

精囊腺組織の体外培養学的研究

第3編 女性ホルモンの組織発育に及ぼす影響

大阪医科大学泌尿科教室（泌尿器科主任 石神襄次教授）

中 野 順 道

Studies on the Tissue Culture of the Seminal Vesicle

III. Influences of Female Sex Hormone upon the Growth
of the Tissue of the Seminal Vesicle

Jundo NAKANO, M.D.

*From the Department of Urology, Osaka Medical College
(Director Prof. Joji Ishigami M.D.)*

In the tissue culture of the seminal vesicle of guinea-pigs, influence of the addition of female sex hormone (Estradiol benzonate) upon the growth of the tissue of the seminal vesicle were studied.

- 1) Female sex hormone exerted definite local action to the tissue of the seminal vesicle in vitro.
- 2) The growth of epithelial cells was always extremely inhibited by female sex hormone; poorly growing epithelial cells began to degenerate 4 days after the cultivation.
- 3) The growth of fibroblasts was obviously stimulated by female sex hormone at the initial stage of the cultivation.

I 緒 言

著者は海狸精囊腺組織の体外培養学的研究をおこない、すでに第1編では基礎実験成績として、同組織は体外培養において明らかに新生し且つ培養後約25日間は死滅することなく生存することを認め、また第2編では、男性ホルモン添加培養が組織発育に及ぼす影響について検索し、男性ホルモンが *in vitro* において精囊腺組織に対し明らかな局所作用を有する所見を得て報告した。

本編では女性ホルモン（発情ホルモン）を応用し、これが培養精囊腺組織の発育に及ぼす影響について検索を加えた。

生体においては去勢により副性器が萎縮することとはすでに臨床的、実験的に立証された事実であるが、他方女性ホルモンにも睪丸、副性器

萎縮作用及び抗男性ホルモン作用を有することが知られている。

組織培養法による女性ホルモンの影響を検索した報告では、八木（1937）は睪丸組織に対する Ovahormon の効果について報告し、最近では Biggers & Claringbold（1953）がマウスに estradiol 3-17 β を使用し *in vitro* において腔上皮の角化を認め、始めて女性ホルモンが直接局所に作用し得ることを実証した。その後 Lasnitzki（1954）、Wagenseil（1956）、Franks（1959）、などの実験があり、また教室の高木（1957、1958）は睪丸組織に、石神等（1958）は前立腺組織に夫々 estrogen を添加した実験をおこない、estrogen が *in vitro* において直接局所作用を有する結果を得ている。

以下著者の実験成績を概述し、若干の考察を加え度いと思う。

II 実験材料及び実験方法

1 実験材料

a 供試組織

b 支持体

c 発育促進物質

第1編及び第2編と同じである。

d 添加物質

女性ホルモンとしてはエストラジオールベンツオアート 1cc 0.2mg 水性懸濁液を 0.1cc とり培地内に添加した。培地内濃度は 0.02mg/cc となる。

2 実験方法

第2編と同じである。但し添加物質ではエストラジオールベンツオアートを使用した。

III 実験成績

1 発育組織の一般的観察

a 培養後2日目の組織群

母組織の1部より上皮性細胞の発育を認めるが、未だ極めて軽微で判然とし難い。(Fig. 1).

b 培養後3日目の組織群

上皮性細胞の発育はやや増大し、母組織の1部より半球状乃至舌状にその増殖を認めるが未だ軽微である (Fig. 2,3).

c 培養後4日目の組織群

半球状乃至舌状を呈する上皮性細胞の発育は前日に比して殆んどその増殖が認められず、軽度のままにとどまり、1部ではすでに軽度ではあるが空胞形成が認められる。上皮性細胞の発育は略々停止したものと考えてよい。他方、線維芽細胞は母組織の辺縁から上皮性細胞に混じて急激に発育を開始し、培地内に向つて線状にその長径を増してくる。(Fig. 4, 5).

d 培養後5日目の組織群

線維芽細胞は益々発育し、母組織に対し樹枝状、或は放射状にその長径を増し、発育は極期に達した感がある。細胞個々の形状は紡錘形乃至楕円形で多くは突起を有している (Fig. 6,7)。他方上皮性細胞の発育は完全に停止し、個々の細胞は母組織より遊離し、線維芽細胞の発育長径に沿つて培地内に移行、遊走する所見が認められる。(Fig. 7)。また1部の標本では環状の線維芽細胞の発育帯を認めるが、なかには小円形の上皮性細胞を思わせる細胞群が混在する。(Fig. 8).

e 培養後6日目の組織群

線維芽細胞は前日と殆んど変化が認められないが、

1部ではすでに隣接細胞との連絡が疎となり、細胞内に顆粒の出現、或は空胞形成などの退行性変化が認められる (Fig. 9,10).

上皮性細胞における退行性変化は益々強度となる。

f 培養後7日目の組織群

線維芽細胞はその連絡が疎となり、円形の細胞に混じて培地内に散布、遊走する形をとる。(Fig. 11, 12)。上皮性細胞は母組織の1部に僅かにその遺残を認めるのみとなり、また母組織には軽度ではあるが退縮の傾向が認められる。

g 培養後8日目の組織群

母組織は前日に増して萎縮を示すと共に、その周辺は培地内に融解、流出する如き感を呈してくる。線維芽細胞も培地内に移行、崩壊するが、原形をとどめるものでも、空胞形成、顆粒の出現などの退行性変化が著明に認められる。(Fig. 13,14)。一応培養組織の発育増殖が終焉したものと思われる。

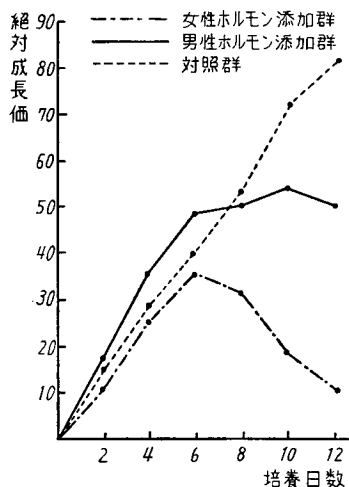
h 培養10日目の組織群

この時期では線維芽細胞はすべて培地内に融解、消失し、その原形は認められない。母組織は萎縮が著明となり、その周辺に認められた融解現象は更に進行して内部に波及し、円形の細胞集塊が培地内に遊走する所見が認められる (Fig. 15,16).

2 培養組織の成長価

各実験に使用した培養器数は夫々30ケで、このうち培養組織の大きさ及び培養条件の略々一定した10ケを選び、その平均値をもつて絶対成長価を算出した(詳細は第1, 第2編に述べた)。測定をおこなつた日は、2日、4日、6日、8日、10日、12日の各日である。

観察各日の絶対成長価の平均値は培養後2日目は10.5、4日目25.0、6日目35.0、8日目31.0、10日18.5、12日目13.5であつた。また対照群では2日目は



15.0, 4日目29.5, 6日目40.0, 8日目52.0, 10日目71.0, 12日目80.5であつた。この成績を基礎実験群及びさきにおこなつた男性ホルモン添加群とともに曲線で示すと Tab.1 の如くである。

IV 総括及び考按

以上海猿精囊腺組織の体外培養に際して女性ホルモン(発情ホルモン)を添加し、その組織発育に及ぼす影響についての実験成績を概述した。

生体における女性ホルモンの睪丸に対する作用については、すでに多数の実験報告があり、これら多くの成績ではホルモンの種類、投与量及び期間によつて多少の差異はあるが、発情物質の一定量以上を投与すると睪丸重量の減少、造精障害など所謂睪丸萎縮をきたすことは大体一致した結論である。更にまた、このような女性ホルモンの対睪丸作用と共に雄性副性器に対する影響についても夥しい研究がある。即ち卵胞ホルモンの前立腺に対する影響をはじめ指摘した Freud (1933) 以来, Burrows & Kennaway (1934), Gaarenstroom & De Jough (1939), Geissendörfer (1940), 本邦においては中山 (1939), 芥藤 (1958), 亀甲 (1959) 等の詳細な報告がある。これらの報告では、発情ホルモンを多量に投与すれば副性器は著明に萎縮し、殆んど去勢の場合と同様の結果になると考えられている。

他方 *in vitro* においてもさきに石神等 (1958) は前立腺組織の体外培養において女性ホルモンを添加培養した結果、腺性組織は明らかに発育が抑制され、線維性組織ではある時期にかなりの発育促進を認め得たと述べ、女性ホルモンが *in vitro* において副性器に直接局所作用をもつと考えて良い成績を報告している。著者の実験でも、発育組織の *out-growth* による形態学的観察では、石神等と略々同様の結果を得た。

以下新生組織の発育状態について総括する。

1 上皮性細胞の発育

上皮性細胞は培養後2日目に至つて発育を開始するが、その程度はきわめて微弱で判然とし難い。これは3日目で半球状乃至舌状となりや

や増殖の傾向を示すが、早くも4日目では、発育は停滞し1部ではすでに軽度ではあるが空胞形成などの退行性変化が現われ、同時に線維芽細胞の増殖が著明となる。5日目では上皮性細胞の発育は完全に停止し、以後漸次退行萎縮が強くなり、7日目では殆んど崩壊、消失する。

以上要約すると、上皮性細胞の発育は培養全期間を通じて極めて強く抑制され、培養後4日目に至つて生育は微弱のまま早くも変性に陥つて行く。かかる所見はさきにおこなつた基礎実験群及び男性ホルモン添加群における上皮性細胞の発育態度と比較して甚だ興味深いものがある。即ち女性ホルモンは *in vitro* においても生体におけると同様、雄性副性器の腺性上皮の萎縮作用を有するものと考えられる。

2 線維芽細胞の発育

線維芽細胞は培養初期ではその発育が促進される傾向があり、培養後4日目で早くもかなり急激な発育をとげ、上皮性細胞に混じて長径を増大する。発育は5日目で極期となり、樹枝状乃至放射状の発育をとげるが、この際1部では特有な環状発育を示すものも認められる。しかし6日目に至つて、1部のものは隣接細胞との連絡がやや疎となり、空胞形成などの退行性変化が出現し、以後漸次これは強度となる。8日目では培地内に融解、消失する所見が認められ、10日目では全く原形をとどめないまでになり、発育は比較的早期に終焉する。特異なことはこの時期では母組織の萎縮も著明に認められ、且つその周辺が変性におちいり、やがて内部にも及び母組織自体が培地内に融解する如き現象を呈することである。

これを要約すると、線維芽細胞の発育は培養初期にかなりの発育促進を示し、培養後5日目ですでに極期の発育を示すが、その発育停止及び退縮も早期に出現し、10日目ですでに崩壊、消失の経過を辿る。

即ち女性ホルモン添加培養群ではその生育は極めて不安定で上皮性細胞、線維芽細胞はともに退行性変化が早期に現れ、且つ崩壊、消失も短期間に強く認められた。また母組織自体の萎縮及び融解現象を認めたことも *in vitro* にお

ける女性ホルモン特異的作用として注目に値しよう。

以上本実験の結果を総括すると i) 上皮性細胞の発育は培養全期間を通じて極度に抑制され、ii) 線維芽細胞では培養初期にその発育がかなり促進される所見を得たと云うことになる。この成績は女性ホルモンの投与によつて副性器の腺上皮に著明の萎縮性変化を認め、同時に間質結合織の一部増殖或は fibrosis を認めたと云う生体における実験成績をある程度まで傍証し得るものとして甚だ興味深い

またこの成績はさきの男性ホルモン添加実験群の際の新生組織の発育態度と全く相反した結果を示したことも当然とは云え、女性ホルモンの *in vitro* における直接局所作用として注目すべきである。勿論かかる男、女性ホルモンの作用は *in vivo* における如く明確且つ顕著ではない。しかしこれは *in vitro* と云う制限された条件においては当然のことと云えよう

3 比較成長征について

Tab. 1 に示す如く、女性ホルモン添加群は培養全期間を通じてその生育は微弱で、且つ変性に陥りやすいことが判明する。培養初期で線維芽細胞はかなりの発育促進を示すが、6日目をピークとして急激な下降線をたどる。また上

皮性細胞の発育も極めて軽微で、対照群及び男性ホルモン添加群と有意の差が認められる。

V 結 語

1 海狸精囊腺組織の体外培養に際し、女性ホルモン (エストラジオール ベンツオアート) を添加し、その組織発育に及ぼす影響について検索した。

2 添加女性ホルモンは培養精囊腺組織に対し、明らかに局所作用をもつ所見が得られた。

3 上皮性細胞の発育は培養全期間を通じて極度に抑制され、培養後4日目に至つて生育は微弱のまま変性に陥り、以後7日目では殆んど崩壊、消失する。

4 線維芽細胞の発育は培養初期にかなり促進され、培養後4日目より急激に発育し、5日目で極期となるが、変性も早く6日目に至り逆行性変化が出現し、以後漸次これは強度となり、10日目では完全に崩壊、消失する。

5 以上、*in vitro* において局所的に作用せしめた女性ホルモンは培養精囊腺組織に対し、腺性組織では発育抑制的に作用し、線維性組織ではその発育を促進する結果を得た。

文献：最終編に記載する。

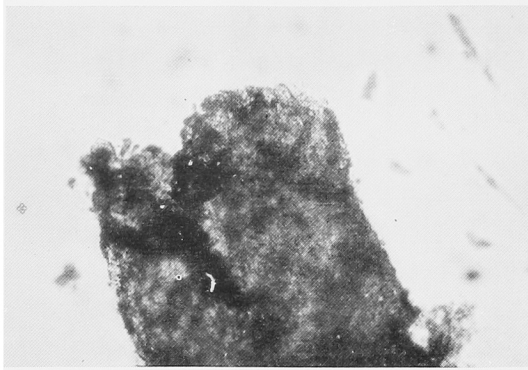


Fig. 1 培養後2日目 (150×)

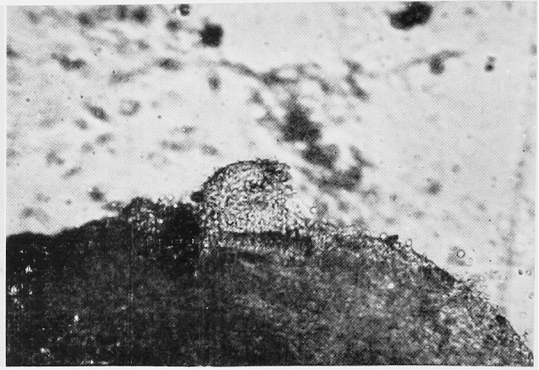


Fig. 2 培養後3日目 (150×)

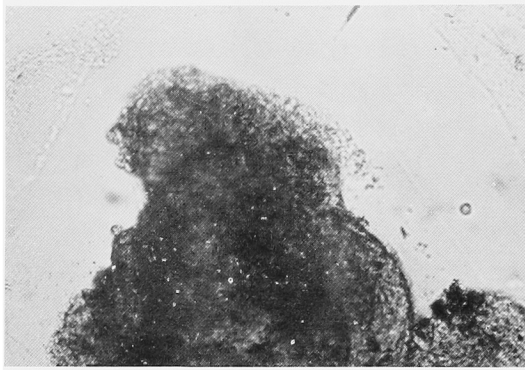


Fig. 3 培養後3日目 (150×)

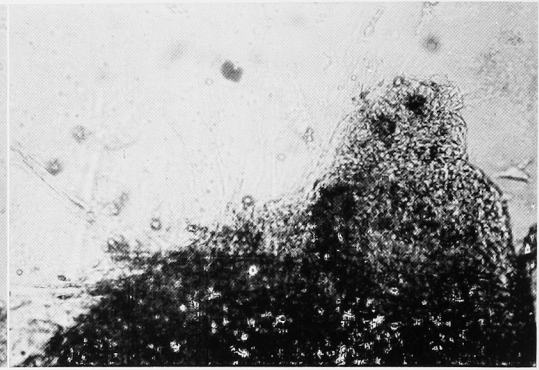


Fig. 4 培養後4日目 (150×)

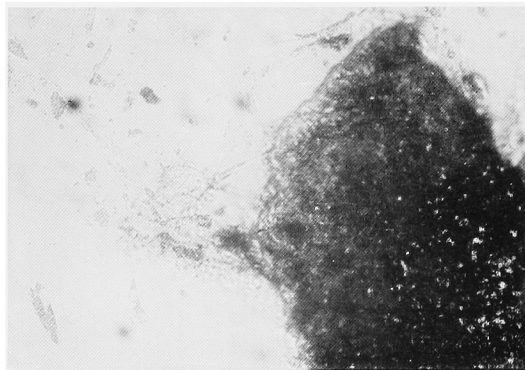


Fig. 5 培養後4日目 (150×)

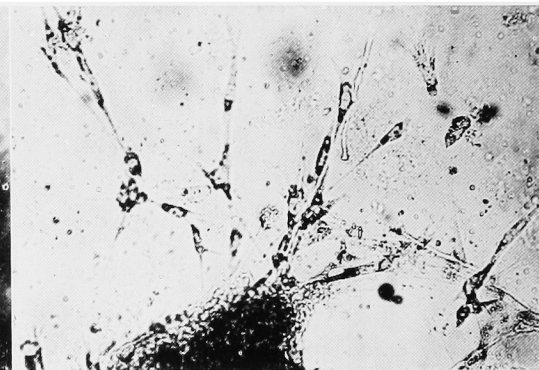


Fig. 6 培養後5日目 (150×)

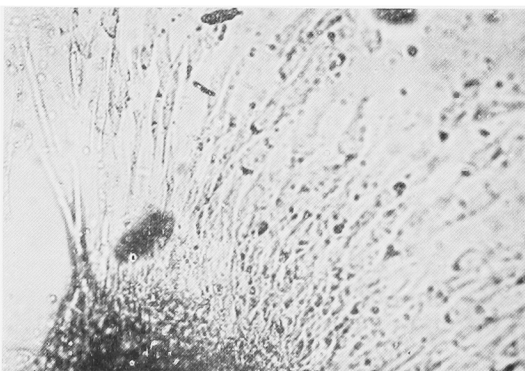


Fig. 7 培養後5日目 (150×)

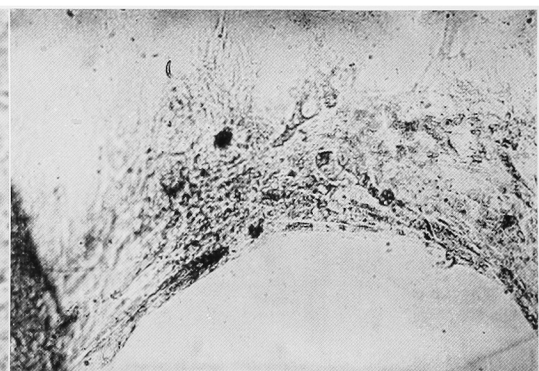


Fig. 8 培養後5日目 (150×)

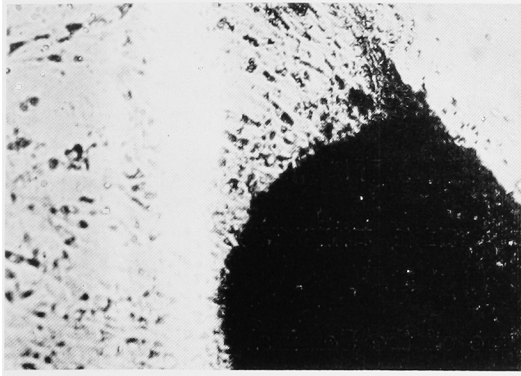


Fig. 9 培養後6日目(150×)

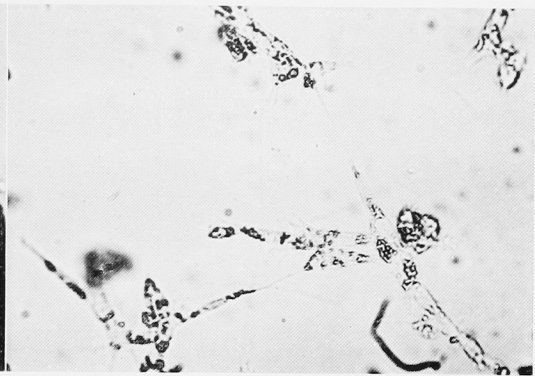


Fig. 10 培養後6日目(150×)

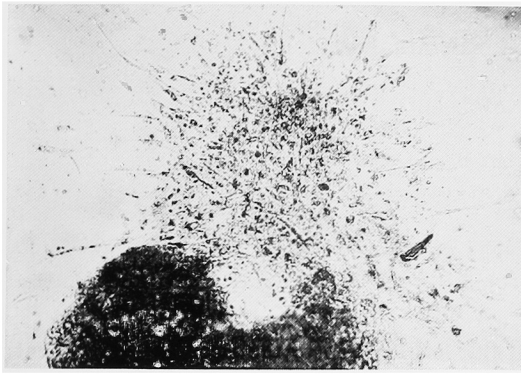


Fig. 11 培養後7日目(150×)

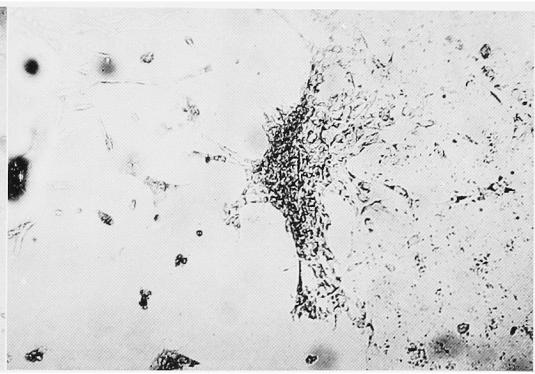


Fig. 12 培養後7日目(150×)

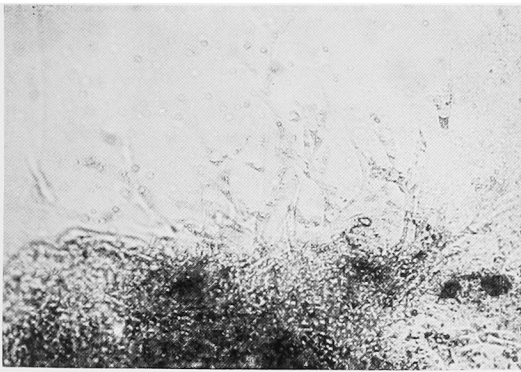


Fig. 13 培養後8日目(150×)

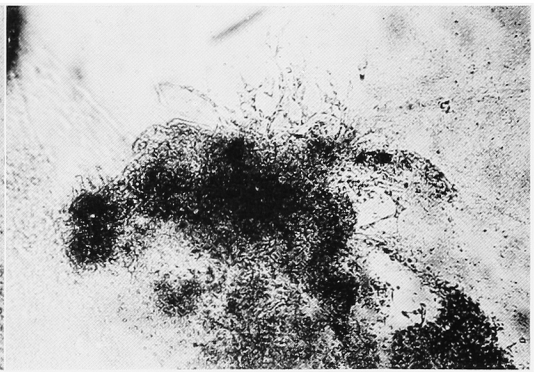


Fig. 14 培養後8日目(50×)

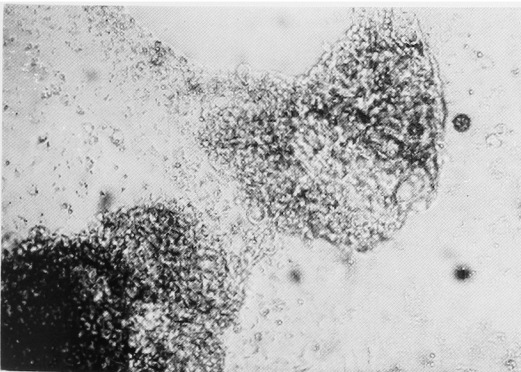


Fig. 15 培養後10日目(150×)

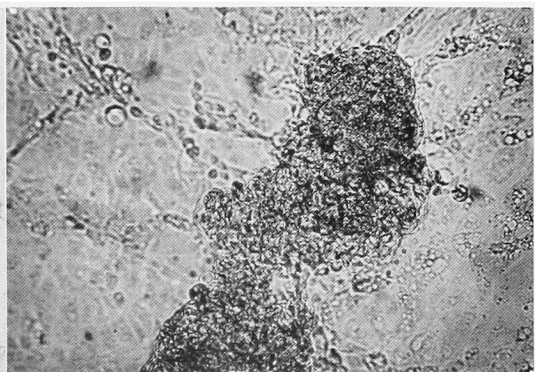


Fig. 16 培養後10日目(150×)