

ヒト組織における性ステロイド代謝酵素と受容体の検索に関する研究

分担研究者 笹野公伸 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理学講座

病理診断学分野 教授

研究要旨

外因性のエストロゲン様作用物質についてのヒトにおける代謝機構は殆ど解明されていない。今回、 $17\beta$ -HSD1 はアロマトラーゼによりアンドロゲンから E1 が産生される場所と同じ絨毛の syncytiotrophoblasts で発現が見られ、 $17\beta$ -HSD2 は妊娠 1 2 週以降の絨毛内の毛細血管の内皮細胞で発現が見られ、 $17\beta$ -HSD1, 2 は同じ絨毛内でも異なる分布を示す事が示された。このことは、胎盤の絨毛内の毛細血管の内皮細胞に認められる  $17\beta$ -HSD2 が、生物学的活性の高いエストロゲンを分解する事により胎児を過剰なエストロゲンの曝露から守っている極めて重要な生体防御機構である事が考えら、今後種々の内分泌攪乱物質のヒト胎児に対する影響を考えるにあたって、極めて重要な知見を提供したと考えられる。

A. 研究目的

内分泌攪乱物質のヒトの健康への影響を考えるにあたっては、これらの内分泌攪乱物質が生体でどのように代謝されて不活化あるいは逆に活性化されるのかという事を検討していく必要がある。すなはち内分泌攪乱物質の *in vitro* での作用を検索しただけでは、これらの物質が実際のヒトの健康に対する影響を正確に把握する事は極めて困難である。又副腎皮質、卵巣のステロイド合成や性ステロイド代謝に見られるように、ヒトと種々の実験動物の間ではステロイド産生及び代謝動態がかなり異なる事

も知られている。そこで胎児組織を含めて実際のヒト組織を用いてこれらの検討をすすめていく事が重要になってくる。そこで我々は手術及び剖検によって得られた実際の種々のヒト組織を用いて、性ステロイド代謝動態を検索する目的で以下のような研究計画をたてた。

1. すなはち内分泌攪乱物質を含む性ステロイド及びその類似物質の代謝動態の内でもこれらの不活化もしくは代謝動態に着目した。従来からヒト組織においては性ステロイドホルモンの合成動態の方はかなり詳細な検討が行われてきていたが、その

代謝もしくは不活化動態の方は必ずしも十分に検討されてきてはいない。しかし外因性も含めた性ステロイドの生体に対する作用を考えるにあたっては、この代謝もしくは不活化動態の検索は極めて重要であると考えられる。

2. そしてこれらの性ステロイドホルモンの代謝もしくは不活化に関与する酵素のうちでも生物学的に活性の高い estradiol (E2) を活性の低い estrone (E1) に転換する 17  $\beta$  -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (17  $\beta$  -HSD2 )に着目して、この酵素の発現、活性を実際のヒト胎盤、胎児及び成人組織で検討していく計画をたてた。

3. そしてこの 17  $\beta$  -HSD2 の発現動態とエストロゲン受容体  $\alpha$  及び  $\beta$  の発現動態を比較検討して、エストロゲンの不活性化と実際のエストロゲン作用との関係を検討していく。

4. 次にこの 17  $\beta$  -HSD2 が発現していた組織もしくは細胞由来の細胞株を用いてこの酵素の発現調節を検索していく。

5. 更にアンドロゲン作用を有する dehydroepiandrosterone (DHEA) を sulfatiosulfate (DHEA-S) に転換する dehydroepiandrosterone sulfotransferase (DHEA-ST) に関しても 17  $\beta$  -HSD2 と同様の検討を手術、剖検で得られたヒト胎児、成人組織で行う。又この DHEA-ST の発現様式とアンドロゲン受容体の発現動態と比較検討していく。

以上の研究により従来あまり検討されて

いなかった実際のヒト組織における性ステロイドの代謝、分解動態が明らかになり、内分泌攪乱物質を含む性ステロイド及びその類似物質のヒトの健康に与える影響を明らかにしていく事が期待される。

## B. 研究方法

妊娠中エストロゲンは妊娠の維持他に極めて重要な役割を果たしている事が知られている。妊娠経過を通して母体中のエストロゲンは連続的に増加していき事はよく知られているが、臍帯静脈における E2 濃度は必ずしも母体血中の E2 濃度と比例して増加していくわけではない事も知られている。これに対して生物学的活性の比較的低い E1 の臍帯静脈における血中濃度は母体血中の濃度と比例して増加する事が示されている。すなはち同じエストロゲンでありながら E1 と E2 の間で母体から胎児への移行動態が異なる事が臨床的に知られてきた。

ところで妊娠時の主なエストロゲンの産生細胞は胎盤の syncytiotrophoblasts である事は良く知られている。すなはち胎児及び母体双方に由来するアンドロゲンを含む C19 steroids から P450aromatase (アロマトラーゼ) により E1 にこの細胞で転換される事は良く知られてきた。そしてこの E1 が 17  $\beta$  -HSD によって E2 に転換されるという事が想定されてきた。近年この 17  $\beta$  -HSD に幾つかのサブタイプがある事が明らかになってきて、ヒトのエストロゲン代謝においては type 1 が主に E1 から E2 への転換を、type 2 が逆に E2 から E1 への

反応に關与する事が明らかになってきた。そしてこの 17 $\beta$ -HSD type 1 及び type 2 双方ともにヒト胎盤では豊富に活性及び発現が認められる事が知られていたが、胎盤の中のどの細胞で発現しているのかという事は不明のままであった。そこで我々はこの 17 $\beta$ -HSD2 がヒト臍帯静脈における E2 の濃度が母体血中との解離に關係していると考え、種々の妊娠週数の胎盤を用いて 17 $\beta$ -HSD 1 及び 2 の発現を検討した。

対象)

ヒト胎盤

4 週から 40 週までの総計 31 例のヒト胎盤組織を東北大学医学部附属病院及びその関連施設で採取し、10%中性ホルマリンで 2 4 から 4 8 時間室温で固定し、パラフィン包埋した。本研究プロトコールは東北大学医学部の倫理委員会の承認を得ている。

一次抗体)

一次抗体として 17 $\beta$ -HSD1 に対してはヒト胎盤から抽出した酵素蛋白を抗原として家兔で作成したポリクローナル抗体を (Int J Cancer 50, 386, 1992), 17 $\beta$ -HSD2 に対しては酵素蛋白の C 末端のアミノ酸配列 375-387 に相当するペプチドに対して作成した単クローン抗体 C2-12 (J Clin Endocrinol Metab 82:3872, 1997) を免疫組織化学に用いた。又ヒト胎盤の色々な細胞の生物学的性格を検索する目的で syncytiotrophoblasts のマーカーとして hCG を、血管内皮細胞のマーカーとして CD34, UEA-1 を用いた。

免疫組織化学)

免疫組織化学は streptavidin-biotin-complex 法を用いて、Histofine kit (Nichirei Co. Ltd., Tokyo, Japan) で施行した。発色は Vector Red (Vector Laboratories, CA, U.S.A.) もしくは 3,3'-diaminobenzidine を発色色素として用いた。同一細胞での異なる抗原の発現を見られる二重染色は alkaline-phosphatase 又は peroxidase で標識した streptavidin を用いて Envision 法 (Dako Co. Ltd., Denmark) で施行し、Vector blue 及び 3,3'-diaminobenzidine を発色色素として用いて検討した。すなはちこれらの発色色素に従い 2 つの異なる抗原が各々青色、茶色として一枚の標本上で観察されるわけである。陰性コントロールとしては一次抗体のかわりに正常の家兔またはマウスの血清を用い、これらの標本では特異的な反応は観察されなかった。

画像解析)

CD34 及び 17 $\beta$ -HSD2 の陽性面積をヒト胎盤組織の連続鏡面切片において CAS200 computer system (Beckton Dickinson Co. Ltd., Lincoln Park, NJ, U.S.A.) を用いて解析した。新たに開発された quantitative angiogenesis image program (version 1.0.03) を用いて解析した。すなはち 1 個の絨毛あたりの CD34 又は 17 $\beta$ -HSD2 陽性面積の割り合いを算出した。

C. 研究結果

1. 免疫組織化学

17 $\beta$ -HSD1 は妊娠期間を通して全ての胎盤組織の hCG 陽性の syncytiotrophoblasts においてのみ認められた。これに対して 17 $\beta$ -HSD2 は妊娠 11 週までの胎盤組織においてはまったく発現していなかった。妊娠 12 週から 17 $\beta$ -HSD2 は絨毛中の CD34, UEA-I 陽性の血管内皮細胞で発現が認められはじめ、妊娠の経過と共にこの 17 $\beta$ -HSD2 陽性の血管内皮細胞の面積は増大する傾向にあった。又絨毛中の一部の間質細胞 (interstitial or stromal cells) ではこの 17 $\beta$ -HSD2 の発現が認められた。一方臍帯の臍帯静脈では内皮細胞で 17 $\beta$ -HSD2 の発現が認められたが、臍帯動脈では発現は見られなかった。一方 CD34 は妊娠 4 週の絨毛かた認められはじめた。17 $\beta$ -HSD1 及び 2 の 2 重染色では 17 $\beta$ -HSD1 が syncytiotrophoblasts に 17 $\beta$ -HSD2 が絨毛内の血管内皮細胞に認められ、絨毛内で異なる細胞でこれらのエストロゲン代謝酵素が発現しているのが確認された。

## 2. 画像解析

17 $\beta$ -HSD2/CD34の割り合い、すなはち絨毛内の血管内皮で17 $\beta$ -HSD2が発現している比率の変化を観察したところ、17 $\beta$ -HSD2/CD34は妊娠 13 週から大きく増加し、19 週で平衡に達する事が判明した。

## D. 考察

前述のようにエストロゲンは妊娠の維持に極めて重要な役割を果たしている事が良く知られている。しかし妊娠期間中に合成エストロゲン製剤である

diethylstilbestrol (DES) を投与された子供達が外陰部の clear cell carcinoma を発症した事に見られるように、過剰のエストロゲンに曝露されると胎児に種々の異常が生じてくる事も又事実である。このため胎児を過剰のエストロゲンの曝露から防止する何らかの機序が存在する事が従来から想定されてきた。そしてこの機序を検索する事は、内分泌攪乱物質のヒトの健康、特に現在大きな問題となっている胎児期における曝露の動態を考えるのに極めて重要である。

17 $\beta$ -HSD はエストロゲンの内で生物学的活性の比較的高い E2 と低い E1 の相互転換に関わる酵素であり、このうち E2 を分解する 17 $\beta$ -HSD2 はヒトでは胎盤、肝臓、小腸などで非常に高い mRNA の発現が認められる事が知られてきた。一方 17 $\beta$ -HSD1 も胎盤で極めて高い発現を示す事が知られてきた。今回の検討ではこれらふたつの酵素は従来からの生化学的 data と一致して、ヒト胎盤では双方とも著明な発現を示す事が判明した。しかし 17 $\beta$ -HSD1, 2 は同じ絨毛内でも異なる分布を示す事が示された。すなはち 17 $\beta$ -HSD1 はアロマターゼによりアンドロゲンから E1 が産生される場所と同じ絨毛の syncytiotrophoblasts で発現が見られ、17 $\beta$ -HSD2 は妊娠 12 週以降の絨毛内の毛細血管の内皮細胞で発現が見られた。この事は 11 週までは syncytiotrophoblasts で産生された E2 は直接胎児循環に入るが、12 週以降では絨毛内の毛細血管の内皮細胞で E2 から E1 へ

の転換が盛んに行われるという事を示唆している。そして妊娠中期から後期にかけて  $17\beta$ -HSD2 の発現は著明に増加する。この増加は胎児血と母体血中の E2 の濃度差も大きくなる時期と一致しており、この時期に絨毛内の毛細血管の内皮細胞で E2 から E1 への転換が活発に行われる事が考えられた。すなはち胎盤においては絨毛内の毛細血管の内皮細胞に認められる  $17\beta$ -HSD2 は、生物学的活性の高いエストロゲンを分解する事により胎児を過剰なエストロゲンの曝露から守っている極めて重要な生体防御機構である事が考えら、今後種々の内分泌攪乱物質のヒト胎児に対する影響を考えるにあたって、極めて重要な知見を提供したと考えられた。

又妊娠 11 週までは  $17\beta$ -HSD1 しかヒト胎盤では発現しておらず、12 週以降になって  $17\beta$ -HSD2 が認められた。このように  $17\beta$ -HSD1 及び 2 は胎児のエストロゲンの必要性に応じて発現パターンを変えて、胎児へ達する E2 の量を調整している事が想定された。ヒトの妊娠中の内分泌攪乱物質の胎児への影響を考えるにあたって、妊娠初期すなはち 11 週までの間は何らの代謝を経ないで胎盤まで達したこれらの性ステロイド様物質が達する可能性が考えられ、今後の検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

$17\beta$ -HSD1 はアロマターゼによりアンドロゲンから E1 が産生される場所と同じ絨毛の syncytiotrophoblasts で発現が見ら

れ、 $17\beta$ -HSD2 は妊娠 12 週以降の絨毛内の毛細血管の内皮細胞で発現が見られた、 $17\beta$ -HSD1, 2 は同じ絨毛内でも異なる分布を示す事が示された。このことは、胎盤の絨毛内の毛細血管の内皮細胞に認められる  $17\beta$ -HSD2 が、生物学的活性の高いエストロゲンを分解する事により胎児を過剰なエストロゲンの曝露から守っている極めて重要な生体防御機構である事が考えら、今後種々の内分泌攪乱物質のヒト胎児に対する影響を考えるにあたって、極めて重要な知見を提供したと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Wakatsuki S. Sasano H. Matsui T. Nagashima K. Toyota T. Horii A. Adrenocortical tumor in a patient with familial adenomatous polyposis: a case associated with a complete inactivating mutation of the APC gene and unusual histological features. *Human Pathology* 29: 302-306, 1998 (症例)
2. Yasuda M. Itoh J. Hirasawa T. Hirazono K. Shinozuka T. Sasano H. Osamura RY. Serous borderline ovarian tumor with functioning stroma in a postmenopausal woman: immunohistochemical analysis of steroidogenic pathway. *International Journal of Gynecological Pathology* 17:75-78, 1998 (症例)
3. Kimura K. Shimosegawa T. Sasano H.

- Abe R. Satoh A. Masamune A. Koizumi M. Nagura H. Toyota T. Endogenous glucocorticoids decrease the acinar cell sensitivity to apoptosis during cerulein pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 114:372-381, 1998 (原著)
4. Yanase T. Sasano H. Yubisui T. Sakai Y. Takayanagi R. Nawata H. Immunohistochemical study of cytochrome b5 in human adrenal gland and in adrenocortical adenoma from patients with Cushing's syndrome. *Endocrine Journal* 45 : 89-95, 1998 (原著)
5. Tanoguchi K. Sasano H. Yabuki N. Kikuchi A. Ito K. Sato S. Yajima A. Immunohistochemical and two-parameter flow cytometric studies of DNA topoisomerase II alpha in human epithelial ovarian carcinoma and germ cell tumor. *Modern Pathology* 11:186-193, 1998 (原著)
6. Sasano H. Suzuki T. Harada N. From Endocrinology to Incrinology. *Endocrine Pathology* 9: 9-20, 1998 (総説)
7. Shenton KC. Dowsett M. Lu Q. Brodie A. Sasano H. Sacks NP. Rowlands MG. Comparison of biochemical aromatase activity with aromatase immunohistochemistry in human breast carcinomas. *Breast Cancer Research and Treatment* 49 Supplement 1:S101-107, 1998 (原著)
8. Takayama K. Zeitoun K. Gunby RT. Sasano H. Carr BR. Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertility&Sterility* 69:709-713, 1998 (原著)
9. Agarwal VR. Takayama K. Van Wyk JJ. Sasano H. Simpson ER. Bulun SE. Molecular basis of severe gynecomastia associated with aromatase expression in a fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83:1797-1800, 1998 (原著)
10. Sasano H. Harada N. Intratumoral aromatase in human breast, endometrial, and ovarian malignancies. *Endocrine Review* 19:593-607, 1998 (総説)
11. Sasano H. Yamaki H. Ohashi Y. Ohtsuki S. Nagura H. Proliferative fasciitis of the forearm: case report with immunohistochemical, ultrastructural and DNA ploidy studies and a review of the literature. *Pathology International* 48:486-490, 1998 (症例)
12. Sasano H. Ohashi Y. Suzuki T. Nagura H. Vascularity in human adrenal cortex. *Modern Pathology* 11:329-333, 1998 (原著)
13. Akahira J. Ito K. Kosuge S. Konno R. Sato S. Yajima A. Sasano H.

- Ovarian mixed germ cell tumor composed of dysgerminoma, endodermal sinus tumor, choriocarcinoma and mature teratoma in a 44-year-old woman: case report and literature review. *Pathology International* 48:471-474, 1998 (症例)
14. Sasano H. Yamaki H. Nagura H. Detection of apoptotic cells in cytology specimens: an application of TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling to cell smears. *Diagnostic Cytopathology* 18:398-402, 1998 (原著)
15. Suzuki T. Sasano H. Takaya R. Fukaya T. Yajima A. Nagura H. Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. *Human Reproduction* 13:953-959, 1998 (原著)
16. Sasano H. Takashashi K. Satoh F. Nagura H. Harada N. Aromatase in the human central nervous system. *Clinical Endocrinology* 48:325-329, 1998 (原著)
17. Ishikura H. Sasano H. Histopathologic and immunohistochemical study of steroidogenic cells in the stroma of ovarian tumors. *International Journal of Gynecological Pathology* 17:261-265, 1998 (原著)
18. Takahashi K. Totsune K. Sone M. Murakami H. Satoh F. Arihara Z. Sasano H. Iino K. Mouri T. Regional distribution of urocortin-like immunoreactivity and expression of urocortin mRNA in the human brain. *Peptides* 19:643-647, 1998 (原著)
19. Sasano H. Suzuki T. Localization of steroidogenesis and steroid receptors in human corpus luteum. Classification of human corpus luteum (CL) into estrogen-producing degenerating CL, and nonsteroid-producing degenerating CL. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 15:345-351, 1998 (総説)
20. Sasano H. Murakami H. Immunolocalization of aromatase in human breast disorders using different antibodies. *Breast Cancer Research and Treatment* 49 Suppl 1:S79-84; discussion S109-119, 1998 (原著)
21. Igarashi T. Sasano H. Konno R. Sato S. Namiki T. Ohtani H. Nagura H. Yajima A. Malignant rhabdoid tumor of the vulva: case report with cytological, immunohistochemical, ultrastructural and DNA ploidy studies and a review of the literature. *Pathology International* 48:887-891, 1998 (症例)
22. Gell JS. Carr BR. Sasano H. Atkins B. Margraf L, Mason JI. Rainey WE.

- Adrenarche results from development of a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83:3695-3701, 1998 (原著)
23. Suzuki T. Sasano H. Takaya R. Fukaya T. Yajima A. Date F. Nagura H. Leukocytes in normal- cycling human ovaries: immunohistochemical distribution and characterization. *Human Reproduction* 13(8): 2186-91, 1998 (原著)
24. Sasano H. Glycogen and liver dysfunction in anorexia nervosa. *Intern Med* 37:652, 1998 (解説)
25. Oikawa E. Iijima H. Suzuki T. Sasano H. Sato H. Kamataki A. Nagura H. Kang, MJ. Fujino T. Suzuki H. Yamamoto TT. A novel acyl-CoA synthetase, ACS5, expressed in intestinal epithelial cells and proliferating preadipocytes. *Journal of Biochemistry* 124:679-85, 1998 (原著)
26. Koh J. Kubota T. Sasano H. Hashimoto M. Hosoda Y. Kitajima M. Stimulation of human tumor xenograft growth by local estrogen biosynthesis in stromal cells. *Anticancer Research* 18:2375-80, 1998 (原著)
27. Ito K. Sasano H. Yoshida Y. Sato S. Yajima A. Immunohistochemical study of cyclins D and E and cyclin dependent kinase (cdk) 2 and 4 in human endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 18:1661-4, 1998 (原著)
28. Suzuki T. Sasano H. Suzuki S. Hirasawa G. Takeyama J. Muramatsu Y. Date F. Nagura H. Krozowski ZS. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human lung: possible regulator of mineralocorticoid action. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83:4022-5, 1998 (原著)
29. Yaguchi H. Tsutsumi K. Shimono K. Omura M. Sasano H. Nishikawa T. Involvement of high density lipoprotein as substrate cholesterol for steroidogenesis by bovine adrenal fasciculo-reticularis cells. *Life Science* 62:1387-95, 1998 (原著)
30. Kim DH. Inagaki Y. Suzuki T. Ioka RX. Yoshioka SZ. Magoori K. Kang MJ. Cho Y. Nakano AZ. Liu Q. Fujino T. Suzuki H. Sasano H. Yamamoto TT. A new low density lipoprotein receptor related protein, LRP5, is expressed in hepatocytes and adrenal cortex, and recognizes apolipoprotein E. *Journal of Biochemistry (Tokyo)* 124:1072-1076, 1998 (原著)
31. Coire CI. Horvath E. Kovacs K. Smyth HS. Sasano H. Iino K. Feig DS. A composite silent corticotroph pituitary



- adenoma with interspersed adrenocortical cells: case report. *Neurosurgery* 42:650-654, 1998 (症例)
32. Nakamura J. Imai E. Yoshihama M. Sasano H. Kubota T. Histoculture drug response assay, a possible examination system for predicting the antitumor effect of aromatase inhibitors in patients with breast cancer. *Anticancer Research* 18:125-8, 1998 (原著)
33. Sato S. Ito K. Jiko K. Konno R. Yajima A. Sasano H. Cytologic application of p53 overexpression using immunocytochemistry and confocal laser scanning microscopy. *Acta Cytologica* 42:342-5, 1998 (原著)
34. Onodera K. Sasano H. Ichinohasama R. Ooya K. Immunolocalization of aromatase in human minor salivary glands of the lower lip with primary Sjogren's syndrome. *Pathology International* 48:786-90, 1998 (原著)
35. Takeyama J. Sasano H. Suzuki T. Iinuma K. Nagura H. Andersson S. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta: an immunohistochemical study with correlation to placental development. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83(10):3710-3715, 1998 (原著)
36. Hoshi T, Sasano H, Kato K, Yabuki N, Ohara S, Konno R, Asaki S, Toyota T, Tateno H, Nagura H. Immunohistochemistry of Caspase3/CPP32 in human stomach and its correlation with cell proliferation and apoptosis. *Anticancer Research* 18:4347-53, 1998 (原著)
37. Yamazaki H, Abe Y, Kato Y, Sawa N, Ohnishi Y, Tanaka Y, Sasano H, Oshika Y, Tokunaga T, Kijima H, Tamaoki N, Nakamura M, Ueyama Y, Establishment of an adrenocortical carcinoma xenograft with normotensive hyperaldosteronism in vivo. *APMIS* 106:1056-60, 1998 (原著)
38. Coulter CL, Smith RE, Stowasser M, Sasano H, Krozowski ZS, Gordon RD. Expression of 11betaHSD-2 in human adrenal cortical carcinoma and adenoma. *Endocr Res* 24:875-6, 1998 (原著)
39. Nakazumi H, Sasano H, Iino K, Ohashi Y, Orikasa S. Expression of cell cycle inhibitor p27 and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms. *Modern Pathology* 11:1165-1170, 1998 (原著)
40. Takahashi K, Sasano H, Fukushima K, Hirasawa G, Miura H, Sasaki I, Matsuno S, Krozowski ZS, Nagura H. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II in human colon: a new marker of fetal development and differentiation in

neoplasms. Anticancer Research

18:3381-3388, 1998 (原著)

41. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H,  
Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, Johns

A, Meng L, Putman M, Carr B, Bulun SE.

Deficient 17beta-hydroxysteroid

dehydrogenase type 2 expression

in endometriosis: failure to metabolize

17beta-estradiol. Journal of Clinical

Endocrinology and Metabolism

83(12):4474-4480, 1998 (原著)