

原 著

## 散発性および家族性上皮性卵巣癌における エストロゲンレセプター $\alpha$ と $\beta$ の発現

新潟大学医学部産科婦人科学教室

(主任：田中憲一教授)

呉 洪 軍

### Expression of Estrogen Receptor (ER) $\alpha$ and $\beta$ in Sporadic and Familial Ovarian Cancer

Hong Jun Wu

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine, Niigata

(Director: Prof. Kenichi Tanaka)

**概要** 散発性上皮性卵巣癌50例, 家族性上皮性卵巣癌27例のうち, *BRCA1* 遺伝子に変異を認めた症例 [*BRCA1*(+)群] 17例, 変異を認めなかった症例 [*BRCA1*(-)群] 10例を対象に, その手術摘出標本を用いて免疫染色法によりエストロゲンレセプター(estrogen receptor: ER) $\alpha$  と  $\beta$  の発現を調べ, 臨床病理学的検討を行った。

散発性群, *BRCA1*(+)および*BRCA1*(-)群の ER $\alpha$  陽性率がそれぞれ66.0%(33/50), 82.4%(14/17)および60.0%(6/10)であり, ER $\beta$  陽性率がそれぞれ68.0%(34/50), 58.8%(10/17)および80.0%(8/10)であった。散発性群において, ER $\beta$  陽性率は, 閉経前は54.2%(13/24), 閉経後は80.8%(21/26)と閉経前に比し閉経後に発生した癌で有意に高かった( $p < 0.05$ )。組織型別では, ER $\alpha$  陽性率は, 粘液性腺癌は30.8%(4/13), 漿液性腺癌は84.2%(16/19), 類内膜腺癌は72.7%(8/11)と粘液性腺癌に比し漿液性腺癌および類内膜腺癌で有意に高かった( $p < 0.05$ )。臨床進行期III期症例の中で ER $\alpha$  あるいは  $\beta$  の単独発現を認めた症例と ER $\alpha$  と  $\beta$  の共発現を認めた症例の3年生存率は, それぞれ15.0%, 63.6%で ER $\alpha$  と  $\beta$  の共発現を認めた症例で予後良好であった( $p < 0.05$ )。*BRCA1*(+)群の組織型は17例中15例が漿液性腺癌であり, 2例は類内膜腺癌であった。*BRCA1*(-)群において, 組織型別では, 粘液性腺癌2例全例, 明細胞腺癌2例全例に ER $\alpha$  を認めず, 漿液性腺癌6例全例に ER $\alpha$  を認め粘液性腺癌および明細胞腺癌に比し陽性例が有意に多かった( $p < 0.05$ )。

以上, 散発性群において ER $\beta$  と閉経後に発生したものと関連性が示唆され, 散発性群と家族性を問わず ER $\alpha$  と漿液性腺癌および類内膜腺癌の発生との関連性が推測された。また, 散発性群において予後推測因子としての ER $\alpha$  と  $\beta$  の共発現解析の有用性が示唆された。

**Abstract** Objective: To study the expression of estrogen receptor (ER)  $\alpha$  and  $\beta$  in sporadic and familial ovarian cancer and their relationship to clinicopathologic parameters.

Methods: Fifty cases of sporadic ovarian cancer, 17 cases of familial ovarian cancer with *BRCA1* mutation and 10 cases without *BRCA1* mutation were examined for the expression of ER $\alpha$  and  $\beta$  by immunohistochemical staining.

Results: In sporadic cases, familial cases with *BRCA1* mutation and without *BRCA1* mutation, the ER $\alpha$  positivity rates were 66.0%, 82.4% and 60.0%, respectively, and the ER $\beta$  positivity rates were 68.0%, 58.8% and 80.0%, respectively. In sporadic cases, the ER $\beta$  positivity rates in postmenopausal cases was significantly higher than those in premenopausal cases ( $p < 0.05$ ) and the ER $\alpha$  positivity rates in serous and

endometrioid tumors were significantly higher than those in mucinous tumors ( $p < 0.05$ ). The three-years survival rate was 15.0% in the stage III cases expressing either ER $\alpha$  or ER $\beta$  and was 63.6% in the stage III cases coexpressing ER $\alpha$  and  $\beta$ , showing a significant difference ( $p < 0.05$ ). Histological types of familial cases with *BRCA1* mutation are as follows: 15 serous adenocarcinomas and 2 endometrioid adenocarcinomas. In familial cases without *BRCA1* mutation, the ER $\alpha$  positivity rates in serous tumors were significantly higher than those in mucinous tumors and in clear-cell tumors ( $p < 0.05$ ).

Conclusions: These results suggest that ER $\beta$  may be correlated with postmenopausal sporadic ovarian cancers and ER $\alpha$  may be correlated with genesis of ovarian cancers with serous and endometrioid histology. The coexpression of ER $\alpha$  and  $\beta$  in sporadic ovarian cancer may be a prognostic indicator for predictive testing.

**Key words:** Sporadic ovarian cancer · Familial ovarian cancer · Estrogen receptor  $\alpha$  · Estrogen receptor  $\beta$  · *BRCA1*

## 緒 言

卵巣はエストロゲンの産生源であり、標的器官でもある。エストロゲンが卵巣を構成する細胞の malignant transformation とその増殖に関与する可能性は十分に考えられ、実際にそれを示唆する疫学的、実験的報告も多い<sup>1)2)</sup>。エストロゲンはエストロゲンレセプター (estrogen receptor: ER) を介して機能するため、卵巣癌における ER の存在および臨床的な意義が注目されているが、この問題はまだ完全には解明されておらず<sup>3)</sup>、また、上皮性卵巣癌に対して抗エストロゲン製剤による内分泌療法が試みられているが、その効果はまだ一定の評価を得るには至っていない<sup>3)</sup>。

近年、新たな ER が同定され<sup>4)</sup>、ER $\beta$  として従来の ER $\alpha$  と区別された。ER $\beta$  は構造上 ER $\alpha$  と類似しており、ER $\alpha$  と同様に高いリガンド結合能と特異性を有し、また、複数の estrogenic substance やアンタゴニストの結合能も ER $\alpha$  と比較して ER $\beta$  はほぼ同様な性質を示していることが報告されている<sup>5)</sup>。一方、ER $\beta$  の転写活性は ER $\alpha$  と異なることが報告されている。すなわち、ER $\beta$  の転写活性はエストロゲン応答性エレメント (estrogen responsive element: ERE) を介したときには ER $\alpha$  の場合と同様に 17 $\beta$ -estradiol では促進されるが、抗エストロゲン製剤タモキシフェン、ラロキシフェンでは抑制される。しかし、activator protein-1 (AP-1) を介した場合には ER $\alpha$  の場合と違い、17 $\beta$ -estradiol では抑制され、タモキシフェン、ラロキシフェンでは促進される<sup>6)</sup>。このように

リガンドや応答配列により ER $\alpha$  と  $\beta$  は異なる転写活性化能を示しており、ER $\alpha$  と  $\beta$  の遺伝子制御における役割の違いがあると思われる。

最近、ER $\alpha$  と  $\beta$  は co-function を有する可能性が指摘された<sup>7)</sup>。正常卵巣においては、ER $\alpha$  および  $\beta$  mRNA の発現が月経周期ごとに変動し、また、閉経前と閉経後婦人とも ER $\beta$ /ER $\alpha$  mRNA の比率が比較的安定している<sup>8)</sup>。ER $\alpha$  と  $\beta$  との co-function が卵巣の生理機能、卵巣を構成する細胞の malignant transformation およびその増殖に関与する可能性がある<sup>8)</sup>。

卵巣癌症例の5%~10%に卵巣癌の家族歴を有する家族性卵巣癌があるといわれ、その他の症例が散発性卵巣癌とされている<sup>9)</sup>。現在までに家族性乳癌卵巣癌の原因遺伝子として *BRCA1* が単離されており、日本においては約40%の家族性卵巣癌および家族性乳癌卵巣癌家系に *BRCA1* 変異が認められ<sup>10)</sup>、また、これらの症例が散発性症例より予後が良いことや組織学的には、漿液性腺癌が多いことが指摘されたが<sup>11)12)</sup>、その変異による発症のメカニズムはまだ完全には解明されていない。しかし、*BRCA1* に変異が起きると、ER を介する信号伝達が増幅する可能性が報告<sup>13)</sup>されており、癌抑制遺伝子とエストロゲン作用の直接の接点も考えられる。

以上より著者は散発性および家族性上皮性卵巣癌同一症例における ER $\alpha$  と  $\beta$  の発現を検討し、臨床病理学因子との関連においてその分析を行うとともに、その存在意義についての考察を加えた。

## 研究対象および方法

主治医を通じ患者の同意を得た後、1991年から99年の間に新潟大学と国内14施設の産婦人科で診断および治療がなされた散発性上皮性卵巣癌50例(閉経前症例:24例,閉経後症例:26例),*BRCA1*遺伝子に変異を認めた家族性上皮性卵巣癌17例(閉経前症例:9例,閉経後症例:8例),*BRCA1*遺伝子に変異を認めなかった家族性上皮性卵巣癌10例(閉経前症例:7例,閉経後症例:3例)を対象とした。家族性卵巣癌は第一度近親者内に2名以上の卵巣癌患者家族性卵巣癌症例がいる家系とした。散発性群の臨床進行期は、I期20例,II期6例,III期19例,IV期5例。組織型は、漿液性腺癌19例,粘液性腺癌13例,類内膜腺癌11例,明細胞腺癌6例,未分化癌1例。*BRCA1*(+)群の臨床進行期は、I期1例,II期2例,III期10例,IV期4例。組織型は、漿液性腺癌15例,類内膜腺癌2例。*BRCA1*(-)群の臨床進行期は、I期3例,II期1例,III期4例,IV期2例。組織型は、漿液性腺癌6例,粘液性腺癌2例,明細胞腺癌2例。なお、臨床進行期についてはFIGO分類<sup>14)</sup>を、組織型についてはWHO分類<sup>15)</sup>を使用した。また、すべての症例は手術療法および化学療法がなされた。

対象各症例についてそのパラフィンブロックより切片を作製しER $\alpha$ および $\beta$ に対しストレプトアビジン-ビオチン法にて免疫染色を行った<sup>16)17)</sup>。免疫染色のための一次抗体としては、それぞれ抗ER $\alpha$ ・マウスモノクローナル抗体[Santa Cruz社,ER $\alpha$ (F-10)<sup>®</sup>],抗ER $\beta$ ・rabbitポリクローナル抗体[Upstate社, Anti-Estrogen Receptor  $\beta$ <sup>®</sup>]を用いた。一次抗体のコントロールとしてそれぞれ正常マウス血清,正常rabbit血清を用いた。発色基質にはDABを、対比染色にはヘマトキシリンを使用した。ER $\alpha$ および $\beta$ の発現に関しては、癌細胞がまったく染色されない場合を陰性とし、染色された場合を陽性とした<sup>18)</sup>。

予後の評価は、Kaplan-Meierの累積生存曲線で示し、その検定は、Cox-Mantel testにて行った。陽性率の検定はFisher's exact testを用いた。

## 結 果

### 1. 散発性群,*BRCA1*(+)および*BRCA1*(-)群

### におけるER $\alpha$ と $\beta$ の発現

ER $\alpha$ および $\beta$ は腫瘍部を中心に染色され、核に局在が認められた。間質部も一部弱陽性に染色されていたが、腫瘍部の染色性が相対的に強かった。コントロールを含めER $\alpha$ 陽性例,陰性例,ER $\beta$ 陽性例および陰性例の免疫染色像をそれぞれFig. 1, Fig. 2, Fig. 3およびFig. 4に示した。

散発性群,*BRCA1*(+)および*BRCA1*(-)群のER $\alpha$ 陽性率はそれぞれ66.0%(33/50),82.4%(14/17)および60.0%(6/10)であり、三群間で有意差は認めず、また、ER $\beta$ 陽性率はそれぞれ68.0%(34/50),58.8%(10/17)および80.0%(8/10)であり、三群間で有意差を認めなかった。ER $\alpha$ と $\beta$ の共発現解析の結果はTable 1に示した。

### 2. 散発性群,*BRCA1*(+)および*BRCA1*(-)群のER $\alpha$ と $\beta$ の発現と臨床病理因子との関連性

Table 2に散発性群のER $\alpha$ および $\beta$ の発現と臨床病理因子との関係を示す。癌の発生を閉経前,閉経後に発生したものに区分し検討すると、ER $\alpha$ 陽性率は閉経前と閉経後の二群間に有意差を認めなかった。ER $\beta$ 陽性率は、閉経前は54.2%(13/24),閉経後は80.8%(21/26)と閉経前に比し閉経後に発生した癌で有意に高かった( $p < 0.05$ )。ER $\alpha$ と $\beta$ の発現は、ともに臨床進行期との相関を示さなかった。組織型別では、ER $\alpha$ 陽性率は、粘液性腺癌は30.8%(4/13),漿液性腺癌は84.2%(16/19),類内膜腺癌は72.7%(8/11),明細胞腺癌は66.7%(4/6),未分化癌は100%(1/1)であり、粘液性腺癌に比し漿液性腺癌および類内膜腺癌で有意に高かった( $p < 0.05$ )。ER $\beta$ の発現と組織型との関連性は認めなかった。臨床進行期III期症例19例についてER $\alpha$ , $\beta$ の発現の有無と生存率との関係についての検討では、Fig. 5に示すようにER $\alpha$ と $\beta$ の共発現を認めた11例の3年生存率は63.6%であり、ER $\alpha$ あるいは $\beta$ の単独発現を認めた8例の3年生存率15.0%に比べて有意に高かった( $p < 0.05$ )。

Table 3に*BRCA1*(+)群のER $\alpha$ および $\beta$ の発現と臨床病理因子との関係を示す。閉経前,閉経後に発生した癌の間にER $\alpha$ および $\beta$ の陽性率は、ともに有意差を認めなかった。また、ER $\alpha$ と $\beta$ の発現は、ともに臨床進行期および組織型と

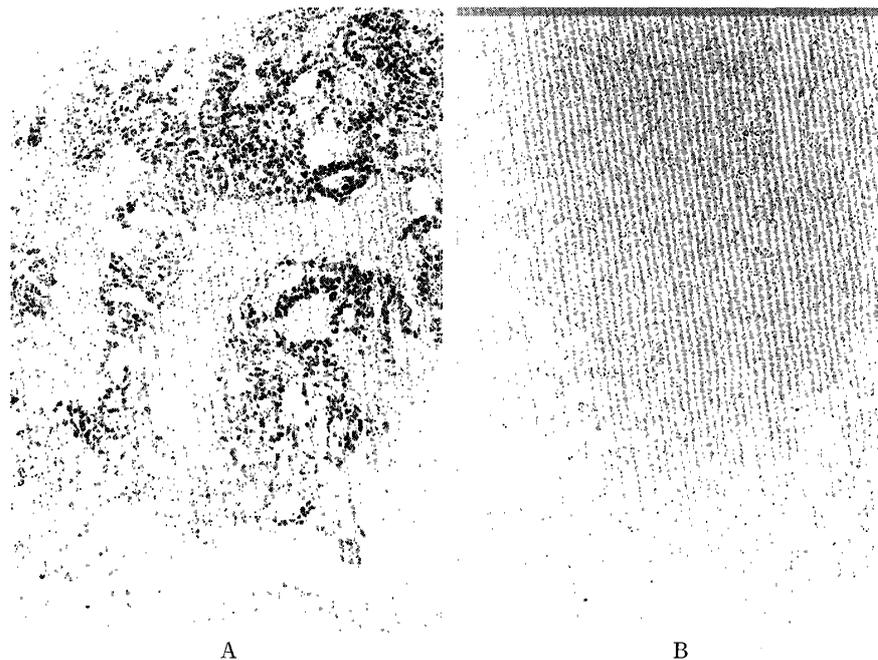


Fig. 1 Immunohistochemical staining with or without  $ER\alpha$  antibody in a case of familial ovarian cancer without *BRCA1* mutation with serous histology. Nuclear staining is observed with  $ER\alpha$  antibody (A) and is absent without it (B) ( $\times 40$ ).

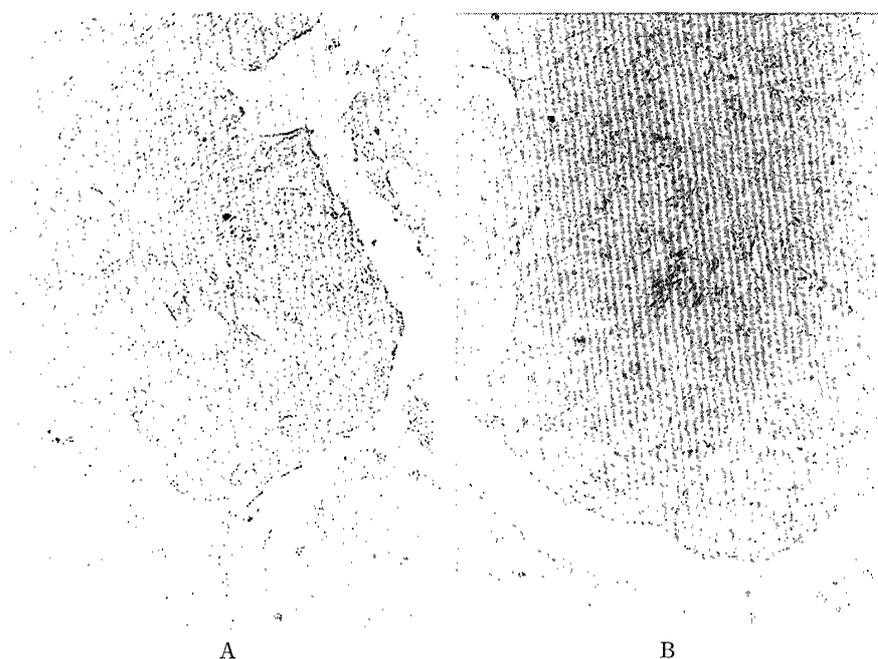


Fig. 2 Immunohistochemical staining with or without  $ER\alpha$  antibody in a case of sporadic ovarian cancer with serous histology. Nuclear staining is absent with  $ER\alpha$  antibody (A) or without it (B) ( $\times 40$ ).

の相関を示さなかった。Table 4に *BRCA1*(-)群の  $ER\alpha$  と  $\beta$  の発現と臨床病理因子との関係を示

す。  $ER\alpha$  と  $\beta$  陽性率は、ともに閉経前、閉経後の二群間に有意差を認めなかった。臨床進行期別で

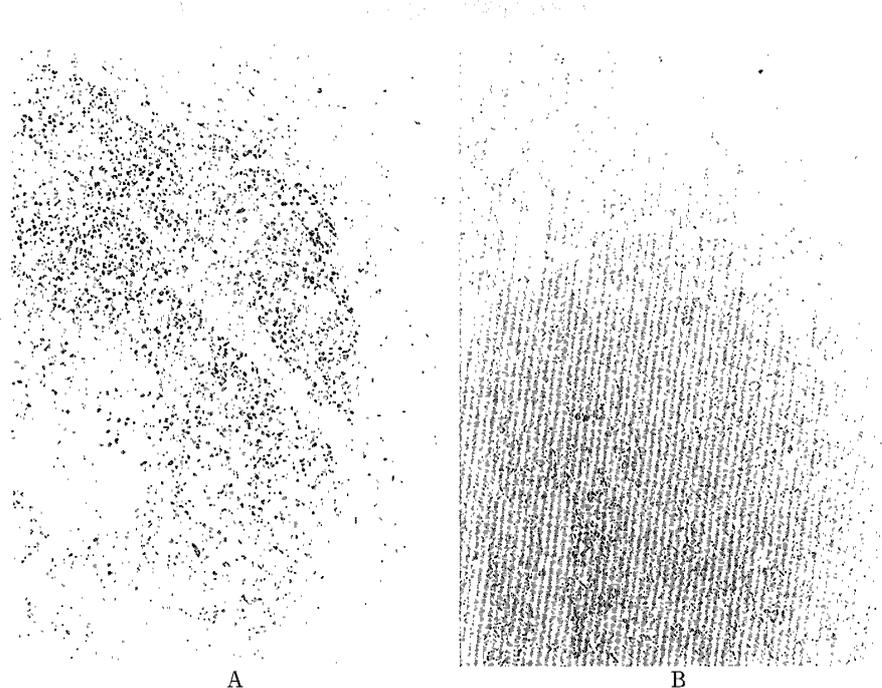


Fig. 3 Immunohistochemical staining with or without ER $\beta$  antibody in a case of familial ovarian cancer with *BRCA1* mutation and serous histology. Nuclear staining is observed with ER $\beta$  antibody (A) and is absent without it (B) ( $\times 40$ ).

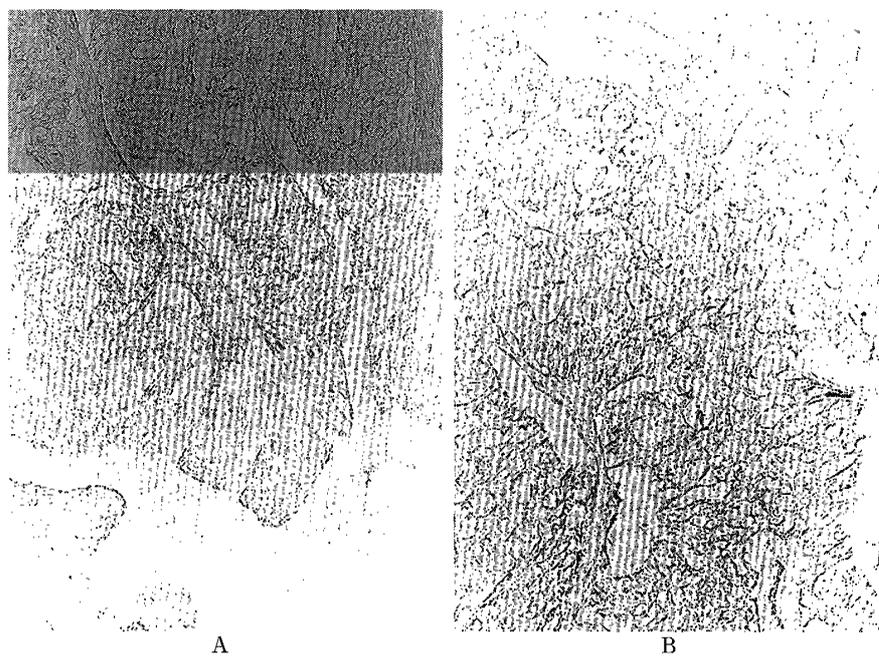


Fig. 4 Immunohistochemical staining with or without ER $\beta$  antibody in a case of sporadic ovarian cancer with serous histology. Nuclear staining is absent with ER $\beta$  antibody (A) or without it (B) ( $\times 40$ ).

は、ER $\alpha$  の発現は I 期 3 例と II 期 1 例全例に認めなかったが、III 期 4 例と IV 期 2 例全例に認め、I、

II 期に比し III、IV 期で有意に高かった ( $p < 0.01$ ). ER $\beta$  の発現と臨床進行期との相関は認めなかつ

Table 1 Analysis of coexpression of ER $\alpha$  and ER $\beta$  in sporadic ovarian cancer and familial ovarian cancer with or without *BRCA1* mutation

	Sporadic (n = 50)	<i>BRCA1</i> (+) (n = 17)	<i>BRCA1</i> (-) (n = 10)
ER $\alpha$ /ER $\beta$			
+ / +	23(46.0%)	9(52.9%)	5(50.0%)
+ / -	10(20.0%)	5(29.4%)	1(10.0%)
- / +	11(22.0%)	1 (5.9%)	3(30.0%)
- / -	6(12.0%)	2(11.8%)	1(10.0%)

Table 2 Correlation of ER $\alpha$ , ER $\beta$  expression with menopausal status, stage or histological type in sporadic ovarian cancer

	No. of cases	Expression of ER $\alpha$		Expression of ER $\beta$	
		(+)	(-)	(+)	(-)
Menopausal status					
Premenopausal	24	14(58.3)*	10(41.7)	13(54.2)	11(45.8)
Postmenopausal	26	19(73.1)	7(26.9)	21(80.8)	5(19.2)
Stage					
I	20	13(65.0)	7(35.0)	12(60.0)	8(40.0)
II	6	3(50.0)	3(50.0)	4(66.7)	2(33.3)
III	19	15(78.9)	4(21.1)	15(78.9)	4(21.1)
IV	5	2(40.0)	3(60.0)	3(60.0)	2(40.0)
Histological type					
Serous	19	16(84.2)	3(15.8)	13(68.4)	6(31.6)
Mucinous	13	4(30.8)	9(69.2)	10(76.9)	3(23.1)
Endometrioid	11	8(72.7)	3(27.3)	7(63.6)	4(36.4)
Clear-cell	6	4(66.7)	2(33.3)	3(50.0)	3(50.0)
Undifferentiated	1	1(100)	0	1(100)	0

\* Numbers in parentheses, percentage a :  $p < 0.05$  ; b :  $p < 0.01$

た。組織型別では、漿液性腺癌は6例全例にER $\alpha$ の発現を認めたが、粘液性腺癌2例と明細胞腺癌2例全例に認めず、粘液性腺癌および明細胞腺癌に比し漿液性腺癌でER $\alpha$ の発現が有意に高かった( $p < 0.05$ )。ER $\beta$ と組織型との相関は認めなかった。

### 考 察

従来、上皮性卵巣癌にER $\alpha$ が存在するということが報告されていた<sup>2)(3)(8)(19)~27)</sup>。上皮性卵巣癌におけるER $\alpha$ 発現の頻度について、Goff et al.<sup>19)</sup>は74%に、Masood et al.<sup>20)</sup>は68%に、Rose et al.<sup>21)</sup>は61%にER $\alpha$ を認めたと報告している。著者の検討では、散発性上皮性卵巣癌で66.0%(33/50)にER $\alpha$ を認め、従来報告された結果と一致している。また、家族性上皮性卵巣癌においても高率にER $\alpha$

を認め、その頻度は*BRCA1*(+)および*BRCA1*(-)群ではそれぞれ82.4%(14/17)および60.0%(6/10)であった。卵巣癌におけるER $\beta$ の発現については、Pujol et al.<sup>28)</sup>は80%にER $\beta$  mRNAの発現を認めたと報告しているが、ER $\beta$ 蛋白の発現に関する報告はまだない。今回、著者の検討では、散発性群、*BRCA1*(+)および*BRCA1*(-)群でそれぞれ68.0%、58.8%および80.0%にER $\beta$ 蛋白の発現を認めた。

散発性群を閉経前、閉経後に発生したものに区分すると、ER $\beta$ 陽性率は閉経後に発生した癌に有意に高かった。これは閉経後のエストロゲン低下によるものと考えられるが、閉経後卵巣癌の中で、性腺間質系以外にもエストロゲン産生能を有するものがあることが指摘<sup>29)</sup>されており、ER $\beta$ が閉経



Fig. 5 Survival rates of cases with stage III sporadic ovarian cancer on the basis of receptor status. The difference between cases coexpressing ER $\alpha$  and  $\beta$ , and cases expressing either ER $\alpha$  or ER $\beta$  (ER $\alpha$  +, ER $\beta$  - and ER $\alpha$  -, ER $\beta$  +) is significant ( $p < 0.05$ ).

後上皮性卵巣癌に関係する可能性が考えられる。

一方、ER $\alpha$  の発現が閉経後乳癌で高いのは周知の事実ではあるが<sup>30</sup>、卵巣癌においては、著者の検討では、ER $\alpha$  の発現と閉経状態との関連性は認めず、過去の報告<sup>20,21</sup>と一致する。

散発性群で進行期別に ER $\alpha$  陽性率を検討した結果では ER $\alpha$  と進行期との相関は認めず、過去の報告と一致する<sup>20,21</sup>。また、ER $\beta$  においても進行期との相関は認めなかった。BRCA1 (+) 群の ER $\alpha$  および  $\beta$  の発現と進行期との相関も認めなかった。BRCA1 (-) 群では、ER $\alpha$  陽性率は、I, II 期に比し III, IV 期で高かったが、I, II 期症例の組織型は 4 例中 2 例が粘液性腺癌であり、2 例は明細胞腺癌であった一方、III, IV 期症例の組織型は 6 例全例が漿液性腺癌であったことから ER $\alpha$  と進行期との相関が ER $\alpha$  と組織型との関連性によるものと考えられる。

散発性群で組織型別に ER $\alpha$  の発現を検討した結果では、ER $\alpha$  陽性率が粘液性腺癌に比し漿液性腺癌および類内膜腺癌に有意に高かった。過去の報告の中には、ER $\alpha$  陽性率が粘液性腺癌と漿液性腺癌および類内膜腺癌との間に有意差はなかったとするもの<sup>20</sup>と、粘液性腺癌より漿液性腺癌および類内膜腺癌に高いとするものがある<sup>21,22</sup>が、著者の検討結果は後者を支持するものである。

BRCA1 (-) 群では、ER $\alpha$  陽性率が粘液性腺癌および明細胞腺癌に比し漿液性腺癌で有意に高かった。BRCA1 (+) 群での ER $\alpha$  発現と組織型との関連性は認めなかったものの、今回検討された症例がすべて漿液性腺癌および類内膜腺癌症例であり、また、これらの症例で高率 (82.4%) に ER $\alpha$  を認めた。最近、ER $\alpha$  の発現が正常卵巣上皮あるいは境界悪性粘液性腫瘍に比し境界悪性漿液性腫瘍で高いことが報告<sup>31,32</sup>されており、エストロゲン補充療法が漿液性腺癌および類内膜腺癌のリスクを増加し、粘液性腺癌のリスクを増加しないことも報告<sup>33</sup>されている。これらのことより ER $\alpha$  が散発性と家族性を問わず漿液性腺癌および類内膜腺癌の発生に関係することが推測される。ER $\alpha$  がどのような機序でこれらのタイプの癌の発生に関係するのかはまだ不明だが、BRCA1 遺伝子に変異を認めた家族性上皮性卵巣癌の場合、その変異が起きると、ER $\alpha$  を介する信号伝達が増幅<sup>33</sup>され、これらのタイプの癌の発生と関連する可能性があると思われる。また、今回検討した BRCA1 (+) 群のすべてがこれらのタイプの癌であることもこの可能性を支持するものであると考えられる。

ER $\alpha$  は乳癌および子宮内膜癌において予後および治療の指針として重要であるが、卵巣癌においては ER $\alpha$  と予後との関連性は明らかにされて

Table 3 Correlation of ER $\alpha$ , ER $\beta$  expression with menopausal status, stage or histological type in *BRCA1*(+) ovarian cancer

	No. of cases	Expression of ER $\alpha$		Expression of ER $\beta$	
		(+)	(-)	(+)	(-)
Menopausal status					
Premenopausal	9	8(88.9)*	1(11.1)	6(66.7)	3(33.3)
Postmenopausal	8	6(75.0)	2(25.0)	4(50.0)	4(50.0)
Stage					
I	1	1(100)	0	1(100)	0
II	2	2(100)	0	1(50.0)	1(50.0)
III	10	9(90.0)	1(10.0)	6(60.0)	4(40.0)
IV	4	2(50.0)	2(50.0)	2(50.0)	2(50.0)
Histological type					
Serous	15	12(80.0)	3(20.0)	8(53.3)	7(46.7)
Endometrioid	2	2(100)	0	2(100)	0

\* Numbers in parentheses, percentage

Table 4 Correlation of ER $\alpha$ , ER $\beta$  expression with menopausal status, stage or histological type in *BRCA1*(-) ovarian cancer

	No. of cases	Expression of ER $\alpha$		Expression of ER $\beta$	
		(+)	(-)	(+)	(-)
Menopausal status					
Premenopausal	7	3(42.9)*	4(57.1)	6(85.7)	1(14.3)
Postmenopausal	3	3(100)	0	2(66.7)	1(33.3)
Stage					
I	3	0	3(100)	2(66.7)	1(33.3)
II	1	0	1(100)		
III	4	4(100)	0		
IV	2	2(100)	0		
Histological type					
Serous	6	6(100)	0	5(83.3)	1(16.7)
Mucinous	2	0	2(100)		
Clear cell	2	0	2(100)		

\* Numbers in parentheses, percentage a : p &lt; 0.01 ; b : p &lt; 0.05

いない。Bizzi et al.<sup>23)</sup>は ER $\alpha$  陽性症例が予後良好とする一方、Geisler et al.<sup>24)</sup>は ER $\alpha$  陽性症例が予後不良としているが、多数の報告は ER $\alpha$  と予後との関連性は認めないとしている<sup>20)21)25)</sup>。これらることより、ER $\alpha$  と予後との相関は他の因子の影響を受けると思われ、Fujimoto et al.<sup>8)</sup>は中程度の ER $\beta$ /ER $\alpha$  mRNA の比率を有する症例が予後良好と報告し、ER $\beta$  mRNA の低下あるいは上昇が予後不良をもたらすことを指摘した。今回、著者の免疫染色での検討では、ER $\alpha$  と  $\beta$  の共発現を認めたⅢ期症例11例の3年生存率は63.6%であり、

ER $\alpha$  あるいは  $\beta$  の単独発現を認めたⅢ期症例8例の3年生存率15.0%に比べて有意に高く、ER $\alpha$  と  $\beta$  の共発現と予後との関連性が認められ、Fujimoto et al. の報告と一致しており、予後推測因子としての ER $\alpha$  と  $\beta$  の共発現解析の有用性が示唆された。ER $\alpha$  と  $\beta$  の共発現と予後との関連性は共発現により ER の正常範囲内の転写活性化能が維持され、癌細胞の機能に何らかの影響を与えることによるものと推測される。最近、著者は同一正常卵巣における ER $\alpha$  と  $\beta$  の発現を調べたところ、卵巣上皮において6例全例に ER $\alpha$  と  $\beta$  の共

発現を認め、ER $\alpha$ と $\beta$ とのco-functionが卵巣上皮細胞の正常機能と関連する可能性が示唆された。

乳癌の増殖にエストロゲンが関与することが報告され、エストロゲン作用に拮抗する目的でタモキシフェン療法の導入が試みられた。卵巣癌においては、高率にER $\alpha$ が検出されるにもかかわらず、タモキシフェンの有効性が低く<sup>2)</sup>、奏効率は9%~13%にすぎない<sup>26)27)</sup>。また、タモキシフェンの奏効率とER $\alpha$ との相関については、認めたとしているもの<sup>27)</sup>があるが、認めなかったとしているもの<sup>26)</sup>もあり、いまだ一定の見解に達していない。今回の検討では、散発性および家族性上皮性卵巣癌においては、高率にER $\beta$ が検出され、その頻度は散発性群、BRCA1(+ )およびBRCA1(- )群でそれぞれ68.0%(34/50)、58.8%(10/17)および80.0%(8/10)であった。ER $\beta$ の転写活性はAP-1を介した場合にはER $\alpha$ の場合と違い、タモキシフェンで促進されること<sup>6)</sup>やER $\beta$ の発現はタモキシフェン感受性を示す乳癌に比しタモキシフェン抵抗性を示す乳癌で高いこと<sup>34)</sup>を考慮すると、散発性および家族性上皮性卵巣癌におけるER $\beta$ の発現とタモキシフェン抵抗性との関連性が推測される。一方、著者の検討で散発性群50例中10例(20.0%)に、BRCA1(+ )群17例中5例(29.4%)に、BRCA1(- )群10例中1例(10.0%)にER $\alpha$ を認め、ER $\beta$ は認めず、これらの症例でのタモキシフェン治療の有効性が考えられ、卵巣癌におけるER $\alpha$ と $\beta$ の発現とタモキシフェン感受性との関連性についての今後の検討が望まれる。

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学医学部産婦人科学教室田中憲一教授に謹んで謝意を表わします。御協力を頂きました同教室の芹川武大先生に深謝いたします。また、検体収集に御協力頂きました香川医科大学、大野正文先生；有隣病院、川田信昭先生；名古屋第二赤十字病院、小林 巖先生；自治医科大学、鈴木光明教授；新潟県立がんセンター、高橋 威先生；県立新発田病院、高橋完明先生；新潟市民病院、徳永昭輝先生；聖隷浜松病院、鳥居裕一先生；防衛医科大学、永田一郎教授；済生会三条病院、中村 稔先生；鹿児島市立病院、波多江正紀先生；佐世保市立病院、村上 誠先生；国立岡山病院、山鳥

一郎先生；富山市民病院、吉本裕子先生に深く感謝いたします。

## 文 献

1. Grant EC, Price EH, Steel CM. Risks of hormone replacement therapy. *Lancet* 1999 ; 354 : 1302—1303
2. Clinton GM, Hua W. Estrogen action in human ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1997 ; 25 : 1—9
3. Rao BR, Slotman BJ. Endocrine factors in common epithelial ovarian cancer. *Endocr Rev* 1991 ; 12 : 14—26
4. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996 ; 392 : 49—53
5. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 863—870
6. Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner PJ, Scanlan TS. Differential ligand activation of estrogen receptors ER alpha and ER beta at AP1 sites. *Science* 1997 ; 277 : 1508—1510
7. Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JA, Korach KS. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 4613—4621
8. Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H, Tamaya T. Clinical significance of expression of estrogen receptor alpha and beta mRNAs in ovarian cancers. *Oncology* 2000 ; 58 : 334—341
9. Lynch HT, Albano W, Black L, Lynch JF, Recabaren J, Pierson R. Familial excess of cancer of the ovary and other anatomic sites. *JAMA* 1981 ; 245 : 261—264
10. Takano M, Aida H, Tsuneki I, Takakuwa K, Hasegawa I, Tanaka H, Saito M, Tsuji S, Sonoda T, Hatae M, Chen J-T, Takahashi K, Hasegawa K, Toyoda N, Saito N, Yakushiji M, Araki T, Tanaka K. Mutational analysis of BRCA1 gene in ovarian and breast-ovarian cancer families in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1997 ; 88 : 407—413
11. Aida H, Takakuwa K, Nagata H, Tsuneki I, Takano M, Tsuji S, Takahashi T, Sonoda T, Hatae M, Takahashi K, Hasegawa K, Mizumuma H, Toyoda N, Kamata H, Torii Y, Saito N, Tanaka K, Yakushiji M, Araki T, Tanaka K. Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA1. *Clin*

- Cancer Res 1998 ; 4 : 235—240
12. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, Berchuck A, Muto MG, Garber JE, Weber BL, Lynch HT, Boyd J. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of *BRCA1*. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1413—1416
  13. Fan S, Wang J, Yuan R, Ma Y, Meng Q, Erdos MR, Pestell RG, Yuan F, Auburn KJ, Goldberg ID, Rosen EM. *BRCA1* inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. Science 1999 ; 284 : 1354—1356
  14. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 263—264
  15. Serov SF, Scully RE. Histological typing of ovarian tumors : an International Histological Classification of Tumors. No. 9. Geneva : World Health Organization, 1973
  16. Kashima K, Oite T, Aoki Y, Takakuwa K, Aida H, Nagata H, Sekine M, Wu HJ, Hirai Y, Wada Y, Yamamoto K, Hasegawa K, Sonoda T, Maruo T, Nagata I, Ohno M, Suzuki M, Kobayashi I, Kuzuya K, Takahashi T, Torii Y, Tanaka K. Screening of *BRCA1* mutation using immunohistochemical staining with C-terminal and N-terminal antibodies in familial ovarian cancers. Jpn J Cancer Res 2000 ; 91 : 399—409
  17. 呉 洪軍. 子宮頸癌における c-myc の発現とその予後因子としての有用性に関する検討. 日産婦誌 1996 ; 48 : 515—521
  18. Tokunaga H, Lee DH, Kim IY, Wheeler TM, Lerner SP. Decreased expression of transforming growth factor beta receptor type I is associated with poor prognosis in bladder transitional cell carcinoma patients. Clin Cancer Res 1999 ; 5 : 2520—2525
  19. Goff BA, Ries JA, Els LP, Coltrera MD, Gown AM. Immunophenotype of ovarian cancer as predictor of clinical outcome : evaluation at primary surgery and second-look procedure. Gynecol Oncol 1998 ; 70 : 378—385
  20. Masood S, Heitmann J, Nuss RC, Benrubi GI. Clinical correlation of hormone receptor status in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1989 ; 34 : 57—60
  21. Rose PG, Reale FR, Longcope C, Hunter RE. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 258—263
  22. 西村治夫, 薬師寺道明, 三好 端, 田代正道, 山田知之, 友尾 靖, 加藤 俊. 卵巣腫瘍とステロイドレセプター. 日産婦誌 1985 ; 37 : 665—668
  23. Bizzi A, Codegioni AM, Landoni F, Marelli G, Marsoni S, Spina AM, Torri W, Mangioni C. Steroid receptors in epithelial ovarian carcinoma : relation to clinical parameters and survival. Cancer Res 1988 ; 48 : 6222—6226
  24. Geisler JP, Wiemann MC, Miller GA, Geisler HE. Estrogen and progesterone receptor status as prognostic indicators in patients with optimally cytoreduced stage III c serous cystadenocarcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 1996 ; 60 : 424—427
  25. Fischer-Colbrie J, Witt A, Heinzl H, Speiser P, Czerwenka K, Sevela P, Zeillinger R. EGFR and steroid receptors in ovarian carcinoma : comparison with prognostic parameters and outcome of patients. Anticancer Res 1997 ; 17 : 613—619
  26. Weiner SA, Alberts DS, Surwit EA, Davis J, Grosso D. Tamoxifen therapy in recurrent epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1987 ; 27 : 208—213
  27. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, Creasman WT, Barnes W, Dubeshter B. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer : a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. Gynecol Oncol 1996 ; 62 : 4—6
  28. Pujol P, Rey JM, Nirde P, Roger P, Gastaldi M, Laffargue F, Rochefort H, Maudelonde T. Differential expression of estrogen receptor-alpha and -beta messenger RNAs as a potential marker of ovarian carcinogenesis. Cancer Res 1998 ; 58 : 5367—5373
  29. 山片重房, 山本久美夫, 山本啓司, 土田 茂, 川村直樹, 松本義隆, 植木佐智子, 須川 信. 上皮性卵巣腫瘍のエストロゲン産生能に関する研究—閉経婦人における臨床内分泌学的検討—. 日産婦誌 1989 ; 41 : 1761—1768
  30. Wilking N, Rutqvist LE, Nordenskjold B, Skoog L. Steroid receptor levels in breast cancer. Relationships with age and menopausal status. Acta Oncol 1989 ; 28 : 807—810
  31. Roger P, Pujol P, Lucas A, Baldet P, Rochefort H. Increased immunostaining of fibulin-1, an estrogen-regulated protein in the stroma of human ovarian epithelial tumors. Am J Pathol 1998 ; 153 : 1579—1588
  32. Abu-Jawdeh GM, Jacobs TW, Niloff J, Cannistra SA. Estrogen receptor expression is a common feature of ovarian borderline tumors. Gynecol Oncol 1996 ; 60 : 301—307
  33. Risch HA. Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1996 ; 63 : 254—257
  34. Speirs V, Malone C, Walton DS, Kerin MJ, Atkin SL. Increased expression of estrogen receptor beta mRNA in tamoxifen-resistant breast cancer patients. Cancer Res 1999 ; 59 : 5421—5424 (No. 8155 平12・12・19受付, 平13・1・15採用)