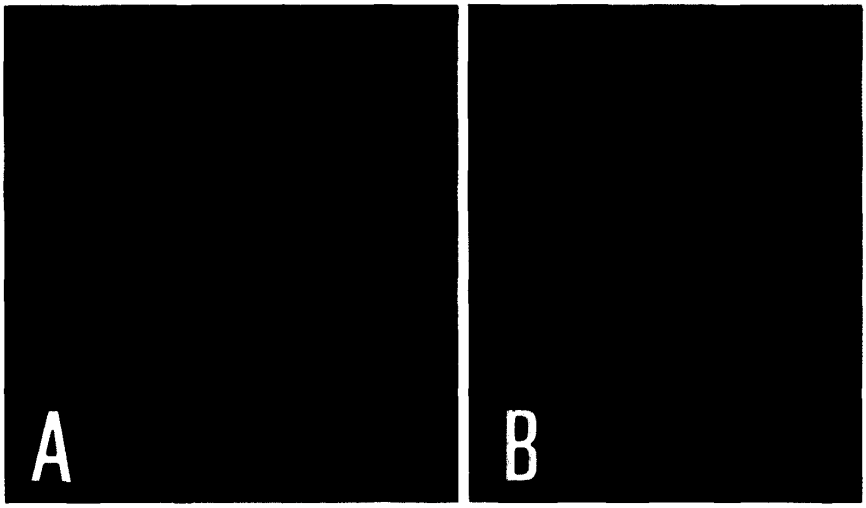

図2 FISH 法による卵巣癌細胞11番染色体セントロメアの螢光発色
A：11番染色体セントロメア3個をもつ細胞．B：11番染色体セントロメア4個をもつ細胞．

B)と判定し，その出現頻度を求めた．なお，癌細胞と間質細胞の区別は，核の大きさと異型性から判断し，癌細胞と思われる細胞のみを算定した．

3) 統計学的検討

卵巣癌患者の累積生存率は Kaplan-Meier 法によって求め，それの有意差検定は generalized Wilcoxon 法により行い，ほかの統計学的評価には χ^2 検定と t-検定を用い，危険率5％未満を有意と判定した．

研究結果

卵巣癌組織33例のうち，GST-π 陽性例は19例（57.6％），GST-π 陰性例は14例（42.4％）であった（表1）．GST-π 陽性例での免疫組織化学的所見は，卵巣癌細胞のほとんどすべての細胞質がびまん性に染色された（図1A）．一方，正常卵巣組織ならびに良性卵巣腫瘍組織では，GST-π 陰性卵巣癌例（図1B）の場合と同様に GST-π の染色は認められなかった．卵巣癌症例につき，GST-π 陽性群と陰性群間で，年齢・臨床進行期・病理組織型・残存腫瘍径・CDDP あるいは CBDCA 使用量を比較したが，それらに統計学的有意差は認められなかった（表1）．

GST-π 陽性群，陰性群間で卵巣癌患者の累積生存率を比較した．GST-π 陽性群の5年生存率は

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表1　卵巣癌33例の臨床病理学的プロフィール

	GST-π陽性群 (n=19)	GST-π陰性群 (n=14)
年齢(歳)	51.9±10.6	48.1±15.3
臨床進行期		
Ⅰ	4(21%)	4(29%)
Ⅱ	5(26%)	2(14%)
Ⅲ	8(42%)	5(36%)
Ⅳ	2(11%)	3(21%)
病理組織型		
漿液性	12(63%)	7(50%)
粘液性	2(11%)	1(7%)
明細胞	3(16%)	1(7%)
類内膜	2(11%)	2(14%)
未分化	0	3(21%)
残存腫瘍径		
<2cm	15(79%)	11(79%)
≧2cm	4(21%)	3(21%)
薬剤使用量		
CDDP(mg/body)	452.2±185.5	467.5±283.1
CBDCA(mg/body)	2,456.3±855.9	2,685.0±1,514.2

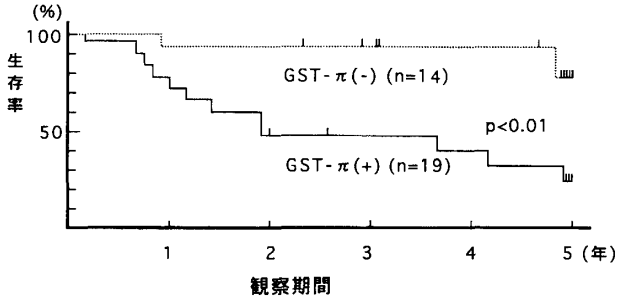

図3　卵巣癌生存曲線の比較

26.8%，GST-π陰性群の5年生存率は75.0%であり，GST-π陽性群で有意に低率であった（p<0.01）（図3）．

次いで，卵巣癌症例をそれぞれ臨床進行期別に分け，GST-π陽性群と陰性群の累積生存率を求めた．Ⅰ・Ⅱ期患者の5年生存率は，GST-π陽性群では57.1%，陰性群では100%で，両群間に予後の有意差はみられなかった（p=0.242）（図4）．一方，Ⅲ・Ⅳ期患者の5年生存率は，GST-π陽性群では18.2%であるのに対し，GST-π陰性群は58.3%であり，GST-π陽性群で累積生存率は有意に低率であった（p<0.05）（図5）．

卵巣癌例と正常卵巣ならびに良性卵巣腫瘍例の組織につき11番染色体の数の異常が観察される頻

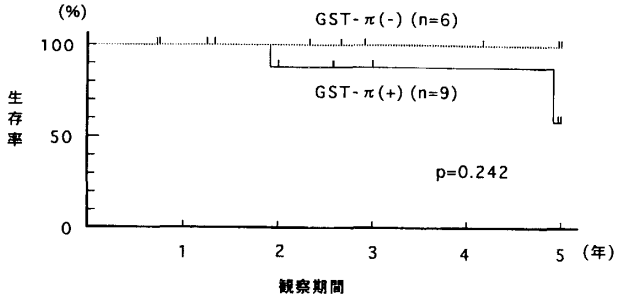

図4　Ⅰ・Ⅱ期卵巣癌患者生存曲線の比較

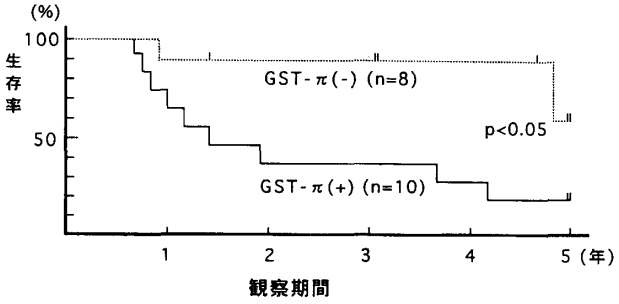

図5　Ⅲ・Ⅳ期卵巣癌患者生存曲線の比較

度を臨床進行期，GST-π発現の有無などに分け検討した．11番染色体の数の異常をもつ細胞は，検討した卵巣癌組織とコントロール組織の全例で観察され，そのような細胞の出現する頻度は，コントロール組織では5.9±1.6%，卵巣癌組織では17.1±4.3%であり，後者で有意に出現頻度が高かった（p<0.0001）．卵巣癌臨床進行期別では，11番染色体の数の異常の出現頻度は，各進行期間で有意差は認められなかった（表2）．GST-π発現別での11番染色体の数の異常の出現頻度は，GST-π陽性卵巣癌組織では19.8±4.0%，同陰性卵巣癌組織では14.2±3.9%と前者で有意に高率であった（p<0.001）（表2）．

卵巣癌33症例を，11番染色体の数の異常を示す細胞が20%以上を占める組織であった卵巣癌患者とそれが20%未満であった卵巣癌患者とに分けて，累積生存率の比較を行った．11番染色体数異常の出現頻度が20%以上の症例の5年生存率が25.6%であるのに対し，それが20%未満の症例の5年生存率は61.4%であり，前者で有意に予後が不良であった（p<0.02）（図6）．

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表2　11番染色体の数の異常をもつ細胞の出現頻度

項　　目		出現頻度(%)	
正常卵巣・良性卵巣腫瘍組織	(n=10)	5.9±1.6	*
全卵巣癌組織	(n=33)	17.1±4.3	
GST-π 陽性卵巣癌組織	(n=19)	19.8±4.0	**
GST-π 陰性卵巣癌組織	(n=14)	14.2±3.9	
卵巣癌臨床進行期			
Ⅰ	(n=8)	18.4±2.7	
Ⅱ	(n=7)	15.7±4.9	
Ⅲ	(n=13)	18.0±6.0	
Ⅳ	(n=5)	16.6±4.6	

*；$p<0.0001$　**；$p<0.001$

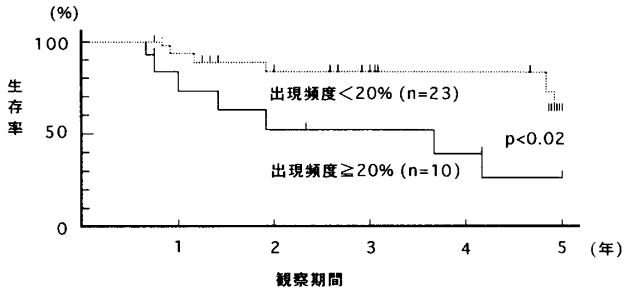

図6　11番染色体の数の異常を示す細胞が20%以上を占める組織であった卵巣癌患者と20%未満であった卵巣癌患者の累積生存率の比較

考　察

現在，進行卵巣癌の治療としては，開腹のうえ腫瘍縮小術を行ったのち，CDDP を主体とした多剤併用化学療法を行って，寛解へと導くことが最も重要と考えられている．しかしながら，このCDDP 主体の化学療法に抵抗性を示す症例が存在し，そのような症例の治療に苦慮することが経験される．この問題に関連し，乳癌あるいは卵巣癌細胞株を用いた CDDP 耐性の研究成績[9)10)]で，GST-π の過剰発現が CDDP 耐性に関与しているとの報告があり，また摘出組織標本に GST-π が発現している卵巣癌患者では化学療法に抵抗性を示すとの報告が相次いでなされている[11)12)]．そこで，卵巣癌組織での GST-π の発現の有無によって，患者の予後に違いがあるかどうかを明白にすることは，卵巣癌治療法の選択上，有意義と思われる．

今回，ホルマリン固定・パラフィン包埋により保存されていた卵巣癌組織での GST-π 陽性率は57.6%であり(表1)，ホルマリン固定後の卵巣癌組織につき同様に検討した Hamada et al.[11)]の報告とほぼ同様の成績であった．

今回の研究で明らかにされたごとく，GST-π 陽性群の卵巣癌患者では，GST-π 陰性群の患者に比べ有意に5年生存率が低く，予後が不良であった(図3)．このことは GST-π 陽性の卵巣癌組織は，CDDP を含む化学療法に反応が不良なために生じたものであり，GST-π の発現が，何らかの機序で CDDP 耐性に関与していることを示唆する結果と思われる．

今回，卵巣癌Ⅰ・Ⅱ期患者で GST-π 陽性群と陰性群とでは予後に有意差は認めず(図4)，卵巣癌Ⅲ・Ⅳ期患者に関してのみ GST-π 陽性群が GST-π 陰性群に比べ有意に予後が不良であった．このことは，卵巣癌組織が初回手術時にほぼ完全に摘除された場合には，その患者の予後に化学療法への耐性の有無はそう大きな影響を及ぼさず，完全摘除の行い得ない例でのみ，これが影響を及ぼすことを示している．生体内の卵巣癌組織でも，GST-π がグルタチオン抱合によって抗癌剤を抱合解毒させ，これが耐性に寄与している[13)]ことを推測させる成績かと思われる．

最近，抗癌剤耐性の原因として，GST-π 過剰発現に加えほかに P 糖蛋白や MDR 遺伝子の過剰発現[14)]あるいは DNA トポイソメラーゼⅡの活性変化[15)]などが提唱されている．今回の検討においても，GST-π 陰性でありながら CDDP 化学療法に抵抗性であった症例が存在し，抗癌剤の耐性が GST-π 発現のみならず多因子的な機序により生ずることを窺わせた．とはいえ，今回の成績は摘出卵巣癌組織での GST-π 発現の有無の検討は，癌組織の化学療法に対する反応性を予測し，さらに予後を判断するうえで有用な一つの因子になり得る可能性を示唆するものと著者らは考えている．

悪性腫瘍細胞あるいは腫瘍組織で染色体数の異常を認めたという報告は多い[16)~18)]．本論文の著者でもある丸山と齋藤[6)]も，子宮頚部，子宮体部，卵巣の正常組織や腫瘍組織中で17番，18番，X 染色体の数の異常を示す細胞の出現頻度を FISH 法

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

を用い検討し，正常組織や良性腫瘍にもそれら染色体数の異常を示す細胞は存在するものの，腫瘍の悪性度が増すとともにその出現頻度が増加することを報告している．それに加え，11番染色体には，H-ras遺伝子，hst-1遺伝子およびGST-π遺伝子が存在することがすでに報告されている[5]．そこで，GST-πの存在する11番染色体の数の異常の出現頻度が，卵巣癌の悪性度の指標となり，予後決定因子の一つになり得るかを検討した．

その結果，11番染色体の数の異常の出現頻度は，卵巣癌組織ではコントロール群と比べ有意に増加していた(表2)．ただし，卵巣癌臨床進行期間で有意差はなく，進行期とは無関係であった(表2)．なお，11番染色体の数の異常を示す細胞が20%以上を占める組織であった卵巣癌患者とそれが20%未満であった卵巣癌患者間では，有意に前者で生存率が低かった(図6)．これらの成績は，摘出卵巣癌組織での11番染色体の数の異常の出現頻度は，悪性度を示す一つの指標となり，さらに予後を予測しうる一因子になることを示唆するものと著者らは考えている．

11番染色体数の異常とGST-π発現との関連については，GST-π陽性卵巣癌組織では陰性の組織に比べ，有意に11番染色体の数の異常の出現頻度が高かった(表2)．しかし，後者でも11番染色体数の異常が10～20%に出現しており，今回の検討だけでは，11番染色体の数の異常がGST-πを発現させる因子になっているかどうかは不明であった．GST-πの発現は，癌遺伝子産物であるc-JUNが，GST-π遺伝子を活性化することによって引き起こされるともいわれている[19]ので，今後卵巣癌組織でもGST-πの発現と同時にc-JUNの過剰発現の有無を検討する必要があると思われる．

van der Zee et al.[20]は，進行卵巣癌組織につき免疫組織化学的にGST-πの発現を調べ，89%(79/89例)がGST-π陽性であり，またGST-π陽性群と陰性群とでは，患者の予後に有意差はなかったと述べている．また，Murphy et al.[21]は，正常卵巣でもGST-πが発現していると報告している．今回の著者らの研究結果とそれらとは相反している．そのような差異が生じた原因として考えられるのは，第1に使用した一次抗体(GST-π抗体)の希釈倍数の違いが考えられる．すなわち，本研究では，GST-π抗体を500倍希釈で使用したが，一方van der Zee et al.はGST-π抗体を50倍希釈で用いている点が異なる．第2には，van der Zee et al.が一次抗体の反応を，37℃で1時間とした点あるいはMurphy et al.が，凍結切片を用いていることなど研究方法と材料も異なっている．正常卵巣にも低いレベルでGST活性が認められることから[21]，すべての卵巣組織あるいは卵巣腫瘍にはごく低いレベルではGST-πが存在していることが考えられている．本研究で用いた免疫組織化学的手法は，ある一定以上に発現している場合のGST-πのみを検出しているわけであり，その発現程度が抗癌剤耐性には重要になってくるものと著者らは考えている．

今回の検討結果から，摘出卵巣癌組織でGST-π陽性の卵巣癌症例では，CDDPを中心とした多剤併用化学療法に抵抗性を示すので，他の抗癌剤の使用や免疫強化療法の採用など別のレジメが必要になってくるものと思われる．さらに，染色体数の異常と卵巣癌予後に関しては，卵巣癌に関連した癌遺伝子c-mycの存在する8番染色体やerbB2の存在する17番染色体，fmsの存在する5番染色体など，11番染色体以外の染色体の数の異常と予後との関係も今後同時に検討されるべきかと思われる．

なお，本研究経費の一部は文部省研究助成6040号によった．また，本論文の要旨は第47回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した．

文　献

1. *Satoh K, Kitahara A, Soma Y, Inaba Y, Hatayama I, Sato K.* Purification, induction and distribution of placental glutathione transferase: A new marker enzyme for preneoplastic cells in the rat chemical hepatocarcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 3946—3968
2. *Emoto H, Tsutsumi M, Nakajima A.* Expression of the glutathione S-transferase placental form in human lung carcinoma. Carcinogenesis 1988; 9: 2325—2327
3. *Shea TC, Kelly SL, Henner WD.* Identification of an anionic form of glutathione transfer-

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

ase present in many human tumors and human tumor cell lines. Cancer Res 1988 ; 48 : 527—533
4. *Shiratori Y, Soma Y, Maruyama H, Sato S, Takano A, Sato K.* Immunohistochemical detection of the placental form of glutathione S-transferase in dysplastic and neoplastic human uterine cervix lesions. Cancer Res 1987 ; 47 : 6806—6809
5. **高橋康雄，新津洋司郎．**薬剤耐性研究の進歩：GST-π．癌と化学療法 1994 ; 21 : 945—951
6. **丸山英俊，齋藤良治．**婦人科腫瘍における細胞計量学的研究．第42回日本産婦人科学会北日本連合地方部会特別講演要旨，1994 ; 15—23
7. **村田博昭，稲澤譲治．**パラフィン包埋腫瘍材料を用いたFISH法．松原謙一，吉川 寛編 FISH実験プロトコール 東京：秀潤社，1994 ; 204—210
8. *Pinkel D, Landegent J, Collins C, Fuscoe J, Seraves R, Lucas J, Gray J.* Fluorescence in situ hybridization with human chromosome-specific libraries. Proc Natl Acad Sci USA 1988 ; 85 : 9138—9142
9. *Nakagawa K, Yokota J, Wada M, Sasaki Y, Fujiwara Y, Sakai M, Muramatsu M, Terasaki T, Tsunokawa Y, Terada M, Saijo N.* Levels of glutathione S-transferase π mRNA in human lung cancer cell lines correlate with the resistance to cisplatin and carboplatin. Jpn J Cancer Res 1988 ; 79 : 301—304
10. *Saburi Y, Nakagawa M, Ono M, Sakai M, Muramatu M, Kohno K, Kuwano M.* Increased expression of glutathione S-transferase gene in cis-diammine dichloroplatinum (II)-resistant variants of a Chinese hamster ovary cell lines. Cancer Res 1989 ; 49 : 7020—7025
11. *Hamada S, Kamada M, Furumoto H, Hirao T, Aono T.* Expression of glutathione S-transferase π in human ovarian cancer as an indicator of resistance to chemotherapy. Gynecol Oncol 1994 ; 52 : 313—319
12. *Hirazono K, Shinozuka T, Kuroshima Y, Itoh H, Kawai K.* Immunohistochemical expression of glutathione S-transferase π (GST-π) and chemotherapy response in malignant ovarian tumors. J Obstet Gynaecol 1995 ; 21 : 305—312
13. *Dulik DK, Fenselau C.* Conversion of melphalan to 4-(glutathionyl) phenylalanine : A novel mechanism for conjugation by glutathione S-transferases. Drug Metab Dispos 1987 ; 15 : 195—198
14. **河野公俊，樋高克彦，桑野信彦．**多剤耐性遺伝子MDR1の発現制御．Mebio 1993 ; 10 : 32—37
15. **和田守正，河野公俊，桑野信彦．**Atypical MDR -トポイソメラーゼ．Mebio 1993 ; 10 : 54 -59
16. **松田壮正，松田真弓，西谷 巌，***Weier HU, Gray JW.* Fluorescence in situ hybridization による interphase cytogenetics. Oncologia 1992 ; 25 : 469—472
17. *Hopman AHN, Ramaekers FCS, Rapp AK, Beck JLM, Devilee P, Van der Ploeg M, Vooijs GP.* In situ hybridization as a tool to study numerial chromosome aberrations in solid bladder tumors. Histochemistry 1988 ; 89 : 307—316
18. *Van Dekken H, Pissolo HG, Kelsen DP, Melamed MR.* Targeted cytogenetic analysis of gastric tumors by in situ hybridization with a set of chromosome-specific DNA probes. Cancer 1990 ; 66 : 491—497
19. *Okuda A, Imagawa M, Maeda Y, Sakai M, Muramatsu M.* Structure and functional analysis of enhancer GPEI having a phorbol 12-O-tetradecanoate 13-acetate responsive element-like sequence found in the rat glutathione transferase P gene. J Biol Chem 1989 ; 264 : 16919—16926
20. *van der Zee AGJ, Hollema H, Suurmejier AJH, Krans M, Slui WJ, Willemse PHB, Aalders JG, de Vries EGE.* Value of P-glycoprotein, glutathione S-transferase Pi, c-erbB-2, and p53 as prognostic factors in ovarian carcinomas. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 70—78
21. *Murphy D, McGown AT, Hall A, Cattan A, Crowther D, Fox BW.* Glutathione S-transferase activity and isoenzyme distribution in ovarian tumour biopsies taken before or after cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer 1992 ; 66 : 937—942

(No. 7700 平7・10・6受付)

NII-Electronic Library Service