

精囊腺組織の体外培養学的研究

第4編 副腎皮質ホルモンの組織發育に及ぼす影響

大阪医科大学泌尿科教室（泌尿器科主任 石神襄次教授）

中 野 順 道

Studies on the Tissue Culture of the Seminal Vesicle

IV. Influences of Adrenocortical Hormone upon the Growth

of the Tissue of the Seminal Vesicle

Jundo NAKANO, M.D.

*From the Department of Urology, Osaka Medical College**(Director : Prof. Joji Ishigami, M.D.)*

In the tissue culture of the seminal vesicle of guinea-pigs, influences of the addition of adrenocortical hormone (hydrocortisone) upon the growth of the tissue of the seminal vesicle were studied.

1) Adrenocortical hormone exerted definite local action to the tissue of the seminal vesicle in vitro.

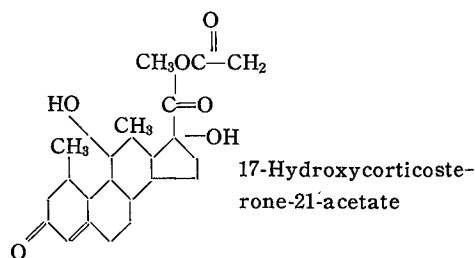
2) The growth of epithelial cells and fibroblasts was inhibited by adrenocortical hormone during the entire period of the cultivation.

I 緒 言

著者は海狗精囊腺組織の体外培養学的研究をおこない、すでに第1編では基礎実験成績として、同組織は体外培養において明らかに新生し、且つ培養後約25日間は死滅することなく生存することを認め、第2編では男性ホルモン、第3編では女性ホルモン（発情ホルモン）添加培養が夫々組織發育に及ぼす影響について検索し、これら性ホルモンが *in vitro* において明らかな局所作用を有する所見を得て報告した。

本編では副腎皮質ステロイド（ハイドロコチゾン）を応用し、これが *in vitro* において培養精囊腺組織の發育に及ぼす影響を検索した。

ハイドロコチゾンは1953, Kenadll 等によつて副腎皮質から分離され、1954年に至りL. H. Sarett が胆汁酸を原料としてその合成に成功したもので構造式は下記の通りである。



副腎皮質ホルモンの合成は治療面で画期的な進歩をもたらし、その製剤は臨床上全領域に亘つて広く応用され、また本剤の有する肉芽組織形成防止作用、線維増殖阻止作用は腫瘍、瘢痕、ケロイドの治療に或は全身的、或は局所的に応用され、良好な結果を収めていることは衆知の事実である。

著者の実験はかかる *in vivo* における薬理作用とは別に *in vitro* と云う制限された条件でハイドロコチゾンが如何に直接作用を示すかを検するのがその主な目的の1つである。

以下実験成績を概述し2～3の知見を加えたいと思う。

Ⅱ 実験材料及び実験方法

1 実験材料

a 供試組織

b 支持体

c 発育促進物質

第1, 2及び3編と同じである。

d 添加物質

副腎皮質ホルモンはハイドロコチゾン 1cc 25mg 懸濁液を 0.1cc とり培地内に添加した。培地内濃度は 2.5mg/cc となる。

2 実験方法

第2, 3編と同じである。但し添加物質ではハイドロコチゾンを使用した。

Ⅲ 実験成績

1 発育組織の一般的観察

a 培養後2日目の組織群

上皮性細胞, 線維芽細胞ともに殆んど発育を認めない (Fig. 1, 2).

b 培養後3日目の組織群

母組織の1部より極めて軽微な上皮性細胞の発育を認めるが明らかでない

c 培養後4日目の組織群

上皮性細胞は舌状にやや増殖するが, なお軽度である (Fig. 4, 5). 線維芽細胞は依然発育を認めない。

b 培養後5日目の組織群

上皮性細胞の発育はやや増大する (Fig. 6). しかしなお線維芽細胞の発育は認められない。

e 培養後6日目の組織群

この時期では上皮性細胞は全培養期間を通じて一応最大の発育を示すが, 形態は半球状且つ単純で, その程度も弱い (Fig. 7).

f 培養後7日目の組織群

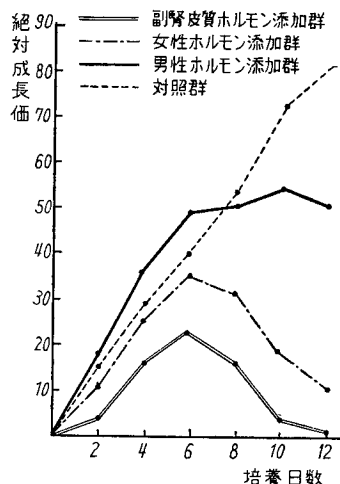
上皮性細胞の増殖状態は前日のままにとどまりすでにその発育は停止し, 空胞形成などの退行性変化がかなり明瞭となり, 1部では軽度ではあるが萎縮を示す。また1部, 線維芽細胞を認めるが発育は極めて微弱で, すでに空胞形成を示している (Fig. 8).

g 培養後9日目の組織群

この時期では母組織自体もかなりの萎縮を示し, その周辺より培地内に円形の細胞の遊走が認められる (Fig. 9). また1部のものでは母組織は周縁から融解現象を思わせる所見を認める (Fig. 10).

2 培養組織の成長価

各実験に使用した培養器数は夫々20ヶで, このうち培養組織の大きさ及び培養条件の略々同一の10ヶを選び, その平均値より絶対成長価を算出した。測定をおこなった日は培養後2日, 4日, 6日, 8日, 10日, 12日の各日である。観察各日の絶対成長価は2日目4.0, 4日目15.0, 6日目22.5, 8日目15.5, 10日目4.0, 12日目2.0であつた。また対照群では2日目15.0, 4日目29.5, 6日目40.0, 8日目52.0, 10日目71.0, 12日目80.5であつた。この成績を基礎実験群及びさきにおこなった男性ホルモン添加群, 女性ホルモン添加群とともに曲線で示すと Tab. 1 の如くである。



Ⅳ 総括及び考按

以上, 海猿精囊腺組織の体外培養に際して副腎皮質ホルモンを添加し, その組織発育に及ぼす影響についての実験成績を概述した。

生体にあつて副腎皮質と性腺との関係は甚だ複雑である。この2つの内分泌腺は発生学的には極めて近似したものであり, まこ機能的にも密接な関連性があるものと推察されている。かかる関係は *in vivo* にあつては下垂体—副腎皮質—性腺系という一連のサークルによつて調節されており, 実験的にも副腎皮質ホルモンの性腺及び副性器に及ぼす影響作用については現在まで多くの研究が報告されている。

しかし *in vitro* においては生体におけるようなかかる調節機能は全く行われ得ぬものであり, 副腎皮質ホルモンの作用はあくまで局所的, 直接作用と考えてよい。

著者の実験成績ではハイドロコチゾンは培

養精囊腺組織に対して強力な発育抑制作用を示し、このことは副腎皮質ホルモンの有する肉芽組織形成防止作用、線維増殖抑制作用が *in vitro* と云う制限された条件下にあつても明らかに証し得たものとして興味深いものがある。

以下本実験における新生組織の観察事項を総括する。

1 上皮性細胞の発育

上皮性細胞の発育は培養全期間を通じて抑制される。即ち培養後3日目より僅かに発育し、6日目に至つて一応最大の発育を示すが、その生育は極めて微弱で、且つ形状も半球状単純である。7日目ではすでに空胞形成などの退行性変化を生じ、9日目では培地内に崩壊、消失する。

2 線維芽細胞の発育

上皮性細胞と共にその発育は極めて強く抑制される。即ち培養後6日目までは全く発生が認められず、7日目に至り1部の培養群でその発生が認められるが、これらは全て空胞形成におちいり、すでに培地内に崩壊寸前の状態を呈している。これは要するに線維芽細胞は発育してもその変性は極めて早く出現するものと考えて良い。また培養9日目頃では母組織の萎縮もかなり明瞭となる。

以上要するにハイドロコチゾン添加培養では、培養の全期間を通じて上皮性細胞、線維芽細胞の発育はともに、極めて強く抑制されることが判明する。このことはさきに男性ホルモン、女性ホルモン添加培養が上皮性細胞或は線維芽細胞の何れが一方を発育促進或は抑制せしめた成績と比較して甚だ興味深いものがある。

前述した如く副腎皮質ホルモンはその広範な薬理作用の1つとして、肉芽組織形成防止作用及び線維性乃至膠質様物質増殖阻止、軟化作用を有するが、著者の実験成績から推してかかる作用は *in vitro* においても明らかに存在することが憶測される。

最近、副腎皮質ホルモン療法が手術不能前立腺癌の治療に応用され、すでにかなりの治療効果が認められていることは衆知の事実であり、その作用機序としては Medical adrenalect-

omy と称される様に副腎皮質ホルモンの投与が下垂体を介して男性ホルモン分泌を含めての副腎皮質機能抑制にあるとなす説が多いが、他方前立腺癌の直接作用 (non specific hormonal effect), その他副腎皮質ホルモンそのものの非特異的な薬理作用にあるとするものもあつて、見解は必ずしも一致していない。かかる意味で著者の実験成績は *in vivo* においても副腎皮質ホルモンが特定の組織え、或は癌細胞自体え何らかの直接作用のあることを示唆するものとして注目してよいと考える。

3 比較成長価について

Tab. 1 に示す如く、ハイドロコチゾン添加培養では培養全期間を通じて新生組織即ち上皮性細胞、線維芽細胞ともにその発育が抑制されることが明瞭である。培養後4日目～6日目に至つて成長価は僅かに増加するが、基礎実験群、男性ホルモン及び女性ホルモン添加群に比して軽度である。

V 結 語

1 海溟精囊腺組織の体外培養に際し、副腎皮質ホルモン (ハイドロコチゾン) を添加し、その組織発育に及ぼす影響について検索した。

2 添加副腎皮質ホルモンは培養精囊腺組織に対し、明らかに局所作用をもつ所見が得られた。

3 上皮性細胞は培養後3日目より軽度の発育を示し、6日目で一応最大の発育を示すが、生育は微弱で、変性に陥りやすい。

4 線維芽細胞は培養の全期間を通じて殆んど発育しない。僅かに7日目頃に軽度の発育を認めるがすでに空胞形成などの退行性変化が認められる。

5 以上、*in vitro* において副腎皮質ホルモンを局所的に作用せしめた結果、上皮性細胞、線維芽細胞は共に培養の全期間を通じてその発育抑制が認められた。

(終りに臨み、御指導、御校閲を賜つた恩師石神教授に深甚なる謝意を捧げると共に、終始御援助、御鞭撻を頂いた教室諸先生に深く感謝の意を表します)

文 献

- 1) 足立：日眼会誌，**35**：7，1930.
- 2) 石神他：第9回日本泌尿器科学会，中部地方連合会発表，1958；新薬と臨床，**9**：1，1960.
- 3) 江崎：Z.f.micro. anat. Forschg., **15**：368，1928.
- 4) 穂明寺：日微誌，**26**：999，1932.
- 5) 穂明寺：日微誌，**26**：1183，1932.
- 6) 穂明寺：日微誌，**27**：724，1933.
- 7) 亀甲：泌尿紀要，**5**：857，1959.
- 8) 勝田：組織培養法，納谷書店，1955.
- 9) 勝木：日微誌，**27**：117，1933.
- 10) 勝木：日微誌，**27**：139，1933.
- 11) 勝木：日微誌，**27**：159，1933.
- 12) 勝木：日微誌，**27**：306，1933.
- 13) 柏原：大阪医学会誌，**40**：1505，1941.
- 14) 木村：組織培養，共立出版，1955.
- 15) 木口：泌尿紀要，**3**：183，1957.
- 16) 久保：日薬誌，**26**：347，1938.
- 17) 小松：日微誌**25**：347，1931.
- 18) 斉藤：日泌尿会誌，**49**：849，1958.
- 19) 清水：日微誌，**26**：1174，1932.
- 20) 渋谷：細菌学誌，**399**：375，1929.
- 21) 瀬村：日薬誌，**9**：173，1929.
- 22) 高木：日不妊会誌，**2**：19，1957.
- 23) 高木：日不妊会誌，**2**：38，1957.
- 24) 高木：日不妊会誌，**3**：51，1958.
- 25) 中山：日泌尿会誌，**42**：839，1951.
- 26) 服部：日微誌，**24**：89，1930.
- 27) 水口：泌尿紀要，**6**：199，1960.
- 28) 八木：成医会誌，**56**：17，1937.
- 29) 弓削：日泌尿会誌，**50**：706，1959.
- 30) 吉田他：ホと臨床，**6**：15，1958.
- 31) Biggers & Claringbold：Nature，**172**：1196，1953.
- 32) Bisceglie：Roux's Arch. f. Entwickl. d. Organismen，**108**：708，1928.
- 33) Burrows & Kennaway：J. Path. Bact., **51**：385，1950.
- 34) Baker and & Carrel：J. Exp. Med., **44**：387，1926.
- 35) Baker & Carrel：J. Exp. Med., **49**：163，1929.
- 36) Carrel & Baker：J. Exp. Med., **44**：503，1926.
- 37) Carrel & Ebeling：J. Exp. Med., **36**：365，1922.
- 38) Carrel & Ebeling：J. Exp. Med., **44**：261，1926.
- 39) Carrel, A.：J. Exp. Med., **38**：407，1923.
- 40) Carrel, A.：J. Exp. Med., **15**：516，1912.
- 41) Cameron, G.：Tissue culture technic, Accademic Press Inc, New York, 1950.
- 42) Champy, C. & Morita：Arch. Exp. Zellforschg., **5**：308,1928.
- 43) Fischer, A.：J. Exp. Med., **34**：447，1921.
- 44) Franks L. M.：Brit. J. Cancet, **13**：59，1959.
- 45) Fischer, A.：J. Exp. Med., **36**：379，1922.
- 46) Fischer, A.：J. Exp. Med., **36**：393，1922.
- 47) Fisher, A. et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **67**：40，1948.
- 48) Jacobson & Webb：Eeper Cell. Res., **3**：163，1951.
- 49) Lasnitzki, I.：Cancer Res., **14**：632，1954.
- 50) Oishi, Y.：Japan. J. Exp. Med., **24**：169，1954.
- 51) Piukkus, H.：Arch. Exp. Zellforschg., **8**：130，1929.
- 52) Walton, A. J.：J. Exp. Med., **20**：554，1914.
- 53) Wagenseil, F.：Z. f. micros. anat. Forschg., **62**：451，1956.
- 54) Wolf & Dunbar：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **95**：455，1957.

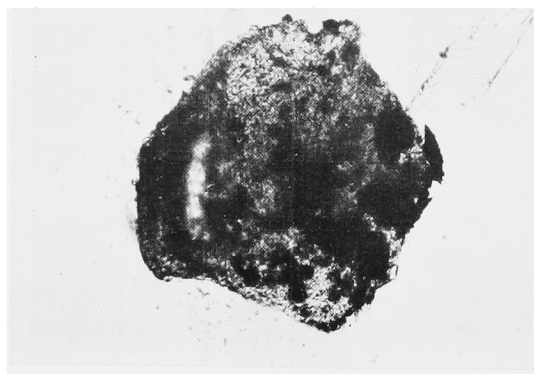


Fig. 1 培養後2日目 (50×)

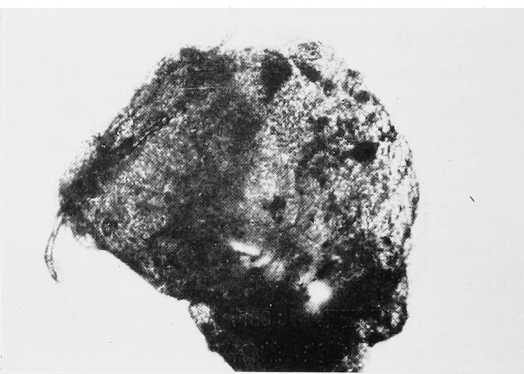


Fig. 2 培養後2日目 (50×)

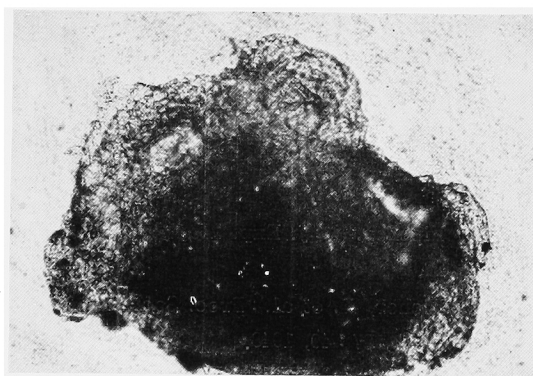


Fig. 3 培養後3日目 (50×)

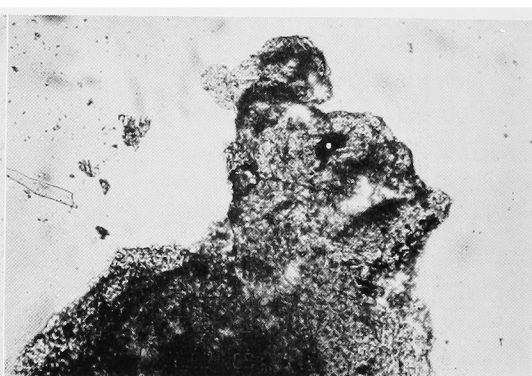


Fig. 4 培養後3日目 (150×)

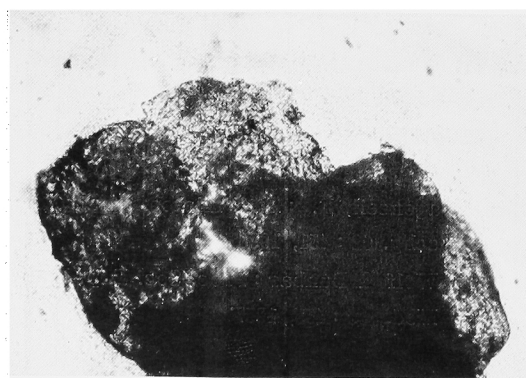


Fig. 5 培養後4日目 (50×)

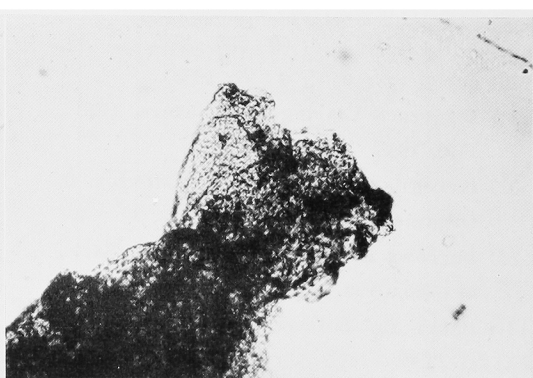


Fig. 6 培養後5日目 (150×)



Fig. 7 培養後6日目 (150×)

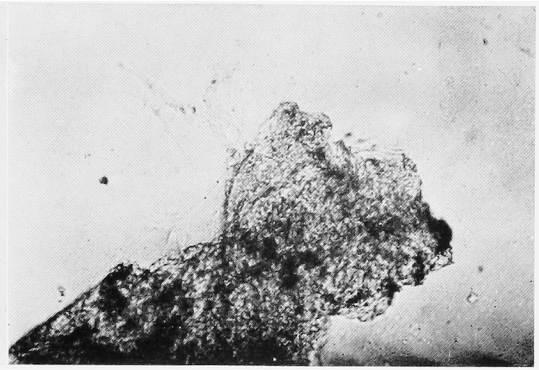


Fig. 8 培養後7日目 (150×)

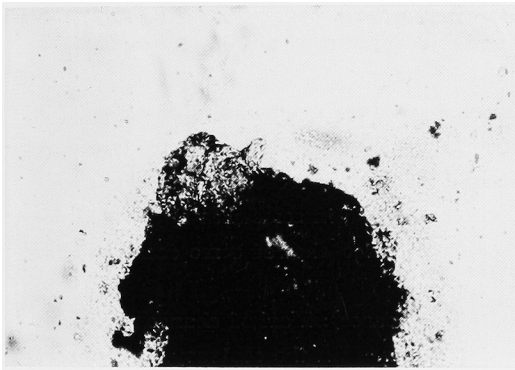


Fig. 9 培養後9日目 (50×)

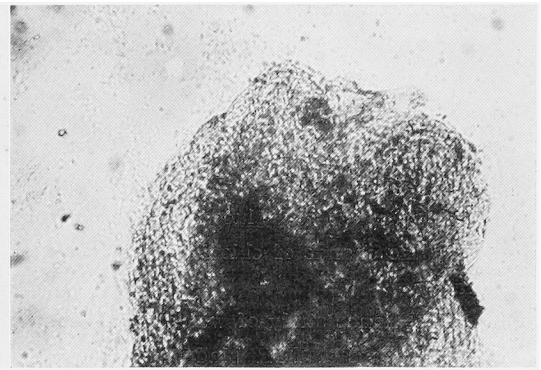


Fig. 10 培養後9日目 (150×)