

ラット前立腺におけるコレステロール蓄積に関する検討

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大田黒和生教授)

津ヶ谷正行, 岡村 武彦, 阪上 洋

平尾 憲昭, 渡瀬 秀樹, 大田黒和生

愛知県厚生連加茂病院泌尿器科 (部長: 加藤次朗)

加 藤 次 朗

A STUDY ON ACCUMULATION OF CHOLESTEROL IN RAT PROSTATE

Masayuki TSUGAYA, Takehiko OKAMURA, Hiroshi SAKAGAMI,
Noriaki HIRAO, Hideki WATASE and Kazuo OHTAGURO

From the Department of Urology, Nagoya City University School of Medicine

Jiro KATO

From the Department of Urology, Aichi Prefectural Koseiren Kamo Hospital

An experimental model of prostatic hypertrophy was created by freezing the urethra at the opening of the ventral prostate in rats and administering a cholesterol-rich diet to induce cholesterol accumulation. Four-week-old Fisher rats were divided into a control group, a cholesterol-rich diet group (by adding 1% cholesterol to the diet), a frozen group, and a frozen and cholesterol-rich diet group, and were reared for 5 months. The animals were killed, and the ventral prostate was removed, weighed, and the lipid was extracted. Cholesterol content was measured by an enzymatic method. A cholesterol-rich diet without freezing had no effects on the ventral prostate, and after freezing alone, the weight of the prostate was smaller than that of the control group. However, in the group cholesterol-rich diet after urethral freezing, the cholesterol content per mg of tissue increased. This indicates that cholesterol accumulation can be induced in the prostate by administering a cholesterol-rich diet after creating the proper secretory disturbance.

(Acta Urol. Jpn. 35: 421-425, 1989)

Key words: Rat, Ventral prostate, Cholesterol, Prostatic hypertrophy

緒 言

前立腺肥大症組織中には多量の cholesterol が蓄積し, 腺房内に局在していることはすでに報告した¹⁻⁵⁾. また前立腺組織中の cholesterol 合成についての実験や^{6,7)} 前立腺肥大症の初期結節は前立腺部尿道粘膜下の線維性組織であること^{8,9)} などの報告から前立腺肥大症組織中の cholesterol 蓄積の機序は前立腺の導管が線維性組織によって通過障害を生じて腺房内に cholesterol が蓄積すると考えられる. 今回, 前立腺肥大症の実験モデル作成の試みとして, ラット前立腺腹葉の開口部に線維化を惹起させるため凍結処置し,

また食餌の影響について検討するため高 cholesterol 食を投与し, cholesterol の蓄積について検討した.

材料および方法

実験方法を Fig. 1 に示した. まず予備実験として処置のしやすい Fisher 系 5 カ月齢成熟ラットを用い, 後で述べる凍結処置とコントロールの 2 群に分け, それぞれ通常の食餌で 2 カ月間飼育した後, 前立腺腹葉を摘出, 重量測定し, 脂質を抽出した後, 酵素法で cholesterol 量を測定した¹⁾.

つぎに Fisher 系 4 週齢幼若ラットをコントロール群, 1% cholesterol を加えた高 cholesterol 食群,

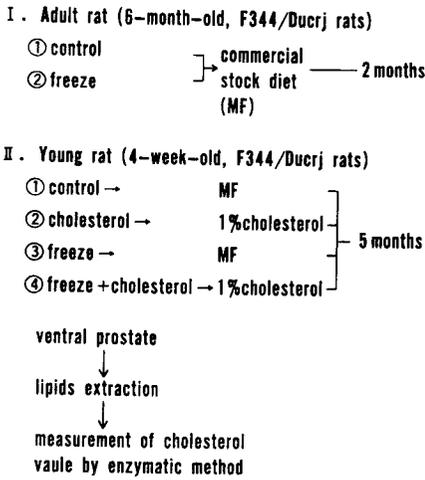


Fig. 1. Flow chart outlining the experimental method for inducing hypertrophy in the ventral prostate in rats by a combination of a cholesterol-rich diet and urethral freezing.

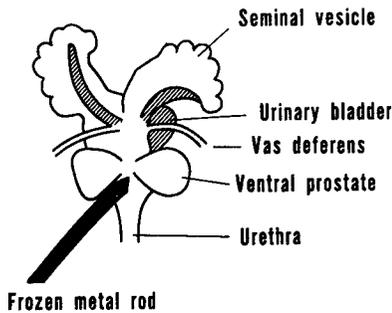


Fig. 2. Schematic diagram illustrating our technique for freezing the urethra where it emerges from the ventral prostate in the rat. A frozen metal rod was applied for two seconds twice with a three-second interval.

凍結処置群, 凍結処置後高 cholesterol 食で飼育した群の4群を5カ月間飼育し, 成熟ラットと同様に実験した.

Cholesterol の蓄積を生じさせる目的で Fig. 2 に示したように前立腺の開口部を凍結処置した. 白井らはラットの膀胱に凍結処置を行ったところ, 潰瘍形成の後に線維化を来したと報告しており¹⁰⁾, 著者らはこの実験を前立腺部尿道に応用してみた. ラットをエーテル麻醉下で開腹し, 前立腺ならびに尿道を露出, 約-80°C に冷凍した金属棒を前立腺開口部の尿道に2秒間接触させ3秒間休止した後, 再度2秒間接触させ凍結処置を行った.

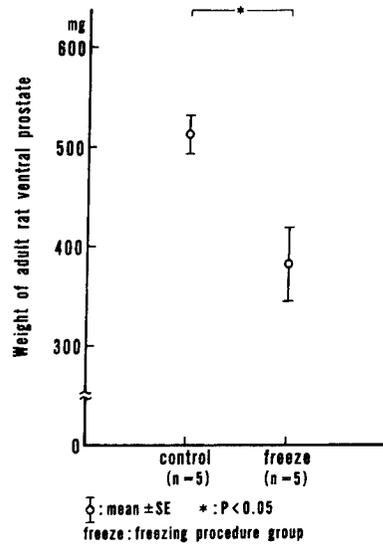


Fig. 3. Changes in the weight of the ventral prostate following urethral freezing in adult rats. A significant decrease was observed following urethral freezing compared to a control group. (P < 0.05)

結 果

1) 5カ月齢成熟ラットの実験

5カ月齢成熟ラットでは前立腺腹葉の重量はコントロール群に比べ凍結処置群の方が有意に減少し, 凍結処置による前立腺障害の著しいことが示唆された (p < 0.05, Fig. 3).

前立腺腹葉の cholesterol 総量で検討したところ, コントロール群と凍結処置群との間に有意差は認められなかった.

前立腺組織 100g 当たりの cholesterol 量では, コントロール群に比べて凍結処置群の方が多い傾向を示した (0.05 < p < 0.1, Fig. 4). この結果から凍結処置によって, 前立腺はある程度障害を受けるが, cholesterol が蓄積するものと考えられ, ラットの入手が容易な4週齢幼若ラットを選び前立腺の障害を減少させるため, 凍結処置を前立腺部尿道のやや遠位側で行った. さらに高 cholesterol 食による影響についても検討した.

2) 4週齢幼若ラットの実験

4週齢幼若ラットにおける前立腺腹葉の重量ではコントロール群と凍結処置群との間に有意の差は認められなかった. しかし, 高 cholesterol 食で飼育した凍結処置群と凍結しない群を比較すると凍結処置群の方が凍結しない群より低値を示し, 凍結処置による前立

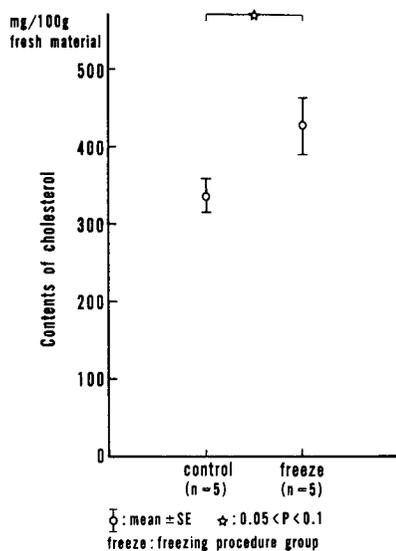


Fig. 4. Changes in the cholesterol concentration (mg/100 g of tissue) of the ventral prostate in adult rats as a result of urethral freezing. The cholesterol concentration tended to be higher in adult rats undergoing urethral freezing. ($0.05 < p < 0.1$)

腺障害の影響が認められた ($p < 0.05$, Fig. 5). 前立腺腹葉の cholesterol 総量で検討したところ, 4 群間に有意差は認められなかった。

前立腺組織 100 g 当たりの cholesterol 量では, コントロール群と高 cholesterol 食群との間には有意差は認められなかったが, 凍結処置後に高 cholesterol 食で飼育した群はコントロール群や高 cholesterol 食単独群に比べ高値を示した ($p < 0.05$, Fig. 6).

考 察

前立腺肥大症の組織中には多量の cholesterol が蓄積していることが報告され^{11,12)}, 著者らはその追試をするとともに, その分布は, 腺房内や腺房上皮層であること, 腺組織成分の増生と cholesterol 含有量とは正の相関を示すこと, 一方, 前立腺液中の cholesterol 濃度は加齢とともに低下し, 前立腺肥大症症例の前立腺液中の cholesterol 濃度はコントロールと比べて高くないことを報告した¹⁻⁵⁾. また動物実験で前立腺組織中の cholesterol 合成は testosterone に依存しているため^{6,7)} 前立腺肥大症組織中で過剰合成されているとは考えられないことや前立腺肥大症の初期結節は前立腺部尿道粘膜下の線維性組織であること^{8,9)} から前立腺肥大症組織中の cholesterol 蓄積の機序は

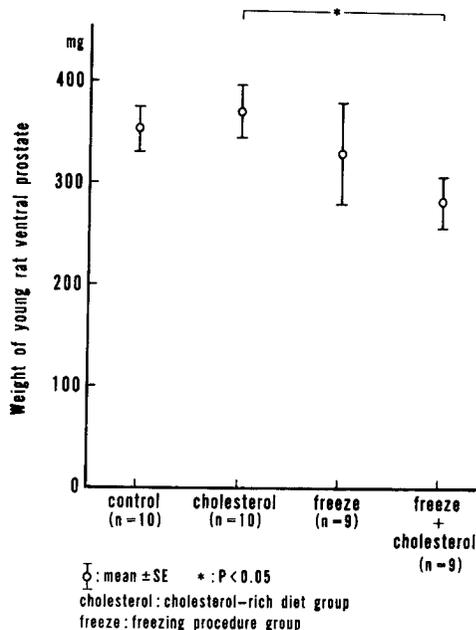


Fig. 5. Changes in the weight of the ventral prostate in young rats as a result of a cholesterol-rich diet and urethral freezing. There was no significant difference between those rats fed a cholesterol-rich diet or which underwent urethral freezing alone compared to a control group. However, a cholesterol-rich diet and urethral freezing resulted in a significant decrease in the weight of the ventral prostate, indicating damage to the prostate. ($p < 0.05$).

前立腺の導管が線維性組織によって通過障害を生じて腺房内に前立腺液特に cholesterol が蓄積すると考えられた。今回の実験は前立腺肥大症の実験モデル作成の試みとして, ラット前立腺腹葉の開口部に線維化を惹起させるための凍結処置を施行し, 腺房内に前立腺液を貯留させ, また食餌の影響について検討するため高 cholesterol 食を投与し, cholesterol の蓄積について検討した。

高 cholesterol 食の影響については長野がマウス前立腺で実験し, 高 cholesterol 食飼育によって前立腺腹葉の腺上皮細胞は過形成を呈し, 前立腺腹葉の重量と cholesterol 総含有量の増加は認められたが, 単位組織重量当たりの cholesterol 含有量の増加は認められなかったと報告している¹³⁾. 今回, 前立腺肥大症の実験モデルとして凍結処置と高 cholesterol 食による試みを行った。その結果, 前立腺腹葉における高 cholesterol 食単独の影響は認められなかった。一方, 凍結処置後に高 cholesterol 食で飼育した群で単位組

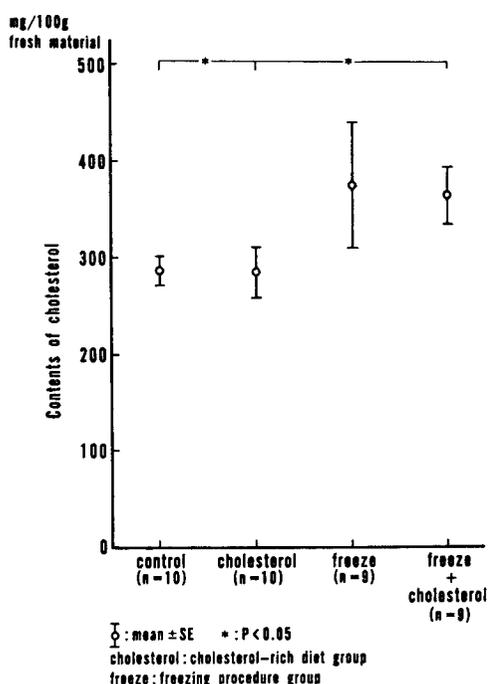


Fig. 6. Changes in the cholesterol concentration (mg/100 g of tissue) of the ventral prostate in young rats as a result of a cholesterol-rich diet and urethral freezing. There was no significant difference between the cholesterol-rich diet group or the urethral freezing group and controls, but the group fed a cholesterol-rich diet and which underwent urethral freezing had significantly higher cholesterol concentrations than the control group or the cholesterol-rich diet group alone. ($p < 0.05$)

織重量当たりの cholesterol 含有量の増加が認められた。しかし、前立腺の重量の減少が認められ、その原因は凍結処置によって前立腺の血管系を一部障害したことによると考えられる。この実験では肥大症のモデルは作成しえなかったが、外分泌腺としての前立腺に適切な分泌障害を作成し、高 cholesterol 食で飼育すれば前立腺における cholesterol の蓄積は生じることが示唆された。

日本人の正常前立腺重量は剖検による検討では第2次世界大戦前の1934年と比べて現代人の方が2倍以上に増大していると報告されている¹⁴⁾ この前立腺重量の増大は身長、体重の増加を上回る結果で、この主因は食生活の変化によると考えられる。血清総 cholesterol 濃度は前立腺肥大症例と臨床的に前立腺肥大症が認められない症例との間に有意差は認められなかったが¹⁵⁾、高 cholesterol 治療剤によって前立腺肥大症

の改善が認められたり^{15,16)}、動物実験で前立腺の縮小や血清 cholesterol 濃度の低下が認められたことが報告されている^{17,18)}。前記した動物実験の結果や種々の報告から高 cholesterol 食の前立腺に及ぼす影響は多大なものとして推測される。前立腺肥大症成因の機序に cholesterol を主因とする考えはないが、cholesterol を主とした脂質が何らかの関与をしているものとする。現在、内科領域では脂質代謝の研究は盛んで、数多くの知見が得られているが、泌尿器科領域、特に前立腺におけるこれらの研究は少ないため今後の研究成果が期待される。

結 語

1) ラットのの前立腺腹葉開口部の尿道に凍結処置を加え、また高 cholesterol 食で飼育し、前立腺肥大症の実験モデルの作成を試みた。

2) ラット前立腺腹葉における高 cholesterol 食単独の影響は認められなかった。

3) 凍結処置によって前立腺重量はコントロールに比べ減少し、肥大を作成しえなかった。凍結処置後に高 cholesterol 食で飼育した群では単位組織重量当たりの cholesterol 含有量の増加が認められた。

4) 前立腺に適切な分泌障害を作成し、高 cholesterol 食で飼育すれば前立腺における cholesterol の蓄積が得られるものと考えられた。

本論文の要旨は1987年5月14日、第75回日本泌尿器科学会総会(於:新潟)において発表した。

文 献

- 1) 津ヶ谷正行, 杉浦 式, 大田黒和生: 前立腺組織の脂質に関する生化学的研究, 第1報 脂質分画ならびに定量. 日泌尿会誌 **70**: 1049-1054, 1979
- 2) 津ヶ谷正行: 前立腺におけるコレステロールの研究. 名市大医誌 **33**: 600-615, 1982
- 3) 津ヶ谷正行: 前立腺組織の脂質に関する生化学的研究, 第2報 前立腺肥大症組織中の cholesterol および磷脂質含有量と組織像ならびに摘出重量に関する検討. 日泌尿会誌 **74**: 172-178, 1983
- 4) 津ヶ谷正行: 前立腺組織の脂質に関する生化学的研究, 第3報 前立腺液の cholesterol と磷脂質における加齢, 疾患別検討. 日泌尿会誌 **74**: 179-187, 1983
- 5) Sugiura H and Tsugaya M: Histochemical observations of cholesterol on benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. Acta Histochem Cytochem **14**: 1-6, 1981
- 6) Singhal AK, Bonner DP and Schaffner CP: Kinetics of testosterone induced-cholesterol synthesis in rat ventral prostate (40271). Proc Soc Exp Med **159**: 1-5, 1978

- 7) 長船匡男, 宇佐美道之, 三木恒治, 中野悦次, 松田 稔, 古武敏彦, 園田孝夫, 和田文雄: ラット前立腺におけるコレステロール合成とその調節. 日泌尿会誌 **71**: 437-448, 1980
- 8) Moore RA: Benign hypertrophy of the prostate. A morphological study. *J Urol* **50**: 680-710, 1943
- 9) 加藤哲郎: 前立腺肥大症の病理組織学的研究—特にその組織発生について—. 日泌尿会誌 **58**: 469-483, 1967
- 10) Shirai T, Cohen SM, Fukushima S, Hananouchi M and Ito N: Reversible papillary hyperplasia of the rat urinary bladder. *Am J Path* **91**: 33-48, 1978
- 11) Swyer GIM: The cholesterol content of normal and enlarged prostates. *Cancer Res* **2**: 372-375, 1942
- 12) Scott WW: The lipids of the prostatic fluid, seminal plasma and enlarged prostate gland of man. *J Urol* **53**: 712-718, 1945
- 13) 長野賢一: 高コレステロール食飼育のマウス前立腺におよぼす影響—組織学的ならびに生化学的検討—. 日泌尿会誌 **77**: 530-542, 1986
- 14) 和田鉄郎, 大石幸彦, 田代和也, 町田豊平, 古里征国, 松本 出, 徳田忠昭, 藍沢茂雄: 1980年代の日本人剖検前立腺の観察. 臨泌 **39**: 1009-1012, 1985
- 15) Keshin JG: Effect of candidin on the human benign hypertrophied prostate gland. *Inter Surg* **58**: 116-122, 1973
- 16) Orkin LA: Efficacy of candidin in benign prostatic hypertrophy. *Urology* **4**: 80-84, 1974
- 17) Gordon HW and Schaffner CP: The effect of polyene macrolides on the prostate gland and canine prostatic hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci* **60**: 1201-1208, 1968
- 18) Schaffner CP and Gordon HW: The hypocholesterolemic activity of orally administered polyene macrolides. *Proc Natl Acad Sci* **61**: 36-41, 1968

(1988: 4月12日受付)