

ラット雄性副性器の腺管上皮および間質のホルモン反応特性

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英寿教授)

湯浅 久子, 深堀 能立, 真下 透, 大間千賀子
鈴木 孝憲, 山中 英寿

群馬大学医療技術短期大学部 (主任: 鈴木慶二教授)

鈴木 慶 二

THE CHARACTERISTICS OF HORMONE RESPONSIVENESS
OF GLANDULAR EPITHELIUM AND STROMA
IN MALE ACCESSORY SEX ORGANSHisako Yuasa, Yoshitatsu Fukabori, Tohru Mashimo,
Chikako Ohma, Takanori Suzuki and Hidetoshi Yamanaka*From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine*

Keiji Suzuki

From the Department of Pathology, Medical Care and Technology, Gunma University

We investigated the hormonal responsiveness of gland and stroma in the male accessory sex organs (ventral prostate, dorsolateral prostate and seminal vesicle). Immature rats (3 weeks old) were castrated and left untreated for 4 weeks and then distributed at random into 3 groups, A, B, C. The rats in groups A, B and C were injected subcutaneously with 0.2 ml of soybean oil, 5 α -dihydrotestosterone (DHT, 500 μ g/day) or estradiol-17 β (E2-17 β , 5 μ g/day), respectively, for 14 days before they were killed. DHT administration in prepuberal castrates stimulated collagen synthesis and accumulation in the stroma of male accessory sex organs as well as the proliferation and differentiation of the glandular epithelium in these organs. In E2-17 β treated rats, the glandular epithelium of ventral prostate and seminal vesicle had mostly a single layer structure, but the glandular epithelium of dorsolateral prostate had a mostly multilayer structure. On the other hand, in E2-17 β treated rats, the EMBP content, an indicator of glandular epithelium differentiation in male accessory sex organs, did not increase even in the dorsolateral prostate which showed a multilayer gland epithelium. Collagen synthesis and accumulation in the seminal vesicle was stimulated by E2-17 β treatment several times as much as in the ventral and dorsolateral prostate. Histological investigation demonstrated that the seminal vesicle in prepuberal castrates treated with E2-17 β resembled that of fibromuscular type human benign prostatic hyperplasia.

(Acta Urol. Jpn. 39: 631-637, 1993)

Key words: Prostate, Seminal vesicle, Sex hormones

緒 言

副性器である前立腺・精囊の増殖と分化(機能発現)は内分泌環境の影響を大きく受けている。これらは外分泌機能を持つ腺管(gland)と、それを取り巻くように存在する間質(stroma)から成る。腺管上皮は精液の一部である種々の蛋白を分泌するが、それら分泌蛋白の合成はアンドロジェンにより調節されている。一方、間質に存在する細胞外マトリックスは従

来その機能が単なる組織構築支持体であると考えられていた。しかし近年腺管上皮細胞の増殖と分化に積極的に関与していることが明らかになってきた^{1,2)}。今回、アンドロジェンおよびエストロジェンに対するラット前立腺・精囊の腺管上皮および間質の反応特性について、形態学的変化(上皮細胞層の高さ、間質/腺管比)およびアンドロジェン依存性蛋白である EMBP (estramustine binding protein)^{3,4)} と細胞外マトリックスの一つであるコラーゲンを指標として、検

討を加えたので報告する。

実験材料および方法

1) 材料および実験スケジュール

動物は雄性ウィスター系ラットを使用し、照明時間 7:00~19:00・室温 $22 \pm 3^\circ\text{C}$ に調節した部屋で飼育した。5 α -dihydrotestosterone (DHT) および β -estradiol 3-benzoate (E2-17 β) は Sigma Chemical Co. 製を使用した。実験はラットを生後三週齢で去勢し、A・B・Cの3群に分けた。A群は去勢コントロール群で、去勢後4週目(7週齢)より溶媒のみを連日2週間皮下投与した。B群は DHT・500 μg を、C群は E2-17 β ・5 μg を、去勢後4週目よりおのおの連日2週間皮下投与した。最終投与24時間後にラットをエーテル麻酔下で脱血剖殺し、前立腺腹葉・前立腺側背葉・精嚢を取り出し、重量測定後ただちに液体窒素で凍結し、つぎの実験まで -80°C の deep freezer 中に保存した。なお、各群とも臓器の一部を20%ホルマリン/リン酸緩衝液 (pH 7.4) で固定し組織学的検討に供した。

2) EMBP の測定

EMBP の測定は抗 EMBP 抗体を使って、Laurell のロケット免疫電気泳動法に準じ、われわれがすでに報告した方法⁵⁾で行った。

3) ヒドロキシプロリンの測定

ヒドロキシプロリンの定量は Inayama らの方法⁶⁾を一部改良して行った。

4) 核酸および蛋白質の測定

核酸抽出は Huchinson らの方法⁷⁾を用いた。DNA はジフェニールアミン反応、RNA はオルシノー

ル反応により測定した⁸⁾。蛋白質の定量は Lowry らの方法で行った⁹⁾。

5) 組織学的検討

パラフィン包埋切片のヘマトキシリン-エオジン染色標本について、顕微鏡観察を行った。腺管上皮細胞層および腺管内腔径の測定は、各々400倍・40倍率像で行った。間質/腺管比の測定は40倍率像を、ウチダ社製デジタル・プランメーターを使って計測した。なお、間質のコラーゲンおよび平滑筋の観察はマロリー染色標本を用いて行った。

結 果

1. アンドロジェン・エストロジェン投与による幼若去勢ラットのの前立腺・精嚢における重量およびヒドロキシプロリン・EMBP・核酸含量の変化

a) 前立腺腹葉 (VP): 前立腺腹葉についてA・B・C群間で比較した (Table 1)。DHT により重量は去勢の約12倍の増加だったが ($p < 0.001$)、E2-17 β ではまったく変らなかった。細胞外マトリックスの主要成分であるコラーゲンの変動をみるためヒドロキシプロリンを測定した。DHT によりその含量は去勢の約3倍の増加 ($p < 0.001$) だったが、E2-17 β でも1.2倍と僅かではあるが有意に増加した ($p < 0.05$)。アンドロジェン依存性蛋白である EMBP は DHT により去勢の約500倍という顕著な増加だったが、E2-17 β ではまったく変らなかった。DNA・RNA は DHT により、おのおの去勢の約8倍・37倍の増加だったが、E2-17 β ではまったく変らなかった。

b) 前立腺側背葉 (DLP): a)同様に比較した (Table 2)。DHT により重量は去勢の約7倍の増加 ($p <$

Table 1. Ventral prostate weight and Hydroxyproline, EMBP, DNA, RNA contents in DHT treated or E2-17 β treated castrated rat

Group	Treatment (No of rats)	Body wt (g)	Organ wt (mg)	Hydroxyproline EMBP DNA RNA ($\mu\text{g}/\text{organ}$)			
				A	castration (12)	318.3 ± 17.5	10.1 ± 2.5
B	castration + DHT 500 μg (5)	342.0 ± 20.5	125.6 ± 32.4	106.1 ± 4.9	1794.3	258.4	603.5
C	castration + E2-17 β 5 μg (12)	305.8 ± 24.3	10.3 ± 1.5	37.1 ± 3.7	3.2	34.0	17.1

Data for body weight, organ weight and hydroxyproline content are expressed as the mean \pm SD. EMBP, DNA and RNA content respectively are expressed as the averaged value of two measurements for pooled homogenate.

a: $p < 0.001$, b: $p < 0.05$, n.s.: no significance

Table 2. Dorsolateral prostate weight and Hydroxyproline, EMBP, DNA, RNA contents in DHT treated or E2-17 β treated castrated rat

Group	Organ wt (mg)	Hydroxyproline EMBP DNA RNA			
		(μ g/organ)			
A	13.1 \pm 3.2	56.9 \pm 5.1	0.3	32.2	21.3
B	85.1 \pm 14.0	170.4 \pm 8.7	15.7	179.0	291.7
C	21.2 \pm 7.5	106.0 \pm 5.6	0.4	74.0	57.6

a: $p < 0.001$, b: $p < 0.005$ Table 3. Seminal vesicle weight and Hydroxyproline, EMBP, DNA, RNA contents in DHT treated or E2-17 β treated castrated rat

Group	Organ wt (mg)	Hydroxyproline EMBP DNA RNA			
		(μ g/organ)			
A	11.4 \pm 4.0	63.7 \pm 5.7	0.01	27.0	22.3
B	135.4 \pm 40.0	371.0 \pm 24.3	3.52	495.2	697.7
C	67.4 \pm 12.1	332.9 \pm 10.9	0.01	114.4	147.5

a: $p < 0.001$ Table 4. Effect of DHT or E2-17 β on the glandular epithelial layer and the glandular lumen of ventral and dorsolateral prostate, seminal vesicle in castrated rat

Organ	Treatment	No of determination	Epithelial layer		Lumen
			Height (μ m)	Histological findings	Minor axis (μ m)
VP	A	50	8.19 \pm 1.63	singl L n.s. singl L singl L + multi L in part	30.32 \pm 1.59
	B	50	17.30 \pm 3.79		123.06 \pm 5.03
	C	50	7.80 \pm 1.40		40.91 \pm 1.97
DLP	A	50	5.27 \pm 1.15	singl L a singl L multi L + singl L in part	33.12 \pm 1.94
	B	50	13.51 \pm 1.99		100.26 \pm 6.94
	C	50	15.52 \pm 3.51		43.18 \pm 2.17
SV	A	50	9.41 \pm 1.55	singl L n.s. singl L singl L + multi L in part	
	B	50	14.96 \pm 2.81		
	C	50	9.57 \pm 1.84		

singl L: single layer multi L: multilayer a: $p < 0.001$, b: $p < 0.005$

0.001) となり, E2-17 β では約 2 倍の増加だった ($p < 0.005$). ヒドロキシプロリンは DHT により去勢の約 3 倍の増加 ($p < 0.001$), E2-17 β では約 1.9 倍の増加だった ($p < 0.001$). EMBP は DHT により去勢の約 50 倍という顕著な増加だが, E2-17 β ではまったく変らなかった. DNA・RNA は DHT によりおのおの去勢の約 6 倍・14 倍の増加, E2-17 β では約 2 倍・

3 倍の増加であった.

c) 精囊 (SV): a).b) 同様に比較した (Table 3). DHT により重量は去勢の約 12 倍の増加 ($p < 0.001$), E2-17 β では約 6 倍の増加だった ($p < 0.001$). ヒドロキシプロリンは DHT により去勢の約 6 倍の増加 ($p < 0.001$), E2-17 β では約 5.2 倍の増加だった ($p < 0.001$). EMBP は DHT により去勢の約 350 倍とい

う顕著な増加だったが、E2-17βではまったく変らなかった。DNA・RNAはDHTによりおのおの去勢の約18倍・31倍の増加、E2-17βでは約4倍・7倍の増加だった。

2. アンドロジェン・エストロジェン投与による幼若去勢ラットの前立腺および精囊における形態学的変化

a) 腺管上皮細胞層：A・B・C各群について無作為に50カ所を選び腺管上皮細胞層の高さを測定した(Table 4)。前立腺腹葉の細胞層の高さはDHTで $17.30 \pm 3.79 \mu\text{m}$ (n=50, 以下同じ), E2-17βでは $7.80 \pm 1.40 \mu\text{m}$ であり、おのおの去勢の211% (p<

0.001), 95% (p=n.s)であった。前立腺側背葉ではDHTで $13.51 \pm 1.99 \mu\text{m}$, E2-17βで $15.52 \pm 3.51 \mu\text{m}$ であり、おのおの去勢の256% (p<0.001), 294% (p<0.001)であった。精囊ではDHTで $14.96 \pm 2.81 \mu\text{m}$, E2-17βで $9.57 \pm 1.84 \mu\text{m}$ であり、おのおの去勢の159% (p<0.001), 102% (p=n.s)であった。腺管上皮細胞層の形態は、前立腺腹葉・精囊の去勢とDHTでは単層であり、E2-17βでは単層・一部重層であった。しかし、前立腺側背葉の去勢とDHTでは単層であるが、E2-17βでは数層の細胞が不規則に重層していた。

b) 腺管内腔径：前立腺は腺管内腔が円形または楕円形を呈している。そこで円形の場合はその直径を、楕円形の場合はその短径を測定し腺管内腔径とし、その変化を見た。前立腺腹葉の平均内腔径はDHTでは $123.06 \pm 5.03 \mu\text{m}$ (n=50, 以下同じ), E2-17βでは $40.91 \pm 1.97 \mu\text{m}$ であり、おのおの去勢の406% (p<0.001), 135% (p<0.001)であった。前立腺側背葉はDHTでは $100.26 \pm 6.94 \mu\text{m}$, E2-17βでは $43.18 \pm 2.17 \mu\text{m}$ であり、おのおの去勢の303% (p<0.01), 130% (p<0.05)であった。しかし精囊の場合は内腔が複雑に入り組んでいて単純に数値で比較できないため、光学的組織像の比較にとどめた(Fig. 1)。精囊は主管と主管から分枝した憩室様の複雑な側管に分かれる。参考までに側管の内腔長径を比較してみると、DHTでは去勢の約3倍の長さがあり、E2-17βでは殆んど同じであった。

c) 間質/腺管比：前立腺腹葉では、DHTにより、去勢と比較してその比は有意に減少した(Table 5)が、E2-17βでは差がなかった。前立腺側背葉では、去勢においてその比が腹葉の約2倍であった。DHTでは腹葉同様に有意に減少したが、E2-17βでも減少し

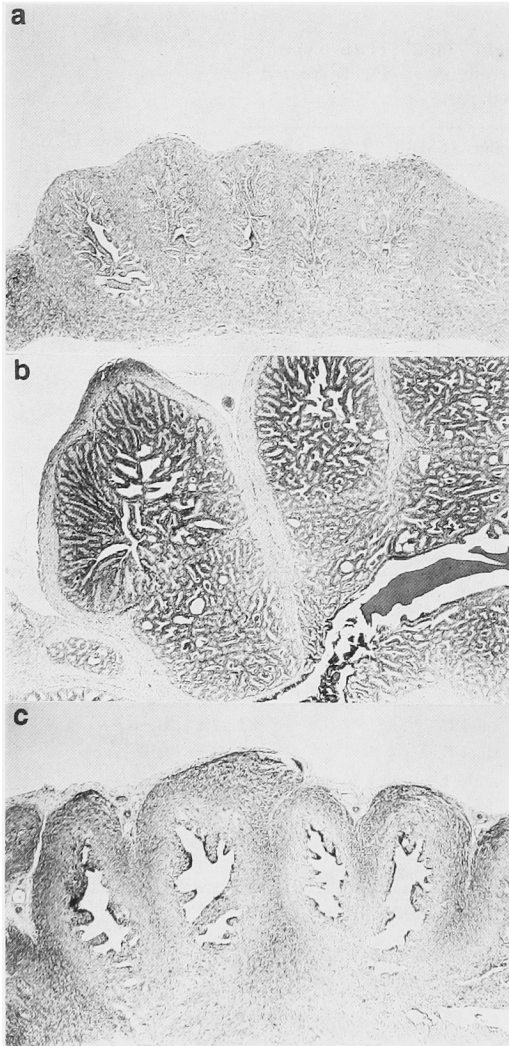


Fig. 1. Comparison of histological findings of seminal vesicle among 3 groups, A, B and C. a: group A (castration), b: group B (castration + DHT), c: group C: (castration + E2-17β). H.E. staining × 35

Table 5. Effect of DHT or E2-17β on stroma/gland ratio in ventral and dorsolateral prostate, seminal vesicle in castrated rat

Organ	Treatment	No of determination	Stroma/Gland ratio	
VP	A	4	0.92 ± 0.18	} n.s
	B	3	0.39 ± 0.07	
	C	3	0.79 ± 0.09	
DLP	A	3	1.89 ± 0.09	} c
	B	4	0.40 ± 0.04	
	C	4	1.05 ± 0.49	
SV	A	3	2.64 ± 1.30	} b
	B	4	0.38 ± 0.11	
	C	4	8.08 ± 1.63	

a: p<0.001, b: p<0.01, c: p<0.05

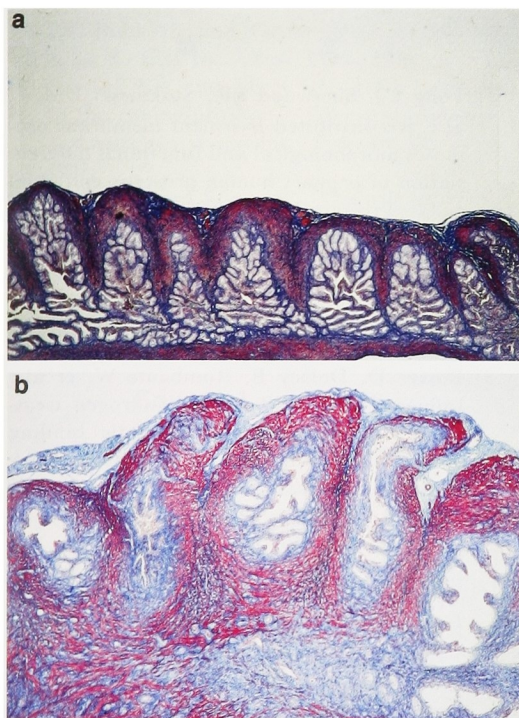


Fig. 2. a: group A, b: group C. Mallory staining $\times 55$. Blue: collagen Red: smooth muscle

た。一方精嚢では、去勢においてその比が前立腺側背葉よりさらに増加した。DHT では前立腺腹葉・側背葉同様に有意に減少したが、E2-17 β では逆に約3倍という著しい増加を示した。精嚢の去勢と E2-17 β をマロリー染色で観察した (Fig. 2)。E2-17 β では、間質のコラーゲンの明らかな増加がみられた。さらに平滑筋の増加もみられた。

考 察

ラット雄性副性器の形態および機能はアンドロジェンによって維持されている。腺管はアンドロジェンの標的組織であるが、間質もまた標的と思われる。最近の研究でアンドロジェンが間質の構成成分である細胞外マトリックスや成長因子を介して腺管上皮に影響を与えていると考えられている¹⁰⁾。本研究では、ラット前立腺腹葉・側背葉および精嚢の腺管と間質のおおのが、アンドロジェン・エストロジェンに対して、どのような反応特性を持っているかについて検討を加えた。今回の実験で、アンドロジェンが思春期前去勢ラットの前立腺および精嚢の腺管上皮の増殖と分化を促すのみならず、間質コラーゲンの合成と蓄積をも促すという諸家らの報告¹¹⁻¹³⁾を、われわれは再確認した。アン

ドロジェン投与後のヒドロキシプロリンの変動を、前立腺腹葉・側背葉および精嚢で比較した今回、腹葉・側背葉ではおのおの去勢の約3倍の増加であったが、精嚢では約6倍の増加となり、前立腺よりも精嚢のコラーゲンの合成と蓄積がより促進される結果であった。すなわち、アンドロジェンに対するコラーゲンの反応度合が前立腺と精嚢では異なることを示した。A. Mariotti ら¹²⁾は、思春期前去勢ラットが成熟時去勢ラットよりもアンドロジェンに対する前立腺腹葉・精嚢の間質コラーゲンの反応度合が大であると報告している。腺管上皮のエストロジェンへの反応性を検討した結果で、エストロジェン2週投与時の前立腺側背葉の上皮細胞層は腹葉や精嚢に比べてより厚く、2~3層に重層していた。細胞が重層するほどに増殖しているにもかかわらず、分化の指標である EMBP の合成促進はみられなかった。なお、エストロジェンの投与3週間後には、精嚢の腺管上皮細胞も重層するようになる(未発表データ)。これらの結果から、エストロジェンは副性器の腺管上皮の増殖を促すが、その強さは臓器により異なり、同じ臓器でもエストロジェンの投与期間によっても異なることを示唆している。去勢犬にエストロジェンを投与すると、前立腺サイズが非常に小さくなるにもかかわらず、DNA 合成率が異常に高まると ER. Barrack ら¹⁴⁾は報告している。彼等はこれは細胞回転速度が異常に早まっている結果であろうと推測している。またヒト前立腺でもエストロジェン投与後の上皮細胞の扁平上皮化生部分では異常な細胞の増殖と落屑が起こっていることが報告されている¹⁵⁾。Mawhinney ら¹⁶⁾は前立腺および精嚢の間質内にエストロジェン受容体が存在することを証明している。今回の実験で、われわれはエストロジェンによる精嚢の間質増加が前立腺腹葉・側背葉のそれに比較して顕著であることを示した。また、精嚢の間質増加の原因として間質コラーゲンだけでなく、平滑筋の増加も大に関係することを示した (Fig. 2)。エストロジェンの間質コラーゲン合成における作用機序の解明のためには特に繊維芽細胞・平滑筋細胞の役割および成長因子・サイトカインなどの関与、さらにはこれらの調節因子を産生している細胞の同定などが今後の大いなる研究課題になろう。

前立腺 EMBP の合成は去勢により低下し、アンドロジェンにより回復する。ラット前立腺腹葉・側背葉の EMBP のアンドロジェン依存性については D. Bossyans ら³⁾および著者ら⁴⁾が報告している。今回は精嚢にも EMBP が存在し、アンドロジェン依存性であることを明らかにした。思春期前去勢ラットへのエ

ストロジェン作用は前立腺・精囊の EMBP をまったく上昇させない。この結果は、上皮細胞の重層上皮化がおきていて、DNA 合成が盛んでもアンドロジェン依存注の分泌蛋白の合成が細胞内でおきていないことを推測させる。このことは、腺管上皮内腔に分泌物がまったく見られないこととも一致する。

ヒト前立腺肥大症は組織学的には、腺組織が豊富な腺腫型とコラーゲン線維・平滑筋線維が豊富な線維筋腫型に大別できる。今回のエストロジェン投与による精囊の組織像はヒト線維筋腫型のそれと非常に類似するものであった。前立腺肥大症の治療薬剤とし、広く使用されているアンチアンドロジェン剤が線維筋腫型に無効であることが明らかになってきた現在¹⁷⁾、本研究が今後の前立腺肥大症治療薬剤の開発の糸口を大いに与えてくれるものと思われる。

結 語

今回、われわれは前立腺および精囊の腺管と間質のおおのが、アンドロジェン・エストロジェンに対してどのような反応特性を持っているかについて思春期前去勢ラットを用いて検討を加え、以下の結論をえた。

- 1 アンドロジェンは思春期前去勢ラットの前立腺および精囊の腺管上皮の増殖と分化を促すのみならず、間質コラーゲンの合成と蓄積を促すという諸家らの報告を、われわれは再確認した。
2. エストロジェン2週投与時の前立腺側背葉の腺管上皮細胞層は腹葉や精囊に比較して、より厚く、2～3層に重層していた。しかし、細胞の分化の指標であるアンドロジェン依存性蛋白・EMBPの合成促進はなかった。すなわち、エストロジェンは副性器の腺管上皮の増殖を促し、その強さは臓器によって異なっていた。
3. エストロジェン2週投与は前立腺および精囊の間質コラーゲンを増加させた。増加の度合いは前立腺腹葉<前立腺側背葉<精囊であり、精囊の反応が前立腺に比べて著しかった。
4. エストロジェン投与時の囊精の組織像はコラーゲン・平滑筋の増加が著しく、ヒト線維筋腫型肥大症のそれと非常に類似するものであった。ヒト前立腺肥大症の動物モデルが少ない現在、有用な実験モデルとなる可能性が示唆された。

本研究の経費の一部は文部省科学研究費 (No. 04670950) の援助を受けた。

文 献

- 1) Fong CJ, Sherwood ER, Sutkowski DM, et al.: Reconstituted basement membrane promotes morphological and functional differentiation of primary human prostatic epithelial cells. *Prostate* **19**: 221-235, 1991
- 2) Fong CJ, Sherwood ER, Braun EJ, et al.: Regulation of prostatic carcinoma cell proliferation and secretory activity by extracellular matrix and stromal secretions. *Prostate* **21**: 121-131, 1992
- 3) Bossys D, Delaey B, Rombauts W, et al.: Influence of castration and androgen treatment on the synthesis of prostatic binding protein and the concentration of its mRNA in the rat ventral prostate. *J Steroid Biochem* **24**: 661-668, 1986
- 4) 湯浅久子, 鈴木孝憲, 今井強一, ほか: ラット前立腺に存在する Estramustine Binding Protein の内因性アンドロジェン依存性についての検討. *日内分泌会誌* **67**: 645-654, 1991
- 5) Yuasa H, Yamanaka H, Imai K, et al.: Purification of 45KDa estramustine binding protein (EMBP) and preparation of its antibody. *Acta Urol Jpn* **36**: 121-125, 1990
- 6) Inayama S, Shibata T, Ohtsuki J, et al.: A new microanalytical method for determination of hydroxyproline in connective tissues. *Keio J Med* **27**: 43-46, 1978
- 7) Huchinson WC, Downie ED and Muro HN: Factors affecting the Schneider procedure for estimation of nucleic acids. *Biochem Biophys Acta* **55**: 561-570, 1962
- 8) Schneider WC: Determination of nucleic acids in tissue by pentose analysis. *Methods Enzymol* **3**: 680-684, 1957
- 9) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AF, et al.: Protein measurement with the Folin reagent. *J Biol Chem* **193**: 265-275, 1951
- 10) Tenniswood M: Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate.: An hypothesis. *Prostate* **9**: 375-385, 1986
- 11) Muntzing J: Androgen and collagen as growth regulators of the rat ventral prostate. *Prostate* **1**: 71-78, 1980
- 12) Mariotti A, Thornton M and Mawhinney M: Action of androgen and estrogen on collagen levels in male accessory sex organs. *Endocrinology* **109**: 837-843, 1981
- 13) Thornton MO, Frederickson R, Mata L, et al.: Preliminary studies on the relationship between collagen and the growth of male accessory sex organ epithelial cells. In: *New Approaches to the Study of Benign Prostatic Hyperplasia*. edited by Kimball

- FA, Buhl AE and Carter DB, pp. 143-158, Alan R. Liss Inc., New York, 1984
- 14) Barrack ER and Berry SJ: DNA synthesis in the canine prostate: Effects of androgen and estrogen treatment. *Prostate* **10**: 45-56, 1987
- 15) Helpap B and Stiens R: The cell proliferation of epithelial metaplasia in the prostate gland. *Virchows Arch [B] Cell Pathol* **19**: 69-76, 1975
- 16) Mawhinney MG and Neubauer BL: Actions of estrogens in the male. *Invest Urol* **16**: 409-420, 1979
- 17) 斎藤 泰, 木下祐三, 竹内弘幸, ほか: Anti-androgen. 前立腺肥大症保存的療法の手引き, 前立腺肥大症東京シンポジウム組織委員会, 前立腺研究財団編. pp. 58-74, 金原出版, 東京, 1992
(Received on December 9, 1992)
(Accepted on March 26, 1993)

Editorial comment

思春期前雄性去勢ラットを用い, androgen および estrogen (DHT, E₂) の副性器におよぼす効果をさまざまな角度から検討した論文である。著者は, DHT は前立腺 (腹葉—VP および背側葉—DLP) や精囊 (SV) の腺管上皮の分化・増殖とともに間質コラーゲンの増殖を促進すること, E₂ 投与に対する反応には組織特異性があり, androgen 依存性蛋白 (EMBP) の増加を伴わない間質の増加がみられ, とくに SV ではその傾向が強くヒト BPH に類似した組織像を呈することを明らかにした。

ヒトや犬の前立腺にみられるように, 肥大症の発症はまず間質の増殖が先行し, これが trigger となって腺組織の増殖が起きるとされてきた。そこには, おそらく上皮—間質間に paracrine 的に増殖因子および制御因子が関与するものと想定されてきた¹⁾。間質の増殖 (とくに平滑筋の活性化) には, これまでのさまざまな知見から estrogen の刺激が注目され, 多くの実験が行われてきた。しかし Zhao et al.²⁾ がそうであったように, VP では estrogen の負荷によっても fibroblast の増殖はみられても, 平滑筋の質的・量的な変化は顕著でなかった。著者は, DLP や SV—ことに後者に—コラーゲンや平滑筋の増殖を認め, 肥大症

の動物モデルとなりうる可能性を示した。また DLP 腺上皮の重層化を認めたが, EMBP には変化のないことから, これが androgen dependent な前立腺の分化や機能とは異なることも示唆している。E₂ 負荷によって精囊に間質の増加をみるとの報告はすでに見られるが, VP や DLP における変化を androgen 依存注の観点から総合的に観察したのは評価される。

DHT と E₂ との併用群も検討して欲しかったこと, 増殖した平滑筋の characterization や per organ でなくより正確な定量化など, 今後の課題を幾つか残すものの, 意義深い研究である。

文 献

- 1) Tenniswood M: Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: an hypothesis. *Prostate* **9**: 375-385, 1986
- 2) Zhao GQ, et al: Estrogen-induced morphological and immunohistochemical changes in stroma and epithelium of rat ventral prostate. *Prostate* **21**: 183-199, 1992

福井医科大学泌尿器科学教室

岡田 謙一郎