原 著

子宮内膜病変における glucose transporter-1 (GLUT-1) の発現

山口 知彦¹⁾ 河原 明彦¹⁾ 多比良朋希¹⁾ 安倍 秀幸¹⁾ 内藤 嘉紀²⁾
 真田 咲子²⁾ 大田俊一郎³⁾ 牛嶋 公生³⁾ 嘉村 敏治³⁾ 鹿毛 政義¹⁾

久留米大学病院病理部¹⁾, 久留米大学医学部病理学講座²⁾, 久留米大学医学部産婦人科学講座³⁾

目的: 子宮内膜病変における glucose transporter-1 (GLUT-1) の発現について検討した。

方法: 類内膜腺癌 34 切除例の GLUT-1 発現と他の臨床病理学的因子との関連について検証した。また、内膜生検組織と内膜細胞診が施行された内膜増殖症 14 例と類内膜腺癌 Grade 1 の 15 例を用いて GLUT-1 発現を比較した。内膜組織は発現強度と発現範囲をスコア化して 4 点以上を陽性とし、内膜細胞診は強発現を示す細胞を 50 個以上認めた症例を陽性と判定した。

成績: 類内膜腺癌切除における GLUT-1 陽性率は 71% (24/34) で、GLUT-1 発現は HIF-1 α と腫瘍径に関連を認めた ($P < 0.05$)。内膜生検組織における GLUT-1 陽性率は、内膜増殖症 0% (0/14) および類内膜腺癌 Grade 1 が 53% (8/15) であった。同様に内膜細胞診は 7% (1/14) および 60% (9/15) であり、類内膜腺癌 Grade 1 の GLUT-1 発現は内膜増殖症に比べ陽性率が多かった ($P < 0.05$)。

結論: 子宮内膜病変において、GLUT-1 発現が診断の補助となる可能性があり、内膜細胞診への応用も期待できる。

Key words: Endometrial lesions, Endometrial cancers, Immunohisto/cytochemistry, Glucose transporter-1

I. はじめに

癌組織における微小環境の特徴として、低酸素、低栄養、高乳酸などがあり、低酸素下で発現する代表的な分子として、hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) が知られている^{1,2)}。低酸素状況下において HIF-1 α の働きにより glucose transporter-1 (GLUT-1) などのグルコース輸送蛋白や vas-

cular endothelial growth factor などの遺伝子群が活性化するといわれている^{3,4)}。GLUT-1 は膜貫通型蛋白で、細胞内外のブドウ糖輸送に関与しており、主に赤血球に発現することが知られている^{5~8)}。大腸腺癌や肺扁平上皮癌の組織切片において、GLUT-1 を発現する癌細胞は、壊死周囲に観察されることが多く、GLUT-1 は hypoxia-associated marker のようにいわれている⁹⁾。婦人科領域における子宮内膜病変では、正常子宮内膜または内膜増殖症に GLUT-1 発現は少なく、異型内膜増殖症や類内膜腺癌で GLUT-1 が発現する^{8,10)}。さらに GLUT-1 発現率について、Horree らは類内膜腺癌が 94.6% と高率であるのに対し、内膜増殖症で 10% 発現があったと報告している¹¹⁾。一方、Xiong らは類内膜腺癌と endometrial intraepithelial neoplasia の比較において、GLUT-1 発現は類内膜腺癌で 71%、endometrial intraepithelial neoplasia で 58% と GLUT-1 発現に大差はみられないという報告もある¹²⁾。子宮内膜病変における GLUT-1 発現の見解は一定しておらず、内膜細胞診を用いた GLUT-1 発現の検討は今まで報告されていない。

今回、類内膜腺癌の切除例における GLUT-1 発現と臨床

Glucose transporter-1 (GLUT-1) expression in endometrial lesions

Tomohiko YAMAGUCHI¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Akihiko KAWAHARA¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Tomoki TAIRA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Hideyuki ABE¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Yoshiki NAITO²⁾, M. D., Sakiko SANADA²⁾, M. D., Shunichiro OTA³⁾, M. D., Kimio USHIJIMA³⁾, M. D., Toshiharu KAMURA³⁾, M. D., Masayoshi KAGE¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Kurume University Hospital

²⁾Department of Pathology, Kurume University School of Medicine

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine

論文別刷請求先 〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 久留米大学病院病理部 山口知彦

平成 23 年 3 月 22 日受付

平成 23 年 12 月 7 日受理

Table 1 Demographics and main pathological features in resection (n = 34) and biopsy (n = 29) cases

Variable		Grouping	n	(%)
Resection cases (n = 34)	Age	Mean	58.2	
		Minimum	28	
		Maximum	78	
	Histological types	EMCA* Grade 1	17	(50)
		EMCA* Grade 2	11	(32)
		EMCA* Grade 3	6	(18)
	Depth of myometrial invasion	0	3	(9)
		<50%	22	(65)
		≥50%	9	(26)
	Tumor size (mm)	<40	18	(53)
		≥40	16	(47)
Biopsy cases (n = 29)	Age	Mean	49.8	
		Minimum	28	
		Maximum	78	
	Histological types	Nonatypical EH [†]	8	(27)
		Atypical EH [†]	6	(21)
		EMCA* Grade 1	15	(52)
	Menopause	Pre-menopause	19	(66)
		Post-menopause	10	(34)

*Endometrioid adenocarcinoma, [†]Endometrial hyperplasia

病理学的因子との関連を検証し, GLUT-1 発現が子宮内膜癌の診断補助となりえるか, さらに細胞診への応用が可能か否かについて検討した.

II. 対象および方法

久留米大学病院において, 2008 年 6 月~2009 年 12 月の期間で, 類内膜腺癌の診断で切除された 34 例および内膜掻爬術を含む内膜生検が施行された内膜増殖症 14 例と類内膜腺癌 Grade 1 の 15 例を対象とした. ただし, 内膜増殖症 14 例中 6 例の異型内膜増殖症に関しては, 2002~2009 年の症例を対象とした (Table 1). 内膜細胞診標本は上述する組織生検材料と同一患者, 同時期に採取された 29 例を用いた. 内膜細胞診の検体処理は, エンドサイトで採取された内膜細胞を生理食塩水で洗い出し, 1,500 rpm で 5 分遠心後, 沈渣物をすり合わせ法にて作製した. 標本は 95%エタノールで一晩固定後, パパニコウ染色を施行した標本を用いた.

1. GLUT-1, HIF-1 α および CD34 の免疫組織/細胞化学

GLUT-1, HIF-1 α および CD34 抗体を用いた免疫組織化学を施行した. GLUT-1 は BenchMark XT (Ventana Automated Systems, Inc., Tucson, AZ) を使用した. CC1 (Ventana, Inc., Tucson, AZ) を用いて 30 分間抗原賦活後, GLUT-1 抗体 (ポリクローナル抗体, $\times 100$, Neomarkers 社) を 30 分間反応させ, iVIEW DAB Detection Kit (Ventana, Inc.,

Tucson, AZ) にて可視化させた. GLUT-1 の免疫細胞化学は, パパニコウ染色のカバーガラスをはずし, 組織切片と同様の方法で施行した. HIF-1 α (モノクローナル抗体, $\times 50$, BD Biosciences 社) と CD34 (モノクローナル抗体, $\times 300$, Novo Castra, Newcastle, UK) は BOND-III (Fully Automated Staining System, Leica Microsystems GmbH, Germany) を使用した. 抗原賦活法に関して, HIF-1 α は Epitope Retrieval Solution-2 (Leica Microsystems GmbH, Germany) で 10 分間熱処理を行い, CD34 は, Proteinase K (DakoCytomation, Glostrup, Denmark) で 5 分間酵素処理を行った. 一次抗体は 10 分間反応させ, Polymer Refine kit (Leica Microsystems GmbH, Germany) にて可視化させた.

2. 免疫組織/細胞化学の発現評価

内膜組織の GLUT-1 発現値は, 発現強度スコアと発現範囲スコアを用いて評価した. GLUT-1 発現強度スコアは, 発現なし: 0, 細胞膜に部分的に発現: 1, 細胞膜に弱発現: 2, 細胞膜に強発現: 3 の 4 段階スコアで評価し (Photo. 1), 発現範囲は, 0%: 0, 1~9%: 1, 10~24%: 2, 25~49%: 3, 50%以上: 4 と 5 段階スコアで評価した¹³⁾. それぞれのスコアを乗じて GLUT-1 発現値とし, 4 点以上を陽性と評価した. 内膜細胞診の GLUT-1 発現値は, 発現強度スコアと GLUT-1 発現細胞数スコアを用いて評価した. GLUT-1 発現強度は, 内膜組織と同様の 4 段階スコアで評価し (Photo. 1), GLUT-1 発現を示した内膜上皮細胞をカウント

Photo. 1 Histology and cytology immunostaining, and scores. Staining intensity was scored as 0, 1, 2, or 3 (Immunohisto/cytochemistry, GLUT-1, $\times 400$).

Photo. 2 Representative images of (a) H & E, (b) GLUT-1, (c) HIF-1 α , and (d) CD34 expression in Grade 2 endometrioid adenocarcinoma (a-c: $\times 400$, d: $\times 200$).

して 50 個未満:1, 50 個以上:2 と評価し, それぞれのスコアを乗じて GLUT-1 発現値とし, 6 点以上を陽性と評価した. 内膜組織および内膜細胞診における GLUT-1 発現の陽性コントロールには, 標本内の赤血球を用いた^{7,14~16}).

HIF-1 α の発現評価は, 全癌細胞における発現領域が 10%以上の症例を陽性とし, 10%未満を陰性とした. 血管新生密度 (MVD: micro vessel density) の算出は癌巣内の CD34 陽性血管を CCD デジタルカメラ (DXM1200; Nikon) にて対物レンズ 20 倍で 5 ヶ所撮影した. すべての血管数をカウントし, それぞれの症例で平均化した.

3. 統計学的処理

GLUT-1 発現と臨床病理学的因子および HIF-1 α の関連は Fisher 法の χ^2 検定を行い, MVD と GLUT-1 発現の関連には T 検定を用いた.

III. 結 果

1. 類内膜腺癌切除例における GLUT-1 発現と HIF-1 α および MVD の関連

免疫組織化学において GLUT-1 を発現する類内膜腺癌細胞は, 腫瘍辺縁の子宮内腔側に多くみられ, その発現部位は癌細胞の細胞膜であった (Photo. 2). また, 類内膜腺癌の腫瘍部分にしばしばみられる扁平上皮化生の部分は, 細胞膜に弱発現を示した. HIF-1 α 発現は GLUT-1 の発現領域と類似しており, 核発現を示した.

類内膜腺癌における GLUT-1 の陽性率は 71% (24/34) で, Grade 1 よりも Grade 2 および 3 に高値を示した (Table 2). HIF-1 α の陽性率は 53% (18/34) で, Grade 1 と Grade 3 で大差はみられず, MVD は Grade 3 が最も高値を示した

Table 2 Immunohistochemistry results in endometrial adenocarcinoma (n=34)

EMCA Grade	1 (n=17)	2 (n=11)	3 (n=6)
GLUT-1 score (average)	5.4	7.7	10.5
GLUT-1 positive	53% (9/17)	91% (10/11)	83% (5/6)
HIF-1 α ($\geq 10\%$)	47% (8/17)	64% (7/11)	50% (3/6)
MVD (average)	23.7 $\pm$ 0.7	23.7 $\pm$ 1.1	30.3 $\pm$ 1.6

(Table 2). 類内膜腺癌切除例における GLUT-1 発現は, HIF-1 α 発現と腫瘍径に統計学的有意差を認めた ($P<0.05$) (Table 3). また MVD は GLUT-1 陽性例で 24.2 ± 7.8 , 陰性例で 26.4 ± 8.4 であり, GLUT-1 発現と MVD に統計学的有意差はみられなかった ($P=0.10$).

2. 内膜生検組織および内膜細胞診を用いた内膜増殖症と類内膜腺癌 Grade 1 における GLUT-1 発現の比較

内膜生検組織および内膜細胞診を用いた GLUT-1 の免疫組織/細胞化学は切除例と同様に良好な染色性を示したが, 内膜細胞診での GLUT-1 発現部位は細胞膜と細胞質であった (Photo. 3). 内膜生検組織を用いた GLUT-1 陽性例は, 内膜増殖症 0 例 (平均スコア 0.5), 異型内膜増殖症 0 例 (平均スコア 1.3) および類内膜腺癌 Grade 1 が 8 例 (平均スコア 4.9) であった. 一方, 内膜細胞診を用いた GLUT-1 発現は, 内膜増殖症 0 例 (平均スコア 0.6), 異型内膜増殖症 1 例 (平均スコア 2.0) および類内膜腺癌 Grade 1 が 9 例 (平均スコア 4.5) であった. 内膜生検組織および内膜細胞診を用いた類内膜腺癌 Grade 1 の GLUT-1 発現は, 内膜増殖症に比べ高値を示し, 統計学的に有意差を認めた ($P<0.05$) (Table 4, 5).

IV. 考 察

類内膜腺癌における GLUT-1 発現と臨床病理学的因子との関連について検証し, 特に細胞異型に乏しい類内膜腺癌 Grade 1 を中心に GLUT-1 発現が内膜細胞診の診断の補助となりえるか否かについて検討した. その結果, 類内膜腺癌における GLUT-1 発現は, 類内膜腺癌の分化度が低く腫瘍径が大きいほど GLUT-1 の発現が高かった. また, 類内膜腺癌 Grade 1 の GLUT-1 発現は, 類内膜腺癌 Grade 2 および 3 より低発現であったが, 子宮内膜増殖症に比べ高い陽性率を示したことより, 細胞診での応用も可能であることが明らかになった.

GLUT-1 発現は, 内膜組織において癌細胞の細胞膜と赤血球に, 内膜細胞診は癌細胞の細胞膜, 細胞質および背景の赤血球に発現がみられた. 赤血球の発現強度は内膜組織の GLUT-1 発現強度判定の 3 に相当する染色性を示し, 標

Table 3 GLUT-1, HIF-1 α , and clinicopathological feature correlation in endometrial adenocarcinoma

		GLUT-1 expression			P
		n	Positive n	Negative n	
Grade	1	17	9	8	<0.05
	2, 3	17	15	2	
Tumor size (mm)	<40 mm	18	10	8	<0.05
	≥ 40 mm	16	14	2	
Myometrial invasion	<50%	25	17	8	0.58
	$\geq 50\%$	9	7	2	
HIF-1 α	<10%	16	7	9	<0.05
	$\geq 10\%$	18	17	1	

本内の陽性コントロールとして用いることが可能である.

GLUT-1 陽性率は, 類内膜腺癌 Grade 2 および 3 において 90% 近くであったが, 類内膜腺癌 Grade 1 の切除, 内膜生検組織および内膜細胞診では 60% 程度の陽性率であった. 類内膜腺癌に関して HIF-1 α 発現や血管新生は, 癌の Grade または Stage が進むにつれて強発現を呈するため^{10,17}, GLUT-1 は癌の増大に伴い増加する蛋白であると考えられ, より早期の類内膜腺癌では GLUT-1 発現が乏しい可能性がある. 従って, 早期の類内膜腺癌の診断には GLUT-1 発現と細胞形態を合わせ総合的に判断することが重要である.

GLUT-1 発現における内膜生検組織と内膜細胞診の結果の不一致例は 4 例みられ, その原因は, 固定の影響や採取部位の違いなどが考えられた. Wang らは, 高分化型腺癌で GLUT-1 発現が広範囲に発現する症例や局所的に発現する症例などさまざまであるとの報告もあり⁸), 内膜組織と内膜細胞診における GLUT-1 発現の結果が完全に一致することは少ないかもしれない. しかしながら, 本検討では 86% (25/29) の一致率であったため, 判定基準も含め良好な結果であったと考えられる.

子宮内膜癌における HIF-1 α の発現について, Seeber らは GLUT-1 発現と関連があり¹⁸), Ozbudak らは FIGO の Stage 分類で Stage I よりも Stage III, IV が高発現であったと報告している¹⁰). 今回の切除例による類内膜腺癌での検討においても HIF-1 α が 10% 以上の陽性率を示した症例は, GLUT-1 発現と関連がみられたことから, 低酸素状況下で GLUT-1 蛋白が活性化していると考えられた. MVD について Soeda らによると類内膜腺癌の Grade 別分類でも Grade が上がるにつれて, MVD も増加すると報告している¹⁷). Ozbudak らの報告では, FIGO の Stage 分類で Stage I よりも Stage III, IV の MVD が増加しているが, Grade 別

Cytology

Photo. 3 Representative images of Pap. and immunostaining in endometrial lesion cytology. GLUT-1expression in (a, b) nonatypical endometrial hyperplasia, (c, d) atypical endometrial hyperplasia, and (e, f) Grade 1 endometrioid adenocarcinoma. On cytological examination, GLUT-1 was strongly expressed in Grade 1endometrioid adenocarcinoma (a-f : Pap. and GLUT-1 staining in cytology, × 400).

Table 4 GLUT-1 expression results in endometrial lesions based on histology

Histological type	n	GLUT-1 expression		P
		Positive (%)	Negative (%)	
Endometrial hyperplasia	14	0 (0)	14 (100)	<0.05
Grade 1 endometrioid adenocarcinoma	15	8 (53)	7 (47)	

Table 5 GLUT-1 expression results in endometrial lesions based on cytology

Histological type	n	GLUT-1 expression		P
		Positive (%)	Negative (%)	
Endometrial hyperplasia	14	1 (7)	13 (93)	<0.05
Grade 1 endometrioid adenocarcinoma	15	9 (60)	6 (40)	

の分類では有意差が得られていない¹⁰⁾。今回の検討では類内膜腺癌 Grade 1 および 2 に比べ類内膜腺癌 Grade 3 と差がみられたが, GLUT-1 発現との関連はなかった。

今回の検討結果から類内膜腺癌 Grade 1 の GLUT-1 発現は異型内膜増殖症や内膜増殖症に比べ高い陽性率を示すと考えられた。異型内膜増殖症において, 小川らは内膜癌の合併あるいは将来的に発癌の可能性から子宮摘出術が原則であるが, 若年者または妊孕性温存の希望が強い場合は, 内膜搔爬が施行され内膜癌の合併の可能性を否定した後に高用量黄体ホルモン療法を行い, 慎重に経過観察している¹⁹⁾。また牛嶋らは高用量黄体ホルモン療法の効果を検討し, 異型内膜増殖症は類内膜腺癌 Grade 1 よりも治療効果があると報告している²⁰⁾。そのため異型内膜増殖症と類内膜腺癌 Grade 1 は可能なかぎり区別する必要があると考えられ, 今回の検討から異型内膜増殖症も, 内膜増殖症と同様に GLUT-1 発現が低値を示したため, 現時点で GLUT-1 発現は類内膜腺癌の診断に有用な因子であると考ええる。

今回われわれが用いた内膜細胞診の検体処理法は, 生理食塩水で器具を洗浄し沈渣物をすり合わせ法にて標本を作製し, 従来法よりも平面的な集塊が得られる。その結果, 免疫細胞化学の判定が行いやすく, 免疫細胞化学に応用可能な処理法を日常診断に取り入れていく必要があるかもしれない。

V. 結 論

子宮内膜病変において, GLUT-1 は類内膜腺癌に高発現を示したことから, 診断の補助となる可能性があり, 内膜細胞診への応用も期待できると考えられた。

Abstract

Objective : We determined whether GLUT-1 is associated with HIF-1 α , CD34-positive microvessel density (MVD), and clinicopathological findings in endometrial adenocarcinomas (EMAC), and whether GLUT-1 is a more useful marker for EMAC Grade 1 diagnosis than endometrial hyperplasia (EH).

Study Design : We performed immunohistochemistry for GLUT-1, HIF-1 α , and CD34 in 34 resected EMAC samples and immunohisto/cytochemistry for GLUT-1 in 29 biopsy samples including curettage and cytology in EH and EMAC Grade 1. GLUT-1 expression levels were semiquantitatively evaluated using both the proportion and intensity score.

Results : GLUT-1 expression was found in 53% (9/17) of Grade 1, 91% (10/11) of Grade 2, and 83% (5/6) of Grade 3 resected EMAC samples. GLUT-1 expression was significantly associated with HIF-1 α expression and tumor size ($P < 0.05$). GLUT-1 expression was found in

no (0/14) EH and 53% (8/15) of EMAC Grade 1 biopsy samples. GLUT-1 expression was found in 7% (1/14) of EH and 60% (9/15) of EMAC Grade 1 cytological samples. GLUT-1 expression differed significantly between EH and EMAC Grade 1 ($P < 0.05$).

Conclusion : GLUT-1 expression appears useful for differential by diagnosing EMAC and EH, and GLUT-1 can be applied to endometrial cytology.

文 献

- 1) Kizaka-Kondoh, S., Inoue, M., Harada, H., Hiraoka, M. Tumor hypoxia : a target for selective cancer therapy. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 1021-1028.
- 2) Weinmann, M., Belka, C., Plasswilm, L. Tumour hypoxia : impact on biology, prognosis and treatment of solid malignant tumours. *Onkologie* 2004 ; 27 : 83-90.
- 3) Kimura, S., Kitadai, Y., Tanaka, S., Kuwai, T., Hihara, J., Yoshida, K., et al. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α is associated with vascular endothelial growth factor expression and tumour angiogenesis in human oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 1904-1912.
- 4) Fang, J., Yan, L., Shing, Y., Moses, M. A. HIF-1 α -mediated up-regulation of vascular endothelial growth factor, independent of basic fibroblast growth factor, is important in the switch to the angiogenic phenotype during early tumorigenesis. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 5731-5735.
- 5) Kayano, T., Burant, C. F., Fukumoto, H., Gould, G. W., Fan, Y. S., Eddy, R. L., et al. Human facilitative glucose transporters : Isolation, functional, characterization, and gene localization of cDNAs encoding an isoform (GLUT-5) expressed in small intestine, kidney, muscle, and adipose tissue and an unusual glucose transporter pseudogene-like sequence (GLUT-6). *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 13276-13282.
- 6) Haber, R. S., Rathan, A., Weiser, K. R., Pritsker, A., Itzkowitz, S. H., Bodian, C., et al. GLUT-1 Glucose transporter expression in colorectal carcinoma. *Cancer* 1998 ; 83 : 34-40.
- 7) 松井成明, 安田政実, 涌井架奈子, 伊藤 仁, 平林健一, 梶原博・ほか. 子宮頸部扁平上皮領域における Glucose transporter-1 (GLUT-1) 発現の意義. *日臨細胞誌* 2008 ; 47 : 171-176.
- 8) Wang, B. Y., Kalir, T., Sabo, E., Sherman, D. E., Cohen, C., Burstein, D. E. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplastic, and malignant endometrial epithelia. *Cancer* 2000 ; 88 : 2774-2781.
- 9) Airley, R., Evans, A., Mobasher, A., Hewitt, S. M. Glucose transporter GLUT-1 is detectable in peri-necrotic regions in many human tumor types but not normal tissues : Study using tissue microarrays. *Ann Anat* 2010 ; 192 : 133-138.
- 10) Ozbudak, I. H., Karaveli, S., Simsek, T., Erdogan, G., Pestereli, E. Neoangiogenesis and expression of hypoxia-inducible factor 1 α , vascular endothelial growth factor, and glucose

- transporter-1 in endometrioid type endometrium adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 603-608.
- 11) Horrée, N., van Diest, P.J., van der Groep, P., Sie-Go, D. M., Heintz, A. P. Hypoxia and angiogenesis in endometrioid endometrial carcinogenesis. *Cell Oncol* 2007 ; 29 : 219-227.
 - 12) Xiong, Y., Xiong, Y. Y., Zhou, Y. F. Expression and significance of beta-catenin, Glut-1 and PTEN in proliferative endometrium, endometrial intraepithelial neoplasia and endometrioid adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010 ; 31 : 160-164.
 - 13) Komoto, M., Nakata, B., Amano, R., Yamada, N., Yashiro, M., Ohira, M., et al. HER2 overexpression correlates with survival after curative resection of pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2009 ; 100 (7) : 1243-1247.
 - 14) Yasuda, M., Miyazawa, M., Fujita, M., Kajiwar, H., Iida, T., Hirasawa, T., et al. Expression of hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) and glucose transporter-1 (GLUT-1) in ovarian adenocarcinomas : difference in hypoxic status depending on histological character. *Oncol Rep* 2008 ; 19 : 111-116.
 - 15) Iida, T., Yasuda, M., Miyazawa, M., Fujita, M., Osamura, R. Y., Hirasawa, T., et al. Hypoxic status in ovarian serous and mucinous tumors : relationship between histological characteristics and HIF-1alpha/GLUT-1 expression. *Arch Gynecol Obstet* 2008 ; 277 : 539-546.
 - 16) Cantuaria, G., Fagotti, A., Ferrandina, G., Magalhaes, A., Nadj, M., Angioli, R., et al. GLIT-1 expression in ovarian carcinomas. *Cancer* 2001 ; 92 : 1144-1150.
 - 17) Soeda, S., Nakamura, N., Ozeki, T., Nishiyama, H., Hojo, H., Yamada, H., et al. Tumor-associated macrophages correlate with vascular space invasion and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 122-128.
 - 18) Seeber, L. M., Horrée, N., van der Groep, P., van der Wall, E., Verheijen, R. H., van Diest, P. J. Necrosis related HIF-1alpha expression predicts prognosis in patients with endometrioid endometrial carcinoma. *BMC Cancer* 2010 ; 10 : 307-317.
 - 19) 小川伸二, 齋藤俊章. 子宮内膜増殖症の臨床—診断と管理—. *病理と臨床* 2004 ; 22 : 381-387.
 - 20) Ushijima, K., Yahata, H., Yoshikawa, H., Konishi, I., Yasugi, T., Saito, T., et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-2803.
-