

第190回 日本泌尿器科学会東海地方会

(1995年12月10日(日), 於 名古屋市医師会館)

教育プログラム

腎細胞癌, 膀胱癌における浸潤と転移: 香川 征 (徳島大) 癌が嫌われる理由, いいかえれば癌の特性はその浸潤と転移という生物学的特性にあるといえる。すなわち臨床的にはその生物学的特性は生物学的悪性度等という表現が用いられている。

癌研究において「浸潤, 転移を制するものが癌を制する」とまでいわれて久しいが浸潤転移研究は, その複雑性と多面性のため効率的に進展しなかったのが現実である。しかしながら最近の分子生物学的手法により今までとは違った解析が行われるようになってきた。

浸潤, 転移は周知のごとく癌細胞の原発巣からの離脱, 癌細胞の運動能, 上皮内の進展, 基底膜の分解, 脈管等への侵入, 脈管上皮への接着, 脈管外への脱出, そして腫瘍塊の形成と非常に多くのステップを経過する。この多面性ゆえに個々の要因を解析しても“群盲象をなでるが如く”の感はぬぐいされない。

一方日常, 癌患者の診断にあたる臨床医にとって, その基礎的解析もむろん重要だが, 癌を一概に壊滅できない現状では, むしろ個々の癌の浸潤転移の潜在能力を知り, その予防あるいはその予後を判定できることも重要な要素である。

われわれは, 腎細胞癌, 膀胱癌においてその浸潤, 転移にかかわるであろう因子の検討を行っている。大きな象を針でつつくような感じがしないでもあるがその一部を聞いていただき御批判をおおぎたい。

内外生殖器の分化異常の基礎と臨床: 島 博基 (兵庫医大)

I. 基本的事項

内外生殖器の分化異常に関する考え方の立脚点は精巣決定因子, 男性化誘導ホルモン, アンドロゲンリセプター, 5 α -還元酵素, ミューラー管退縮物質, 副腎酵素である。まず順序として内外生殖(性)器の分化の概略を述べつつこれらの領域に関する知見を紹介し, 治療法の基本的な考え方も述べる。副腎酵素については省略する。

本来脊椎動物の内外生殖器は胎生期のある一定時期(ヒトでは胎生6週頃)まで両性とも同じ形態を示す。しかし通常受精により決定された性染色体にYが含まれている場合には未分化生殖腺の髄質から精巣が形成され雄性への内外生殖器の分化が始まる。精巣の構築はY染色体短腕上の未分化生殖腺を精巣に分化させる遺伝子の産物である精巣決定因子(testis determining factor, TDF, ヒト以外はTdy)による。

(1) 精巣決定因子: 現在ではY染色体短腕上にある偽常染色体領域近傍のSry遺伝子(sex-determining region Y, ヒトではSRY)がTDF遺伝子である証拠がえられている。SRYはPCR(polymerase chain reaction: 微量のDNAから反復して一定の長さのDNA断片の遺伝配列を読ませることによって目的のDNA断片を増幅する方法)法を用いて血液あるいは組織あるいは細胞から容易に同定することができる。この方法によって種々の性分化異常を持つ疾患群のSRYの存在が確かめられたが, これらの疾患のなかで尿道下裂を合併するXX男性(臨床表現型は男性であるが, 性染色体はXXであり生殖腺は精巣を持つ)ではSRYが陰性であり, また一部の真性半陰陽(一個体に精巣と卵巣を持つ)ではSRYが陰性であることが報告されている。これらの結果はTDF superfamilyとも呼ぶべき常染色体上の遺伝子群がSRYの上位中枢として働いている可能性を示唆しているものと考えられる。

(2) 内外生殖器の分化におけるホルモンと蛋白質の役割

a. アンドロゲン: 精巣間質細胞から分泌される雄型への分化・発達の誘導ホルモンであるテストステロン(T)は標的臓器において5 α -還元酵素(reductase)によって還元されて5 α -ジヒドロテストステロン(DHT: dihydrotestosterone)になる。このDHTが外生殖器の男性化および尿生殖洞から前立腺とカウパー氏腺(BUG: bulbourethral gland)への分化・発達の主要な誘導ホルモンである。DHTは標的臓器細胞の核内に存在するアンドロゲン受容体蛋白(AR)との結合を介して核内の遺伝子を活性化し, その結果男性化への蛋白合成が起こる。すなわち哺乳類の内外生殖器の雄性化は基本的にDHT-AR系が制御している。またこの系による内生殖器上皮の形態形成は間質からの液性因子による。

b. アンドロゲンリセプター(AR: androgen receptor): AR遺伝子は90 kbであり, X染色体上にあり, 8個のエクソンからなる。ARの活性を測定するにはリセプターアッセイ(RRA: radioreceptor assay)法を行う。これは³H-DHTのARへの特異的結合を見る方法である。このARが欠損あるいは機能不全になっているのが精巣性女性化症候群などのandrogen insensitivity syndromeである。

c. 5 α -還元酵素: Tを還元しDHTに変換する酵素であり, 1型(Δ^4 -代謝経路)と2型(DHTに代謝する経路)に分かれる。2型の欠損が5 α -還元酵素欠損症である。

d. Müller管(傍中腎管)退縮物質(因子): Müller(傍中腎管)退縮物質(MIS: Müllerian inhibiting substance, MIF; Müllerian inhibiting factor, AMH; anti-Müllerian hormone)は精巣のSertoli細胞内で合成され, Golgi装置から分泌される分子量が140 kの糖蛋白である。

また遺伝子配列からMISはTGF族に属しており, ヒトMISの遺伝子座は第19染色体短腕上(p13.2-p13.3)にある。Müller管の退縮には細胞内における脱リン酸化が関係し, 生殖隆起における間質細胞が重要な働きをしている。またEGF受容体を活性化させるジメチルスルフォキシド(DMSO)はMn²⁺存在化にてMISの作用を阻害し, リコンビナントMISはEGF受容体のチロシンキナーゼの働きをA-431細胞にて阻害する。このEGFチロシンキナーゼと前述のc-AMPは異なった機構でMISの作用期間の後期にその作用を阻害する。

II. 診断と治療

(1) 診断: 原則として性の決定は性染色体に従う。両性型外生殖器を持つ患児を診察したときには副腎酵素異常をまず否定する。性早熟現象があれば副腎系アンドロゲンが関与している。視診で性成熟現象(茶褐色の色素沈着と陰嚢皺壁)があればDHT-AR系が作動していると考えてよい。触診では陰嚢から鼠径部にかけて精巣を摸す。

腔口が開口している場合は小児内視鏡で腔内を観察し子宮頸管があれば卵巣が存在する。最小限のホルモン検査は結果をみて診断を確認するために必要である。陰茎の大きさは視診にて欠損していないかぎりホルモン補充療法にて成長させることができる。

(2) 治療: 女性化への外生殖器形成術は3歳までに行う。倭小陰茎は生後3カ月の間, 月1回テストステロンデポ剤を筋注する。この機会を逸した場合は7歳から年齢に応じたホルモン補充療法を行う。

参考文献

- Shima H, Tsuji M, Elfman F, et al. Development of male urogenital epithelia elicited by soluble mesenchymal factors. *J Androl* 16: 233-241, 1995
- Tsuji M, Shima H, Yonemura CY, et al. Effect of human recombinant müllerian inhibiting substance on isolated epithelial and mesenchyme cells during müllerian duct regression in the rat. *Endocrinol* 131: 1481-1488, 1992
- Shima H, Tsuji M, Young P, et al. Postnatal growth of mouse seminal vesicle is dependent on 5 α -dihydrotestosterone. *Endocrinol* 127: 3222-3233, 1990
- Tsuji M, Shima H and Cunha GR: In vitro androgen-induced growth and morphogenesis of the Wolffian duct within urogenital ridge. *Endocrinol* 128: 1805-1811, 1991
- Shima H, Donahoe PK, Budzik GP, et al. Production of monoclonal antibodies for affinity purification of bovine Müllerian inhibiting substance activity. *Hybridoma* 3: 201-214, 1984
- Hayashi M, Shima H, Hayashi K, et al. Immunocytochemical localization of müllerian inhibiting substance in the rough endoplasmic reticulum and Golgi apparatus in Sertoli cells of the neonatal calf testis using a monoclonal antibody. *J Histochem Cytochem* 32: 649-654, 1984
- 島 博基, 生駒文彦: インターセックス—最新の知見—。臨泌 48: 57-64, 1994
- 島 博基, 生駒文彦: Müller退縮物質について。日泌尿会誌 84: 1747-1758, 1993