

ラット前立腺の組織化学

I 下垂体, 副腎, 睪丸系の影響

広島大学医学部泌尿器科教室 (主任: 加藤篤二教授)

福 重 満

HISTOCHEMISTRY OF THE RAT PROSTATIC GLAND

I INFLUENCE OF PITUITARY-ADRENAL-TESTICULAR SYSTEM

Mitsuru FUKUSHIGE

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director: Prof. T. Kato, M. D.)*

Using Wistar-strain male rats, weight and histochemical changes of the prostatic gland, testicles, seminal vesicle and adrenal glands were examined after extirpation of each endocrine organ (pituitary, adrenals and testicles) and administration of various hormones. It was found that stainability is well coincided with the sexual functions.

1) The lateral portion of the dorsolateral lobe of the prostatic gland well represented sexual functions and showed the best stainability. The histochemical activities of ACP, RNA, Zn, and SD run parallel with prostatic functions but activity of ALP showed a reverse relationship.

2) Stainability of ALP, ACP and RNA in seminal tubulus of the testicle represented its spermatogenic function.

3) In seminal vesicle, to which SD stain was only attempted, strong activity was demonstrated in epithelium of which stainability yielded to be concurred with that of prostatic gland.

4) In adrenal cortex stainabilities of Sudan III and 17 KS generally coincided with its functions.

5) With the days elapsed after hypophysectomy, weight and histochemical activities of the testicles and adnexal organs were decreased, especially in the prostatic gland which showed marked hypofunction after 4th weeks from the operation. Administration of Tp following hypophysectomy resulted a marked increase in weight of the adnexal organs and slight recovery of testicular spermatogenic function. Administration of Eb following hypophysectomy did not show decrease in weight of the testicle and adnexal organs but decrease in histochemical activities.

6) With administration of anterior pituitary hormones to normal rats, effects on testicles and adnexal organs were recognized in the following order of PMS, HCG, hypophorin, prolactin and controls. Adrenal functions were accelerated in every instances.

7) With adrenalectomy, the testicles and adnexal organs showed decreases in both their weight and function, which were failed to be corrected by administration of cortisone. With administration of large doses of cortisone, these suppressive effects occurred more rapidly and predominantly. ACTH administration resulted marked increases in

weight of the testicles and adnexal organs with a little acceleration of their functions. Combination therapy with cortisone and sexual hormones gave more pronounced effects of the sexual hormones on the testicles and adnexal organs, of which effects yielded to be suppressed by cortisone.

8) With castration, decreases in both of weight and function of the prostatic gland and seminal vesicles were demonstrated, while no significant change was seen in the adrenal glands. With large doses of Tp after castration, unexpectedly slight increase was only observed in weight of the prostatic gland. With Eb, no much change was also demonstrated in its weight and function.

9) With administration of large dose of Tp, 0.5 mg per day, to normal rats, weight and functions showed increases in the prostatic gland, decreases in the testicles and slight decrease in the adrenal glands. With administration of Eb, 0.02 mg per day, to normal rats, weight and functions showed decreases in the testicles and adnexal organs and increase in the adrenal glands.

緒 言

前立腺の機能については副性腺の一つとして生殖欲との関係を有し、睾丸並びに精囊分泌液を稀釈液化し、精子運動を活発にさす様な外分泌作用を有することが1886年来 Fürbringer³⁴⁾, Posner⁹¹⁾, Steinach¹⁰⁸⁾ などにより提唱されたが、しかし多くの学者は前立腺が単に外分泌作用を司るのみでなく内分泌的機能をも有していると言う多数の臨床的、実験的報告を発表している。即ち前立腺の内分泌的機能に関する研究は1928年 Serralach & Parés¹⁰¹⁾ が犬について前立腺剔出後に睾丸の造精能の中止、萎縮を認めたことを以て嚆矢とし、その後前立腺剔出、前立腺抽出物、乾燥末、分泌液等の投与による種々の実験が行なわれている¹²⁾¹³⁾³²⁾⁴²⁾⁴⁹⁾⁷¹⁾¹⁰⁰⁾¹¹⁰⁾¹²¹⁾。

然し実験方法及び実験動物が各々異なり一定した結果はなお見られず、一応前立腺が精液の一部を構成する分泌のみでなく何等かの内分泌作用を持つていることを示唆したに過ぎないが、最近ではむしろ内分泌作用が否定される傾向にさえある (Huggins, 落合⁸⁵⁾)。

一方各種内分泌臓器の前立腺に及ぼす影響を検することも前立腺機能の解明に重要であり、特に性ホルモン、下垂体、副腎皮質、睾丸などの変化に対する所見は肥大症、癌の発生病理を明らかにする上にも不可決の関連がある。Huggins dog の基礎研究より出発して Huggins⁵²⁾⁵³⁾ が前立腺癌は内分泌依存性であること

を明らかにして以来多数の研究があるが、既に古く Hunter⁵⁵⁾ は去勢の前立腺に及ぼす影響について報告し、下垂体剔出による影響としては Cushing & Goetsch²²⁾, Huggins & Stevens⁵¹⁾ の前立腺上皮の萎縮を認めたこと、また下垂体前葉ホルモンが睾丸、副性腺に対して刺戟的に作用していることなどは多くの実験により追試されている。また去勢及び女性ホルモンで無効となつた前立腺癌の治療として副腎剔出術が有効であること、次いで Cortisone による薬物的副腎皮質抑制作用が Huggins により実証され、今日臨床的にも応用されるに至つた。しかしその関与機序については間脳下垂体、副腎、睾丸を含めての性腺刺戟ホルモン、男性ホルモンの抑制といった程度のことしか知られておらず、我々の知識は極めて乏しいものと云わねばならない。よつて私は各種ホルモン (今回は特に下垂体、副腎、睾丸、性ホルモン) の異常が如何に前立腺機能に対して影響するかを酵素学的に解明しようと考え、前立腺の重量及び組織化学的検索を中心とし、加えて睾丸、副腎、精囊、挙肛筋の変化をも併せて観察したので以下逐次報告する。

実験材料並びに実験方法

1) 実験動物及びその処置.

実験動物は全てウィスター系雄ラットを使用した。自由飲水下、オリエンタル酵母製ラット用固形飼料のもとに室温 20±2°C の環境で飼育した。下垂体剔出

は生後30日目で体重60g前後を使用し、小山式(外聴道法)⁶⁴⁾にて垂別を行つた。脳下垂体前葉ホルモン群、副腎群、去勢及び性ホルモン群では150~200gの成熟ラットを使用した。

下垂体、副腎、睾丸切除術に際しては体重100gに対して10~15mgのメチルヘキサビタールナトリウムを腹腔内に注射し、深麻酔の状態です手術操作を行つた。

使用薬物は Testosterone propionate (以下 Tp と省略, 帝国臓器, Enarmon) 0.5mg.

Estradiol benzoate (以下 Eb と省略, 帝国臓器, Ovahormon) 0.02mg.

下垂体抽出物(帝国臓器, Hypophorin) 1/10ru.

Human Chorionic Gonadotropin (以下 HCG と省略, 帝国臓器, Gonatropin) 50iu.

Pregnant Mare Serum Gonadotropin (以下 PMS と省略, 帝国臓器, Serotropin) 50iu. Prolactin (帝国臓器, Prolactin) 5iu. Glucocorticosterone acetate (以下 Cortisone と省略, ドイツシェーリング, Scherosone) 0.2mg, 1mg. ACTH (第一製薬, ACTH) 1iu 等を一定期間, 単独又は併用して脊部下注射した。最終注射後12時間経て体重測定し、エーテル麻酔下で頸動脈切断により瀉血屠殺して次項目について検索した。なお臓器重量, 諸種機能示標に対して季節的变化がある⁴⁶⁾ため, 私は各実験群に对照を置き重量, 組織, 組織化学的变化について比較検討した。

2) 前立腺, 睾丸, 精囊, 副腎, 挙肛筋などの相対重量。

前立腺は全重量を測定し, 精囊は左右精囊内容物を圧出したもの, 両側副腎, 挙肛筋等について各々重量を測定し mg で現わし, 体重 100g 当りに換算して3匹の算術平均をとり, その相対重量 (mg) とした。使用動物数は对照3~5匹, 他は何れも各項目実験ごとに3匹を使用した。しかし著明な体重減少や寄生虫を持つたものは除外した。

各臓器重量測定は直示天秤 (Shimadzu 定感量式) によつた。

3) 組織及び組織化学的検索。

前立腺: 脊側葉⁴⁷⁾ (Prostata II)⁹³⁾ を用い, 輸精管の前立腺内貫通部のやや遠位の膀胱側大体 1/3 の部で切り, その膀胱側を無水アルコールに固定し, 残りを冷アセトンに固定し, その切断面より切片を作つた。コハク酸脱水素酵素の染色は同様に処置した他のラットを使用し, 脊側葉を同一面で切断して新鮮組織片を取り, また精囊も未固定のまま凍結切片を作製した。組

織及び組織化学的検索は脊側葉の側部で行つた。

睾丸: 左側中間部を環状切片として冷アセトンに固定し, 検索はその中心部で行つた。

副腎: 左側を用い, 中性ホルマリンに固定した。

前立腺, 睾丸, 副腎はヘマトキシリンエオジン染色 (以下 HE と省略) を行い, 前立腺, 睾丸のアルカリ性フォスファターゼ (以下 ALP と省略) は Gomori 氏改良法³⁹⁾⁴¹⁾を用い, この際基質液は3%グリセロ磷酸ソーダ水溶液 5cc, 2%塩化カルシウム水溶液 20cc, 10%塩化マグネシウム水溶液 10滴, パルビタールソーダ粉末 0.5g で作製し, 4時間染色を行つた。

酸性フォスファターゼ (以下 ACP と省略) は Gomori 氏改良法⁴⁰⁾⁴¹⁾を用い, 基質液は pH 5 の 1/20M 醋酸塩緩衝液 500cc, 硝酸鉛 0.6g, 3%グリセロ磷酸ソーダ水溶液 50cc で作製し, 8~12時間染色を行つた。

酸性リボ核酸フォスファターゼ (以下 RNA と省略) は硫化鉛法を用い, 基質液は pH 5.6 に補正し, 8時間染色を行つた。

前立腺内亜鉛 (以下 Zn と省略) は岡本, 橋本氏法⁸²⁾による, Diphenylthiocarbazide 法を用い, アンモニア水の pH 8.6 でもつて行つた。コハク酸脱水素酵素 (以下 SD と省略) は Wachstein et Meisel 氏法¹¹⁸⁾で新鮮組織を未固定のまま凍結切片を作製し, 基質液に2時間浸漬した。

副腎は中性ホルマリンに2カ月固定し, 水洗12時間後凍結切片を作製し, Sudan III は Daddi 氏法, 17KS は Ashbel et Seligman 氏法⁶⁾⁷⁾⁹⁹⁾を用いた。この際アルコール性磷酸塩緩衝液は pH 7.2 の 1/15M 磷酸塩緩衝液を使用した⁸³⁾。

以上記述した染色法の増減の判定は前立腺で脊側葉の側部をもつて行い, 睾丸は左側中間部, 精囊は左側中間部, 副腎は左側皮質部をもつて判定した。染色の分布及び濃度により酵素含有の定量的測定⁵⁹⁾を行い, 記録に際しては对照動物の染色性を比較し, その増減により記した。

- ++……………増加
- +……………やや増加
- +……………对照の染色性
- +……………やや低下
- ……………低下
- ……………陰性

しかし組織化学でその活性は組織の部位により異なり, 私の行つた染色方法では第1表の様に現われた。

- 強……………強陽性
- 中等……………中等陽性
- 弱……………弱陽性
- 陰……………陰性

副性腺とは前立腺，精囊，副睪丸，Cowper 氏腺を指すのであるが⁸⁴⁾，特に私の実験に於いては前立腺及び精囊を採り上げた。

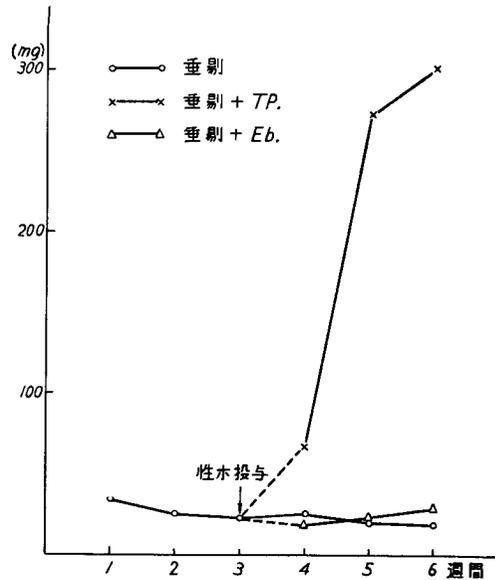
第1表 正常組織の活性度合

組織	染色	ALP	ACP	RNA	Zn	SD	Sudan III	17KS
前立腺	腺上皮	中等	強	強	強	強		
	基底層	強	強	中等	中等	強		
	分泌物	弱	中等	中等	弱	中等		
	結合織	弱	陰性	弱	陰性	陰性		
睪丸	精細管基底層	強	弱	強				
	精祖細胞	強	強	強				
精囊	精母細胞	強	強	中等				
	精娘細胞	中等	弱	中等				
	精子細胞	弱	弱	弱				
	精子	弱	強	弱				
	支持細胞	弱	弱	弱				
	間質細胞	弱	弱	弱				
	血管	強	陰性	弱				
精囊	腺上皮					強		
	分泌物					中等		
副腎	筋層					陰性		
	球状帯						強	強
	束状帯						強	強
	網状帯					中等	中等	

実験成績

〔実験 I〕 下垂体剔出群。 (第2, 3表, 第1図参照)

生後30日目に下垂体剔出を行い，剔出後1週間より6週間までを観察した。この他に3週よりTp 0.5mg Eb 0.02 mg を各々毎日皮下注射した場合の変化を検索した。



第1図 下垂体剔出群 (処置 1週~6週) 前立腺相対重量 (mg)

1) 垂剔

垂剔により睪丸，副性腺及び各内分泌腺の重量は著明な減少を示し，これは垂剔後の経過日数につれて漸次減少している。

前立腺は垂剔後1週間より最早腺腔が狭くなって小管状を示し，腺上皮は低く，腺腔内分泌物が認められない。また結合織は漸次減少し，ALP は垂剔後2週までは軽度増加しているが4週以後は低下した。

ACP, RNA は3週よりやや低下し，Zn は2週までやや低下，3週以後は高度低下を示した。

睪丸は垂剔により造精能が著明に障害され，精細管は小さく，2週より精細管内に巨細胞を認め，基底層は肥厚している。ALP は垂剔2週よりやや低下し，ACP, RNA は3週より著明な低下を示した。

精囊はSD で2週以後低下を示した。

副腎はSudan III, 17KS で高度の低下を見た。

2) 垂剔+Tp

垂剔3週よりTp 0.5mg を毎日投与すると睪丸，副性腺は比較的重量増加があり，前立腺腺腔は分枝胞状形を示し，ALP, ACP は回復し，RNA, Zn はやや活性の増加が見られた。

副腎は垂剔に比較して重量の変化は少ないけれどもSudan III, 17KS の染色性はやや良好となつた。

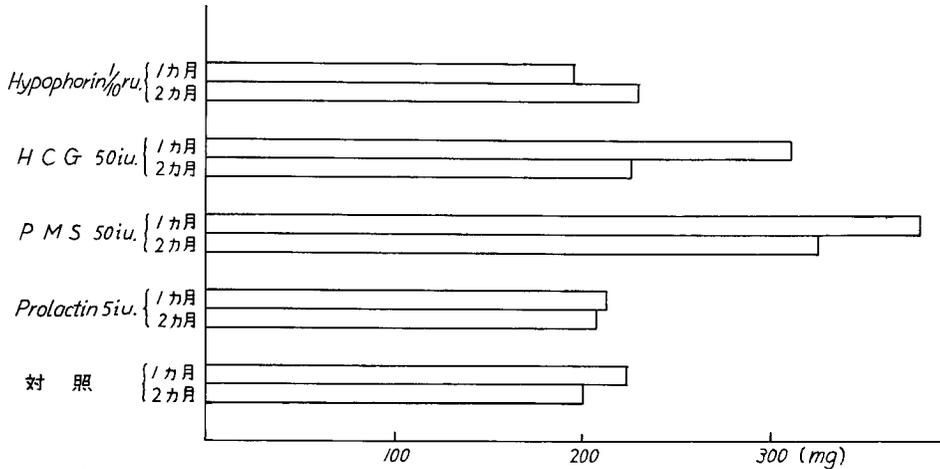
3) 垂剔+Eb

第2表 下垂体別出群 (処置1週~6週)

処置	相対重量 (mg)	前立腺	辜丸	精囊	副腎	挙肛筋
垂剔後	1 週間	34.5	250.1	11.4	13.2	10.2
垂剔後	2 週間	24.6	192.8	9.4	7.4	9.3
垂剔後	3 週間	23.0	162.8	8.8	5.4	8.8
垂剔後	4 週間	25.3	135.7	8.1	5.7	9.7
垂剔後	5 週間	20.3	128.4	5.7	4.8	7.4
垂剔後	6 週間	19.6	124.3	5.6	4.3	7.2
垂剔+Tp. 0.5mg 毎日投与 (垂剔後3週より)						
垂剔後	4 週間	67.6	172.5	35.1	4.3	17.4
垂剔後	5 週間	273.0	230.5	189.5	4.0	54.0
垂剔後	6 週間	301.0	250.0	193.3	4.2	55.3
垂剔+Eb. 0.02mg 毎日投与 (垂剔後3週より)						
垂剔後	4 週間	19.0	165.0	11.1	6.4	12.3
垂剔後	5 週間	23.5	172.3	12.7	6.5	7.2
垂剔後	6 週間	28.3	171.2	15.5	7.0	7.4

第3表 下垂体別出群 (処置1週~6週)

処置	染色	前立腺					辜丸			精囊	副腎	
		ALP	ACP	RNA	Zn	SD	ALP	ACP	RNA	SD	Sudan III	17KS
垂剔後	1 週間	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+
垂剔後	2 週間	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
垂剔後	3 週間	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+
垂剔後	4 週間	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
垂剔後	5 週間	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+
垂剔後	6 週間	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+
垂剔+Tp. 0.5mg 毎日投与 (垂剔後3週より)												
垂剔後	4 週間	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+
垂剔後	5 週間	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
垂剔後	6 週間	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
垂剔+Eb. 0.02mg 毎日投与 (垂剔後3週より)												
垂剔後	4 週間	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
垂剔後	5 週間	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-
垂剔後	6 週間	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+



第2図 下垂体前葉ホルモン群 (処置 1カ月, 2カ月) 前立腺相対重量 (mg)

対照と変わりなく、2カ月で腺腔のやや充進している像を認め、1カ月でRNA ややや低下、ACP, SD のやや増加、2カ月ではALP 低下、SD 増加を示した。

睾丸は Hypopharin 1, 2カ月共に間質細胞はやや増殖し、造精能は正常か軽度 充進していた。ALP は1, 2カ月共によく染色され、ACP, RNA は2カ月で増加を示した。HCG は間質細胞が増殖し造精能は正常であった。ALP は1カ月で増加し、2カ月では低下していた。PMS は間質細胞、造精能共に著明に発達しており、ALP, RNA は共に増加し、2カ月ではACP も増加していた。Prolactin 投与では組織上対照と変わりなく、ALP は増加し、1カ月でACP, RNA はやや低下を示した。

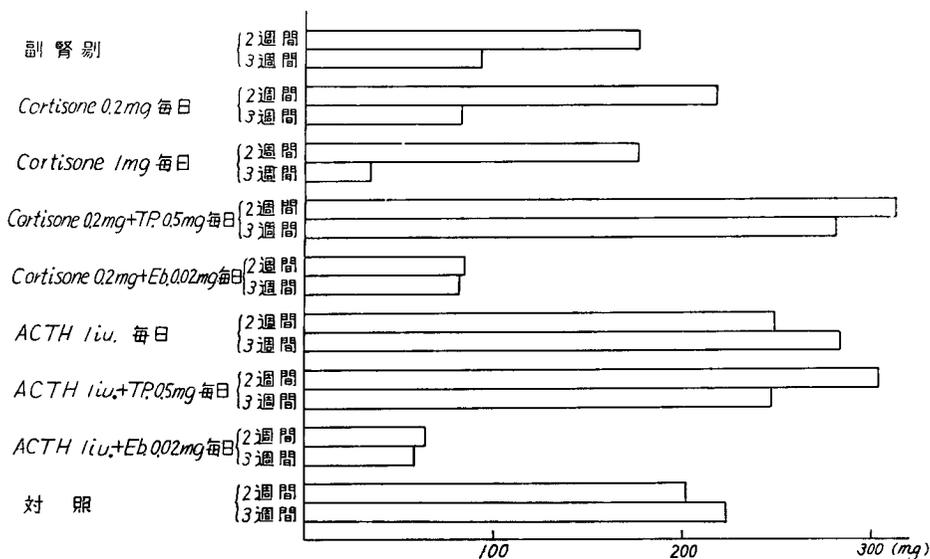
精囊は Hypopharin 投与でSD は2カ月目でやや

低下しており、HCG, PMS では共に増加し、Prolactin では対照に比較してあまり変化を認めなかった。

副腎は Hypopharin 2カ月目にやや増加し、HCG 1カ月で17KS の増加があり、2カ月でSudan III, 17KS 共に著明な増加があつた。PMS は1, 2カ月共に両染色性が良好であり機能 充進を認めた。Prolactin は対照とあまり変りがないが2カ月のSudan III でやや良好染色性を示した。

〔実験Ⅲ〕 副腎群。(第6, 7表, 第3図参照)

副腎剔出, Cortisone 0.2mg, 1mg を投与, Cor-



第3図 副腎群 (処置 2週, 3週) 前立腺相対重量 (mg)

第6表 副腎群（処置2週，3週）

処 置	相対重量 (mg)	前立腺	辜 丸	精 囊	副 腎
副 腎 剔	2 週 間	176.3	888.8	90.1	
副 腎 剔	3 週 間	92.4	786.3	50.7	
Cortisone 0.2mg 毎日	2 週 間	218.5	937.4	116.8	18.1
Cortisone 0.2mg 毎日	3 週 間	83.4	1066.6	42.5	24.8
Cortisone 1mg 毎日	2 週 間	176.5	1222.2	101.2	18.5
Cortisone 1mg 毎日	3 週 間	34.4	1333.2	71.5	17.0
Cortisone 0.2mg+Tp. 0.5mg 毎日	2 週 間	313.5	956.4	140.4	14.0
Cortisone 0.2mg+Tp. 0.5mg 毎日	3 週 間	281.6	950.0	83.7	15.0
Cortisone 0.2mg+Eb. 0.02mg 毎日	2 週 間	84.2	1000.0	56.5	17.8
Cortisone 0.2mg+Eb. 0.02mg 毎日	3 週 間	81.6	999.9	42.1	25.0
ACTH 1iu 毎日	2 週 間	248.3	1125.3	171.4	18.6
ACTH 1iu 毎日	3 週 間	283.4	1201.5	163.2	23.4
ACTH 1iu+Tp. 0.5mg 毎日	2 週 間	303.3	875.0	175.1	18.9
ACTH 1iu+Tp. 0.5mg 毎日	3 週 間	246.7	1000.0	156.8	19.0
ACTH 1iu+Eb. 0.02mg 毎日	2 週 間	63.5	928.4	18.0	32.6
ACTH 1iu+Eb. 0.02mg 毎日	3 週 間	57.7	834.2	16.3	29.6
対 照	2 週 間	201.3	966.6	92.0	17.1
対 照	3 週 間	223.4	972.6	125.0	18.3

tionese 0.2mg と Tp 0.5mg, Cortisone 0.2mg と Eb 0.02 mg を併用した場合, ACTH 1iu, ACTH 1iu と Tp 0.4mg, ACTH 1iu と Eb 0.02mg を併用した場合などの2週及び3週に於ける辜丸, 副性腺の変化を観察した. なお Cortisone 0.2 mg は成人 60kg 体重に対して 100mg 投与した量をラット 120g 体重に換算した量であり, 1mg はその5倍量の大量投与した場合の2方法を行った.

1) 副腎剔出

両側副腎剔出後2週で前立腺, 辜丸, 精囊は小さく, 3週では一層重量の減少が現われた. 前立腺上皮は大体正常であるが, 腺腔は比較的小さく管胞状であり結合織はやや少ない. 組織化学で2週では Zn がやや低下している. 3週で ALP やや増加し, ACP,

RNA, Zn は何れも低下している. 辜丸重量は2, 3週共に対照に比し減少している. 基底層が肥厚して造精能が軽度抑制されているが間質細胞には変化を認めなかった, 組織化学で ACP が軽度低下していた.

2) Cortisone 0.2mg

Cortisone 投与2週では対照に比し前立腺重量は増加し, 3週では逆に減少していた. 組織上2週では分枝胞状形を示し, 3週で腺腔は狭くなり結合織も少ない. 2週で ACP がやや低下し, 3週で ALP やや増加, ACP, RNA, Zn はやや低下を示した.

辜丸重量は対照に比較してあまり変化が見られない. 3週で基底層は軽度肥厚して, 造精能もやや抑制されていたが, ALP, ACP, RNA は共にやや好染色性を示した.

第7表 副 腎 群 (処置2週, 3週)

処 置	染 色	前 立 腺					辜 丸			精 囊	副 腎	
		ALP	ACP	RNA	Zn	SD	ALP	ACP	RNA	SD	Sudan III	17KS
副 腎 剔	2 週 間	+	+	+	-		+	-	+			
副 腎 剔	3 週 間	+	-	-	-		+	-	+			
Cortisone 0.2mg 毎日	2 週 間	+	+	+	+		+	+	+		+	+
Cortisone 0.2mg 毎日	3 週 間	+	+	-	+		+	+	+		+	+
Cortisone 1mg 毎日	2 週 間	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Cortisone 1mg 毎日	3 週 間	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Cortisone 0.2mg+Tp. 0.5mg 毎日	2 週 間	-	+	+	+		+	+	+		+	-
Cortisone 0.2mg+Tp. 0.5mg 毎日	3 週 間	-	+	+	+		+	+	+		-	-
Cortisone 0.2mg+Eb. 0.02mg 毎日	2 週 間	+	-	-	-		+	-	+		+	+
Cortisone 0.2mg+Eb. 0.02mg 毎日	3 週 間	+	-	-	-		+	-	+		+	+
ACTH 1iu 毎日	2 週 間	+	+	+	+		+	+	+		+	+
ACTH 1iu 毎日	3 週 間	+	+	+	+		-	+	+		+	+
ACTH 1iu+Tp. 0.5mg 毎日	2 週 間	+	+	+	+		+	+	-		+	+
ACTH 1iu+Tp. 0.5mg 毎日	3 週 間	-	+	+	+		+	+	+		+	+
ACTH 1iu+Eb. 0.02mg 毎日	2 週 間	+	+	+	-		+	-	+		+	+
ACTH 1iu+Eb. 0.02mg 毎日	3 週 間	+	-	+	-		+	-	+		+	+
对 照	2 週 間	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
对 照	3 週 間	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+

副腎は2週で Sudan III, 17KS は共に染色性は良いが, 3週では脂肪滴の大きい染色性を示し, 機能は低下していると見なされた。

3) Cortisone 1mg

Cortisone 大量投与を行うと前立腺は2, 3週共に Cortisone 小量投与に比較して小さく, 腺腔は小管状形で結合織は少なく, 3週ではこの像が一層著明に現われていた。2週で Zn, SD はやや低下し, 3週で ALP が増加, ACP, Zn は低下していた。辜丸は対照に比較してやや大きい, 組織上対照と変りなかつた。副腎は3週で Sudan III に粗大な染色性があり, 機能低下を認めた。精囊は2, 3週共に大体正常の染色性を示した。

4) Cortisone+Tp

Cortisone 0.2mg に Tp 0.5mg を併用投与すると前立腺, 精囊は2週で著明に大きくなるが, 3週ではやや減少している。腺腔は分枝胞状形が強く, 腺上皮は高い。2週で ALP は低下, ACP, Zn は増加し, 3週では ACP, RNA, Zn はやや増加していた。

辜丸重量は変化なく, 間質細胞, 造精能は軽度低下して精子が認められなかつた。

副腎は重量, 染色性は共に低下していた。

5) Cortisone+Eb

Cortisone 0.2mg に Eb 0.02mg を併用投与すると前立腺, 精囊は著明に小さくなり, 辜丸重量はあまり変化ないが, 副腎はやや大きくなった。前立腺は小管状形となり結合織が良く増殖していた。ALP は増加し, 他の染色性は低下していた。辜丸は間質細胞が

少く, 造精能が抑制され, ALP, ACP は共に低下していた。

6) ACTH

ACTH 1iu 投与で前立腺は大きくなり機能亢進像を示した。辜丸の造精能は良好で染色は正常であつた。副腎は好染色性を示し, 好機能像を認めた。

7) ACTH+Tp, 又は Eb

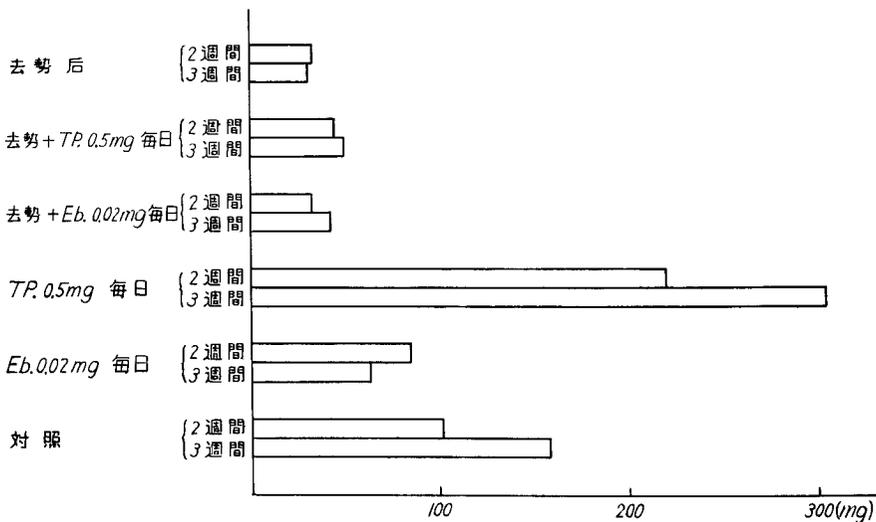
ACTH 1iu に Tp 0.5mg 又は Eb. 0.02mg を併用投与すると辜丸, 副性腺に対する作用は性ホルモンの方が優位となつて現われている。即ち Tp を併用すれば前立腺, 精囊は共に重くなり, 辜丸, 副腎重量の変化は少ない。組織化学的变化も Tp を投与した場合と同様である。Eb を併用すれば前立腺, 精囊は共に軽く, 辜丸は軽度減少し, 副腎は著明に大きくなつていた。組織及び組織化学でも Eb を投与した場合と大体同様の变化を示した。

〔実験IV〕 去勢及び性ホルモ群. (第8, 9表, 第4図参照)

去勢, また去勢後直ちに Tp, Eb を投与した場合, Tp, Eb を各々単独に投与した場合などについての変化を観察した。

1) 去勢

去勢により副性腺に対して垂別と同様に重量の減少を来たしたが, 前立腺上皮は低く, 小管状形で結合織は比較的少なかつた。2週で Zn, SD が低下し, 精囊 SD も低下していた。3週では ACP, RNA, Zn



第4図 去勢及び性ホルモ群 (処置 2週, 3週)
前立腺相対重量 (mg)

が低下し、SD の染色性は認められなかつた。副腎は 3 週目に Sudan III 染色性がやや良好であつた以外は対照とあまり変化を認めなかつた。

2) 去勢+Tp

去勢直後 Tp 0.5 mg を投与したけれども副性腺の重量増加は軽度であつた。前立腺腺腔は小管状形で結合織が少なく、ALP, Zn, SD の低下があつた。副腎の変化は少なく、Sudan III, 17KS は共に低下していた。

3) 去勢+Eb

去勢直後 Eb 0.02mg を投与しても副性腺の変化は少なく、副腎重量はやや増加している。前立腺組織は去勢のみに比較して小管状形が強く、結合織はやや増殖している。ALP 以外の染色性はどれも著明に低下していた。副腎重量は増加しているが、17KS の染色性は低下していた。

4) Tp

Tp 0.5mg を毎日投与すると副性腺は大きくなるが、睪丸、副腎重量はあまり変化がない。前立腺上皮は高く、大きな分枝胞状形が著明に現われ、分泌顆粒を多く含有する。2 週で Zn, SD が増加し、3 週では ALP 以外どれも好染色性を示した。睪丸は間質細胞がやや多く、造精能は抑制され、精子形成は著明に減少していて、ACP 活性が弱い。副腎は 3 週で Sudan III がやや低下している。

5) Eb

Ed 0.02 mg を毎日投与すると副性腺、睪丸重量は漸次減少し、副腎は肥大する。前立腺腺腔は小管状形で周囲の結合織は著明に増殖して分泌顆粒は少なくなり時にコロイド様物質を含有している。組織化学では ALP が増加する他はどれも低下を示した。睪丸は基底層が厚く、精細管は狭小となつて造精能がほとんど認められない。精祖、精母細胞を僅かに認め、支持細胞、間質細胞も減少して何れの染色性も低下していた。副腎は 2, 3 週共に Sudan III 好染色性を示した。

考 按

近年酵素化学が発達して各種酵素の組織化学、生化学的検索が行なわれているが、私は生殖腺を中心とする組織化学について観察した。即ち前立腺では ALP, ACP, RNA, Zn, SD など、睪丸では ALP, ACP, RNA など、精囊では SD, 副腎皮質では Sudan III, 17KS などについて検索した。文献上前立腺内フォス

ファターゼについては前立腺癌と前立腺肥大症の関係や、更に性ホルモンとの関係について Huggins など⁵⁴⁾により調べられ、前立腺には ACP が特に多く含まれることが判明した。また前立腺癌の特に転移のある場合前立腺内 ACP は減少し、血中にその増加が起こることが知られている⁵⁴⁾⁶⁶⁾⁸⁷⁾、更に性ホルモンの投与によつて ACP が強く変動することも判つてきた⁶⁶⁾ 組織化学的検索では高松¹¹¹⁾¹¹²⁾が先ず ALP を証明し、次いで Gomori⁸⁸⁾が ACP の証明法を発表して以来生体内分布につき泌尿器科領域においても前立腺、睪丸、腎などについての研究が逐次報告されてきた⁸⁾⁵⁸⁾⁸⁶⁾¹²²⁾¹²⁵⁾。また前立腺内フォスファターゼの意義についても種々見解があるが、Huggins⁵⁴⁾はアスコルビン酸分泌との関係を、Mann²⁴⁾⁶⁹⁾はクエン酸との関係を推定し、三浦⁷⁵⁾も前立腺腫瘍について調べ、これによれば ACP は腺上皮の機能に、また ALP は前立腺組織のエネルギー代謝に関係すると述べている。また RNA も磷酸代謝に関与するもので増殖する細胞に多く含有され蛋白合成に役立つとされており⁷⁰⁾、そのため前立腺代謝に何等かの意義があると考えられる。

前立腺内 Zn については Bertrand など¹²⁾が前立腺内に多く含まれることを記し、次いで Mawson などは⁷²⁾ラット前立腺背側葉は他の如何なる組織よりも多く Zn を含んでいるとし、Gunn⁴⁶⁾は ⁶⁵Zn を使用して背側葉が選択的に摂取し、性ホルモンの影響により変動することを述べ、前立腺の機能をよく反映することを報告した。また Voigt¹¹⁷⁾は生殖能力にとつても本質的なものであると述べているが、今日なお前立腺の Zn の存在意義については一定した見解がない。しかし Metalloenzyme⁸⁰⁾として関与しているであろうと云うことは一般の承認するところである。

SD については Thumberg¹¹⁶⁾や、後に Battelli & Stern¹¹⁾により動植物の組織中に見出されたことに始まり、コハク酸を脱水素化してフマル酸を生ずるので、この酵素は細胞内のミトコンドリア分画に殆んど限られて存在することが知られており、TCA Cycle の過程にあ

り、その増加は呼吸が亢進しているので臓器機能と平衡して増減するものと考えてよい。既に Hopsu ら⁵⁰⁾ はラット精囊が Tp 投与や去勢した場合に SD 含有量が変化することを述べている。私も SD 染色を前立腺と精囊について行なったが何れもその腺上皮に良く染まりミトコンドリアの存在部位と一致していた。また各種ホルモンの影響により前立腺と精囊の SD は大体一致した染色性を示した。SD も Zn と同様に前立腺の背側葉の側部に強く染色された。このため私の前立腺に関する実験をこの部に求めたが結果は前記の様に組織化学的によく証明出来た訳である。

辜丸の ALP, ACP, RNA は発情期にあつては性細胞中にこれ等が増加することが知られており¹²⁰⁾、これ等は 何れも 燐代謝に関係している。

副腎の Sudan III, 17KS の皮質機能標示としての価値についてはなお多くの批判があり、動物の差、薬物投与によりその成績が異なることが判つているが⁸⁷⁾¹⁰⁹⁾、一応副腎皮質機能の示標とみなして染色を行なった。

以上の組織化学で染色性を対照動物と比較してその増減により記載した。その染色は pH, 温度などにより相当異なる染色性を示した時もあったが、私は一群に 3 匹を使用して中間の染色性を示すものを記した。

次いで各種ホルモンの影響について実験の順序に従つて述べる。

辜丸並びに副性腺の機能が下垂体前葉、副腎皮質及び辜丸の間質細胞によつて内分泌学的に支配を受けることは広く知られた事実である。しかし辜丸、副性腺に作用すると考えられているホルモンでもその純度や用量によつてその反応を異にすることも知られ、これらの全てを明らかにすることは極めて困難なことである。

下垂体と辜丸、副性腺との関係については Aschner⁹⁾ が未熟動物の下垂体を剔出することにより性成熟の遅れることを認め、Goetsch²²⁾ も垂別により性器の萎縮することを観察し、Evans & Long²⁷⁾, Zondeck & Aschheim¹²⁴⁾ などが下垂体前葉抽出物が動物で性的早熟を来たすことを認めるに及んで下垂体辜丸系なる特

殊機構の存在が明らかにされた。これ等の事柄については多くの実験により知られているが、私の成績に於いても垂別により辜丸、副性腺などの重量が著明に減少し、垂別後の日数と共に著明となつた。Pierach⁹⁰⁾ は垂別を行なった場合前立腺の結合織、筋組織が殆んど変化を示さないと述べているが、私の場合減少し垂別 4 週後これが著明であつた。前立腺の実質においては垂別後日数と共に前立腺上皮は扁平化し、腺腔も狭小となり分泌物も消失した。同時に Zn 染色性の低下、ACP, RNA 染色性の低下が見られ、精囊については SD 染色性の低下。副腎は Sudan III, 17KS 染色性の低下を示した。即ちこれら臓器の何れにも機能低下があると推定された。

辜丸の ALP に対する垂別の効果について吉村¹²³⁾ は造精能との間に何らの関係もなかつたとしているが、私の場合 2 週後 ALP の低下が見られ、ACP, RNA の染色性も著明な低下を示した。辜丸に対する性ホルモンの作用について初め Moore⁷⁷⁾ は男性ホルモンを用いて造精能の障害を認めたと報告したが、これはその量的関係によるものであることがその後 Moore⁷⁸⁾ Selye¹⁰²⁾ などによつて明らかにされた。造精能と共に副性腺の発達増大に男性ホルモンが関与することは一般に認められており、Korenchevsky⁶²⁾⁶⁸⁾ は副性腺の発育に関して男性ホルモンが前立腺よりも精囊の重量増加に鋭敏に作用すると述べている。

同時に男性ホルモンは主として間質細胞及び副腎皮質に由来すること、FSH, LH の関与していることも多くの人の報告するところである。即ち LH は間質細胞を刺戟し、男性ホルモンの分泌を促がすことによつて直接副性腺機能を亢進さすと考えられ、FSH が同時に精細胞の形態学的変化に関与する gematokinetic な作用を有すると Greep⁴⁴⁾ などは述べている。垂別後の男性ホルモンの作用は辜丸に対しては精細管に対する直接作用であると Simpson¹⁰⁴⁾ は述べているが、私の場合も垂別後 Tp を投与すると不十分であるにしても副性腺の重量は著しく増加し、前立腺腔は分枝胞状を示し、ALP, ACP は大体正常に復し、RNA, Zn もやや活

性の増加が見られた。睪丸も不十分ではあるにしろ一部精子形成が見られたことは直接作用であることを支持する事実であった。挙肛筋重量も著明に増加した。また副腎については Sudan III, 17KS の染色性がやや良好であった。

Eb は睪丸を萎縮させることは古くより知られ、これについては Golding⁸⁶⁾, Selye¹⁰²⁾ などの報告がある。また支持細胞の脂肪増加、間質細胞の萎縮減少が報告されているが、私の場合垂馴動物に Eb を投与したところ造精能に対し何らの効果も示さなかつた。しかし挙肛筋の重量は減少したのに対し前立腺、精囊、睪丸、副腎などの重量にはやや増加が見られた。これは垂馴による成長ホルモン分泌の杜絶が体重減少を著明にして相対重量が増加を示したことによるか、或は TSH の分泌欠如と Eb の投与量が多かつたため甲状腺機能の低下が関与していると考えられる。

下垂体前葉より Gonadotropin の分泌が行なわれこれが睪丸、副性腺の機能保持に重要な作用を有し、この中 FSH は主として精細管上皮細胞を刺戟し精子形成を来すといわれ、LH 或は ICSH は間質細胞を發育させ睪丸のホルモン分泌に関与するといわれている。Simpson¹⁰⁴⁾ は垂馴ラットに LH を投与し造精能が維持されるのを認め、この際間質細胞は萎縮せず、副性腺も正常であることから LH は間質細胞を刺戟し、Androgen を分泌させこれによつて間接的に造精能を保持すると推定したが、このことは Smith¹⁰⁵⁾ も同様認めている。胎盤性性腺刺戟ホルモンの睪丸に対する作用は大體 LH のそれと似ており、Reichert⁹⁴⁾ などは垂馴ラットで手術後にこれを投与すれば精子形成並びに間質細胞の維持が見られるとし、Evans²⁹⁾ にも垂馴ラットが胎盤性性腺刺戟ホルモンで精子形成を維持することを認めた。以上の如く雄性副性腺は下垂体、睪丸などを介して影響を受けることは明らかである。この際間質細胞を刺戟することにより Androgen の分泌が起こることに意見が大體一致しているが、McSham⁷⁴⁾ は精細細胞説を唱えている。Gonadotropin 製剤としては Hypophorin, HCG, PMS を使用し、この他に Prolactin の生殖腺に対する影響を観察し

た。北沢⁶¹⁾ は下垂体制剤 (Hypophorin) は大部分 FSH と少量の LH 作用を示し、胎盤性製剤 (HCG) は大體 LH 作用を示し、また妊馬血清製剤 (PMS) は単一であるが FSH と LH の両作用を有していると述べている。成熟ラットで各々週3回、1カ月、2カ月の生殖腺に対する変化を見たが、Hypophorin, Prolactin は投与単位が異なるため比較は難しいけれども HCG, PMS は 50 iu と同単位を投与した。HCG 及び PMS の投与による副性腺並びに睪丸重量の変化を見ると、PMS, HCG は共に重量の増加が見られたが、PMS の方がその効果が大きであつた。機能的にも前立腺に於ける RNA, Zn, SD 染色性の増加が見られ、腺腔の發育も良好であつたことは Smith, Evans などの実験と一致する成績であつた。副腎皮質については重量の増加があり、Sudan III, 17KS の染色性の増加がありかかる点より副腎皮質に対しても促進作用が考えられた。Hypophorin 1/10ru 投与では重量、組織像の何れに於いても Prolactin 投与群と殆ど變りがなく、2カ月目に組織化学上 RNA が増加していたに過ぎなかつた。近時 Gonadotropin の他に性腺に作用するものとして Prolactin なるものの存在が Evans など³⁰⁾³¹⁾ によつて知られ、女子性腺に関する実験は数多くあるが、男子性腺に対する Prolactin の役割については未だ不明の点が少なくない。Sonnenberg ら¹⁰⁶⁾ は放射性 Prolactin を用い、雄ラットでは前立腺に雌ラットでは卵巣に集まつていたことを見出した。しかし Prolactin が前立腺と特異の関連性を持つことを明らかにしたのは Scott⁹⁷⁾ や Grayhack⁴³⁾ である。氏などによると垂馴・去勢ラットに対し Tp と Prolactin の併用投与が、単に Tp 投与したものより前立腺重量の増加が著しい事より Prolactin は Androgen と共に前立腺の發育を促進すると述べている。本邦では浅野⁴⁵⁾ がこれを追試しており、また臨床上市川⁵⁶⁾ は前立腺癌の内分泌療法に於けるホルモンの内 Prolactin の作用を重視している。

しかし私の実験では正常ラットに Prolactin を投与したため多少結果は異なるであろうが、睪丸性及び副腎性 Androgen の協同作用により

前立腺の重量増加や機能の亢進を期待したものの、Prolactin 5iu, 週3回, 2カ月間の投与で辜丸, 副性腺は対照と殆んど変わらず, 拳肛筋などではやや減少の傾向さえ見られ, これらの臓器に対し重量で見ると全く影響がないものと考えられた。これに対し染色性では前立腺に於けるSD, 辜丸に於けるALPの増加が見られたが前立腺では同時に動くと思われるZnの変化がなく, 組織学的にも殆んど影響が現われなかった。以上の事実より辜丸, 副性腺に作用する働きはPMS>HCG>Hypophorin>Prolactin≥対照の順であると考えられた。熊谷⁶⁵⁾, 志田¹⁰³⁾などは垂別ラットにGonadotropinを投与した場合に辜丸に対して, PMS+HCG>PMS>HCG>下垂体制剤の順に作用が認められたと述べていることに大体一致する結果であった。

副腎皮質と辜丸, 副性腺との関係についてはMcKinley & Fisher⁷³⁾などが皮質エキスの経口投与にかり白鼠の辜丸が増大することを報告し, Pottenger⁹²⁾, Eaton²⁶⁾なども同様の事柄を明らかにし副腎皮質と副性腺との間に密接な関係のある事を認めた。Antopol²⁾はGlucocorticoidの投与が辜丸重量の低下を来すことを認め, Ingel⁵⁷⁾もこれを支持している。辜丸の組織に対する影響としてSelye & Friedman¹⁰²⁾はDOCAの投与でラット間質細胞の萎縮と造精能障碍の起こることを報告したが, 木島⁶⁰⁾は組織学上造精能障碍はないとした。その他竹村¹¹³⁾は副腎剔出により辜丸の障碍がHydrocortisone, DOCAの投与で著明に軽快したと述べ, なお一定した見解に達していない。Leupold⁶⁸⁾は副腎と辜丸との関係について皮質機能不全のある場合間質細胞が少ないとし, Chwalla²⁰⁾はAddison氏病の約1/4に辜丸の機能障碍のあることを認めた。その他Schiller⁹⁵⁾は副性腺との関係について副腎の剔出が前立腺, 精囊の萎縮を来すことを明らかにした。またFraser³³⁾は副腎腫瘍を有する12カ月の子供で辜丸は正常の大きさであるに拘らず前立腺の腫大のある症例を報告している。

私の場合副腎剔出によつて辜丸, 前立腺, 精囊は共に重量は明らかに減少している。前立腺

腺腔はやや狭小であるが, 腺上皮は大体正常を示した。ACP, Znは低下し, ALPの増加があり機能的にはやや低下を認める。辜丸でも基底層の肥厚や造精能の抑制が見られ, やや機能低下と思われる所見を呈したことはNovak⁸¹⁾が古く報告している成績と同様であつた。即ち副腎皮質にはGlucocorticoid及びMineralocorticoidの他にProgesterone様作用を有するとされる副腎性のAndrogen, Estrogenと称されるものが分泌され, 第2の性腺とも呼ばれているので副腎剔出による変化はこれらの相互作用であり, 私の場合雄性動物を使用したので去勢と大体同様の所見が得られたのであろう。

Cortisoneの投与を行なつた場合前立腺, 辜丸, 精囊の重量は2週間後には殆んど変化しなかつたが3週間後には明らかに低下を示し, Zn, RNA, ACPの低下とALPの増加が前立腺に見られ, 辜丸でも基底層が肥厚し, 間質細胞の減少と造精能の低下が見られたことは副腎剔出の場合と同様の所見であつた。これは薬物学的副腎剔出による変化であり, 下垂体ACTH分泌の抑制に基く副腎皮質機能の低下と解したい。副腎重量は殆んど変化がなかつたが17-KS, Sudan III染色は共に脂肪滴の大きい染色性を示したことはやはり機能の低下を示す所見であつた。しかもCortisoneの大量投与を行なつた場合は前記の変化が強く見られたことは薬物学的副腎剔出なる考えを支持出来る。CortisoneにTpを併用した場合Tp単独に比しやや辜丸, 副性腺の重量は少なく, RNA, Znなどの増加を前立腺に見るがやはりTpの単独に比すればその染色性は低くCortisoneによるTpの抑制作用が存在すると考えたい。辜丸組織に対しては男性ホルモン大量投与による造精能の低下が見られた。CortisoneにEbを併用した場合Eb単独に比すれば辜丸, 副性腺の重量減少は少なく, 染色性の低下も軽度であつた。

ACTH投与を行なつた場合Cortisone投与と違つて辜丸, 副性腺は共に重量の増加が見られたが, 組織学的には対照に比してやや機能亢進を認めたに過ぎない。副腎については重量及び染色性の増加があり, 機能亢進が認められた

のは当然であるが、副腎皮質由来の Androgen は睾丸、副性腺の重量増加を来たすけれども機能的にはこれら臓器に対してそれほど促進的に作用しないと考えられる。

このことは Asher⁸⁾ が男性性器の発育が副腎皮質ホルモンの投与で促進されるとした成績と同じで、Chwalla が述べる如く睾丸と副腎皮質ホルモンの密接な関係を示すものである。ACTH に Tp 或は Eb を加えた場合の変化は大体 Cortisone の場合と同様に性ホルモンの作用が強く現われた。Tp では副性腺の重量増加、機能亢進が見られ、Eb はその逆の成績が得られたことは性ホルモンの標的臓器であるため当然のことである。

去勢の前立腺に対する作用はよく知られ、去勢では 2 次性腺、特に前立腺が著明に縮小することが知られ、Androgen によつて復元することも知られている。また Huggins & Stevens⁵¹⁾、Burrill & Greene¹⁵⁾ は両側睾丸を剔除すれば前立腺は縮小し上皮は萎縮する。同時に副腎剔除を行なうと前立腺の変化が強く見られるとしたが、Spiegel¹⁰⁷⁾、Altmann¹⁰⁾ などは副腎剔除の相乗効果については疑問を持っている。Tp の副性腺に対する作用として Moore & Gallagher⁷⁶⁾ が前立腺に対する Androgen の作用を初めて報告して以来多くの文献がみられ、Schoeller⁹⁸⁾ は Tp がラットで 2 次性腺の発育を睾丸の存在と関係なしに促進すると述べ、Bühler¹⁴⁾ は去勢によつて萎縮した前立腺が Tp によつて完全に正常に戻るとし、Geschickter³⁵⁾、Scott⁹⁷⁾、Cavazos¹⁹⁾ なども去勢による前立腺、精囊の萎縮を Tp は正常に戻すとしたが、Pierach⁹⁰⁾ は完全には復元しないと述べている。勿論極めて多量な Tp を投与すれば失活萎縮を来たす (Chwalla)。

私の場合去勢を行なうことにより副性腺及び挙筋筋の重量の減少は著明であり、前立腺腺腔は狭小となり間質結合織も減少して Grayhack & Scott^ら⁴³⁾ と同様の変化を示した。また組織化学上 RNA、ACP の低下、精囊に於ける SD の低下を認めたが副腎については重量の増減、染色性の増減の何れも明らかではなかつた。去勢後直ちに Tp を投与した場合予期に反し Tp

の副性腺重量の増加に対する作用は極めて軽度であつたが、これは Chwalla の述べている投与量の問題と関係していると考えたい。即ち Scow & Hagan⁹⁸⁾ は去勢ラットの副性器重量を指標とする時、Tp の最少反応閾値は 0.125 mg/kg/day であると述べているが、私の場合 Tp 0.5mg/day と多量投与しているため失活萎縮を起こしたと考えられる。副腎では重量の変化は明らかでなかつたが 17KS, Sudan III は共に染色性の低下が見られた。Lacassagne⁶⁷⁾、de Jongh²⁵⁾ や Burrows¹⁶⁾ などは長期間マウスに Estrogen を投与したところ前立腺の脊葉が腫大することを報告したが、Weller¹¹⁹⁾、Moore⁷⁷⁾ は長期の Estrogen 投与で前立腺の縮小が起こることを報告している。これらの事実は Estrogen の前立腺に対する作用が動物によつて異なり、また同じ動物を使用しても異なつた成績が生じることを意味している。この様になお Estrogen の前立腺に対する作用としては一定した見解はないが、一般には間質に対する作用のあることが Burrows¹⁷⁾¹⁸⁾、Grinberg⁴⁵⁾ などにより知られている。

また女性ホルモンを投与すれば膠原線維基質の変化を来たし腺上皮下の結合織が著明に増殖することも知られている。私の実験でも上皮下の結合織に於ける HE 染色と共に ALP の増加が見られたことからこの事を知り得た。

去勢後 Estrogen の投与によつて前立腺上皮の核がより小さくなり機能低下が去勢単独より強くなることを Pierach⁹⁰⁾ は報告しているが、私の場合副性腺の機能、形態は共に殆んど変化を来たきなかつたのは去勢によつて起こるこれら副性腺の機能低下が副腎皮質よりの性ホルモンによつて影響されているのか、或いは Telegdy¹⁴⁴⁾ が述べる如く Estrogen と副腎皮質由来の性ホルモンが拮抗する作用を有しているのか何れかであると解釈したい。

Tp を正常ラットに投与した場合に Tesar & Scott¹¹⁵⁾ は弱い作用の Androgenic Steroid を投与した場合には下垂体に対し抑制が強く、そのため副性腺、特に前立腺重量は減少するが、強い作用の Androgenic Steroid を投与すると前立腺重量は下垂体抑制に打勝つて増加すると

述べている。睪丸に対しては Scow & Hagan⁹⁸⁾, 長田⁷⁹⁾ は Androgen 多量を投与するとやはり下垂体抑制により Gonadotropin 分泌の減少があつて睪丸が萎縮すると云い, Tesar & Scott は Androgen の睪丸に対して直接抑制作用もある事を述べている。副腎皮質に関しては Gomperty³⁷⁾ が下垂体抑制と副腎性 Androgen に対して antagonistic な作用を来たすと考え機能低下を認めている。私の場合正常ラットに Tp を多量投与したため副性腺重量は著明に増加し, 機能亢進像が見られ, ALP の低下, ACP, RNA, Zn, SD の増加が認められた。睪丸重量は対照とあまり変りを示さなかつたが造精は抑制され, ACP の低下がみられた。副腎に対しては 3 週後に Sudan III 染色性の低下があつた。Eb 投与の場合は Tp の時とは異なり, 睪丸, 副性腺は共に重量の減少を来たした。機能的にも低下が見られ, 前立腺は ALP の増加と他の各染色性の低下があり, 睪丸も重量減少と造精能, 間質細胞の抑制があつて各種染色性は低下が認められた。

副腎重量は増加して Sudan III 染色は良好であつて赤須¹⁾ の意見と一致していた。これらの変化は David, Freud & de Jough²³⁾ が述べた如く Estrogen 投与により Gonadotropin の分泌を抑制したために睪丸の Androgen 産生が減少し, また Scott が云う睪丸に対する直接抑制作用も考えられるが, このため前立腺上皮の萎縮と結合織の増殖を来たしたのであろう。

しかし Courier & Gros²¹⁾, Parkes & Zuckerman⁸⁸⁾⁸⁹⁾ などによつて報告された様な女性ホルモン投与による前立腺上皮の異形成は投与日数が比較的短いためか, 私の場合認められなかつた。以上各実験で性ホルモンとして Tp 0.5mg や Eb 0.02mg とラット体重に比較して大量投与したのは正常ラットにこれら性ホルモンを 1 週間投与した場合, 睪丸, 副性腺の重量及び組織化学的所見に変化が現われるのを期待したためである。

結 語

実験動物は全てウィスター系雄ラットを使用

し, 各内分泌臓器(下垂体, 副腎, 睪丸)を剔出し, また各種ホルモンを投与した場合の前立腺, 睪丸, 精囊, 副腎などの重量, 組織化学的变化について検索したところ, その染色性が性機能と良く一致した示標を表わし次の結果を得た。

1) 前立腺脊側葉の側部が良く性機能を表わし, この部の各種染色性が最も良好であつた。前立腺機能としての染色性は ACP, RNA, Zn, SD で平衡し, ALP では相反する傾向を認めた。

2) 睪丸については精細管を検索したところ, ALP, ACP, RNA は造精能と平衡する染色性を表わした。

3) 精囊では SD 染色のみ行なつたが, 腺上皮に活性が強く, その染色性は前立腺の SD 染色性と一致する傾向を認めた。

4) 副腎皮質では Sudan III, 17KS 染色性が大体その機能と一致して現われた。

5) 垂別後日数の経過と共に睪丸, 副性腺の重量及び組織化学的な活性が低下するが, 特に前立腺では 4 週以後に機能低下が強く認められた。垂別後 Tp を投与すると副性腺は著明に増加し, 睪丸は軽度造精能の回復を認めたに過ぎなかつた。また垂別後 Eb を投与すると睪丸, 副性腺の重量減少は来たさないが, 組織化学的活性の低下を認めた。

6) 正常ラットに脳下垂体前葉ホルモンを投与したところ, 睪丸, 副性腺に作用する働きは PMS > HCG > Hypophorin > Prolactin ≥ 対照の順に認められた。副腎機能は何れも亢進を示した。

7) 副腎剔出により睪丸, 副性腺は重量, 機能共に減少し, Cortisone 投与によつても低下が認められ, Cortisone 大量投与ではこれが早期に然も著明に起こつた。ACTH を投与すると睪丸, 副性腺重量は著しく増加するが, 機能の亢進は軽度であつた。また Cortisone に性ホルモンを併用すると睪丸, 副性腺に対して性ホルモン作用が強く現われるが, Cortisone はこの作用を抑制する傾向があつた。

8) 去勢により前立腺, 精囊重量, 機能は共に減少したが, 副腎の変化は明らかな相違が認められなかつた。去勢後 Tp を大量投与すると

前立腺は予期に反して重量増加が軽度であり、Eb を投与しても重量、機能は共にあまり変化を来たさなかつた。

9) 正常ラットに Tp 0.5 mg/day の大量投与を行なうと前立腺重量、機能は増加するが、睪丸では重量、機能は共に減少し、副腎はやや低下していた。正常ラットに Eb 0.02mg/day を投与すると、睪丸、副性腺重量、機能は減少し、副腎重量及び機能は共に増加していた。

稿を終るに当り終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜わった恩師加藤篤二教授に謹んで感謝申し上げますと共に、御教示、御援助を得た石部知行講師に深謝いたします。

本論文の要旨は第52回日本泌尿器科学会総会で加藤教授の宿題報告の一部として報告され、また第11回日本内分泌学会西日本地方会に於いて報告した。

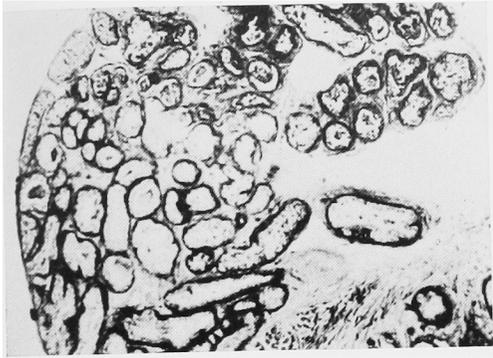
文 献

- 1) 赤須：内分泌のつどい，11集，35 P，協同医書，東京，1959.
- 2) Antopol: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **73** : 262, 1950.
- 3) 荒尾：日泌尿会誌，**46** : 623, 1955.
- 4) 浅野：日泌尿会誌，**53** : 901, 1962.
- 5) Asano : J. Urol., **93**: 87, 1965.
- 6) Aschbel, Cohen & Seligman : Endocrinol., **49** : 265, 1951.
- 7) Aschbel & Seligman : Endocrinol., **30**: 147, 1954.
- 8) Asher : Physiol. d. inn. Sekretion., Leipzig u. Wien, 1936.
- 9) Ashner : Pflüg. Arch. Ges. Physiol., **146**: 1, 1912.
- 10) Altmann : Virchows Arch. Path. Anat., **276**: 455, 1930.
- 11) Battelli & Stern : Z. Biochem., **30**: 172, 1919.
- 12) Bertrand et al : C. R. Acad. Sci., **173** : 176, 1921.
平山，泌尿紀要，**10** : 553, 1964. より引用.
- 13) Biedl : Handbuch. norm. Physiol., Bd 16, Berlin, 1930.
- 14) Bühler : Ztschr. Ges. Exper. Med., **104**: 249, 1938.
- 15) Burrill & Greene : Endocrinol., **31** : 73, 1942.
- 16) Burrows & Kennaway : Am. J. Cancer., **20** : 48, 1934.
- 17) Burrows: Am. J. Cancer., **22**: 741, 1936.
- 18) Burrows: J. Path. & Bact., **42**: 161, 1936, **44** : 699, 1937.
- 19) Cavazos, Porter & Melampy : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **85**: 511, 1954.
- 20) Chwalla : Urologische Endocrinol., Springer, Wien, 1951.
- 21) Courrier & Gros : C. R. Soc. Biol., **12** : 903, 1936.
- 22) Cushing & Goetsch : J. Exp. Med., **22** : 27, 1915.
- 23) David, Freud & de Jough : Biochem. J., **28** : 1360, 1934.
- 24) Davis & Mann : Nature, **160**: 295, 1947.
- 25) de Jongh : Acta Brev. Neerl., **3** : 112, 1933.
- 26) Eaton, Insko, Thompson & Chidester : Am. J. Physiol., **88** : 187, 1929.
- 27) Evans & Long : Proc. Nat. Acad. Sci. USA., **8** : 38, 1922.
- 28) Evans, Simpson & Austin : J. Exp. Med., **57** : 897, 1933.
- 29) Evans : ホルモン，上巻，263 P，医学書院，1954より引用.
- 30) Evans, Simpson, Lyons & Turpeinen : Endocrinol., **28** : 933, 1941.
- 31) Evans, Simpson & Lyons : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **46**: 586, 1941.
- 32) Feyrter : Über diffuse endokr. epith. Organ., Leipzig 1938.
- 33) Fraser : Brit. J. Surg., **27**: 521, 1940.
- 34) Fürbringer : Berlin. Med. Wschr., **2** : 476, 1886.
- 35) Geschickter : J. Clin. Endocrinol., **1** : 147, 1941.
- 36) Golding & Ramirez : Endocrinol., **12** : 804, 1928.
- 37) Gomperty : J. Endocrinol., **17** : 107, 1958.
- 38) Gomori : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **42** : 23, 1939.
- 39) Gomori : J. Cell. & Comp. Physiol., **17** : 71, 1941.

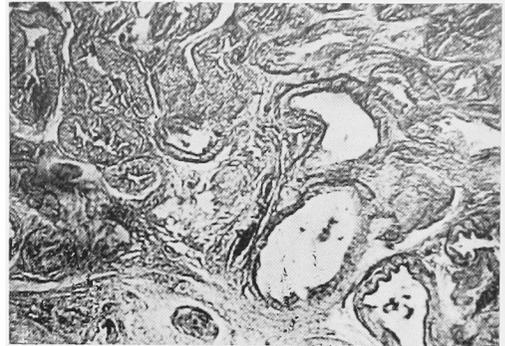
- 40) Gomori : Stain Technol., **25** : 81, 1950.
- 41) Gomori : Micr. Histochem., Univ. Chicago Press, Chicago, 1952.
- 42) Götzl : Ztsch. Urol., **4** : 743, 1910.
- 43) Grayhack & Scott : Endocrinol., **48** : 453, 1951.
- 44) Greep : Endocrinol., **30** : 635, 1942.
- 45) Grinberg : Rev. Soc. Argent. Biol., **29** : 21, 1953.
- 46) Gunn, Gould, Ginori & Morse : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **88** : 556, 1955.
- 47) Gunn & Gould : Anat. Rec., **128** : 41, 1957.
- 48) Gunn & Gould : Am. J. Physiol., **193** : 505, 1958.
- 49) 泰 : 東医会誌, **22** : 647, 1915.
- 50) Hopsu, Kivikoski & Telkkä : Acta Endocrinol., **38** : 611, 1961, **39** : 129, 1962.
- 51) Huggins & Stevens : J. Urol., **45** : 705, 1940,
- 52) Huggins, Stevens & Hodges : Arch. Surg., **43** : 209, 1941.
- 53) Huggins & Hodges : Cancer Res., **1** : 293, 1941.
- 54) Huggins, Scott & Hodges : J. Urol., **46** : 997, 1941.
- 55) Hunter, W. : Ann. Surg., **18** : 152, 1892.
- 56) 市川・熊本他 : ホと臨床, **7** : 599, 1959, **9** : 605, 1961.
- 57) Ingle : J. Clin. Endocrinol., **10** : 1312, 1950.
- 58) 糸井 : 日泌尿会誌, **50** : 597, 1959.
- 59) Kirchheim, Györkey, Brandes & Scott : Invest. Urol., **1** : 403, 1964.
- 60) 木島 : 日泌尿会誌, **46** : 665, 1955.
- 61) 北沢 : 東邦医会誌, **7** : 494, 1960.
- 62) Korenchevsky : Biochem. J., **22** : 482, 1928.
- 63) Korenchevsky & Dennison : J. Path & Bact., **41** : 323, 1935.
- 64) 小山 : Japan. J. Med. Sci., **5** : 41, 1931.
- 65) 熊谷 : お茶の水医会誌, **7** : 1586, 1959.
- 66) 黒田 : 日泌尿会誌, **44** : 1, 102, 153, 1953.
- 67) Lacassagne : C. R. Soc. Biol., **113** : 590, 1933.
- 68) Leupold : Beitr. Path. Anat., **69** : 305, 1921.
- 69) Mann & Lutwakmann : Physiol. Rev., **31** : 27, 1951.
- 70) 政山・宮本 : 癌, **37** : 288, 1943.
- 71) 松崎 : 皮泌会誌, **21** : 101, 1921.
- 72) Mawson & Fischer : Nature, **167** : 859, 1951.
- 73) McKinley & Fisher : 20) より引用.
- 74) McSham & Meyer : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **61** : 57, 1946.
- 75) 三浦 : 泌尿紀要, **3** : 30, 247, 429, 1957.
- 76) Moore, Gallagher & Price : Am. J. Anat., **45** : 71, 1930.
- 77) Moore & Price : Am. J. Anat., **50** : 13, 1932.
- 78) Moore & Price : Anat. Rec., **71** : 59, 1938.
- 79) 長田 : 日泌尿会誌, **51** : 483, 1960.
- 80) 二宮 : Medical Culture, **2** : 536, 1962.
- 81) Novak : Arch. Gynäk., **101** : 36, 1913.
- 82) 岡本・橋本 : 日本体質学雑誌, **13** : 83, 1944.
- 83) 岡本・上田・前田 : 顕微鏡的組織化学, 2ed, 415p., 医学書院, 東京, 1958.
- 84) 岡野 : 内分泌と代謝, **I** : 17, 1958.
- 85) 落合 : 内分泌のつどい, 4集, 41P, 協同医書, 東京, 1953.
- 86) 小沢 : 日泌尿会誌, **43** : 469, 1952.
- 87) Palamo : J. Urol., **53** : 166, 1945.
- 88) Parkes & Zuckerman : J. Anat., **70** : 323, 1936.
- 89) Parkes & Zuckerman : Lancet, **1** : 952, 1936.
- 90) Pierach : Münch. Med. Wschr., **58** : 1527, 1959.
- 91) Posner : Zent. Mikr. Wiss., **13** : 275, 1892.
- 92) Pottenger & Simonsenol : Endocrinol., **22** : 197, 1938.
- 93) Rauther : Jenaische Ztschr. Naturwiss., **38** : 377, 1904.
- 94) Reichert : ホルモン, 上巻, 263P, 医学書院, 東京, 1954. より引用.
- 95) Schiller : Kongr. Zbl. inn. Med., **84** : 474, 1936.
- 96) Schoeller & Goebel : Bioch. Ztschr., **251** : 223, 1932.
- 97) Scott : J. Urol., **70** : 477, 1953.
- 98) Scow & Hagan : Endocrinol., **60** : 273, 1957.

- 99) Seligman & Aschbel : *Endocrinol.*, **49** : 110, 1951, **50** : 338, 1952.
- 100) Sellei : *Ztschr. Urol.*, **12** : 279, 1918.
- 101) Serralach & Parés : *Ztschr. Urol.*, **22** : 671, 1928.
- 102) Selye & Friedman : *Endocrinol.*, **38** : 129, 1941.
- 103) 志田：ホと臨床, **9** : 357, 1961.
- 104) Simpson, Li & Evans : *Endocrinol.*, **30** : 969, 1942.
- 105) Smith & Engle : *Am. J. Anat.*, **40** : 159, 1927.
- 106) Sonnenberg, Money, Keston, Fitzgerald & Godwin : *J. Clin. Endocrinol.*, **11**: 747, 1951.
- 107) Spiegel : *Virchows Arch. Path. Anat.*, **305** : 367, 1940.
- 108) Steinach : *Pfug. Arch. ges. Physiol.*, **128** : 56, 1896.
- 109) 田所：ホと臨床, **9** : 773, 1961.
- 110) 高木：大阪医事新誌, **6** : 167, 1935.
- 111) 高松：満医誌, **29** : 1351, 1938.
- 112) 高松：東京医新誌, 3161, 2868, 1939.
- 113) 竹村：大阪大学医誌, **9** : 1077, 1957.
- 114) Telegdy, Endröczy & Lissák : *Acta Physiol. Hung.*, **11**: 393, 1958.
- 115) Tesar & Scott : *Invest. Urol.*, **1** : 482, 1964.
- 116) Thumberg : *Skand. Arch. Physiol.*, **22**: 430, 1909.
- 117) Voigt : *Acta Path. Micro. Scand.*, **42** : 242, 1958.
- 118) Wachstein & Meisel : *Am. J. Path.*, **30**: 147, 1954.
- 119) Weller, Overholser & Nelson : *Anat. Rec.*, **65**: 149, 1936.
- 120) Wislocki : *Endocrinol.*, **44** : 167, 1949.
- 121) 山下：日泌尿会誌, **22** : 215, 1923.
- 122) 安田・村野：日内分泌雑誌, **29** : 42, 1953.
- 123) 吉村：大阪大学医誌, **11** : 249, 1959.
- 124) Zondek & Aschheim : *Arch. Gynak.*, **130** : 1, 1927.
- 125) 阿曾：日泌尿会誌, **54** : 243, 1963.

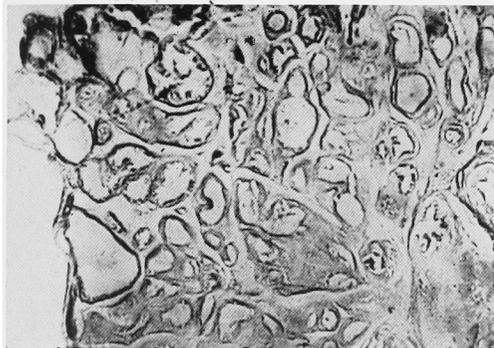
(1965年6月30日受付)



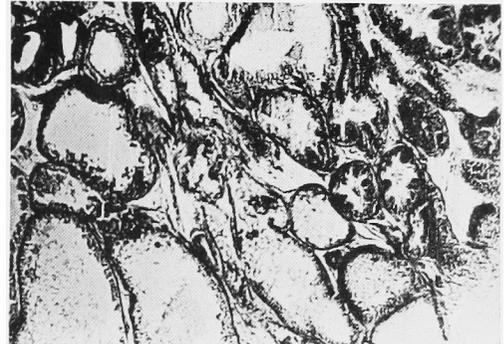
写真I 垂剝後4週
ALP (+)



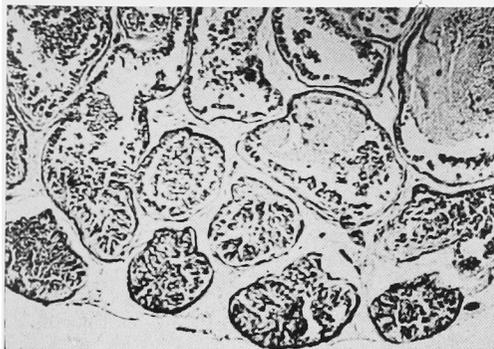
写真II 垂剝後Tp投与2週
ALP (+)



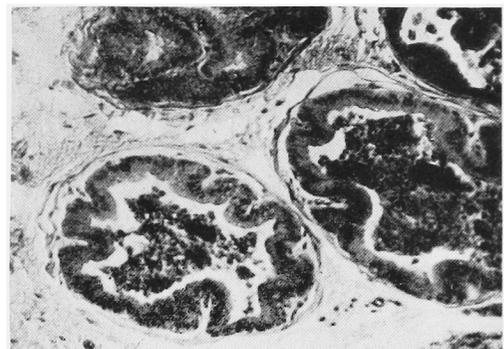
写真III 垂剝後Eb投与2週
RNA (+)



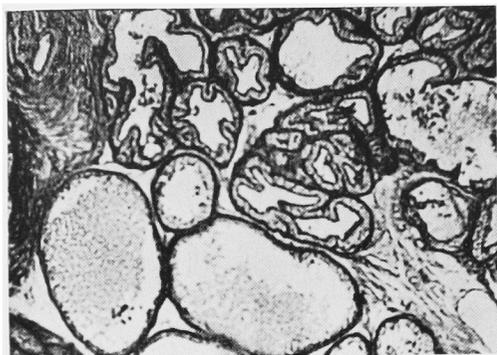
写真IV Hypophorin投与2ヵ月
ACP (+)



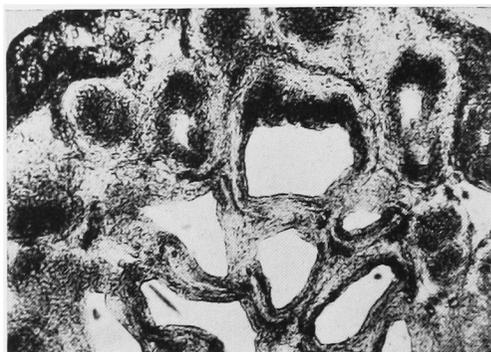
写真V HCG投与2ヵ月
RNA (++)



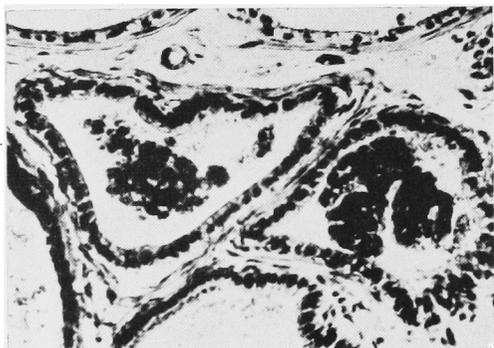
写真VI PMS投与2ヵ月
Zn (++)



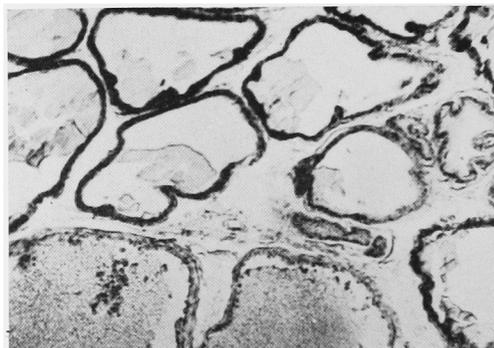
写真VII 副腎別後3週
ALP (+)



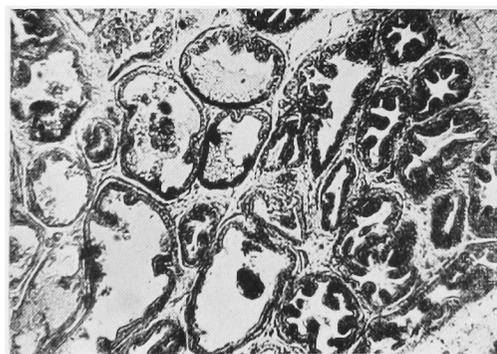
写真VIII Cortisone 1mg 投与2週
SD (+)



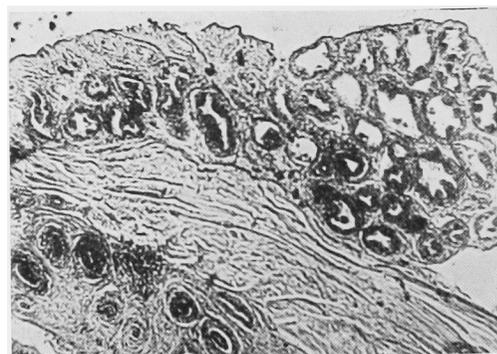
写真IX ACTH 投与3週
Zn (+)



写真X 去勢後2週
Zn (+)



写真XI Tp 投与3週
ACP (+)



写真XII Eb 投与3週
ACP (+)