〔泌尿紀要33巻3号
1987年3月〕

前立腺の発生，分化，成長

—上皮-間質の相互作用と腺内における細胞活性の heterogeneity について—

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：川村寿一教授）
杉　村　芳　樹
川　村　寿　一

PROSTATIC DEVELOPMENT, CYTODIFFERENTIATION, AND GROWTH: EPITHELIAL-MESENCHYMAL INTERACTION AND HETEROGENEITY OF PROSTATIC CELLULAR ACTIVITY

Yoshiki SUGIMURA and Juichi KAWAMURA
From the Department of Urology, Mie University School of Medicine
(Director: Prof. J. Kawamura)

Prostatic growth and hormonal effects on the prostate play a basic role in the pathogenesis of abnormal proliferative diseases (i.e. benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma). During the embryonic period, the prostate is organized through the budding and branching of the epithelial cords into the urogenital sinus mesenchyme. The urogenital sinus mesenchyme has an inductive potential for the prostatic epithelial development and cytodifferentiation under the influence of androgen and an epithelial-mesenchymal interaction. In this interaction, mesenchymal cells are considered as a mediator of hormonal action on epithelial cells. Postnatal prostatic growth is obtained further ductal branching morphogenesis and regulated by the epithelial-mesenchymal interaction, androgen, and epithelial/mesenchymal ratio. Castration-induced degeneration, and androgen-induced regeneration of the glandular architecture of the mouse prostate were investigated by microdissection techniques that permitted precise quantitation of the numbers of the terminal ductal tips and ductal branch-points. During the first 15 days after birth, active branching morphogenesis occurred as a result of focally high levels of DNA synthesis confined almost exclusively to the distal tips of the branching ducts. Following castration about 35% of the ductal tips and branch-points were lost in distal regions (usually near the capsule). By contrast, in more proximal regions of the prostate the ducts survived in an atrophic condition. The lost distal ductal morphology completely regenerated following administration of testosterone propionate (TP) to the castrated males. Whole-mount autoradiography demonstrated that labelling intensity reached a maximum on the third day of TP treatment in distal ductal areas.

Recognition of the mesenchymal-epithelial interaction and heterogeneities in the morphogenesis, androgen dependency, and DNA synthetic activity within the prostatic architecture is fundamental to understanding the mechanism of androgenic regulation of normal or abnormal prostatic growth and development.

Key words: Prostatic growth, Mesenchymal-epithelial interaction, Androgen action

前立腺は高齢者において前立腺肥大症あるいは前立腺癌といった増殖性病変をきたすことから臨床上重要な臓器である．これらの疾患の発生病理および男性ホルモンの作用機序解明のために多くの研究がなされてきた．しかし，前立腺の増殖機構と性ホルモン作用機序は未だ明らかにされていない．実際前立腺の生物学的研究は他の臓器に比べ著しく遅れており，その形態ならびに機能も完全には解明されていない．その理由として前立腺が筋線維組織と腺上皮からなる3次元的に複雑な構造を持つためと考えられる．

最近，筆者はマウス前立腺を微小解剖し腺管構造を2次元的構造に置換することにより，腺管の末端と幹部（尿道側）では正常成長時，去勢後の退縮時，およびアンドロジェン投与後の再生時においてアンドロジェンに対する依存性と反応性および DNA 合成能に著しい差異が認められることを示した[1~2]．またこのような腺管の巨視的なレベルにおける不均一性とともに組織学的に腺上皮細胞と筋線維間質細胞との間にもアンドロジェンに対する依存性と反応性が異なることも報告されている[4]．更に，これら細胞間の関係が上皮—間質の相互作用（Epithelial-Mesenchymal Interaction）として注目されており，性ホルモン作用の介在者として間質が重要な役割を果たしていることが示唆されている[5]．発生学的にも前立腺上皮の分化増殖の過程においてあるいは成長後の形態および機能の維持において上皮—間質の相互作用が重要であることが Cunha らの研究により明らかにされている[6,7]．

本稿では前立腺の発生，分化，成長における上皮—間質の相互作用と微小解剖法によりえた腺管構造の形態発生に注目し，1）前立腺発生における上皮—間質の相互作用，2）性ホルモン作用機序における間質の役割，3）前立腺の生後の成長と前立腺腺管構造の性ホルモン依存性，4）前立腺腺管構造内における DNA 合成能の局在，5）前立腺肥大症および前立腺癌の発生病理，について本研究の端緒となった Cunha らの研究を紹介しつつ，筆者が得た一連の研究成果を総説的に述べたい．

1）前立腺増殖における上皮—間質の相互作用

雄性副生殖腺である前立腺は胎生期 endodermal cloaca の前面より形成される泌尿生殖洞（urogenital sinus）より発生する[8]．泌尿生殖洞から更に尿道腺，クーパー腺，尿道および膀胱の大部分が形成される．この間精のう腺は Wolffian 管から，副睾丸は中腎より分化する[9]（Fig. 1）．これら泌尿生殖器の発生分化において性ホルモンの存在は不可欠であるとともに上皮—間質の相互作用が重要である．

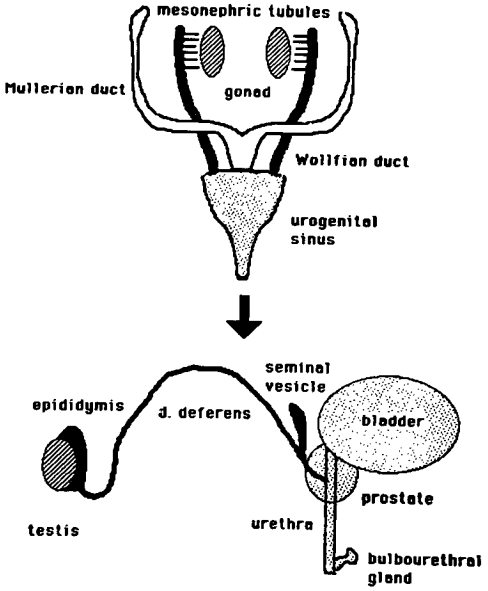

Fig. 1. Developmental fates of undifferentiated gonad, mesonephric tubules, the Wolffian and Mullerian ducts, and urogenital sinus. (modified from Cunha et al.[9], 1981 with permission)

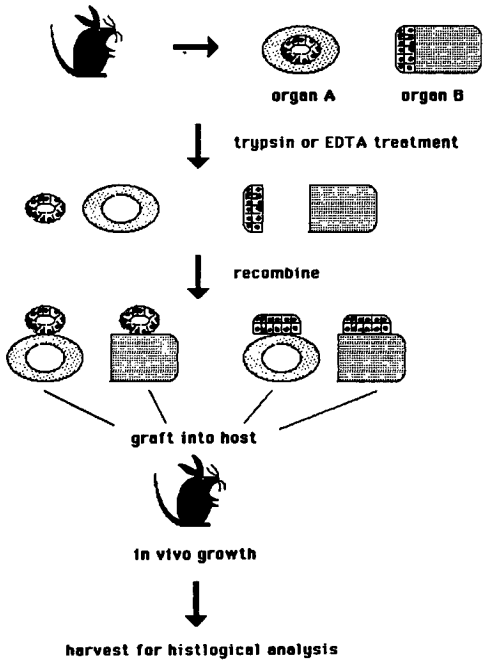

Fig. 2. The methodology of tissue recombination study (modified from Cunha et al.[45], 1980 with permission)

副生殖腺上皮の分化，成長に対する間質の役割は，

上皮と間質の組み替え実験により詳しく研究されている．Fig. 2 に上皮と間質の組み替え実験の概要を示す．本実験において重要なことは上皮と間質の完全な分離である．上皮は酵素処理後機械的に間質から比較的容易に剝離することができるが，完全に分離されたかを確かめるためには，以下の方法が用いられる．1）機械的に分離する際に肉眼的に分離の完全性を検討する．2）上皮あるいは間質を単独に移植して検討する．上皮のみで移植すると未分化のままで存続するかあるいは消失し，間質のみを移植すると組織形成を認めず線維結合組織のみ存続する．3）異種（ラットとマウス）の間質と上皮を組み合わせ形成された組織をHoechst dye により細胞核を染色すると，ラット細胞核は均一に染まるがマウスの細胞核は斑状に染まることにより区別することができる[10]．

Cunha らはマウスを用いた上皮—間質の組み替え実験より泌尿生殖洞間質細胞が泌尿生殖洞由来の上皮を前立腺上皮に誘導する能力を持つことを明らかにした[11~13]．興味深いことにこの誘導能は胎生期のみならず，成長後の膀胱移行上皮を前立腺上皮に分化させることも可能である．Fig. 3a は胎生16日のマウス泌尿生殖洞であり，*in vitro* でトリプシン処理することにより，上皮と間質細胞に分離する．泌尿生殖洞間質と成獣の上皮細胞とを組み替え宿主の腎被膜下に移植し，*in vivo* で培養後組織片の連続切片を作成することにより前立腺が発生するかどうか検討した．Fig. 3b は移植後4週間において前立腺上皮が膀胱移行上皮より誘導された組織像を示す．この腺構造は形態学的にも組織化学的にもまた生化学的にも前立腺であることが明らかにされている[11,12]（Table 1）．このように泌尿生殖洞間質は前立腺誘導能を持ち，既に分化を終えた膀胱移行上皮でさえも腺上皮に分化させること

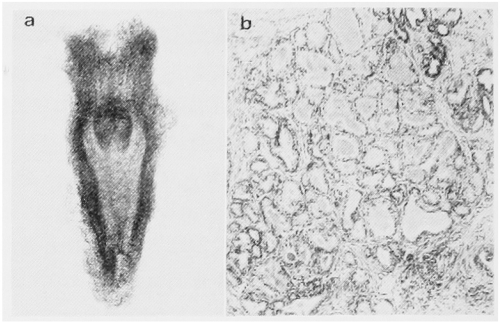

Fig. 3. The inductive property of the mouse urogenital sinus mesenchyme. a) 16-day-old mouse urogenital sinus (×30). b) Recombinants of urogenital sinus mesenchyme (UGM) and adult bladder epithelium (BLE), the grafts contain well-developed prostatic glands. (×100)

Table 1. Epithelial characteristics in the bladder, prostate, and tissue recombinants composed of urogenital sinus mesenchyme and adult urinary bladder epithelium (UGM+BLE)

Characteristic	Specimen		
	Bladder	Prostate	UGM+BLE
Histology	Transitional	Glandular	Glandular
Electron Microscopy	Asymmetrical Unit Membrane	Secretory; Symmetric Unit Membrane	Secretory; Symmetric Unit Membrane
Histochemistry			
a. Alkaline Phosphatase	+	−	
b. Alcian Blue		+	+
c. Nonspecific Esterase	(− or ±)	+	+
Prostatic Specific Antigen	−	+	+
Androgen Receptors		+	+
Androgen-dependent DNA synthesis	−	+	+
Protein Synthesis (2D-gels)	Bladder	Prostatic	Prostate-like

(From Cunha et al. [39], 1985)

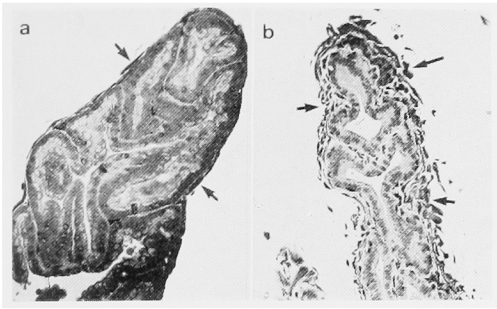

Fig. 4. Longitudinal histological sections of the distal ducts of the microdissected mouse dorsolateral prostate (×320). a) Normal 60-day-old specimen. Note only one or two smooth muscle cells are left around the ducts (arrows) and epithelial cells appear to be highly secretory. b) At 14 days castration. Note that the duct is surrounded by a thick layers of connective tissue (arrows).

が可能である．

更に，間質細胞は前立腺上皮増殖を制御する役割を持つことも示唆されており，上皮と間質細胞数の相対的変化が上皮細胞数を決定するものと考えられる[14,15]後述するホールマウント標本で明らかであるが，正常成長過程において上皮索が周囲の厚い間質組織に侵入し分枝していき，侵入できる間質組織が完全に腺管分枝に占有されるまで続き前立腺の成長が終止する．すなわち，胎生期および生後初期においては上皮と間質の比（上皮/間質）は小であり，腺管構造の形態発生とともに増大する．これは組織学的にも明らかであり（Fig. 4），去勢による退縮後では上皮/間質比は減少しアンドロジェン投与後の再生時においては増大し[4]一定の値で止まり再生が完了する．したがって腺上皮の誘導能を持つ間質が上皮より過剰である状態において前立腺が増殖し，一定のバランスに到達することにより増殖が抑制されると考えられる[16]

このように上皮—間質の相互作用あるいは上皮/間質比といった細胞間の関連は前立腺の発生，分化，成長の機構を検討するうえで非常に重要な要素であると考えられる．更にこれら上皮—間質の相互作用とアンドロジェン作用機序との関連を次章において述べる．

2) アンドロジェン作用機序における間質の役割

前立腺は発生，分化，成長および機能の発現のすべてにおいて男性ホルモンに依存していることは古くから知られているが，その作用機序は明らかでない．しかし前立腺の上皮および間質細胞はアンドロジェン受容体を持つことが明らかにされており[17,18]，アンドロジェンの作用を解明するうえで重要である．Cunhaらはアンドロジェン受容体の欠損した突然変異種であるTfm（testicular feminization）マウスをもちいた組織組み替え実験により，間質細胞が上皮へアンドロジェンの作用を伝える働きがあることを報告している[19,20]．すなわち，正常のアンドロジェン受容体をもつWild-typeラットの泌尿生殖洞（urogenital sinus mesenchyme；UGM）とWild-typeあるいはTfmマウスの膀胱上皮（bladder epithelium；BLE）を組み合わせてできた前立腺（Wild-UGM+Tfm-BLE）において，アンドロジェン受容体は両組み替え組織の間質細胞とWild-typeの膀胱上皮との組み替え組織の上皮において認められるが，Tfmの組み替え組織の上皮には認められない[21]．著者は更に組み替え組織を腎被膜下に移植し4週間後宿主の両側睾丸を摘出し2週間後testosterone propionate（TP）を投与し^{3}H-thymidineにてDNA合性能を検討した．TP投与組織はWild-typeとTfm-typeの組み替え前立腺とほぼ同様の取り込みが認められ，Labelling indexにおいてもほぼ同様の結果が得られた．更に，抗男性ホルモン剤であるcyproterone acetate（CA）の併用によりDNA合成は抑制された（Fig. 5）．これらの結果より前立腺上皮のアンドロジェン受容体がアンドロジェンの作用発現において必ずしも必要でなく，アンドロジェンは間質の受容体を介在して間接的に上皮に何らかの指令を与え細胞増殖を促すことが考えられる．培養細胞においてアンドロジェンは上皮増殖に直接的には作用しないことが示唆されており[22,24]，前立腺上皮のアンドロジェン受容体の役割について更に検討が必要と考えられる．

以上前立腺の発生と上皮の分化において上皮—間質の相互作用と男性ホルモンの働きが必須であることを示した．次に生後の前立腺の成長の主体となる腺管構造の分枝形態発生の機構について稿を進めたい．

3) 前立腺の成長とアンドロジェン依存性

前立腺の増殖は次の過程を経てなされる．1)上皮分化の決定（epithelial determination），2)腺管の形態発生（ductal morphogenesis），3）成長（growth），4)上皮細胞の分泌（secretory cytodifferentiation）[25]これらの過程において細胞レベルにおける上皮—間質の相互作用が重要な働きをすることは上述したが，腺管構造の巨視的な分枝形態発生の機構を検討することも重要である．

前立腺は上皮細胞より成る腺管が筋線維組織である間質内へ複雑に分枝発達した構造を持つ．胎生期においては泌尿生殖洞間質への上皮侵入（prostatic bud）

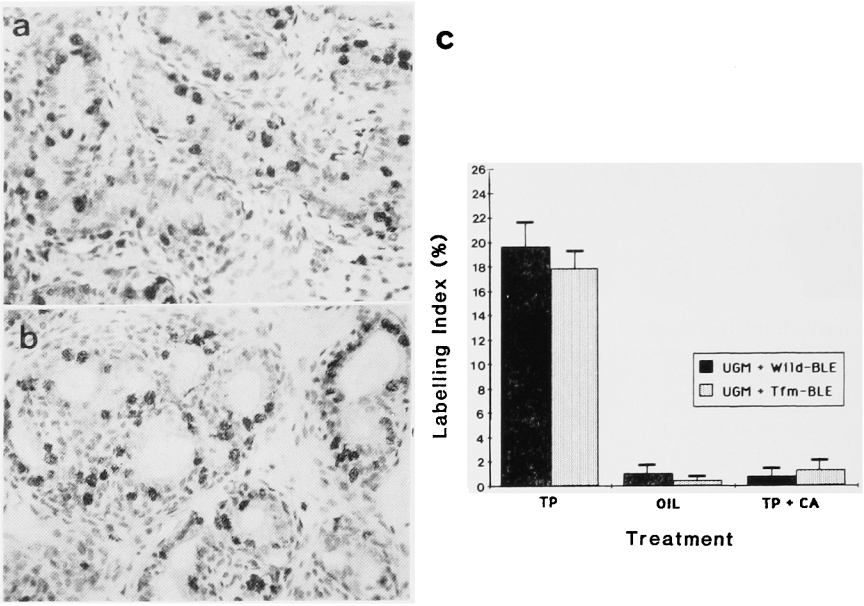

Fig. 5. Autoradiograms of recombinants following TP treatment. a) Rat UGM+Wild-type mouse BLE recombinants, b) Rat UGM+Tfm mouse BLE recombinants. The recombinants were grafted to the male nude mice and the host mice were castrated after four weeks in vivo incubation, then treated with TP and analysed by ^{3}H-thymidine autoradiography. c) Epithelial labeling intensity is similar in both types of recombinants after various treatment (CA: antiandrogen, cyproterone acetate).

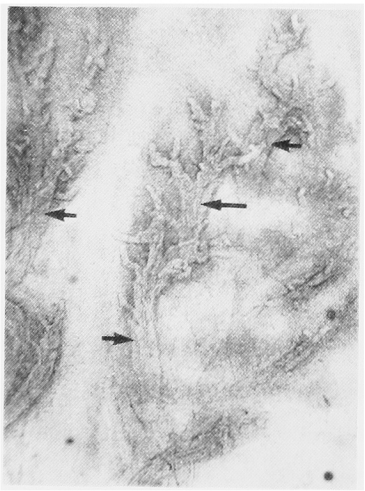

Fig. 6. Microdissected human embryonic prostate gland (14 weeks of gestation). Note the presence of several main ducts (arrows) and the distal branching morphology embedded within a thick mesenchyme. (×12.4)

に始まり前立腺の集合管を形成するとともに，末梢へ分枝していく (Fig. 6). マウスの前立腺は間質細胞が比較的疎に腺管をとり巻いており，コラゲナーゼなどの酵素処理後実体顕微鏡下に微小解剖が可能である[1]. Fig. 7 に生後のマウス後側葉の腺管構造の成長を示す このように生後初期において主腺管が形態発生し成長とともに末梢分枝が起こる．腺管構造の分枝とともに腺管は分泌作用を始め容積を増し形態的にも機能的にも完成された前立腺となる．

前立腺はその形態および機能の維持のすべてをアンドロジェンに依存しており，従って去勢後速やかに退縮し (castration-induced regression)，アンドロジェンを投与することにより再生する (androgen-induced regeneration) ことが知られている．しかし，前立腺の退縮および再生の機構については不明である．マウス前立腺のホールマウント標本を用いて退縮および再生を検討すると，腺管構造の分枝形態が変化することが明かである (Fig. 8). すなわち，退縮時には腺管分枝の末梢から退縮し分枝構造は減少する．アンドロジェン投与により退縮消失した末梢分枝が再び形態発生し，腺管の末端部におき上皮細胞の過形成を認めるようになる．ホールマウント標本の写真より腺管の末端数および分枝点数を指標とすると明らかに前立腺成長と共に分枝数が増加し，退縮時2週間で約35%の分枝が減少し，そしてアンドロジェンの投与に

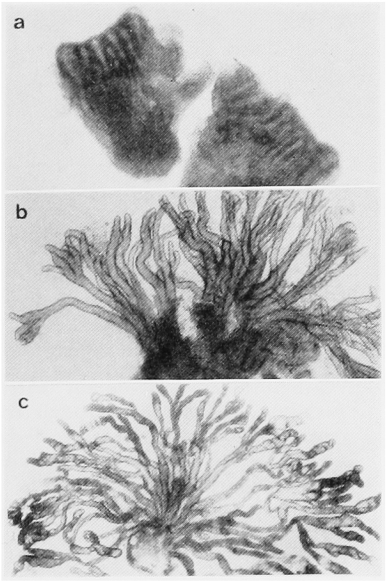

Fig. 7. Postnatal glandular morphogenesis in the mouse dorsolateral prostate. a) At day 1, several main ducts are present, embedded within a thick mesenchyme (right and left lobes are shown, ×40). b) At Day 15, successive branching morphogeneses has taken place at the distal ends of the main ducts (×18). c) By day 60 glandular growth has occurred via the elongation of the ducts and additional distal branching of main ducts (×14.4).

より去勢前に近い分枝数まで再生させることができる（Fig. 9）．したがって，男性ホルモンの依存性および反応性は腺内で不均一であり同一腺管構造においては腺管の末梢（被膜下）の方が中枢（尿道部）に比べて大であると考えられる．

前立腺は上皮と間質の細胞レベルあるいは腺管構造のレベルにおいてその増殖，退縮，そして再生時に著明な heterogeneity を持つことが明らかにされた．そして，男性ホルモン依存性の増殖過程においては末

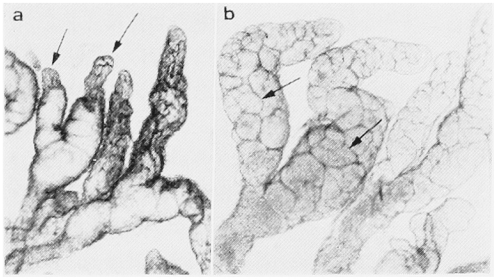

Fig. 8. Gross morphological changes at the distal ducts of the mouse dorsolateral prostate after regression and regeneration (×40). a) At 3 days after castration, the distal tips start to regress (arrows). b) At 14 days of testosterone propionate treatment (TP), some of the ducts demonstrate a tremendous hypertrophic response and excessive intraductal infoldings (arrows) are evident.

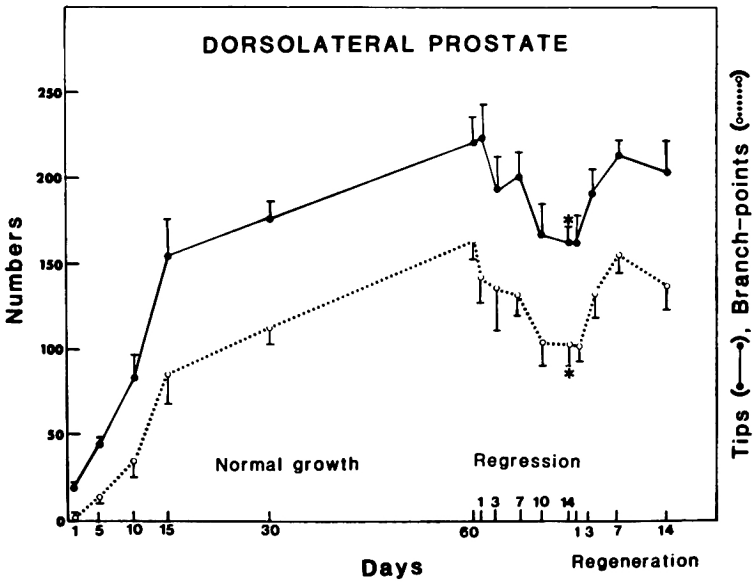

Fig. 9. A plot of the numbers of the distal tips and branch points in the mouse dorsolateral prostate during postnatal development, castration-induced regression, and TP induced regeneration. (*=P<0.01).

梢腺管の活発な分枝形態発生が起こることから，増殖能も腺内において heterogeneity が存在することが予想される．

4）前立腺腺管構造内における DNA 合成能の局在

前立腺の DNA 合成が，去勢後にアンドロジェンを投与することによりおこる再生時に増加することはよく知られている[26~28]．マウスにおいてはアンドロジェン投与後72時間で去勢時の 3.6 倍に増加する[20]．しかしながら従来の生化学的な解析では前立腺腺内における局所的な差異，あるいは細胞の種類（上皮，間質，あるいるその両方）それぞれにおける情報を明らかにすることはできない．筆者はマウス前立腺の微小解剖と ^{14}C-Thymidine を用いたオートラジオグラフィー法を併用することにより成長時および再生時の前立腺の腺管構造内における DNA 合成能の局在について検討した[3]．正常成長時においてはその初期に腺管構造の末梢端において分枝形態発生が盛んに起こることはすでに述べたが，この末梢端に一致して高度の DNA 合成が認められ（Fig. 10）成長と共に末梢端に限局していき成熟後にはほとんど DNA 合成を認めない[3]．再生時においても同様の腺管構造における差異を認めアンドロジェン投与後72時間後に腺管末梢部に高度の DNA 合成を認めるが，腺管中枢部においては軽微である（Fig. 10）．注目すべきはホールマウントオートラジオグラフィーにおいては再生時の24時間後に既に腺管末梢部に DNA 合成を認めることであり（Fig. 11），これは従来の生化学的な解析では不明であった．このように前立腺内において DNA 合成がある特定の部位に局在することが示され，生化学的な解析においては過小あるいは過大評価がなされてきた可能性があると考えられる．従って，前立腺を単純に均一な臓器として扱うことは不適切であることを示すものである．

前立腺の成長および増殖制御機構についてはほとんど不明と言っても過言でない．Isaacs は前立腺細胞数は細胞死（cell death）と細胞増殖（cell renewal）とのバランスにより制御されていることを強調しており[29]，Bruchovsky らは増殖幹細胞（stem cell）と成長因子（chalone）の存在を示唆している[20]．ホールマウントオートラジオグラフィーにより腺管末梢に高い DNA 合成能の局在が明らかにされ，小腸における未分化増殖幹細胞（intestinal crypt stem cell）[31] と同様の前立腺における stem cell が存在する可能性を示している[3]．今後，stem cell の概念は前立腺の増殖機構の研究において更に検討されるであろう．

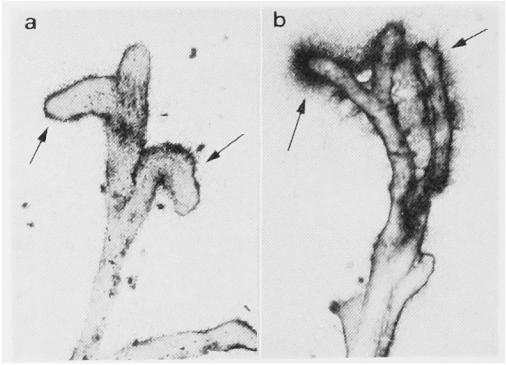

Fig. 10. ^{14}C-thymidine whole-mount autoradiography of mouse prostate. a) The dorsolateral prostate from a 30-day-old mouse. After 40 days of autoradiographic exposure, a dense halo of labelling is seen over the distal ducts (arrows) (×200). b) Whole-mount autoradiography of TP-induced regeneration. Labelling reached a peak following 3 days of TP-treatment. Note intense labelling in distal ducts (arrows) (×180).

Fig. 11. Darkfield whole-mount autoradiography of TP-induced regeneration after 24 hours of TP treatment. Note the appearance of halo at the distal tips (×200.)

5）前立腺肥大症および前立腺癌の発生病理

前立腺の異常増殖性疾患である前立腺肥大症と前立腺癌は，多くの特性を持つことが知られている．すなわち，思春期前に去勢した場合これらの疾患が発生しないことから加齢と性ホルモンに何らかの関係が考えられ[32,33]，両疾患の発生部位が前立腺内において異なり，前立腺肥大症は内腺に，前立腺癌は外腺に発生す

ることに特徴ずけられる[34,45]．しかしこのように前立腺の増殖性疾患は多くの特性を持ちながらもその発生病理は不明である．本稿では前立腺の増殖における上皮—間質の相互作用と腺内における DNA 合成能および性ホルモン依存性の不均一性が重要であることを強調してきた．これらの細胞レベルあるいは腺管構造レベルでの細胞活性の不均一と前立腺の異常増殖性疾患の発生機序との関連を本章で述べたい．

従来より前立腺肥大症の発生は男性ホルモンと女性ホルモンとの加齢に伴う不均衡により起こると考えらてきたが，McNeal は前立腺肥大症の発生病理としてまず間質性小結節ができそれに上皮が侵入することにより新しい腺管分枝が起こり肥大結節を形成すると推測している[36,37]．つまり，この間質細胞結節において胎生期の前立腺誘導作用が再出現した（reawakening）ものと説明している．この意味から前立腺肥大症は上皮の異常より間質の異常による疾患とも考えられる[38]．したがって，前立腺肥大症の研究において上皮と間質を分離しそれぞれのホルモン受容体，ホルモン濃度あるいは酵素活性を調べるなど間質と上皮細胞の特性および働きが注目されてきている[39~42]．

前立腺癌もその発生において加齢と性ホルモンに関連があるとされており，その治療として抗男性ホルモン療法が行なわれているが，癌細胞の男性ホルモン依存性については不明である．前立腺癌の発生部位は被膜下（いわゆる外腺）に多く，傍尿道に発生する前立腺肥大症とは異なる．この発生部位の特殊性を理解するうえで前立腺内におけるホルモン依存性および DNA 合成能の不均一性との関連が興味深い[43]．すなわち，腺管構造の末梢端はアンドロジェンに反応しやすくまた正常成長時あるいはアンドロジェンにより誘導された再生時において DNA 合成が盛んであることはこの部位の細胞が他の細胞に比べ生物学的に不安定であると考えられよう．ラットを用いた発癌実験においては，抗男性ホルモン処置後の男性ホルモンと発がん物質の投与により高率に前立腺癌の発生を見るこが知られており[44]，この発癌機序として男性ホルモン減少による退縮後の再生増殖時に一致した発癌物質の投与によりイニシエーションされるためと考えられている．したがって，前立腺においてはホルモン依存性と細胞増殖反応性の顕著な腺管構造の末梢端部細胞に富むと考えられる被膜下に発癌しやすいと推測されよう．

このように前立腺肥大症と前立腺癌の発生病理解明において，上皮—間質の相互作用および細胞活性の不均一性に注目するとともに，前立腺の増殖機構を知るうえで前立腺の発生，分化，成長の過程とその機構を検討することは意義深いと考えられる．

ま と め

1．前立腺上皮の発生，分化において上皮—間質の相互作用が重要であり，泌尿生殖洞間質は前立腺上皮を誘導する能力をもつ．

2．前立腺は発生，分化，成長および機能，形態の維持のすべてを男性ホルモンに依存しており，ホルモン作用発現においても間質の役割は重要である．

3．前立腺の成長は間質への上皮腺管構造の分枝形態発生より起こり，去勢により腺管構造は末梢より退縮が始まり，男性ホルモン投与により再生する．性ホルモンの依存性は腺内において著しい heterogeneity を示す．

4．前立腺の成長および再生時においては DNA 合生能に heterogeneity が存在し，腺管構造の末梢部に高く認められる．

5．前立腺肥大症あるいは前立腺癌の発生病理解明において上皮—間質の相互作用とホルモン依存性ならびに増殖能の heterogeneity は重要と考えられた．

結 語

前立腺における腺内細胞活性の heterogeneity はあらゆるレベルで明らかにされた．

Heterogeneity こそ前立腺の最大の特徴であると共に前立腺研究の最大の障害とも考えられる．これら前立腺の生物学的特殊性に対する理解と認識，そして発生学的な研究方法と研究概念が今後の前立腺研究において重要と考えられよう．

なお，本稿の要旨は第2回 NIADDK Symposium on Benign Prostatic Hyperplasia 1985年，NIH），日本泌尿器科学会総会（1986年，広島）および日本内分泌学会総会（1986年，仙台）にて報告した．

稿を終わるにあたり筆者がカリフォルニア大学サン・フランシスコ校（UCSF）解剖学教室に留学中ご指導いただいた Cunha 教授と諸研究員，そして留学の機会を与えていただいた三重大学名誉教授多田 茂博士，愛知県癌センター所長西塚泰章博士，愛知県癌センター坂倉照好博士，田口 修博士，三重大学病理学教室教授矢谷隆一博士に感謝の意を表するとともに，終始御激励いただいた名古屋大学医学部病態研究所助教授吉田松年博士そして三重大学泌尿器科教室員の皆さんならびに UCSF 留学中お世話いただいた諸先生に深く感謝いたします．

文 献

1) Sugimura Y, Cunha GR and Donjacour

AA : Morphogenesis of ductal-acinar networks in the mouse prostate. Biol Repord **34** : 961～971, 1986

2) Sugimura Y, Cunha GR and Donjacour AA Morphological and histological study of castration-induced degeneration and androgen-induced regeneration in the mouse prostate. Biol Reprod **34** : 973～983, 1986

3) Sugimura Y, Cunha GR, Donjacour AA, Bigsby RM and Brody JR Whole-mount autoradiographic study of DNA synthetic activity during postnatal development and androgen-induced regenaration in the mouse prostate. Biol Reprod **34** : 985～995, 1986

4) De Klerk DP, Heston WDW and Coffey DS: Studies on the role of macromolecular synthesis in the growth of the prostate. In Benign Prostatic Hyperplasia. Grayhack JT, Wilson JD and Scherbenske MJ, editors. DHEW publication. pp.43～54, 1975

5) Cunha GR, Chung WK, Shannon JM, Taguchi O and Fujii H Hormone-induced morphogenesis and growth . Role of mesenchymal-epithelial interaction. Recent Progress in Hormone Research **39** 559～598, 1983

6) Cunha GR : Epithelio-mesenchymal interactions in primodial gland structures which became responsive to androgenic stimulation. Anat Rec **172**: 179～195, 1972

7) Cunha GR, Bigsby RM, Cooke PS and Sugimura Y Stromal interactions in adult organs. Cell Differentiation **17** 137～148, 1985

8) Felix W The development of the urogenital organs. In: Keibel R and Moll FP eds: Manual of Humna Embryology. Philadelphia, Lippencott, 869, 1912

9) Cunha GR, Shanonn JM, Neubauer BL, Sawyer LM, Fujii H, Taguchi O, and Chung LWK Mesenchymal-epithelial interactions in sex differentiation. Human Genetics **56**: 68～76, 1981

10) Cunha GR, Vanderske KD : Identification of species origin of mammalian cells in histological sections. Stain Technol **59**: 7～12, 1982

11) Cunha GR, Fujii H, Neubauer BL, Shannon JM, Sawer L and Reese BA: Epithelial-mesenchymal interactions in prostatic developement. I. Morphological observations of prostatic induction by urogenital sinus mesenchyme in epithelium of the adult rodent urinary bladder. J Cell Biol **96**: 1662～1670, 1983

12) Neubauer BL, Chung LWK, McCormick K, Taguchi O, Thompson TC and Cunha GR: Epithelial-mesenchymal interactions in prostatic development. II. Biochemical observations of prostatic induction by urogenital sinus mesenchyme in epithelium of the adult rodent urinary bladder. J Cell Biol **96**: 1671～1676, 1983

13) Sugimura Y, Norman JT, Cunha GR and Shannon JM : Regional differences in the inductive activity of the embryonic mouse urogenital sinus. The Prostate **7**: 253～260, 1985

14) Chung LWK and Cunha GR : Stromal-epithelial interactions: II. Regulation of prostatic growth by embryonic urogenital sinus mesenchyme. The Prostate **4**: 503～511, 1983

15) Norman JT, Cunha GR and Sugimura Y : The induction of new ductal growth in adult prostatic epithelium in response to an embryonic prostatic inductor. The Prostate **8** : 209～220, 1986

16) Sugimura Y, Cunha GR and Donjacour AA: Prostatic glandular architecture: Whole-mount analysis of morphogenesis and androgen dependency. In Proceeding of the Second NIADDK Workshop on Benign Prostatic Hyperplasia, Cunha GR, Coffey DS, Grayhack JT. Horton R. Hinman S Jr. eds., US Government Printing Office, Washington. DC (in press)

17) Shannon JM and Cunha GR Autoradiographic localization of androgen binding in the developing mouse prostate. The Prostate **4**: 367～373, 1983

18) 田口 修：泌尿生殖器の発生分化，異常増殖における間質の役割．癌と化学療法 **11**：670～676,

1984

19) Cunha GR and Lung B : The possible influence of temporal factors in androgenic responsiveness of urogenital tissue recombinants from wild-type and androgen-insensitive (Tfm) mice. J Exp Zool **205**: 181～193, 1978

20) Cunha GR and Chung LWK : Stromal-epithelial interactions I. Induction of prostatic phenotype in urothelium of testicular feminized (Tfm/y) mice. J Steroid Boichem **14** : 1317～1324, 1981

21) Sugimura Y, Cunha GR and Bigsby RM : Androgenic induction of DNA synthetis in prostatic glands induced in the urothelium of testicular feminized (Tfm/y) mice. The Prostate **9** : 217～225, 1986

22) Merchant DJ : Cell and organ culture in prostatic cancer. In: Prostatic Cancer, Murphy GP ed. P.S.G. Publishing Co., Littleton, Mass. pp. 75～88, 1979

23) Chevalier S, Bleau G, Roberts KD and Chapdeline A: Proliferation and differentiation of canine prostatic epithelial cells in culture. Mol Cell Endocrinology **24** : 195～208, 1981

24) Mckeehan WL, Adams PS and Rossen MP: Direct mitogenic effects of insulin, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin, but not androgen, on normal rat prostate epithelial cells in serum-free, primary cell culture. Cancer Res **44**: 1998～2010, 1984

25) Cunha GR, Sugimura Y and Bigsby RM : Androgenic response in the prostate : Role of stromal-epithelial interactions. In Regulation of Androgen Action. Bruchovsky N, Chapdelaine A and Neumann F editors. Congressdruck R. Bruckner, Berlin (West). pp 191～197, 1984

26) Coffey DS, Shimazaki J, and William-Ashman HG : Polymerization of deoxiribonucleotids in relation to androgen-induced prostatic growth. Arch Biochem Biophysics **124**: 184～198, 1968

27) Chung LWK and Coffey DS Biochemical characterization of prostatic nuclei. II. Relationship between DNA synthesis and protein synthesis. Biochim Biophys Acta **247** : 584～596, 1971

28) Coffey DS : The effects of androgen on DNA and RNA synthesis in sex accessory tissue. In Male Accessory Sex Organ : Structure and Function, Brandes, D. ed. New York, Academic Press. pp307～328, 1974

29) Issacs JT : Antagonistic effect of androgen on prostatic celll death. The Prostate **5**: 545～557, 1984

30) Bruchovsky N, Lesser B, Doorn EV, Cravens S : Hormonal effects on cell proliferation in rat prostate. Vit Hormone **33** : 61～102, 1975

31) Potten CS and Hendry JH : Stem cells in murine small intestine. In:Stem Cells;Their identification and characterization. Potten CS ed. Churchill Livingstone, New York. pp 155～199, 1983

32) Wilson JD : The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Am J Med **68** : 745～756, 1980

33) Walsh PC : Human benign prostatic hyperplasia : Etiological considerations. In New Approaches to the Study of Benign Prostatic Hyperplasia. FA Kimball, AE Buhl and DB Carter, editors. Alan R. Liss, New York, pp 1～25, 1984

34) Blennerhassett JB, Vickery AL : Carcinoma of the prostate gland. An anatomical study of tumor location. Cancer **19** : 980～984, 1966

35) Hodkes CV and Wan SP : The relationship between benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. In Benign Prostatic Hyperplasia. Hinmann F eds. Spring-Verlag, New York, pp 167～173, 1983

36) McNeal JE : Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol **15**: 340～345, 1978

37) McNeal JE: Anatomy of the human prostate and morphogenesis of BPH. In New Approaches to the Study of Benign Prostatic Hyperplasia. Progress in clinical and Biolo-

gical resarch. FA Kimball, AE Buhl, DB Carter editors. Alan R. Liss INC, New York, **145**: 27～54, 1984

38) Cunha GR, Donjacour AA, Cook PS, Bigsby RM and Sugimura Y : Stromal factors in the development and control in the prostate. In Proceeding of Second NIADDK Workshop on Benign Prostatic Hyperplasia, Canha GR, Coffey DS, Grayhack JT, Horton R. Hinman S Jr. eds., US Government Printing Office, Washington, DC (in press)

39) Cowan RA, Cowan SK, Grant JK and Elder HK : Biochemicel investigations of separated epithelium and stroma from benign hyperplastic prostatic tissue. J Endocr **74** 111, 1977

40) Bruchovsky N, McLoughlin MG, Rennie PS and To MP : Partial characterization of stromal and epithelial forms of 5 alpha-reductase in human prostate. In The Prostatic Cell: Structure and Function, Murphy GP, Sandberg AA and Karr JP eds, Alan R. Liss, Inc., New York, pp161～175, 1981

41) Krieg M: Biochemical endocrinology of human prostatic tumors. Progress in Cancer Research and Therapy, Vol. 31, Bresciani, F. ed. Raven Press, New York, pp425～440, 1984

42) 大石賢二・岡田謙一郎・吉田 修・Romijn JC, Bolt de Vries J, Schroder FH: ヒト前立腺肥大症組織の腺上皮および間質における男性ホルモン受容体と 5α-リダクテース活性について. 泌尿紀要 **31**：785～790, 1985

43) Donjacour AA, Cunha GR and Sugimura Y: Heterogeneity of structure and function in the mouse prostate. In Assessment of Current Concepts and Approaches to the Study of Prostatic Cancer. Kar JP, ed. Alan R. Liss Inc, New York, (in press)

44) Bosland M, Prinsen MK and Kroes R : Adenocarcinomas of the prostate induced by N-Nitroso-N-Methylurea in rats pretreated with cyproterone acetate and testosterone. Cancer letters **18**: 69～78, 1983

45) Cunha GR and Lung B: Experimental analysis of male accessory sex gland development. In Male Accessory Sex Glands, Spring-Mills & Hafetz ESE editors, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, pp39～59, 1980

（1986年2月14日受付）