

〔泌尿紀要12巻9号〕
昭和41年9月

Dithizone の前立腺に対する影響

第II編 ホルモン処置をしたラット前立腺に対する Dithizone の影響について

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）
大学院学生 田 中 広 見

EFFECTS OF DITHIZONE ON THE PROSTATIC GLAND

II EFFECTS OF DITHIZONE ON THE PROSTATIC GLAND OF THE HORMONE-TREATED RATS

Hiromi TANAKA

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

In the preceding part of this article, it was described that effect of Dithizone on epithelial cells of the prostatic gland is closely related to presence of zinc in the gland. Furthermore, change of DNA synthesis observed in the epithelial cells suggested that Dithizone affects on composition, synthesis and metabolism of nucleic acid through zinc which may result in histological changes. Since many reports have been appeared concerning relationship between zinc content of the prostatic gland and hormones, studies carried out to observe the effects of Dithizone on the prostatic gland of rats treated with male or female sexual hormones. The results summarized as follows.

1) In the lateral and dorsolateral lobes of the median lobe of the prostatic gland, ^3H -thymidine incorporation in acinus wall was not noticeably different from the controls even after administration of either Enarhormone water suspension at the dose of 0.5mg/kg/day for 3 weeks or Ovahormone benzoate water suspension, 0.02mg/mg/day for 3 weeks.

2) Although weight of the prostatic gland increased after administration of male sexual hormone and decreased after female hormone compare to the controls, no consistent tendency in weight of the prostatic gland was recognized following administration of Dithizone to the hormone-treated rats.

3) Histological change after administration of Dithizone revealed that exfoliation and destruction of prostatic epithelial cells take place earlier than control and extend widely in the whole median lobe, lateral, dorsolateral and dorsal lobes, in the male sexual hormone-treated group. However, these histological changes limited to only small part of the glandular epithelial cells and occurred slower than controls in the female sexual hormone-treated group.

4) Incorporation of ^3H -thymidine in acinus wall of the prostatic gland after administration of Dithizone showed almost absent during the period coincide with destruction of the epithelial cells and marked increase during the stage of regeneration in the male

sexual hormone-treated group. However in the female sexual hormone-treated group, Dithizone administration did not alter the mode of incorporation at any period of observation.

緒 言

私は第I編においてDithizoneの投与によりラット前立腺上皮細胞は組織学的に著明な障害を蒙り、この障害作用の現われ方が前立腺亜鉛についての諸家の報告即ちラット前立腺においては中葉のうちでも特に側葉および背側葉に多量の亜鉛が含まれているという事実と一致しており、前立腺上皮細胞の脱落、崩壊もまた側葉および背側葉で著明にみられることを知ったが、このことからDithizoneの前立腺上皮細胞への影響を考える上で亜鉛との関連性が重要であることを確認しえた。そして ^3H -Thymidineの前立腺腺腔壁への取り込みがDithizone投与後前立腺腺腔壁の脱落、崩壊する時期に一致して減少し、その再生のみられる時期に一致して急激に増加することが解った。このことからDithizoneの前立腺上皮細胞に対する作用機序について考えるとき、亜鉛を介しての核酸合成阻止作用¹⁾²⁾、核酸構成異常³⁾⁴⁾⁵⁾、核酸の代謝異常⁶⁾⁷⁾、DNA合成期の相対的減少⁸⁾等が推察されることを知った。そこで次に私は男性ホルモンとしてTestosterone propionate、女性ホルモンとしてEstradiol benzoateを使用し、これらのホルモンにて処置したラット前立腺に対するDithizoneの影響が、無処置のものに比べ如何なる差異があるかを観察すると共に ^3H -Thymidineを使用してRadioautogramを作成し、前立腺腺腔壁におけるDNA合成の変動についても観察したので以下報告する。

実験材料および実験方法

1) 実験動物

200~300gの成熟Wistar系雄性ラットを使用した。自由飲水のもとに室温21~23°C、オリエンタル酵母製固型飼料MFで飼育した。

2) Dithizone (Diphenyl-thiocarbazone)

80mgのMerck製精製Dithizoneを4ccのPropylene Glycolに浮遊し、1滴の28% NH_4OH を添加し、溶解したものを200mg/kg体重、オウロパンソーダによる麻酔のもとに腹壁を約1cm切開し

て、注射筒により腹腔内に投与した。

3) 組織検査

Dithizone投与後ラットは3, 6, 12, 24時間後、および3日, 5日, 7日, 14日, 21日, 30日後に心臓穿刺により屠殺した。そして前立腺全葉を膀胱、尿道と共に摘出し、直ちに10%ホルマリン水にて固定した。固定後膀胱および前立腺前葉は切除し、前立腺中葉と後葉を分離し、中葉を重量測定後尿道の軸に対して直角にカミソリの刃をもって二分しブロックを作り、一つの組織より2枚の標本を作成し、Hematoxylin-Eosin染色をほどこした(第I編参照)

4) ^3H -Thymidine

The Radiochemical Centre製 ^3H -Thymidineを日本放射性同位元素協会を通じて購入し、Dithizone投与後一定時間に ^3H -Thymidineを $0.5\mu\text{C/g}$ 宛腹腔内に注入した(第I編参照)

5) Autoradiogram

^3H -Thymidine投与2時間後に心臓穿刺により屠殺し前立腺中葉を採取し、型のごとく切片を作りこれに安全光下でFuji ET-2E Stripping FilmのMounting操作を行い、3週間曝射した。その後RendolおよびFuji Fixによる現象、定着を行ない、水洗後Hematoxylinによる後染色を施した(第I編参照)。

6) 使用ホルモン

男性ホルモンとしてはEnarmone水性懸濁液を0.5mg/kg体重、毎日3週間女性ホルモンとしてはOvahormone benzoate水性懸濁液を0.02mg/kg体重を毎日3週間皮下注射により投与した。

実験成績

I. 男性ホルモン投与群

実験1. 男性ホルモンが前立腺腺腔壁への ^3H -Thymidineの取り込みにおよぼす影響。

Enarmone水性懸濁液を0.5mg/kg体重の割合で毎日3週間投与後前立腺中葉のうちの側葉、背側葉および背葉の各々について ^3H -Thymidineの取り込みおよび銀粒子数についてみた。 ^3H -Thymidineの取り込みは側葉では平均9個の細胞に取り込みがみられ、背葉では平均8個、背側葉では9個であり、各葉の間に取り込みの差はみられず、またこれを無処置群についてみると側葉8, 背葉8, 背側葉10であり、両者の間に著明な差はみられなかった(第1表)

次に取り込んだ細胞の銀粒子数についてみると側葉では銀粒子数 4～10の細胞が平均 5.6 個、銀粒子数 11～20の細胞 2.8 個、21以上の銀粒子の細胞 0.8 個であった。背葉では銀粒子 4～10の細胞 4.2 個、銀粒子 11

～20の細胞 4 個、21以上の銀粒子の細胞は 0.6 個であった。背側葉では銀粒子数 4～10の細胞 5 個、11～20の細胞は 3.2 個、21以上の銀粒子の細胞は 1.4 個であった（第 2 表）

第 1 表 男性ホルモン処置した前立腺中葉の ^3H -Thymidine の取り込み $(\times \frac{1}{10^3})$

Rat No. Lobes	31	32	33	34	35	Mean	Control
Latetal lobe	6	13	7	12	8	9	8
Dorsal lobe	15	8	10	5	6	8	8
Dorsolateral lobe	7	11	8	11	10	9	10
Total	28	32	25	28	24	26	26

第 2 表 男性ホルモン処置した前立腺中葉の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数 $(\times \frac{1}{10^3})$

Rat No.	Grain counts Lobes	4～10	11～20	21～	Rat No.	Grain counts Lobes	4～10	11～20	21～
36	Lateral	3	2	1	37	Lateral	8	3	2
	Dorsal	6	8	1		Dorsal	5	3	0
	Dorsolateral	4	3	0		Dorsolateral	8	2	1
38	Lateral	5	2	0	39	Lateral	8	3	1
	Dorsal	4	5	1		Dorsal	3	2	0
	Dorsolateral	4	4	0		Dorsolateral	5	4	2
40	Lateral	4	4	0	平均	Lateral	5.6	2.8	0.8
	Dorsal	3	2	1		Dorsal	4.2	4	0.6
	Dorsolateral	4	3	3		Dorsolateral	5	3.2	1.4

各葉共ラベルされた細胞の銀粒子数は 4～10の細胞が多かった。これを無処置群と比べてみると無処置群では銀粒子数が 11～20の細胞が 4～10の細胞に比べやや多いようであるが、全般的にみて、側葉、背葉、背側葉共に ^3H -Thymidine の取り込み、銀粒子数では男性ホルモン投与群と無処置群の間に著明な差はみられなかった。

実験 2. 男性ホルモン処置した前立腺の Dithizone 投与後の肉眼的変化。

男性ホルモンを投与した前立腺についても無処置の場合と同様前葉および後葉には著明な変化はみられなかったが、中葉ことにその中の側葉は鮮紅色に染り、

背側はややうすい赤色を呈していた。このような変化は Dithizone 投与後 3～5 時間のうちにみられた。前立腺重量の点からみると男性ホルモン投与のみの重量は 3.5 であり、Dithizone 投与 24 時間後では 4.2、3 日後 3.8、7 日後 3.5、14 日後 3.8、21 日後 4.9、30 日後 3.4 であり、ホルモンを投与していないものに比べて各々の時間で男性ホルモン投与群が前立腺重量は大であるが、男性ホルモン投与群のみについてみれば Dithizone 投与後前立腺重量の増加、減少については一定の傾向はみられなかった（第 3 表）

実験 3. 男性ホルモン処置した前立腺の Dithizone 投与後の組織学的変化。

第3表 ホルモン投与群前立腺の Dithizone 投与後の重量の変化

		前立腺重量 (g) / 体重 (g) $\times 10^3$		
		対 照	男性ホルモン投与群	女性ホルモン投与群
無 処 置 群		2, 3	3, 5	1, 0
Dithizone 投与	24時間後	2.4	4.2	0.8
	3 日	2.7	3.8	0.7
	7 日	2.3	3.5	1.2
	14日	3.0	3.8	0.6
	21日	2.8	4.9	1.3
	30日	1.9	3.4	1.0

A. 側葉及び背側葉

① Dithizone 投与3～6時間後

すでに前立腺上皮細胞の核の濃縮，原形質の空胞形成がみられる他一部の腺上皮の腺腔内への脱落，崩壊がある。間質には浮腫，毛細血管の拡張，出血等がみられた。

② Dithizone 投与12～24時間後

12時間後でははっきりと前立腺上皮の脱落崩壊の起っているのが認められる。また間質における毛細血管の充血と出血が著明である。24時間後には腺上皮の崩壊は最も著明となり，腺腔内には脱落した壊死細胞が充満している。

③ Dithizone 投与3～5日後

腺腔内に充満している脱落した上皮細胞の融解が進行すると共に崩壊した腺腔をとりかこんで間質の線維細胞と思われるものが増殖し，腺腔を重層にとりかこむ。腺腔の最内層の細胞は内皮細胞様である。

④ Dithizone 投与7～14日後

腺腔内に脱落した壊死細胞を含むものもみられる

が，不規則に彎曲した腺腔の形態を示すものもみられ上皮細胞は大体再生している。

B. 背葉

前立腺上皮細胞の脱落崩壊は側葉・背側葉と同様背葉においても腺上皮の全般にわたって観察され，無処置群に比べ広範囲に組織学的変化を認めた。

実験 4. 男性ホルモン処置した前立腺腺腔壁での Dithizone 投与後の ^3H -Thymidine の取り込み

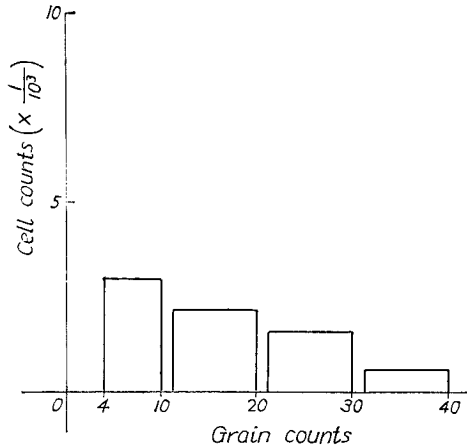
男性ホルモンを投与したラットの Dithizone 投与後の前立腺腺腔壁における ^3H -Thymidine の取りこみについて側葉を中心にして観察した。

① Dithizone 投与3～6時間後

組織学的に前立腺上皮細胞の一部にすでに腺腔内への脱落崩壊のみられる時期であるが， ^3H -Thymidine の腺上皮細胞への取り込みの状態は第4表，第1図のごとくで，平均銀粒子数4～10の細胞は3個，11～20の銀粒子の細胞は2.2個，21～30の銀粒子の細胞が1.6個，31以上の銀粒子の細胞が0.6個であった。Dithizone 投与前に比べ ^3H -Thymidine の取り込

第4表 男性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与3～6時間後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

Rat No.						$(\times \frac{1}{10^3})$
	41	42	43	44	45	
Grain counts						Mean
4～10	6	2	4	2	1	3.0
11～20	1	3	1	3	3	2.2
21～30	2	3	1	0	2	1.6
31～40	0	1	2	0	0	0.6
Total	9	9	8	5	6	7.4



第1図 男性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与3～6時間後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

みはさほど差異がない。

② Dithizone 投与12～24時間後

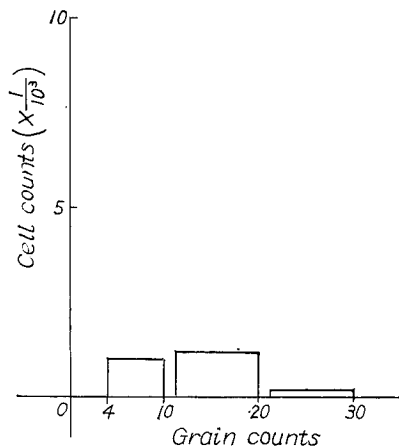
前立腺上皮細胞の障害が最も著明なこの時期に ^3H -Thymidine の上皮細胞への取り込みはほとんどみられなくなる。すなわち第5表、第2図のごとく平均銀粒子数4～10の細胞1個、11～20の銀粒子数の細胞1.2個、21～30の銀粒子数の細胞は0.2個で全体として ^3H -Thymidine の取りこみのみられた細胞は2.4個にすぎなかった。

③ Dithizone 投与3～5日後

崩壊した腺腔を中心にして間質の線維細胞が増殖して腺腔壁を形成する時期であるが、ここに至り前立腺腺腔壁を形成する細胞への ^3H -Thymidine の取り込みは急激に増加する。第6表、第3図のごとくで平均銀粒子4～10の細胞は28.8個、11～20の銀粒子の細胞は26.2個、21～30の銀粒子の細胞は10.2個、31以上の

第5表 男性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与12～24時間後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

Rat No. Grain counts						$(\times \frac{1}{10^3})$
	46	47	48	49	50	Mean
4～10	0	0	2	2	1	1
11～20	1	0	1	3	1	1.2
21～30	0	1	0	0	0	0.2
Total	1	1	3	5	2	2.4



第2図 男性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与12～24時間後の ^3H -Thymidine 取り込みと銀粒子数

もの4個であって、取り込みのみられる細胞は平均69.2個であった。

④ Dithizone 投与7～14日後

不規則な形態であるが腺組織の再生のみられる時期であるが、 ^3H -Thymidine の取り込みのみられる細胞数は平均35.2である。すなわち4～10の銀粒子の細胞は16.2個、11～20の銀粒子の細胞は14.4個、21～30のもの3.8個、31以上の銀粒子の細胞は0.8個である(第7表、第4図)

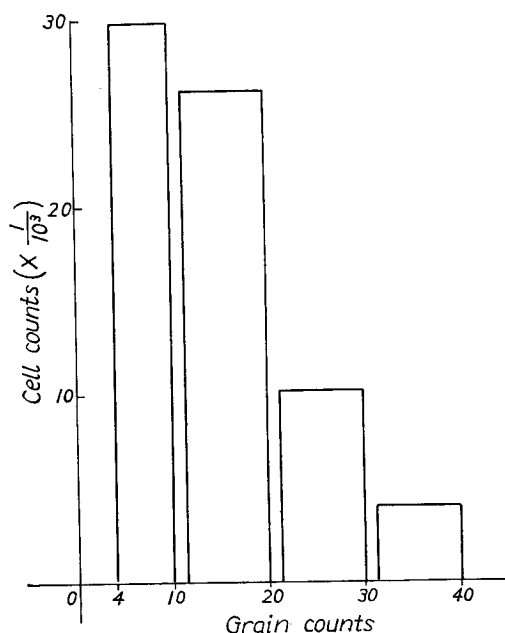
Ⅱ. 女性ホルモン投与群

実験1. 女性ホルモン投与が前立腺腺腔壁への ^3H -Thymidine の取り込みにおよぼす影響。

Ovahormone benzoate 水性懸濁液を 0.02mg/kg 体重の割合で毎日3週間投与後前立腺中葉の側葉および背側葉、背葉の各々の前立腺上皮細胞への ^3H -Thymidine の取りこみ、銀粒子数についてみた。

第6表 男性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与3～5日後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数 $(\times \frac{1}{10^3})$

Rat No.	51	52	53	54	55	Mean
Grain counts						
4～10	31	22	30	26	35	28.8
11～20	25	26	28	22	30	26.2
21～30	5	3	11	14	18	10.2
31～40	3	2	4	5	6	4.0
Total	64	53	73	67	89	69.2

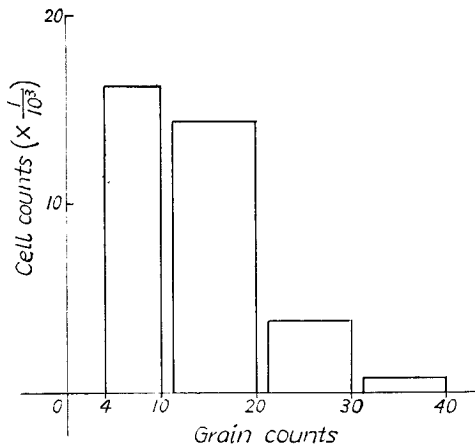
第3図 男性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与3～5日後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

^3H -Thymidine の取り込みは側葉では平均6.6個の細胞にみられ、背葉では平均7.6個、背側葉では平均7.6個であって、側葉、背側葉、背葉の各々の上皮細胞の間での ^3H -Thymidine の取り込みの差はみとめられなかった。これを無処置群のものと比較すると側葉では女性ホルモン投与群6.6、無処置群8、背葉では女性ホルモン投与群7.6、無処置群8、背側葉では女性ホルモン投与群7.6、無処置群9と各葉で女性ホルモン投与群がやや取り込みが少いようであったが著明な取り込みの差は認められなかった(第8表) 次に ^3H -Thymidine を取り込んだ細胞の銀粒子数についてみてみると、側葉では銀粒子4～10の細胞が平均3.8個、11～20の銀粒子の細胞は2個、21以上の細胞は0.8個、背葉では銀粒子数4～10個の細胞は4.8個、11～20の銀粒子数の細胞は2.4個、21以上の細胞0.4個、背側葉では4～10の銀粒子の細胞は3.8個、銀粒子数11～20の細胞は3個、21以上の細胞は1個であった。各葉共に無処置群、男性ホルモン投与群と同様銀粒子数4～10の細胞が多くみられた(第9表)。

実験 2. 女性ホルモン処置をした前立腺の Dithiz-

第7表 男性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与7～14日後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数 $(\times \frac{1}{10^3})$

Rat No.	56	57	58	59	60	Mean
Grain counts						
4～10	20	18	15	8	21	16.2
11～20	20	15	10	13	14	14.4
21～30	5	2	3	5	4	3.8
31～40	0	1	1	0	2	0.8
Total	45	36	29	26	41	35.2



第4図 男性ホルモン処置した側葉のDithizone投与7～14日後の ^3H -Thymidineの取り込みと銀粒子数

one投与後の肉眼的変化。

無処置群、男性ホルモン投与群にみられたときDithizone投与後の前立腺の赤色着色は前葉、中葉、後葉共に認められなかった。前立腺重量の点からみると第8表のごとくで女性ホルモン投与のみの重量は1.0であり、Dithizone投与後24時間では0.8、3日後0.7、7日後1.2、14日後0.6、21日後1.3、30日後1.0であり、無処置群に比べればDithizone投与後全ての日時において重量の減少が認められたが、その減少に特に一定の傾向は認められなかった(第3表)

実験3. 女性ホルモン処置をした前立腺のDithizone投与後の組織学的変化。

Dithizone投与3日後頃迄は前立腺腺腔が拡張し、上皮細胞の高さは低くなり、核は小さくなっており、女性ホルモンの影響と思われる所見しかみられなかった。Dithizone投与1～2週後に一部前立腺腺腔の上

第8表 女性ホルモン処置した前立腺中葉の ^3H -Thymidine取り込み ($\times \frac{1}{10^3}$)

Rat No.	61	62	63	64	65	Mean	Control
Lobes							
Lateral lobe	5	10	8	4	6	6.6	8
Dorsal lobe	6	8	10	4	10	7.6	8
Dorsolateral lobe	7	8	6	6	11	7.6	10
Total	18	26	24	14	27	21.8	26

第9表 女性ホルモン処置した前立腺中葉の ^3H -Thymidine取り込みと銀粒子数 ($\times \frac{1}{10^3}$)

Rat No.	Grain counts	4～10	11～20	21～	Rat No.	Grain counts	4～10	11～20	21～
	Lobes					Lobes			
66	Lateral	3	2	0	67	Lateral	5	3	0
	Dorsal	4	2	0		Dorsal	6	3	1
	Dorsolateral	3	3	1		Dorsolateral	2	4	0
68	Lateral	5	2	3	69	Lateral	4	0	0
	Dorsal	3	4	1		Dorsal	3	1	0
	Dorsolateral	4	2	2		Dorsolateral	4	1	1
70	Lateral	2	3	1	平均	Lateral	3.8	2	0.8
	Dorsal	8	2	0		Dorsal	4.8	2.4	0.4
	Dorsolateral	6	5	1		Dorsolateral	3.8	3	1.0

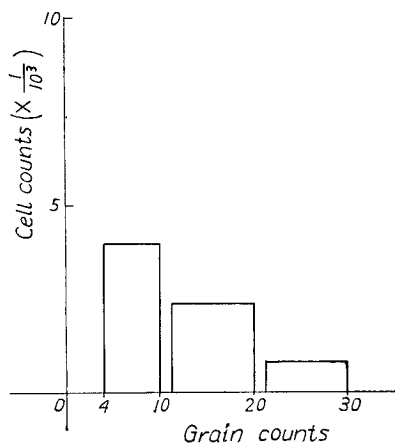
皮細胞の脱落，崩壊がみられたが，その程度は軽く，3～4週後には軽度ながら前立腺上皮細胞の萎縮を認めた。

実験 4. 女性ホルモン処置した前立腺腔壁での Dithizone 投与後の ^3H -Thymidine の取り込み。

Dithizone 投与後3日後迄の前立腺腔壁への ^3H -Thymidine の取り込みの状態は第10表，第5図のごとくで，平均銀粒子数4～10の細胞は4個，11～20の銀粒子数の細胞は2.4個，21～30の銀粒子数の細胞は0.8個であって，31以上の銀粒子数の細胞はみられ

第10表 女性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与3日後迄の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

Rat No. Grain counts						$(\times \frac{1}{10^3})$
	71	72	73	74	75	
4～10	5	3	4	5	3	4
11～20	1	2	2	3	4	2.4
21～30	1	0	2	0	1	0.8
Total	7	5	8	8	8	7.2

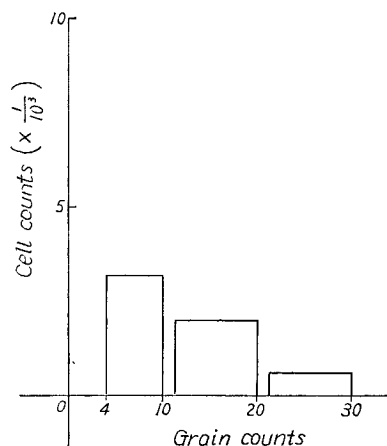


第5図 女性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与3日後迄の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

ず，女性ホルモン投与のみの場合の ^3H -Thymidine の取り込みと著明な差はみられなかった。一部の腺上皮細胞の脱落，崩壊のみられる Dithizone 投与7～14日後では ^3H -Thymidine の取り込みは第11表，第6図のごとくで，平均銀粒子数4～10の細胞は3.2個，11～20個の銀粒子数の細胞は2個，21以上の細胞0.6個であり，これまた女性ホルモン投与のみの前立腺腔壁における ^3H -Thymidine の取り込みに比べやや減少しているものの著しい差は認められなかった。Dithizone 投与後3週の前立腺腔壁における ^3H -Thymidine の取り込みは2週後のものに比べやや増加していた。すなわち銀粒子数4～10の細胞は平均4個，11～20の銀粒子数の細胞は3.2個，銀粒子数21～30の細胞は1.4個，そして少数ながら31以上の銀粒子

第11表 女性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与7～14日後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

Rat No. Grain counts						$(\times \frac{1}{10^3})$
	76	77	78	79	80	
4～10	3	4	2	3	4	3.2
11～20	2	1	3	2	2	2
21～30	1	1	0	0	1	0.6
Total	6	6	5	5	7	5.8



第6図 女性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与7～14日後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

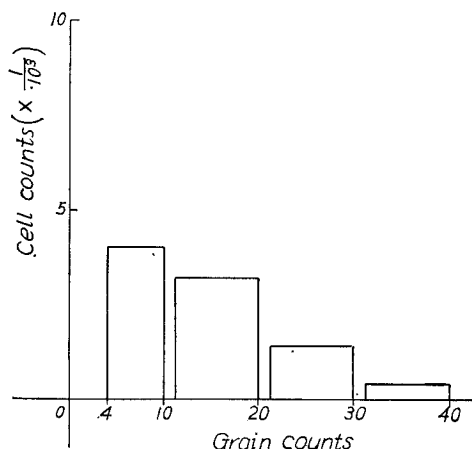
数をもつ細胞もみられたが、女性ホルモン投与のみの前立腺腺腔壁における ^3H -Thymidine の取り込みとはほぼ同程度であった(第12表、第7図)

考 按

生体内で行なわれる代謝のうちで酵素系の Cofactor または Activator として Fe, Cu, Mn, Zn 等は重要な位置を占めることは一般に認められている。この内でも亜鉛は Keillin & Mann (1940)⁹⁾ が Carbonic anhydrase の不可欠構成要素として報告して以来注目され、また前立腺が生体内において最も多量の亜鉛を含有する臓器の一つであることが Mawson & Fischer (1951)^{10) 11) 12)} 以後多くの研究者により報告され、亜鉛と前立腺の関係については多数の報告

第12表 女性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与3週後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

の取り込みと銀粒子数							$(\times \frac{1}{10^3})$
Rat No.	81	82	83	84	85	Mean	
Grain counts							
4~10	5	4	3	6	2	4	
11~20	3	4	3	2	4	3.2	
21~30	2	1	1	2	1	1.4	
31~40	0	0	1	0	1	0.4	
Total	10	9	8	10	8	9	



第7図 女性ホルモン処置した側葉の Dithizone 投与3週後の ^3H -Thymidine の取り込みと銀粒子数

がみられる。食餌中の亜鉛は腸管からイオンの形で吸収され、少々多量が吸収された時には臓器、組織、体液中の亜鉛量は一過性に若干たかまるが、直ぐに直腸、十二指腸、胆汁、脾液、等をへて大部分は尿中に排出され、微量は腎、唾液腺、前立腺からも排出される。亜鉛と内分泌機能との関連をみる場合徳岡 (1957)¹³⁾ は脳下垂体、脾、胎盤、胸腺、生殖腺等には亜鉛が多く、且つその含有量は内分泌腺の機能状態に略々比例しているとし、また亜鉛欠乏ラットに脳下垂体を移植すると成長を著しく促進し、他方脳下垂体ホルモン中でも腸管運動に作用するものの形成に亜鉛は関与しているらしいという。また脾ことに β 細胞に多い亜鉛は結晶インシュリンの形成に関与しているが岡本 (1949)¹³⁾

は睪ラ氏島 β 細胞の亜鉛は容易にインシュリンを形成する形のものであって亜鉛と結合し易い Alloxan, Dithizone その他の有毒物質が投与されると β 細胞にだけは選択的に多量に沈着してその毒作用が現われて細胞は破壊され、糖尿病を発症するとしている。私はこの様に生体内において重要な意義をもつ亜鉛が前立腺に多量に存在することから、この亜鉛と親和性を有する Dithizone をラットに投与することにより前立腺上皮細胞の脱落、崩壊の発生することを第I編において報告した。そこで次に Dithizone を男性ホルモンおよび女性ホルモンを投与したラットに投与し、前立腺に対する影響を観察した。

前立腺に対するホルモンの影響については旧くより多数の報告があり、現在では前立腺の正常発育および機能の維持にとって女性ホルモンと男性ホルモンの適当な内分泌平衡が必須であり、前立腺がホルモン依存性臓器であることは否めない事実となっている。男性ホルモンと前立腺の関係については先ず、マウスの前立腺が男性ホルモン依存性を有する事を Moore (1932)¹⁴⁾ は詳細に報告した。Korenchevsky (1932)¹⁵⁾、大野 (1955)¹⁶⁾、Woodruff (1960, 1962)^{17) 18)} は男性ホルモンにより前立腺は肥大し、重量の増加を来すとし、Barron & Huggins (1944)¹⁹⁾ は前立腺上皮細胞の大きさを増して分泌量を増加させるとした。その他 Mc Cullagh (1934, 1954)^{20) 21)}、Howard (1955)²²⁾、Dorfman²³⁾ (1956)、Thorborg (1948)²⁴⁾、Vest (1938)²⁵⁾、Kenyon (1938)²⁶⁾ 等によっても前立腺が男性ホルモンにより control されていることが認められている、最近では男性ホルモンと前立腺組織の呼吸、蛋白代謝、糖代謝、脂肪代謝に関する種々の酵素との関係についても研究されている。²⁷⁾ Testosterone propionate を正常ラットに投与した場合に Scott (1964)²⁸⁾ 等は弱い作用の Androgenic steroid を投与したときには下垂体に対し抑制が強く、そのために副性腺、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って増加すると述べている。全去勢した際の前立

腺に対する男性ホルモンの影響については Moore (1930)^{29) 30) 31) 32)} は去勢後20日間の男性ホルモンの投与によって正常状態に維持できたとし、Scott³³⁾、Callow (1935)³³⁾、Martins (1930)³⁴⁾ も同様の結果を、Hansen (1935)³⁵⁾ は組織学的検査により去勢前の状態を維持できたとしている。去勢後の前立腺の萎縮を予防するのに必要な男性ホルモンは Testosterone propionate では1日量 0.2mg であると Korenchevsky (1934)³⁶⁾ はし、亀甲 (1959)³⁷⁾ は Testosterone propionate 総量8mg、大野 (1959)¹⁶⁾ は 5mg 以上で萎縮を防止している。White (1904)³⁸⁾、Huggins (1941, 1959, 1960)^{40) 41) 42)}、Scott (1953)³⁸⁾ もまた男性ホルモン投与により去勢した犬の前立腺の大きさおよび分泌量が正常化することを指摘している。

女性ホルモンの前立腺に対する作用については Lacassagne (1933)⁴³⁾ は女性ホルモンの3カ月間またはそれ以上長期の投与によりマウス前立腺背葉に腺管上皮の扁平化生または角化を認め、次で間質の線維性増殖を来し、ために尿の貯溜と水腎症の発生をみ、Freud (1933)⁴⁴⁾、David (1934)⁴⁵⁾ は去勢ラットに女性ホルモンを投与し、側葉の肥大を、Burrows & Kennaway (1934)⁴⁶⁾ もマウスに 0.1 Estrone %液を 6~22週皮膚に塗布し、前立腺中葉、後葉の肥大をみ、またこの前立腺の肥大は上皮性要素によるよりも間質における線維筋性の要素のためであるとした。Horning (1947)⁴⁷⁾ もマウスに1年間に亘り発情ホルモン投与を行なって間質の肥大と上皮の扁平化生をみとめている。その他 Courrier & Gros (1936)⁴⁸⁾、Korenchevsky (1934)³⁶⁾、Parkes & Zuckerman (1936)^{49) 50)} などによっても女性ホルモン投与により前立腺上皮の異形成のみられることが報告されている。Woodruff 1962)¹⁸⁾ は女性ホルモン投与により著明な前立腺重量の減少と組織学的に腺腔壁の折込みまたは乳頭状突出が減少し、前立腺腺腔の拡張と上皮細胞の平低化、原形質の空胞の消失、核の細小化をみたが、男性ホルモンのみの投与では前立腺重量の増加はわずかであったが、組織学的には腺腔壁の折込みまたは乳頭

状突出が増加し、上皮細胞の大きさの増加、原形質の空胞の出現をみたとしている。一方 Moore & Price (1932)⁵¹⁾ は少量および短期間の女性ホルモン投与ではこのような変化はみられず、Korenchevsky (1935)⁵²⁾ はラットに Estrone を投与し、後葉、側葉では著明な変化をみず、背葉において筋組織および線維組織の増殖、上皮細胞および核の変形をみた。Scott (1953)³⁸⁾ によればある量の女性ホルモンは雄性ラットの前立腺の萎縮をおこし、また Huggins' fistular dog の前立腺分泌液量を減少させると述べている。翠川 (1952, 1955)^{53) 54)} は女性ホルモン投与をマウスに行なったとき、組織学的に前葉の萎縮は不明であるが、中葉の細胞にはむしろ増殖性変化が強く、4 週頃から一部角化の像がみられ、8 週目の所見ではこれらの状態はさらに増強され、中葉上皮の角化は明瞭であるが、これを詳細に観察してみると、すべての前立腺細胞が一様に反応するわけではなく、中には明らかに萎縮性変化を示しているのもみられる。即ち一般に化生的に増生する腺上皮細胞は背葉に多く、側葉ないしは後葉のそれには萎縮性の変化が多く認められると述べている。以上の如く前立腺細胞のホルモンに対する感受性はホルモンの投与量、投与方法の差異をはじめとしてさらに与えられる側の条件例えば動物差、ホルモン環境の異常、肝にみられるステロイドホルモン不活性化作用の強弱によっても相当影響されるであろう。そしてこの問題に関しては翠川 (1955)⁵⁴⁾ も述べている如く、前立腺にみられる細胞の二元的性格という面を最も強く認識する必要があり非常に複雑である。男性ホルモンとして Enarmone 水性懸濁液を 0.5mg/kg 体重、女性ホルモンとして Ovahormone 水性懸濁液を 0.02mg/kg 体重毎日 3 週間投与した私の成績では、対照群 (2.3) に比べ男性ホルモン投与群 (3.5) では前立腺重量の増加が、女性ホルモン投与群 (1.0) では重量の減少が認められた。そして各々の投与群の Dithizone を注入後の時日の経過による前立腺重量の変化はいずれも一定の傾向は認められなかった。前立腺亜鉛と性ホルモンの関係については、Gunn

& Gould (1956, 1957)^{55) 56)} はラット前立腺の ⁶⁵Zn 摂取は動物の年令増加と共に増加し、生後約 12~15 週に至り最高に達する。そして他の軟組織に比べ 15~20 倍の濃度であり、ホルモンの影響を反映してよく前立腺機能を表現することによりこれが性腺刺激ホルモンおよび男性ホルモン活性度の生化学的測定法として応用しようと結論している。一方 Kar et al. (1956)⁵⁷⁾ は ⁶⁵Zn 摂取は Testosterone propionate の投与により前立腺全体から言えば増加するが、背側葉のみについて言えばさほどの影響をうけず、卵胞ホルモンにより著明な減少がみられるとしている。林 (1961)⁵⁸⁾ はラット前立腺背側葉の ⁶⁵Zn 摂取におよぼすホルモンの影響を観察し、男性ホルモン投与群では対照と比較し、ほとんど差はみられず、卵胞ホルモン投与群では軽度の抑制傾向を、去勢群において著明な摂取低下をみ、特に注目すべきは前立腺重量に比し、摂取効率の低下が著明であったことであるとしている。白川 (1961)⁵⁹⁾ は Testosterone 投与に際しては無処置群に比べ亜鉛量に大差は認めず、Estradiol 投与群では幾分無処置群に比して減少の傾向を示したとしているが Millar (1957)⁶⁰⁾ は女性ホルモンは前立腺重量を減少させたが亜鉛摂取は減少しなかったとし、背側葉の亜鉛代謝を支配するホルモンは成長に必要なものと必ずしも一致せず、重量に比例して ⁶⁵Zn 摂取が減少したにすぎないとしている。教室の平山 (1964)⁶¹⁾ によれば正常ラットに Testosterone を投与すると重量は常に上昇傾向にあったが ⁶⁵Zn 摂取率は 20 日で一時低下し再び 30 日で上昇し、Estradiol 投与では重量、摂取率共に減少していた。また Autoradiograph では背側葉の ⁶⁵Zn の選択的摂取の像は得られたが、ホルモンの影響の像は明確でなく、Testosterone 投与により ⁶⁵Zn は上皮細胞に蓄積する傾向、Estradiol 投与により間質組織に集積する傾向を認めたが、これが腺細胞、組織の機能に関係するか否かは不明である。前田 (1966)⁶²⁾ のラット前立腺背側葉の亜鉛量について測定した結果では正常ラットに対する Testosterone の投与により亜鉛量の増加

を、Estradiol 投与によっても軽度の増加を認めている。犬前立腺の ^{65}Zn 摂取についてみた Prout & Whitmore (1957, 1959)^{63) 64)} によれば去勢や少量の Estradiol の投与により ^{65}Zn 摂取は減少し、Testosterone の投与により増加する。また Mackenzie et al. (1963)⁶⁵⁾ によれば前立腺亜鉛濃度は Testosterone 投与により増加するが、この場合投与前の亜鉛濃度が 1.1mg/g dry weight 以下のものに限られるし、Estradiol を 4 週間にわたって投与すると去勢と同様に亜鉛濃度の減少をみている。Millar & Mawson (1957)⁶⁰⁾ は生後 3 週および 6 週のラットに Gonadotrophin, Testosterone を投与しその前立腺の重量と共に背側葉の亜鉛濃度および亜鉛摂取が著明に増加を来したが、Estrogen 処置を受けたものは前立腺の大きさは減少したが、亜鉛濃度および亜鉛摂取には変化をみなかったとしている。以上前立腺亜鉛とホルモンの関係については諸家の報告では大体男性ホルモン投与により亜鉛量の増加が、女性ホルモン投与によりその減少がみられる様であるが、各々の報告者により多少の差異はみられる。私は第Ⅰ編において Dithizone の前立腺、睪丸、精囊腺に対する影響をみたが、その際組織にみられた障害の程度は各々の臓器の亜鉛量に一致することを知った。そしてすでに Daniel et al. (1956)⁶⁶⁾、Logothetopoulos (1960)⁶⁷⁾、Mackenzie (1962)⁶⁸⁾、Rixon (1959)⁶⁹⁾、Voigt (1958)⁷⁰⁾ 等によって前立腺の亜鉛は主に上皮細胞に由来するものであることが証明されており、Dithizone 投与後の組織学的変化の現われ方は腺上皮を中心としてみられ、間質には著明な変化のないことおよび Dithizone 等 Diabetogenic agents によって発生する糖尿病の程度がラ氏島の亜鉛量に関係すると門田 (1950)⁷¹⁾、岡本 (1962)¹³⁾ が述べていると同様に前立腺の障害と Dithizone の関係についても Rizkalla (1962)⁷²⁾、Mackenzie (1962)⁶⁸⁾ が犬前立腺について亜鉛量と Dithizone 投与後の組織学的変化の間には密接な関係があり、10~20 mg/kg 体重の Dithizone 投与により組織学的変化を期待しようとするならば亜鉛量は少なくとも 0.46

~0.74mg/g dry weight 以上の亜鉛の存在を必要とするとしている。この様な諸家の報告および第Ⅰ編の実験結果からみて Dithizone が亜鉛との親和性を有する故に前立腺に対して著明な障害を与えることは確実であろうと考えた。従って本編では前立腺亜鉛とホルモンとの関係についても多くの報告がみられるので男性ホルモンおよび女性ホルモンを投与した前立腺の Dithizone による組織的障害がこれらのホルモンを投与しない場合に比べ如何なる差異がみられるかを観察した。男性ホルモン投与群では Dithizone 投与 3~6 時間後ですでに一部に前立腺上皮細胞の障害があり 12~24 時間後には完全な腺上皮の脱落、崩壊がみられた。そして 1~2 週後には上皮の再生をみ、この様な変化は側葉および背側葉のみならず背葉においても全体的にみられた。これは対照群に比べ Dithizone 投与後前立腺上皮細胞の障害および再生が早期にみられ、またその変化が広い部分にみられたことになる。これに反して女性ホルモン投与群では Dithizone 投与 1~2 週間後に腺上皮の崩壊がみられたが、一部の腺腔にこの変化は限られていた。即ち対照群に比べ腺上皮の障害は軽度でその範囲も一部分であった。私はこの様な対照群とホルモン処置群との間に Dithizone 投与後の組織的変化についての差異を認めたが、Lo (1960)⁷³⁾ も犬前立腺について Dithizone 投与後の影響をみた時無処置の前立腺では前立腺分泌液量は減少してこの状態は持続したが、除睪後 Testosterone を投与した場合には前立腺分泌液量は一時減少したが、その後増加し、前立腺の変化が Reversible の変化であることを示し、無処置のものとホルモン投与したものの間に差異を認めている。Logothetopoulos (1960)⁶⁷⁾ も除睪したラット前立腺では Dithizone による前立腺の崩壊はみられなかったとしている。

また Mackenzie (1962)⁶⁸⁾ は興味ある事実として犬前立腺で亜鉛濃度が 0.38 mg/g dry weight と低い前立腺に Dithizone を投与して組織変化のみられなかったものに Testosterone を投与後亜鉛濃度が 1.02mg/g dry weight と

上昇し、その後の Dithizone 投与により著明な組織変化をみた例をあげている。従って私は無処置群とホルモン投与群との間にみられた Dithizone の影響の差異はホルモンの投与による前立腺上皮細胞の崩壊と再生過程に対する影響は否めないにしても、主にホルモンの Dithizone 投与による前立腺上皮細胞中の亜鉛濃度の変化によるものであらうと考える。

核酸代謝に対する性ホルモンの影響についての諸家の報告をみると、Butler (1958)⁷⁴⁾ は pentose nucleic acid/desoxyribose nucleic acid 比をラット後葉に求め2.4とし、除糞または Stilbestrol の投与によりこの比は0.9 またはそれ以下になり、Testosterone 投与によりこの比は正常値に迄戻るとしている。Kochakian (1962)^{75) 76)} の報告ではラットやモルモットの副性器で去勢は DNA を減少させるが、その濃度はむしろ増加させ、RNA については総量も濃度も減少しているという。そしてこの状態での Testosterone 投与は DNA が正常にもどり、RNA はこれより早く正常値に達し、さらに上昇、臓器の発育が最大になると正常にまでまたもどるという Kassenaar (1962)⁷⁷⁾ はマウスの精嚢を使用した実験で RNA/DNA は正常が2であるが、去勢によりこの値は減少し、Testosterone 7日間投与でこの比が回復するという。Mahoney (1963)⁹⁴⁾ は前立腺肥大組織においては Estrone sulfate の投与により DNA, RNA 分割における Adenine, Guanine への ¹⁴C の取り込みは減少し、前立腺癌組織では DNA, RNA への ¹⁴C の取り込みは増加するとし、また Testosterone 投与により、前立腺肥大組織における RNA 分割の Adenine, Guanine への ¹⁴C の取り込みを増加させるが、DNA 分割においては変化をみなかったというモルモットの筋肉における核酸分析の結果、Kochakian (1964)^{78) 79) 80)} は Androgen により発育の影響を強く受ける Masseter や側頭筋では DNA は不変であるが、RNA は増加しており、ただし一定の値まで達するとそれ以後そのまま維持される。つまり Androgen に依存する筋肉では去勢は RNA を減少、即ち細胞質を

減少させ、Testosterone 処置は RNA を一定限度まで増加させる。

Sheppard (1964)⁸¹⁾ の実験では ³H-Thymidine の DNA への取り込みをみているが、未熟ラットの Androgen の影響は in vivo および in vitro 共に取り込みが重量変化さらに DNA 量の変化に先行して増加している。Weil et al. (1963)⁸²⁾ は一ワトリに Estradiol を注射すると肝臓の細胞核の RNA ポリメラーゼが3倍も増加することを報告し、Carlson et al. (1964)^{83) 84)} はフクロウに Estrogen を与えると肝臓でフォスフォヴィチンとリポビテリンの2種の蛋白質が生成される。この時細胞の総 RNA および細胞核の RNA は増量するか、S-RNA は増えない。しかしセリンおよびフォスフォセリンの S-RNA だけは特異的に増えるという。三浦 (1956)⁸⁵⁾ もまたネズミについての実験で細胞核 RNA については同様の成績を得ている。その他矢走 (1956)⁸⁶⁾ は男性ホルモンが乳癌組織の RNA 代謝を低下させること、石塚 (1957)⁸⁷⁾ は Estrogen がネズミの肝臓の RNA 代謝を増すことを認めたのを皮切りに、岩本 (1958, 1959)^{88) 89)} が肝臓の RNA をさらに分割して、どの分割の RNA どの様なホルモンが最も影響を及ぼすかを明らかにしている。Estrogen の注射によりラット子宮のリボ核酸合成が増加すると Telfer (1953)⁹⁰⁾ は述べ、Gold (1954)⁹¹⁾、鈴木 (1961)⁹²⁾ は子宮内膜核酸の Purine と Pyrimidine 含量は Estrogen により変化するとしているが Hancock (1962)⁹³⁾ は子宮に対する Estrogen の作用と同様に前立腺に対して Androgen を投与すると RNA の合成を促進する作用のあることを報告している。私は DNA 前駆物質である ³H-Thymidine を使用して Dithizone 投与前にはその前立腺腺腔壁への取り込みを中葉のうちの側葉、背側葉、背葉について男性ホルモンおよび女性ホルモン投与後の変化をみたが、それぞれの群共に対照群に比べ ³H-Thymidine の取り込みおよびその銀粒子数についても著明な差異を見出し得なかった。

Dithizone 投与後の前立腺についてはその側

葉における ^3H -Thymidine の取り込みをみたが、男性ホルモン投与群では組織学的に前立腺上皮細胞の障害が最も著明な時期に ^3H -Thymidine の取り込みはほとんどみられず、その再生のみられる Dithizone 投与後 3～5 日の前立腺腺腔壁において最大の取り込みがみられた。一方女性ホルモン投与群では Dithizone 投与前後共に ^3H -Thymidine の取り込みの差はさほど著明ではなかった。以上を要するに Enarmone 水性懸濁液 0.5mg/kg、および Ovahormone benzoate 0.02mg/kg、の 3 週間に亘る投与では前立腺中葉における ^3H -Thymidine の取り込みに対する影響はほとんどみられず、Dithizone 投与後も Dithizone 投与による組織の変化に伴う ^3H -Thymidine の取り込みの変化はみられたがホルモンによる影響と思われる所見はみられなかった。そしてホルモン投与前立腺においても無処置の場合と同様の Dithizone の前立腺上皮細胞に対する作用機序即ち亜鉛を介しての核酸合成阻止作用¹⁾²⁾、核酸代謝異常⁶⁾⁷⁾、核酸構成異常³⁾⁴⁾⁵⁾ 等が考えられるのである。

結 語

第 I 編において私は前立腺上皮細胞に対する Dithizone の影響を考えると、亜鉛の存在と密接な関係のあることを知り、またその腺上皮への作用機序についてみたとき DNA 合成の変動が起ることから考えて Dithizone が亜鉛を介しての核酸構成、合成、代謝等に作用するため起る組織学的変化ではなかろうかと推察した。前立腺亜鉛とホルモンの関係については多くの報告がみられる。そこで私は本論においては、男性ホルモンおよび女性ホルモンを投与し

た前立腺への Dithizone の影響を観察し次の如き結果を得た。

① Enarmone 水性懸濁液 0.5mg/kg および Ovahormone benzoate 水性懸濁液 0.02mg/kg 各々毎日 3 週間の投与では前立腺中葉のうちの側葉、背側葉、背葉共に腺腔壁における ^3H -Thymidine の取り込みは対照群に比べ著しい差異は認められなかった。

② 男性ホルモン投与により前立腺重量は対照に比べ増加し、女性ホルモン投与により対照に比べ減少をみたが、Dithizone 投与後の時日の経過では前立腺重量について一定の傾向は認め難かった。

③ Dithizone 投与後の組織学的変化としては、男性ホルモン投与群では対照に比べ前立腺上皮の脱落、崩壊は早期に出現し、その障害の程度も強くみられたが、女性ホルモン投与群では組織学的変化は一部の腺上皮に限られまたその変化の現われる時期が対照に比べやや遅れていた。

④ Dithizone 投与後の前立腺腺腔壁への ^3H -Thymidine の取り込みは男性ホルモン投与群では上皮細胞の崩壊する時期に一致してほとんどみられなくなり、再生する時期に著明な増加をみたが、女性ホルモン投与群ではいずれの時期においても投与前に比べ取り込みの著明な差は認められなかった。

(本稿の要旨は第 38・39 回日本内分泌学会総会、第 13 回日本内分泌学会西日本地方会総会において発表した。稿を終るに臨み御指導、御校閲を賜った恩師加藤教授に深謝しますと共に御助言をいただいた石部講師に感謝の意を表します。)

文献は第 III 編にゆずる。

(1966 年 7 月 15 日特別掲載受付)

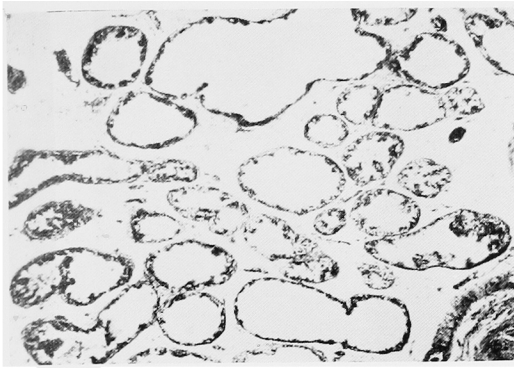


写真1 Dithizone 投与3～6時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

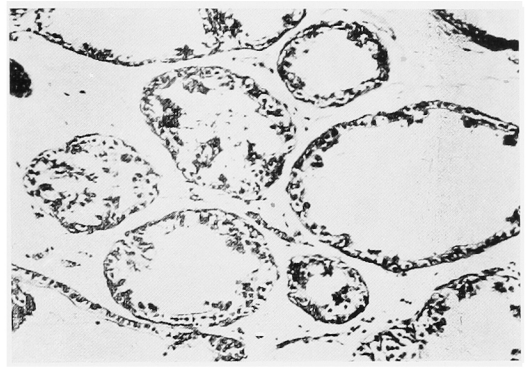


写真2 Dithizone 投与3～6時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

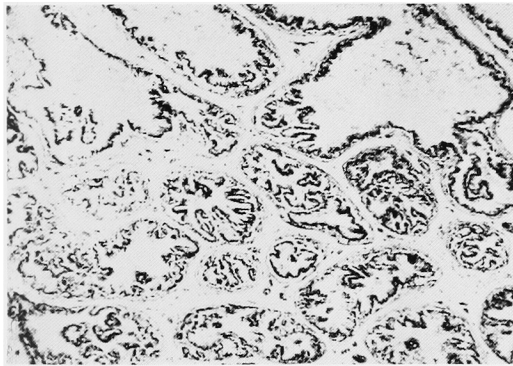


写真3 Dithizone 投与3～6時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

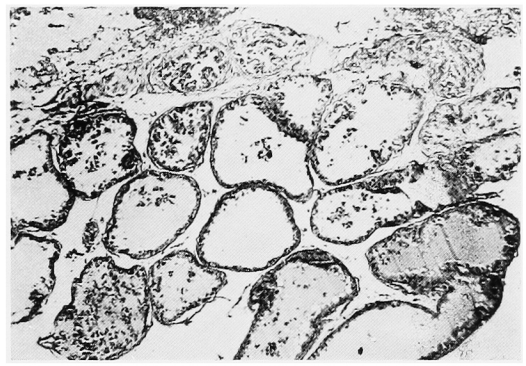


写真4 Dithizone 投与3～6時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

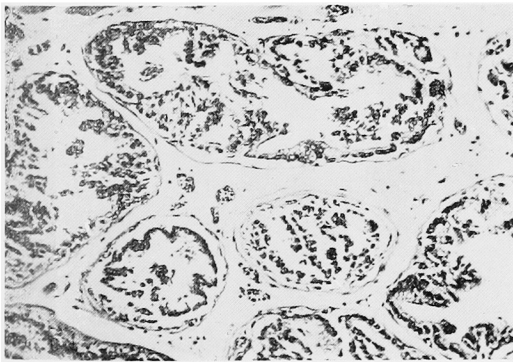


写真5 Dithizone 投与12～24時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

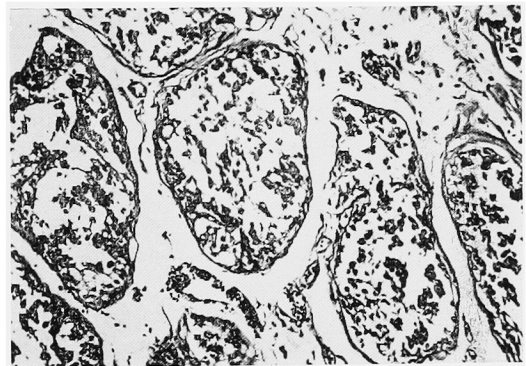


写真6 Dithizone 投与12～24時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

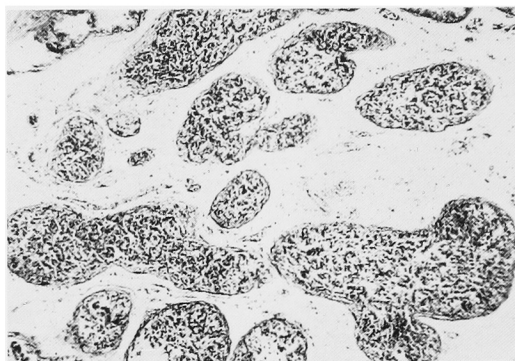


写真7 Dithizone 投与12~24時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

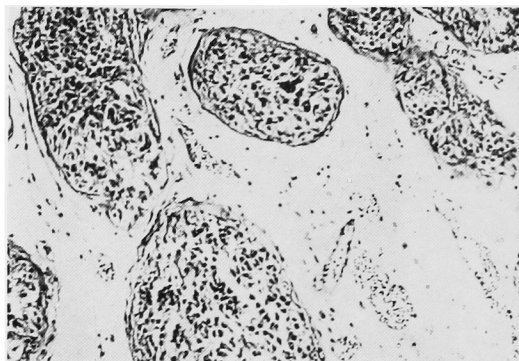


写真8 Dithizone 投与12~24時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

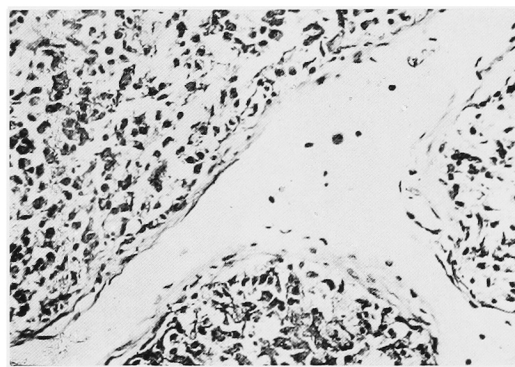


写真9 Dithizone 投与12~24時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

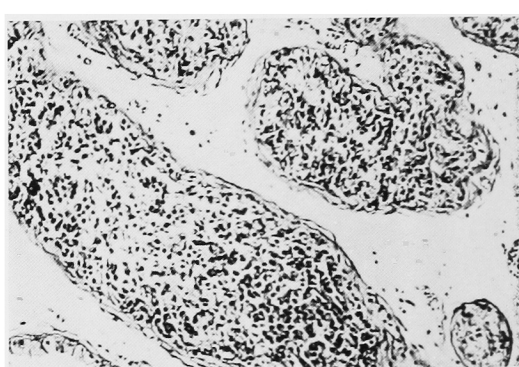


写真10 Dithizone 投与12~24時間後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

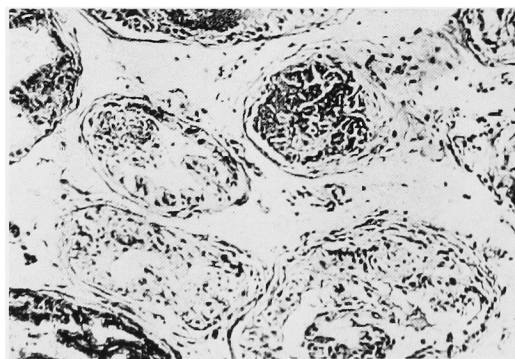


写真11 Dithizone 投与3~5日後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

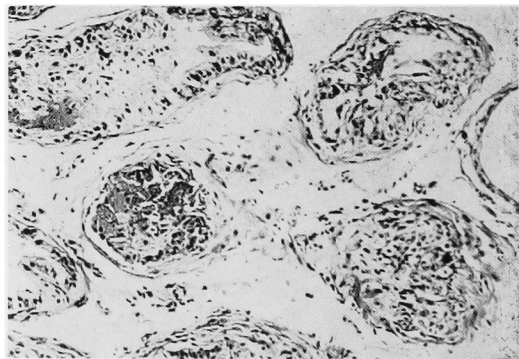


写真12 Dithizone 投与3~5日後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

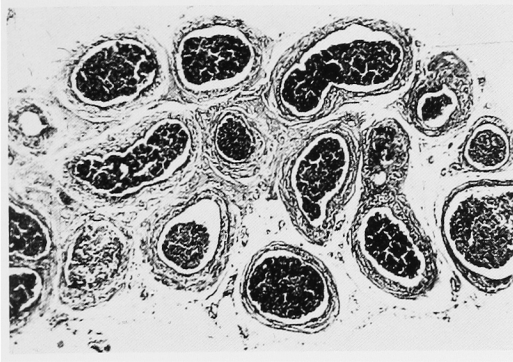


写真13 Dithizone 投与 3～5 日後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

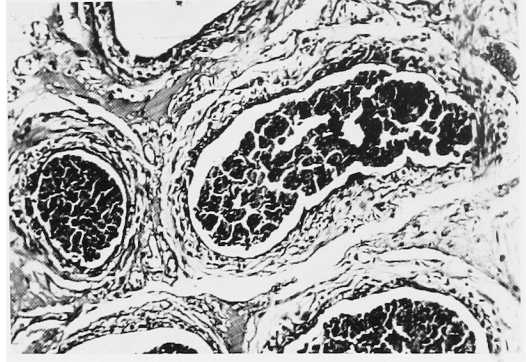


写真14 Dithizone 投与 3～5 日後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

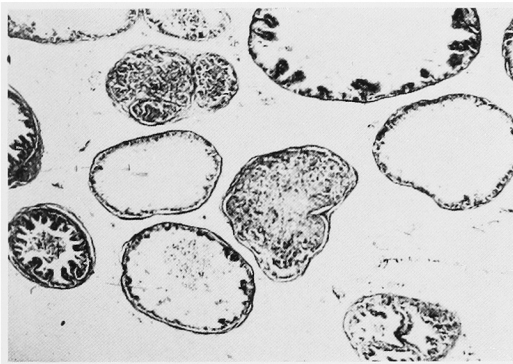


写真15 Dithizone 投与 7～14 日後前立腺組織像（男性ホルモン投与）



写真16 Dithizone 投与 7～14 日後前立腺組織像（男性ホルモン投与）

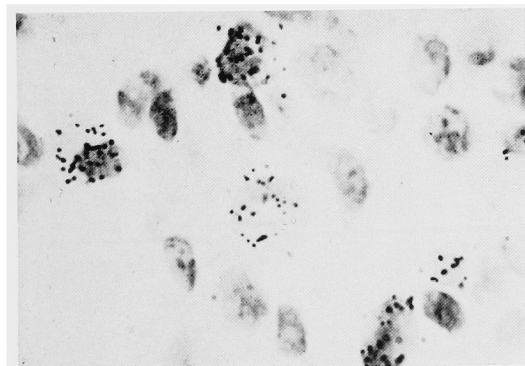


写真17 Dithizone 投与 3～5 日後 ³H-Thymidine の取り込み（男性ホルモン投与）

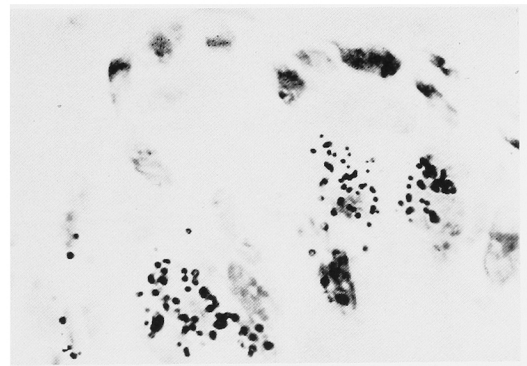


写真18 Dithizone 投与 3～5 日後 ³H-Thymidine の取り込み（男性ホルモン投与）

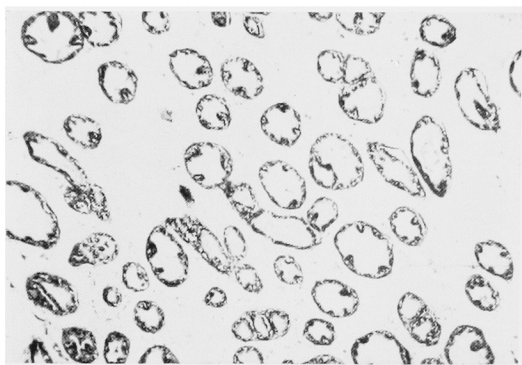


写真19 Dithizone 投与 3 日後前立腺組織像
(女性ホルモン投与)

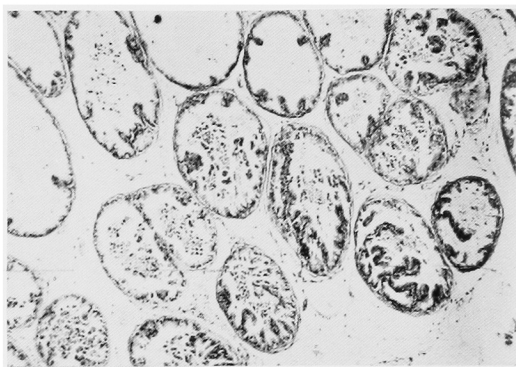


写真20 Dithizone 投与 7～14 日後前立腺組織像
(女性ホルモン投与)

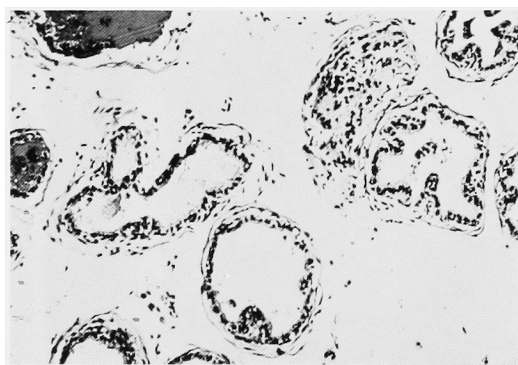


写真21 Dithizone 投与 7～14 日後前立腺組織像
(女性ホルモン投与)

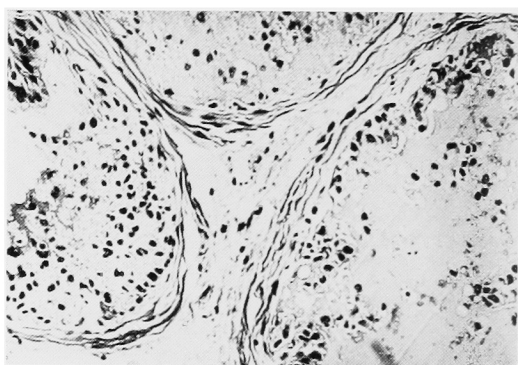


写真22 Dithizone 投与 7～14 日後前立腺組織像
(女性ホルモン投与)

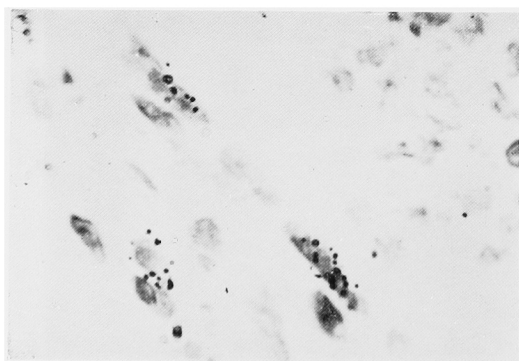


写真23 Dithizone 投与 3 週後 ^3H -Thymidine の取り込み (女性ホルモン投与)

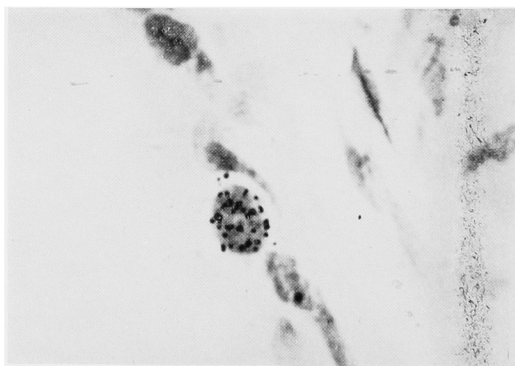


写真24 Dithizone 投与 3 週後 ^3H -Thymidine の取り込み (女性ホルモン投与)