泌尿紀要20巻11号
1974年11月

ラット前立腺の電顕生化学的研究

——とくに Gestonorone Caproate のおよぼす影響について——

名古屋大学医学部泌尿器科学教室
石　川　文　易
瀬　川　昭　夫
三　矢　英　輔

ELECTRON-MICROSCOPIC BIOCHEMICAL STUDY OF THE PROSTATE IN RATS

—ESPECIALLY ON THE EFFECTS OF GESTONORONE CAPROATE—

Fumiyasu Ishikawa, Akio Segawa and Eisuke Mitsuya

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

The changes of the rat prostate following large-dose administration of gestagen were reported in our previous study. The present observation was made on the changes in the prostate epithelial cells, especially the effects on the glands in male Wistar rats weighing about 260 g. after 5 mg or 2 mg doses of gestagen were administered on alternate days.

緒　　言

前立腺癌および前立腺肥大症に対し，保存的療法として，女性ホルモン療法が広くおこなわれ，去勢，下垂体摘除，発情ホルモン投与等の抗男性ホルモン療法が前立腺におよぼす影響についても，小実験動物を用いての電子顕微鏡的観察が多数なされているが，黄体ホルモン投与の前立腺腺細胞におよぼす変化についての電顕生化学的観察はなされていない．われわれは黄体ホルモンの一種である gestonorone caproate のラット前立腺におよぼす変化について，電顕生化学的観察をおこない，若干の興味ある知見を得たので報告する．

材料および方法

1)　対象および採取法

同一環境下で飼育した180～200 g のウィスター系雄性ラットを用い，gestonorone caproate 非投与群，gestonorone caproate 隔日 2mg, 5mg および 25 mg 投与群について，それぞれの群において，5回投与後および25回投与後のものを各2匹以上ずつ観察した．材料は，エーテル麻酔下にて開腹し，可及的速やかに前立腺後葉を切り出し採取した．

2)　方法

（A）　採取した材料は1％Sコリジン緩衝[1]オスミウム酸固定液（pH 7.4）で，4°C 下2時間固定後，エタノール系列脱水後，エポン—エポキシ樹脂に包埋．

（B）　酸フォスファターゼ反応には採取した組織の一部を3％カコジレート緩衝グルタールアルデヒド液（pH 7.4)[2]にて，4°C にて2時間固定後，一昼夜上記緩衝液にて水洗後，Gomori 氏酸性フォスファターゼ基質液[3]（pH 5.0）に 37°C 30分浸漬，0.05M酢酸緩衝液（pH 5.0）で15分間水洗後，1％カコジレート緩衝オスミウム酸で後固定をおこない，エタノール系列脱水後，エポン—エポキシ樹脂に包埋．

（C）　試料作製および観察

試料は Porter-Blum ミクロトームⅠ型で超薄切片作製後，クエン酸鉛染色[4]をおこない，日立 HU11D 型電子顕微鏡にて観察した．

観　察　所　見

1.　正常ラット前立腺の詳細な報告は多数なされているので，簡略に述べる．

ラット前立腺後葉腺細胞は高い円柱状の細胞として観察されるが，アポクリン分泌の後では立方状として観察され，核は基底部に存し，腺腔に面した細胞遊離縁には microvilli が多数みられ，しばしば apocrine 様突起もみられ，核上野には層板状配列を示す粗面小胞体およびゴルジ体が良く発達し，lysosome は核上野に多く，free ribosome および糸粒体はほぼ全体に散在してみられる．酸フォスファターゼ反応生成物は lysosome に限局してみられ，ヒト正常前立腺腺細胞でみられる分泌空胞は正常ラット前立腺後葉腺細胞ではみられない（Fig. 1）．

2. Gestonorone caproate 投与群

（A） 一般的所見

Gestonorone caproate 投与後にみられる変化は，腺細胞の丈の減少，apocrine 分泌の減少，reverse pinocytosis による分泌の増加，粗面小胞体の幅の減少，membranous array の形成，myeloid body の増加がみられ，lysosome はほとんどすべて分泌空胞化して観察され，大量投与により，ribosomes の電子密度の低下，糸粒体も濃縮して観察される．

（B） Gestonorone caproate 隔日5回投与後

a）2 mg 投与群

粗面小胞体の幅が軽度に狭小化し，myeloid body の比較的増加がみられ，lysosome は減少する．

b）5 mg 投与群

粗面小胞体の幅は狭小化し，membranous array の形成もみられ，lysosome は，その内容物たる matrix は微細小孔を有するスポンジ様構造体として認められ，このスポンジ様構造体と限界膜間は分離し，両者の間には clear space が観察され，スポンジ様構造体より限界膜に向かって放射線状に走る膜構造が観察され，一部の matrix はミエリン物体として観察される．このようなスポンジ様構造体にも酸フォスファターゼ反応生成物の沈着をみる．なお変化を受けない lysosome はみられない（Fig. 2, 3）．

C）25 mg 投与群

粗面小胞体の幅の狭小化は 5 mg 投与群よりも著明であり，lysosome は限界膜と matrix が分離し，スポンジ様構造体はより縮小し，放射線状に走る膜構造はみられずヒト前立腺細胞の分泌空胞に類似した分泌空胞として観察される．membranous array の形成も，より著明に観察される．糸粒体の一部は濃縮したものもみられる．

（C） 隔日25回投与後

a）2 mg 投与群

粗面小胞体の幅の狭小化は軽度であるが，ミエリン構造の著明な myeloid body は増加，lysosome は減少し，糸粒体には変化がみられない（Fig. 4）．

b）5 mg 投与群

粗面小胞体の幅は狭小化し，lysosome は分泌空胞化したものが観察され，apocrine 分泌は減少し，reverse pinocytosis による分泌が増加し，腺細胞の丈は減少，membranous array の形成も多くみられる．糸粒体の一部は濃縮がみられる．

c）25 mg 投与群

粗面小胞体の幅は著明に狭小化し，membranous array の形成は著明となり，糸粒体は濃縮し小型のものが多く，分泌空胞内の matrix はより小さいものとなり，free ribosomes および粗面小胞体 ribosomes の数の減少および電子密度の低下がみられ，apocrine 分泌は減少し，reverse pinocytosis による分泌は増加し，胞体頂部の細胞膜に接して，腺胞中に排泄された lysosome の matrix が granule として観察される．

考　　察

前立腺の電顕的研究は多数なされ，抗男性ホルモン療法の小動物正常前立腺におよぼす影響について，Harkin[5]，山口[6]，Groth and Brandes[7]，Fisher and Jeffrey[8]，桜井[9]らが電顕的観察をおこなっている．Harkin[5] はラット ventral prostate の去勢後にみられる変化として，小胞体の拡張およびその内腔の電子密度の低下，ゴルジ野の vesicle の増加，dense bodies の増加がみられ，dense bodies の増加は2日後に著明で，これらの中には内部構造の認められるものがあったと述べ，山口[6] は，ヘキスロン投与後のラット ventral prostate では，早期には小胞体の拡張，次いで萎縮し，後には小胞体の変性，軽度の糸粒体の変性がみられ，小胞体に付着した ribosome および細胞質 free ribosome の減少，変性を認め，核の変化としては，核質の凝集，核膜の不規則性がみられ，これらの変化は去勢術によっても同様に認められたが，女性ホルモン投与および去勢術の併用では，小胞体は初期から萎縮の傾向を認めたと述べ，去勢術および発情ホルモン投与による変化が小胞体に強くみられることを示し，さらに Groth and Brandes[7] は，estradiol 投与後のラット ventral prostate では小胞体はしだいに崩壊し，胞体頂部の顆粒はほとんど消失し，ゴルジ空胞の減少がみられ，小胞体の崩壊に伴い glycine 2-C^{14} の蛋白内への取り込みの減少がみられたと述べ，蛋白合成が女性ホルモンにより阻害

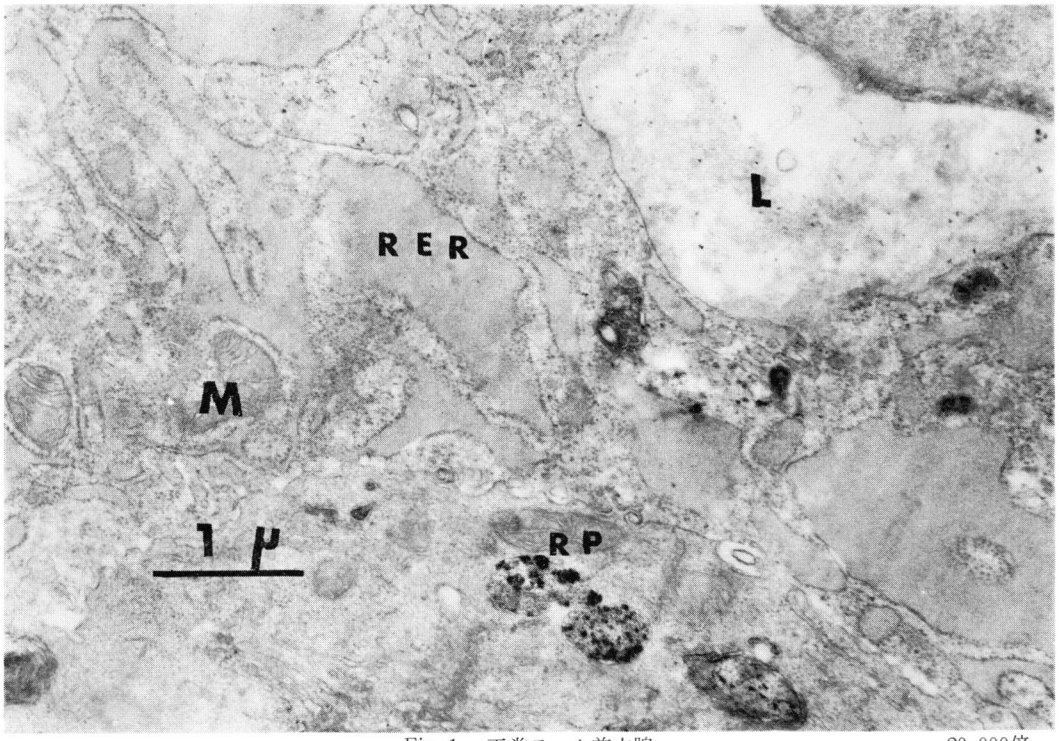

Fig. 1.　正常ラット前立腺　20,000倍
粗面小胞体（RER）はよく発達し，酸フォス反応生成物の沈着（RP）が lysosome 上にみられる。L：腺腔，M：糸粒体（酸フォス染色施行）

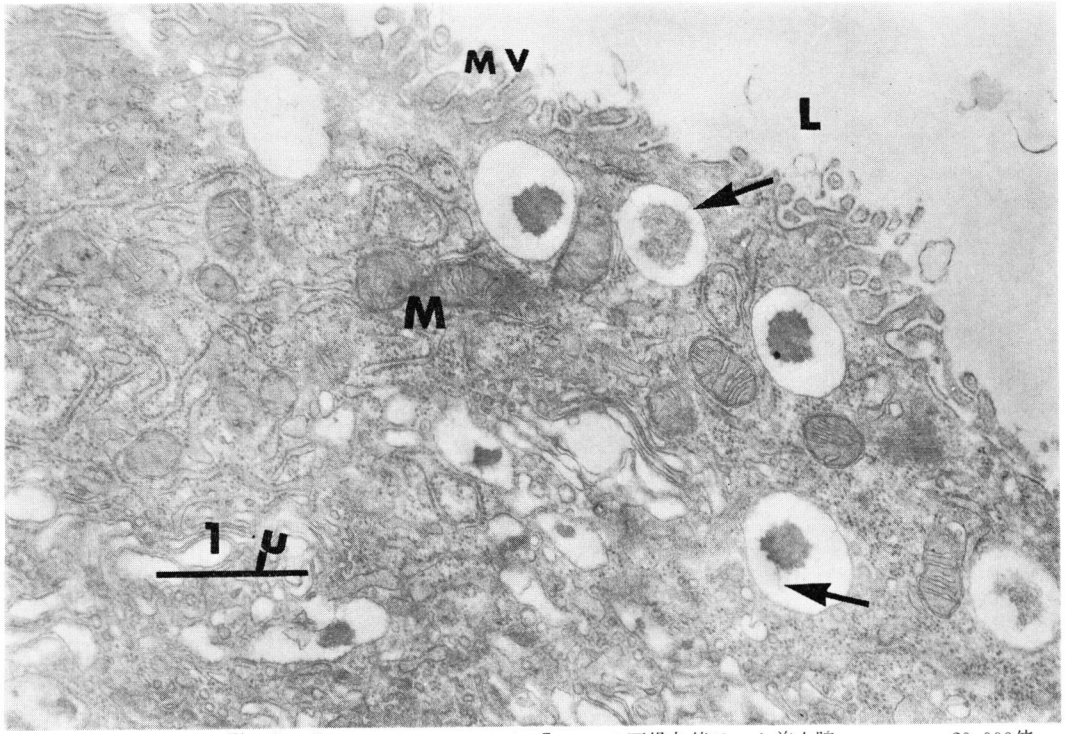

Fig. 2.　Gestonorone caproate 5 mg，5回投与後ラット前立腺　20,000倍
lysosome の限界膜と matrix の間には clear space がみられ，matrix には細小孔がみられ，matrix より限界膜に向けて放射線状に走る膜矢印がみられる．M：糸粒体，MV：microvilli，L：腺腔

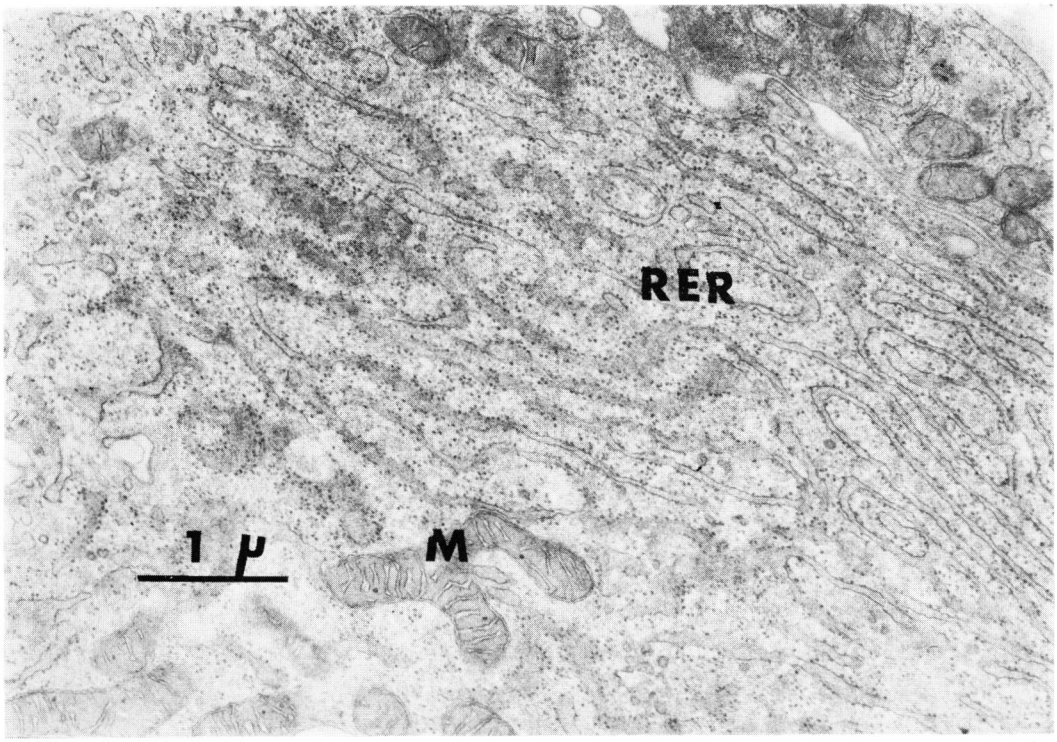

Fig. 3. Gestonorone caproate 5 mg, 5回投与後ラット前立腺 20,000倍
粗面小胞体（RER）の幅は著明に狭小化したものが観察される．M：糸粒体

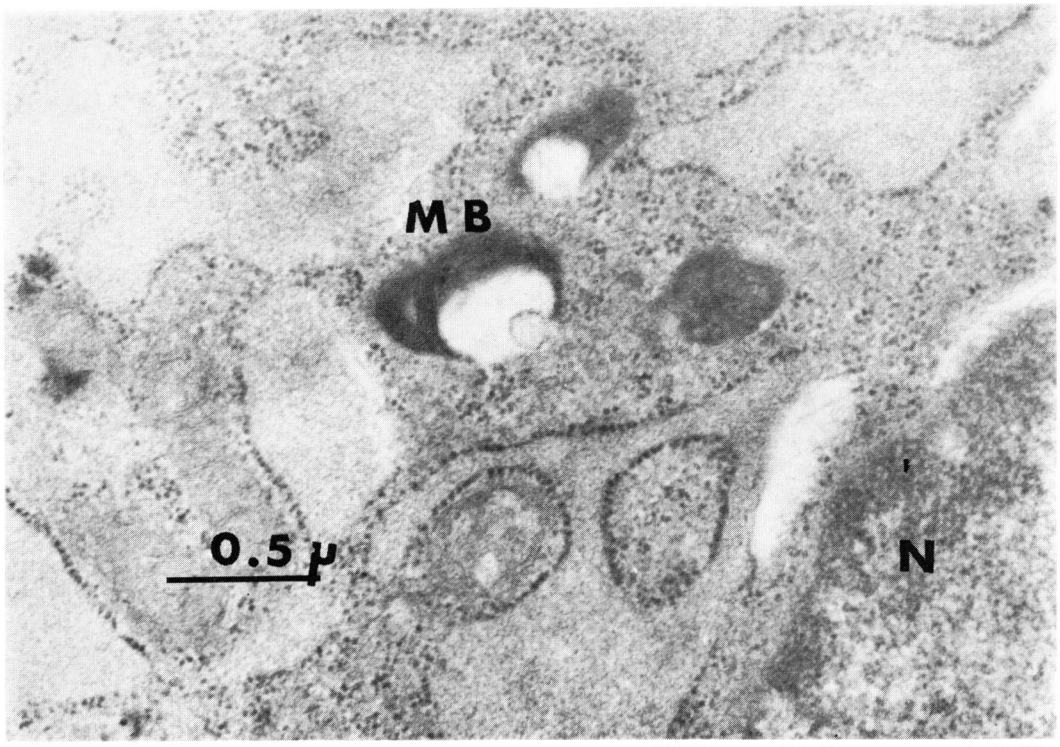

Fig. 4. Gestonorone caproate 2 mg, 25回投与後ラット前立腺 40,000倍
Myeloid bodies（MB）の増加がみられる。N：核

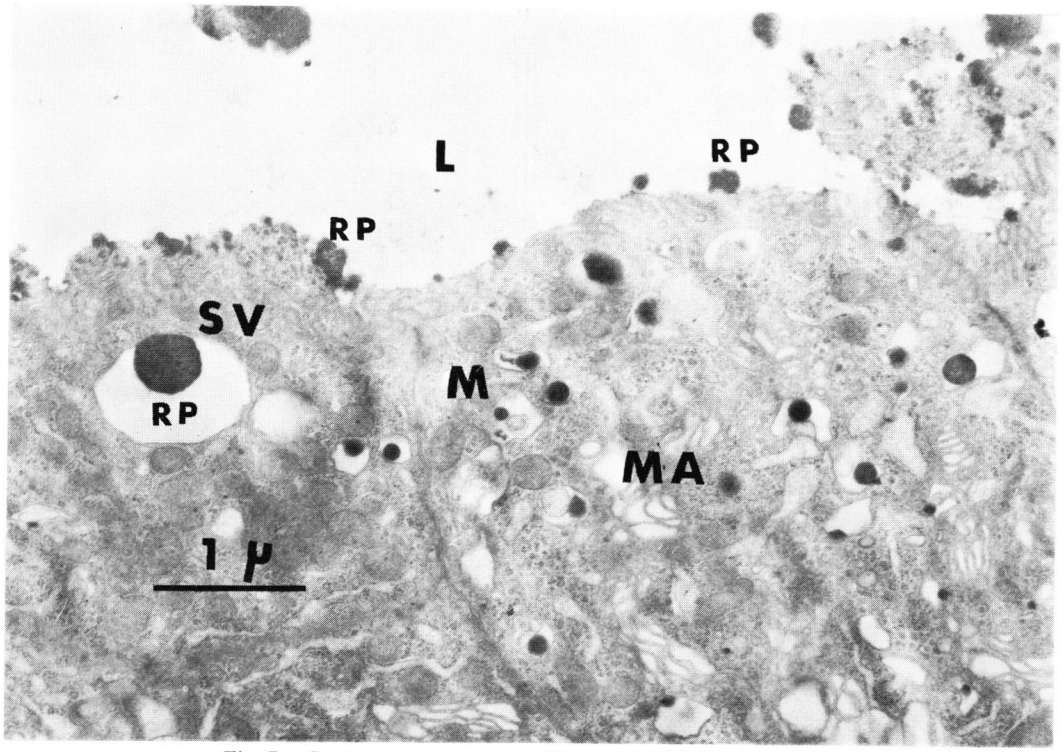

Fig. 5. Gestonorone caproate, 25 mg 25回投与後ラット前立腺　20,000倍
腺腔中に排泄された granule および分泌空胞（SV）内の granule には酸フォス反応生成物の沈着（RP）がみられ，糸粒体(M)は小型で濃縮したものが観察され，membranous array（MA）の著明な形成をみる．

されることを示し，Fisher and Jeffrey[8] は家兎前立腺で diethyl stilbesterol 投与により，除睾術と同様に，分泌空胞の減少をみたと述べている．桜井は下垂体摘除ラット ventral prostate では小胞体の変化，分泌顆粒の減少，cystolysome の増加がみられ，上皮細胞の丈の減少がみられたが，上皮細胞の萎縮は，去勢による細胞の萎縮より遅れてあらわれると述べている．

著者の観察でも，gestonorone caproate 投与ラット前立腺では，粗面小胞体の幅は狭小となり，これは gestonorone caproate により，蛋白合成が阻害されたためと考えられる．また，去勢後にみられる[10] membranous array の形成は gestonorone caproate 投与後にもみられる変化である．

Lysosome 系の変化として，gestonorone caproate 2 mg 投与群では myeloid bodies の増加が，また，5 mg 投与群では分泌空胞の形成が著明な変化として観察されたが，Abrahamら[11]はchloroquine投与ラット肝臓において，myeloid bodies が増加するが，このさいの chloroquine は lysosome labilizer として作用するものと考えられると述べているが，Harkin[5] の述べている“内部構造の認められる dense bodies”の少なくとも一部は，myeloid bodies を示すものと考えられ，gestonorone caproate または去勢により lysosomal enzyme の合成が害された結果 myeloid bodies の形成がみられるものと考えられる．gestonorone caproate 大量投与後の lysosome は限界膜と matrix 部分との間に clear space が認められ，matrix は細小孔を有する網状体として観察され，これより放射線状に限界膜へ向かって走る膜構造が観察されるが，これは gestonorone caproate が lysosome に対して直接的に作用し，lysosome 内加水酵素を遊出せしめ，この結果 matrix が網状体として観察されるものと考えられ，このような分泌空胞の出現は去勢，下垂体摘除，発情ホルモン投与などでは報告されておらず，gestonorone caproate が lysosome に対して直接 labilizer としてはたらくものであることを示すものと考えられる．また，大量投与後には apocrine 分泌の減少がみられ，分泌空胞の reverse pinocytosis による分泌が主として観察されるが，ヒト正常前立腺細胞では lysosome の labilization により分泌空胞が形成される[12]と考えられるが，このような lysosomal enzyme の細胞外分泌機序はほかに報告をみない．

結　　語

Gestonorone caproate 投与後の rat の dorsal prostate を電顕細胞生化学的に観察して次のごとき結論を得た.

1) Gestonorone caproate 投与後には粗面小胞体の幅の狭小化がみられ，これは蛋白合成が阻害されることによるものと考えられる.

2) Gestonorone caproate 投与後には membranous array の形成がみられ，これは local degradation の過程として出現するものと考えられる.

3) Gestonorone caproate 投与後には，lysosome が labilize された結果としての分泌空胞の形成をみ，その reverse pinocytosis によって分泌空胞内の granule は分泌される.

4) Gestonorone caproate 投与後には，myeloid bodies の増加がみられ，これは lysosomal enzyme の合成が阻害された結果と考えられる.

5) Gestonorone caproate 投与後には，腺細胞の丈の減少および apocrine 分泌の減少がみられる.

本論文は1970年7月11日東京でおこなわれた第2回 SH-582 シンポジウムにおいて発表した.

文　　献

1) Benett, H. S. and Luft, J. H.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., **6**: 114, 1959.
2) Luft, J. H.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., **11**: 736, 1961.
3) Gomori, G.: Arch. Pathol., **32**: 189, 1941.
4) Millonig, G.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., **11**: 736, 1961.
5) Harkin, J. C.: Endocrinol., **60**: 185, 1957.
6) 山口美登：日泌尿会誌，**51**，1068，1960.
7) Groth, D.P. and Brandes, D.: J. Ultrastruct. Res., **4**: 166, 1960.
8) Fisher, E. R. and Jeffrey, W.: Am. J. Clin. Pathol., **41**: 119, 1965.
9) 桜井叢人：日泌尿会誌，**61**：152，1970.
10) Brandes, D., E. Gyorkey and, D. D. Groth.: Lab. Invest., **11**: 339, 1962.
11) Abraham, R., Hendy, R. and Grasso, P.: Exp. and Molecular Pathol., **9**: 212, 1968.
12) 石川文易：日泌尿会誌，**62**：439，1971.