

〔泌尿紀要13巻1号〕
昭和42年1月

前立腺のDNA代謝

第3編 正常ラット前立腺および実験的前立腺腫瘍発生の DNA代謝におよぼす性ホルモンの影響

広島大学医学部泌尿器科教室（主任：加藤篤二教授）

数 田 稔

DNA METABOLISM OF PROSTATE

III EFFECTS OF SEXUAL HORMONES UPON DNA METABOLISM IN NORMAL RAT'S PROSTATIC GLAND AND DURING DEVELOP- MENT OF EXPERIMENTAL PROSTATIC TUMORS

Minoru KAZUTA

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director : Prof. T. Kato, M. D.)

Effects of sexual hormones on the anterior lobe of the prostatic glands in male rats of the Wistar strain were examined by means of histological alterations and DNA synthetic patterns. Then the similar studies were performed on the effects of sexual hormones during development of prostatic tumors following injection of 20-methylcholanthrene.

Administration of either testosterone propionate 0.05mg or estradiol benzoate 0.002mg daily for 6 days per week demonstrated marked difference in histological alterations between the both hormones during 120 day's observation, while no significant difference was seen in radioautographic patterns.

Administration of the above hormones following injection of 20-methylcholanthrene proved that the histological as well as autoradiographic alterations are significantly different between the both hormones. The finding suggested that female sexual hormone seems accelerate the development of experimental tumor in the rat's prostatic gland.

緒 言

既にホルモンが発見される以前に Schinzinger³⁶⁾は卵巣機能が失なわれると乳腺が萎縮し、乳癌は老婦人より若年婦人で悪性であることに注目し、そこで乳癌の治療に去勢の有効性を暗示し、次いで Beatson¹⁾が乳癌に対する卵巣摘出の効果を報告したのが内分泌療法初めであり、一方卵胞ホルモンを投与することによってマウスの乳癌を発生させた Laccassagne²⁵⁾は生理的因子による実験的発癌に成功した。かくして腫瘍の発生ならびに発育と内分泌との関係

についての研究が次々と発表されるようになって来た。泌尿器科領域では Huggins¹⁸⁾により前立腺癌に対する抗男性ホルモンの効果が報告され、その中で癌の起原細胞代謝がホルモンに高度に依存するのみならず、そこから発生した癌も同様にホルモンに依存し、ホルモンが除去されると癌細胞も正常細胞も萎縮する場合これをホルモン依存癌と名づけ、それまでの癌の自律性の増殖という概念に問題をなげかけた。続いてステロイドホルモンと癌原性炭化水素の類似性に興味をもった研究者は芳香族炭化水素

の癌原性をも追求するようになり、腫瘍形成実験が次々と行なわれ、動物癌の発生または抑制にステロイドホルモンが関係していることが知られるようになって来た。私は第2編において発癌性炭化水素の一つである 20-Methylcholanthrene (以下 20-MC) によるラット前立腺の発癌と DNA の変化について発表したが、本編ではその発癌にホルモン投与がいかに影響するかを知る目的で、

1. 正常成熟ラットに性ホルモンを投与した場合の前立腺上皮の組織学的変化と DNA の変動。

2. 実験的前立腺腫瘍の発生に対する性ホルモンの影響 (組織学的変化と DNA の変動) の二つに分けて研究したので以下報告する。

基礎実験

体重 150gm 前後のウイスター系雄ラット12匹の前立腺前葉に第2編同様の方法で 20-MC を注入しさらに男性ホルモン、女性ホルモンを後記の量で注射し、100日まで観察し表1のような結果を得た。

表1 基礎実験の発癌成績

前立腺組織所見	20MC＋ホルモン投与日数				計
	50（日）		100（日）		
	Tp	Eb	Tp	Eb	
著 変 な し	1	0	0	0	1
扁平上皮化生	2	3	3	2	10
癌	0	0	0	1	1

実験方法

実験動物は第1編、第2編同様前立腺への自然発癌のほとんどないといわれているウイスター系雄ラットを使用した。ホルモン投与だけの群は3匹以上を一組としホルモン投与を行ないながら経時的に屠殺し、前立腺前葉のヘマトキシリン・エオジン (以下 H・E と略) 染色による組織学的変化と DNA の変動について観察した。

次ぎに第2編と同様に 20-MC をラット前立腺前葉に注入し、その後ホルモン投与を行ない3匹以上を一組として経時的に組織学的変化と DNA の変動について比較検討した。

なお投与したホルモンは Testosterone propionate

(帝国臓器, 以下 Tp と略) 0.05mgm 週6日間, Estradiol benzoate (帝国臓器, 以下 Eb と略) 0.002 mgm 週6日間投与とし, DNA は1編, 2編と同様 ^3H -Thymidine を使用し Autoradiography の方法によってその変化を追求した。

実験結果

1. 組織学的変化 (H・E 染色による)

以下代表例について述べる。

1) ホルモン投与群

Tp 投与15日後: (写真1) 全般的に前立腺組織は腺腔が拡大し、主として腺腔の拡大の結果組織の容量の増大を来している。拡張した腺組織は腺細胞の配列が一般的に平坦で、腺腔内への上皮の乳頭状の増生は比較的少なくなっている。上皮細胞は、ほとんど一層で円柱状を呈し、内腔の拡張の強いものでは、上皮の丈は低くなっていて、骰子形または扁平化している。上皮細胞核は基底部に位し円柱状の上皮細胞内には不規則な空胞または細胞質の透明化が認められる。拡張した腔内にはエオジンで淡染する均等な絮状蛋白様液の貯留があり、腺腔のやや小型のものではエオジン好性が強い。間質は浮腫状で、線維細胞が粗開し一部では軽度の充血がみられる。

Eb 投与15日後: (写真2) 腺腔は一般に小型で腺組織は明らかに減少し、このため前立腺全体の容積の減少を来している。腺組織は大部分管状で、上皮の乳頭状増生は小形の腺組織でも明らかに減退し、上皮細胞は一般に高円柱状で、核は基底部に配列するが、しばしば細胞の中央近く位するものもあって、配列がやや不整である。のみならず男性ホルモン投与例に比して明らかに核の大きさが小さく、かつクロマチンが緻密で、好塩基性が強く、核小体は縮小している。腺腔内にはエオジン淡染の絮状物が少量認められる。間質では線維細胞が男性ホルモン投与例に比して多く、動脈は縮小し、細静脈は拡張している。

Tp 投与60日後: (写真3) 上皮の腺腔内乳頭状増殖と、分泌増加による腺腔の嚢胞状の拡張の二つが著明となり、小形腺腔で乳頭状増生が目立つだけでなく、拡張した腺腔にも乳頭状増生の所見が保たれていて、結果として Papillary cystadenomatous の所見を呈している。乳頭状増生部では上皮細胞は円柱状で細胞質の好塩基性が強く、透明帯がさらに明らかとなり分泌顆粒を多数認める。細胞核はしばしば腫大し、核質が明るくなって核小体が明瞭となる。分泌物貯留部位ではその好塩基性が増大する傾向がある。腺腔の増生と拡張のため間質は狭くなっているが、動脈は拡

張し、全体としては浮腫状である。

Eb 投与60日後：(写真4) 顕著に認められる変化は腺細胞の萎縮で、そのため上皮細胞の乳頭状増生はほとんど消失し腺腔は小形ないし中等大で、上皮は一般に扁平化し細胞質にとぼしく核は pyknotic で小形化するものと、やや大形のものとが不規則に混在するようになる。腺腔内にはわずかに淡染する絮状物を入れる所もあるが大部分は空虚である。以上の所見は著明な腺上皮の増生の抑制と分泌の減退を示している。間質はより fibrous で血量も少なく、好中球、Mast cell、および組織球などが比較的增加している。

Tp 投与120日後：(写真5) 腺組織の Hyperplasia が著明で乳頭状増生の傾向と、分泌亢進の傾向とは共に著しく強くなる。このため腺組織は密にし、腺腔と腺腔とが密に接触するようになり、前立腺全体の容積は著しく大きくなる。上皮細胞はおおむね円柱状で細胞質の好塩基性は強く透明帯が明瞭化し、やや大形のものが多く随所に核の多列化が認められる。拡張した腺腔内にはエオジンに好染するやや濃い均質な分泌液を多量に含む。間質には充血と浮腫が強く、動脈は拡張し、一部の血管周囲にはリンパ球および形質細胞の浸潤が強く認められる。

Eb 投与120日後：(写真6) 前立腺の Involution および萎縮が極めて強くなり、分泌機能はほとんどもたないと考えられる未熟な腺組織が増加し、管状にやや拡張する腺組織では上皮萎縮が著明である。未熟な腺組織では上皮は多形で腺腔は極めて小さく、時によると腺形成が不明瞭で単なる細胞の充実性集合のように見える部分もある。したがって組織の配列は不規則で、細胞質は明るく空胞化し核は小形で円形または楕円形である。このような未熟な腺組織の集合部には間質に強い Fibrosis があり、Mast cell、組織球などの浸潤も多い。動脈は萎縮している。軽度の分泌を示す腺組織の部分は内腔が管状に拡張しているが全体に小形で、腺上皮は骰子形または扁平で全体に小さく、乳頭状増生は極めてわずかで、腺腔内にはエオジン淡染の絮状蛋白様物質を入れている。

2) 20-MC 注入後ホルモン投与群

Tp 投与5日後：(写真7) 20-MC 注入部は巣状の壊死に落入り周囲に強い異物巨細胞反応をひきおこして若干の好中球の浸潤と Fibrosis を伴っている。前立腺組織は一般の男性ホルモン注射例と同様に上皮の乳頭状増生、分泌亢進、細胞質の好塩基性の増加の所見がみられるが、20-MC 注入部に直接接している腺上皮には部分的に細胞質の空胞化あるいは、上皮細胞の部分的消失を認める一面、上皮細胞は多列化し、

細胞核の大きさがやや大小不同となり配列が乱れる部分も見られる。しかし全体としては腺様構造はよく保たれている。

Eb 投与5日後：(写真8) この例では腺組織内に20-MC が注入され中心壊死に落入り、壊死巣には腺組織が残存している。周囲には異物肉芽がみられ腺組織と20-MC 注入部とはこのような異物肉芽組織で境されている。残存する腺組織は一般に女性ホルモン注射例と同じく腺腔は狭く、乳頭状増生の消失に傾き上皮細胞の核は比較的明るく好塩基性は失なわれ間質の Fibrosis がかなり強い。20-MC に接する腺上皮は細胞質の空胞化のため、不規則におしあげられ上皮細胞中央または上皮細胞上端に位する。核は一般にやや小形で一部は pyknotic である。

Tp 投与15日後：(写真9) 20-MC 注入部は中心壊死状で、多数の20-MC の針状の結晶を含み、周囲に異物巨細胞を混じる Fibrosis がみられ形質細胞、リンパ球の浸潤が強く、腺組織は男性ホルモン注射例の変化を強く表わしている。20-MC 注入部に接する部位では明らかに腺構造が失なわれ不規則な紡錘形細胞、あるいは一見 Epidermoid cell 様に見える細胞成分が充実性の胞巣を形成し、その細胞巣の中心に狭い管腔を残すのみとなっている。このような充実性胞巣を構成する細胞は長紡錘形またはやや多形で、核は核膜が明瞭で核クロマチンにとぼしく、核小体が明かで細胞質は空胞状に変化するものが多く、細胞質が全く透明化して見えるものもある。このような上皮細胞内に若干のリンパ球浸潤を伴う部分もある。

Eb 投与15日後：(写真10) 20-MC 注入部は、壊死と針状結晶が、周囲の脂肪組織内にはリンパ球の浸潤が認められる。注入巣内に充実性の上皮細胞巣がみられこの細胞巣は明らかに扁平上皮の性格を示し、部分的には中心部の角化がみられる。この注入部に接する腺組織は腺腔が小形で多列化し、epidermoid 型の細胞胞巣への移行が認められる。同時に基底膜の肥厚と間質の Fibrosis があり、注入巣から離れた腺組織は管状で、一部乳頭状増生部があり、分泌は低調で細胞の多列化がみられる。

Tp 投与30日後：(写真11) 20-MC 注入部に接して扁平上皮化生が現われており注入部に接する腺上皮は小形の充実性胞巣を形成し、一部の腺組織は破壊されている。注入部より離れた部位では男性ホルモン投与のものと同様の所見がみられる。

Eb 投与30日後：(写真12) 20-MC 注入部では壊死組織の形成、好中球の浸潤、異物肉芽の形成がみられ、この注入部には壊死物質をつつむように嚢胞状の

扁平上皮化生が出現し、またこの壊死巣周辺では腺上皮の破壊所見が認められ、さらにやや離れた腺上皮は女性ホルモン投与例の特徴を示し所によっては上皮の多列化と乳頭状増生を認める。

Tp 投与60日後：(写真13) 注入部は限局した壊死巣と周囲の線維化がみられ、浸潤細胞は減少し異物巨細胞の形成がなお旺盛で、20-MC 注入部に接する腺組織は扁平上皮化生が生じ、その部では紡錘形や多形の Epidermoid cell による充実性の胞巣を形成している。しかしなお管腔が残り、好中球、壊死組織を入れている。20-MC に接しない腺上皮では特異的变化にとぼしく、一部腺腔内に壊死物、好中球の浸潤があり、そのような所では上皮の萎縮があり、管腔内に壊死組織を含んで明るく腫大し、多列化し核に大小不同を生じている部分も認められる。

Eb 投与60日後：(写真14) 20-MC に接する部位では不規則嚢胞状でかつ乳頭状に増生する扁平上皮と周辺に多量の滑平筋線維を認め、間質には形質細胞の浸潤が瀰漫性にみられ、固有の腺組織は扁平上皮でおおわれ、腺腔は萎縮し、多列化し、基底膜は強く肥厚し、間質の Fibrosis が強く、形質細胞および好中球の浸潤を伴っている。

Tp 投与120日後：(写真15) 20-MC 注入部には壊死巣を囲んで嚢胞壁を形作るように扁平上皮の増生があるが、まだ異物形成、Invasion の所見はない。それに接する固有腺組織は60日後の例のように接触部位が扁平上皮化生を示す充実性胞巣の形成があり、離れた部位では特異的变化を示さない。上皮細胞の萎縮があり腺腔内に壊死物を入れる場合には上皮細胞の障害が強い。

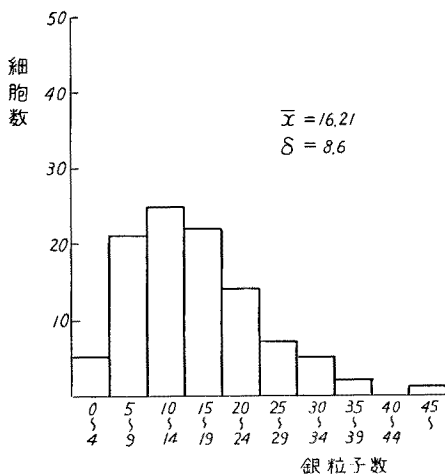


図1 正常前立腺上皮(対照)

Eb 投与120日後：(写真16) 20-MC 注入部を中心に扁平上皮の増生が顕著で、壊死物を中心に不規則嚢胞状で一部では invasive に増生する部位も見られる。これに接する腺腔内には壊死物が充満し、その部では上皮の扁平上皮化が進行しており、上皮細胞の空胞化と萎縮変性の所見が認められる。男性ホルモン投与例に比して壊死巣の広がりが広く、20-MC に induce されたと思える扁平上皮化生と扁平上皮の不規則な増生がより高度である。

2. Autoradiographyの所見

1) ホルモン投与群

5日後(表2, 図2)・Tp 群にあっては銀粒子数15~19個の部位に Peak がみられ正規分布に近い分布を示し対照例(図1)に似ている。TI は1.8で対照(正常ラットの2時間値)の1.3よりやや大きい値を示している。平均値は17.70, 標準偏差も8.3と対照に近い値を示している。

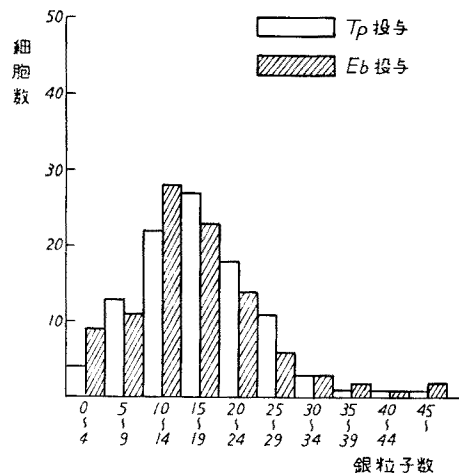


図2 ホルモン投与5日後

Eb 群では Peak が10~14の部位で少し銀粒子数の少ない方にずれているが、10~24の間にほとんどが集中している。平均値は対照とほぼ同様であるが、標準偏差が9.4となりばらつきが広いようである。TI は1.2で対照とほぼ等しい。

15日後(表2, 図3)：Tp 群では0~19の部位にほとんどが集中し、したがって平均値も14.55と小さく標準偏差も8.0となっている。TI は1.1で対照より小さい値である。

Eb 投与群では取り込みがやや増加し TI は2.3と大きな値を示すが、0~19の間に値が集中するため、平均値は15.10と小さくなっている。

20日後（表2，図4） Tp 投与群では5～19の間に値が集中していて，Peakは10～14にありTIは1.3と対照例と同じである（写真17）。しかし部位によっては（写真18）取り込みの多い部位も見られるが，どのような細胞に取り込みが多いという特異性は認められなかった。

Eb 投与群ではPeakが5～9とずれ，細胞1個あたりの銀粒子数が少なく（写真19），したがって平均値も15.0と小さい。TIは1.2で対照とほぼ等しい。

30日後（表2，図5）：Tp 群はほとんどが0～19の間に集中するため平均値が15.55と小さくなって

いる。TIは1.6で取り込みがやや増加している。

Eb 群では分布状態が対照に類似していて平均値，標準偏差共にそれに近い値を示している。

60日後（表2，図6）：Tp 群では80%以上が5～24の間に集中し，したがって平均値，標準偏差共に値が小さい。TIも1.0とやや少ない。

Eb 群ではPeakが5～9にあるがばらつきが広く，平均値は小さいが標準偏差は大きくなっている。TIは1.4と対照にほぼ等しい。

120日後（表2，図7）：Tp 群でPeakが10～14にあり，平均値がやや小さく，標準偏差，TI 共に対

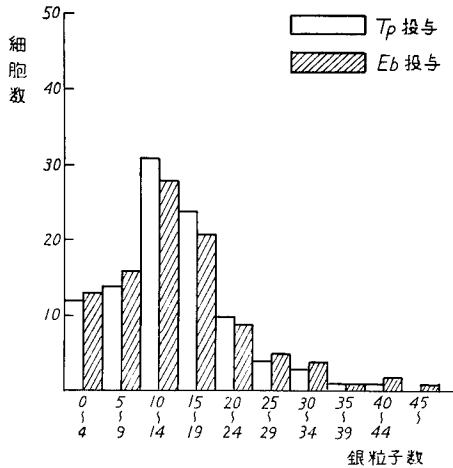


図3 ホルモン投与15日後

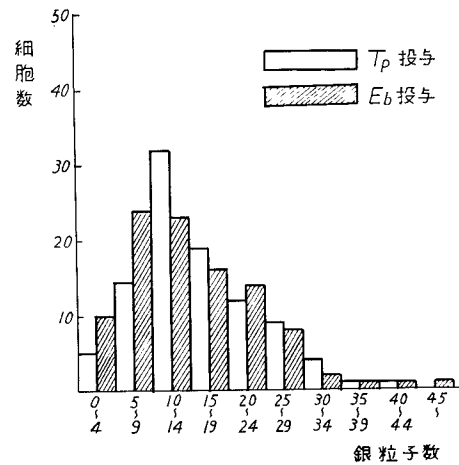


図4 ホルモン投与20日後

表2 ホルモン投与群

投与日数	投与ホルモン	銀粒子数										TI	$\bar{x}$	δ
		0～4	5～9	10～14	15～19	20～24	25～29	30～34	35～39	40～44	45～			
5日	Tp	4	13	22	27	18	11	3	1	1	1	1.8	17.70	8.3
	Eb	9	11	28	23	14	6	3	2	1	2	1.2	16.64	9.4
15日	Tp	12	14	31	24	10	4	3	1	1	0	1.1	14.55	8.0
	Eb	13	16	28	21	9	5	4	1	2	1	2.3	15.10	9.4
20日	Tp	5	17	32	19	12	9	4	1	1	0	1.3	16.0	8.1
	Eb	10	24	23	16	14	8	2	1	1	1	1.2	15.0	9.1
30日	Tp	11	18	31	14	9	7	6	1	2	1	1.6	15.55	9.8
	Eb	6	21	25	18	17	6	3	2	1	1	1.5	16.10	8.9
60日	Tp	7	22	34	12	15	5	2	1	1	0	1.0	14.52	7.9
	Eb	13	27	24	10	8	6	4	3	2	3	1.4	15.25	11.3
120日	Tp	5	18	36	21	7	5	2	4	1	1	1.2	15.65	8.8
	Eb	9	32	27	15	9	3	3	1	1	0	1.5	13.25	8.0

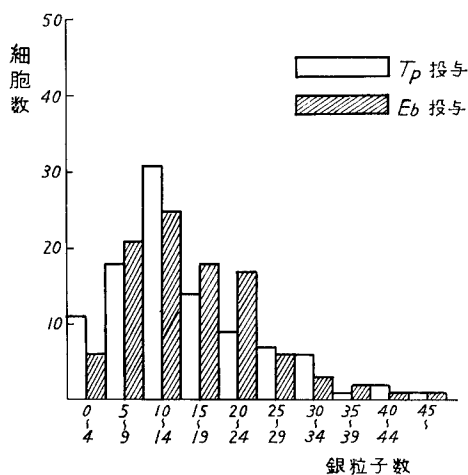


図5 ホルモン投与30日後

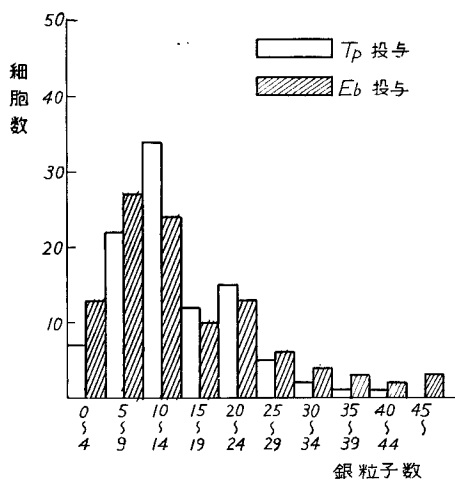


図6 ホルモン投与60日後

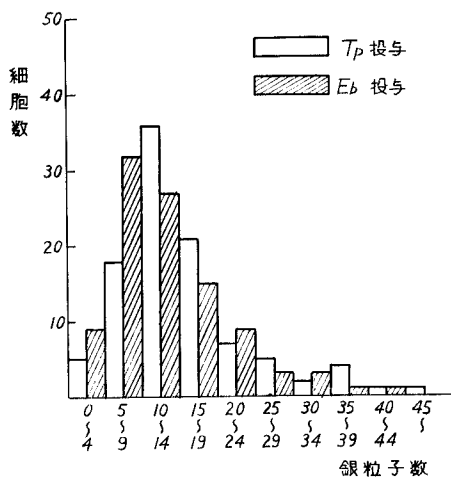


図7 ホルモン投与120日後

照と同じ値を示す。

Eb 群にあっては Peak が 5～9 と Tp 群に比してやや銀粒子数の少ない方にずれている。また 5～19 の間に値が集中するため平均値、標準偏差共に値が小さい。

2) 20-MC 注入後ホルモン投与群

TI は主として 20-MC 注入部に接している部位の細胞を対象とし、扁平上皮化生および癌化を思わす部位では辺縁部の細胞を対象とした。

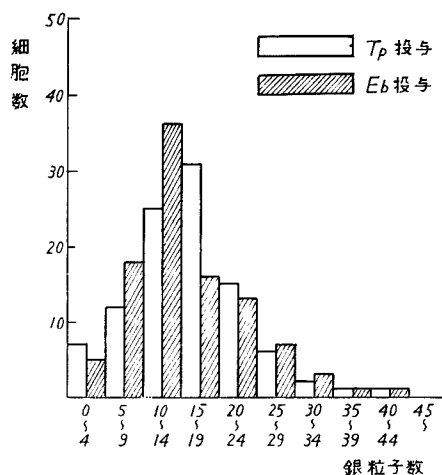


図8 20-MC 注入後ホルモン投与5日後

5日後(表3, 図8) Tp 群にあっては銀粒子数が15～19個の部位に Peak がみられ対照例と似ており、平均値はほとんど等しいが値が5～24に集中しているためか標準偏差がやや小さい。TI は 0.6～1.1 と 20-MC のみの投与例と同様対照に比して小さい値を示す。

Eb 群でも同様に5～24に値が集中し平均値標準偏差共に小さく、TI は 0.8～1.2 とやはり対照より低い値を示している。

15日後(表3, 図9) : Tp 群では10～14に Peak がみられ5～19の間に多くが集中し、平均値が 14.15 と小さくなっているが、TI は 15.2～28.4 と急に増加して来る。これはホルモン非投与例の 12.2～24.6 とほぼ同じ値である。

Eb 群では Peak がやはり10～14の間にあり0～14にほとんどが集中するので平均値が 10.4 標準偏差は 5.7 と極端に小さい値となっている。しかし TI は 12.3～30.2と取り込みの増加が認められるようになって来る(写真20)。

20日後(表3, 図10) : Tp 群では90%が5～19の間に集中し平均値が小さくなり、特に標準偏差は 4.8

表3 20-MC 注入後ホルモン投与群

投与日数	投ホル モン 与	銀 粒 子 数										TI	$\bar{x}$	δ
		0~4	5~9	10~14	15~19	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45~			
5日	Tp	7	12	25	31	15	6	2	1	1	0	0.6~1.1	16.10	7.6
	Eb	5	18	36	16	13	7	3	1	1	0	0.8~1.2	15.40	7.9
15日	Tp	6	22	43	14	5	4	2	2	1	1	15.2~28.4	14.15	8.3
	Eb	12	38	41	4	2	1	1	1	0	0	12.3~30.2	10.40	5.7
20日	Tp	5	23	56	11	3	1	1	0	0	0	14.5~27.2	12.05	4.8
	Eb	3	44	32	5	2	7	3	2	1	1	15.7~28.9	13.25	8.9
30日	Tp	13	35	37	12	2	1	0	0	0	0	14.2~37.2	10.40	5.0
	Eb	16	65	7	4	2	3	2	1	0	0	17.6~38.1	9.15	6.7
60日	Tp	4	22	38	17	6	4	7	1	1	0	16.8~37.6	15.00	8.1
	Eb	8	58	15	7	10	1	1	0	0	0	17.3~42.5	10.50	6.1
120日	Tp	7	33	33	11	10	2	2	1	1	0	35.2~66.3	12.95	7.5
	Eb	6	30	21	14	17	6	2	1	2	1	42.2~70.1	15.30	9.2

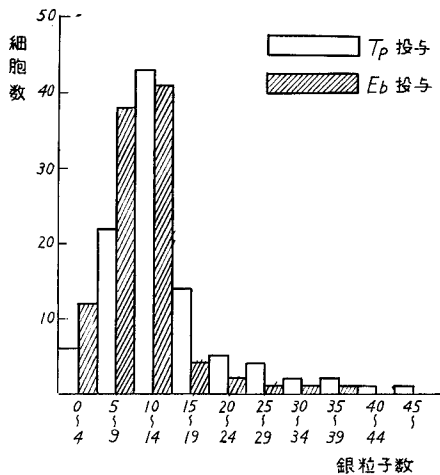


図9 20-MC 注入後ホルモン投与15日後

と小さい。TI は15日のものとあまり変りがない。

Eb 群では Peak が5~9の間とTp 群より銀粒子数のやや少ない方にずれているが、広い範囲の分布がみられるために標準偏差はTp 群より大きく、対照例とほぼ同じである。

30日後(表3, 図11)・Tp 群では90%近くが0~14の間に集中するため、さらに平均値が小さく、標準偏差も5.0と小さい。しかしTI はさらに増加し14.2~37.2 となっている。これはホルモン非投与例の50日後の15.3~36.7 とほぼ等しい値である。

Eb 群では80%が0~9にあるため平均値は小さく9.15となり分布がやや不規則なためか標準偏差は大きい値である。TI はTp 群に比してやや大きい。

60日後(表3, 図12)・Tp 群では5~19の間に集中がみられ、20日以上では分布がやや不規則となっている。したがって平均値、標準偏差は対照に近い値となっている。TI は16.8~37.6 と30日の例とあまり変わらない。

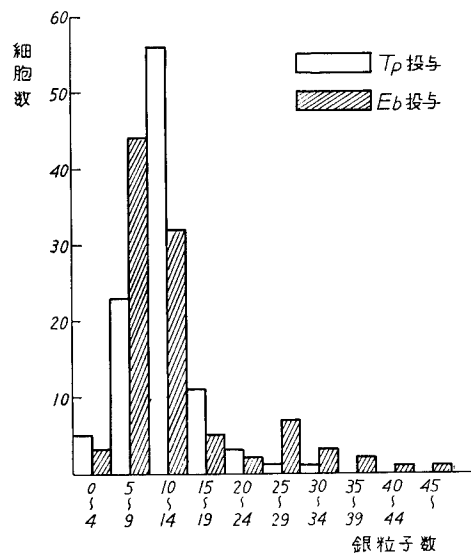


図10 20-MC 注入後ホルモン投与20日後

Eb 群では5～9の間に Peak があり, Tp 群とは明らかに相違した分布を示している. 平均値, 標準偏差共に小さい. TI は Tp 群に比してやや大きい (写真21).

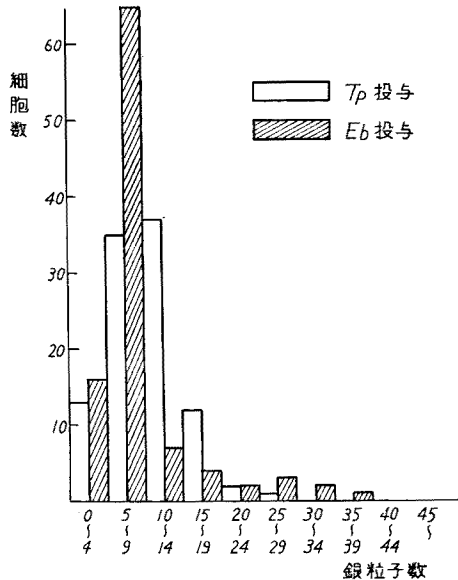


図11 20-MC 注入後ホルモン投与30日後

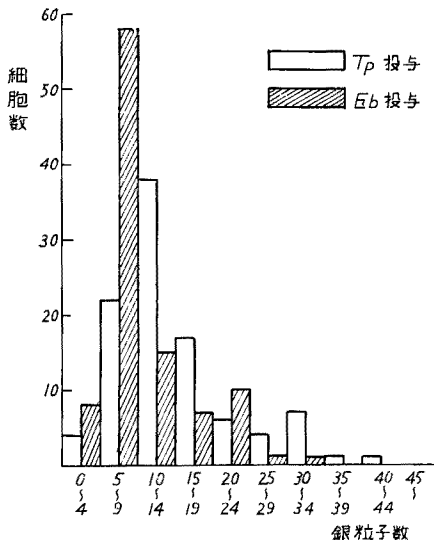


図12 20-MC 注入後ホルモン投与60日後

120日後 (表3, 図13): Tp 群ではほとんどが5～14の間にあり, 平均値が12.95と小さくなっている. 標準偏差もやや小さい. しかし TI は 35.2～66.3と著明に増加して来る. しかし取り込みは基底部にのみ限局している (写真22).

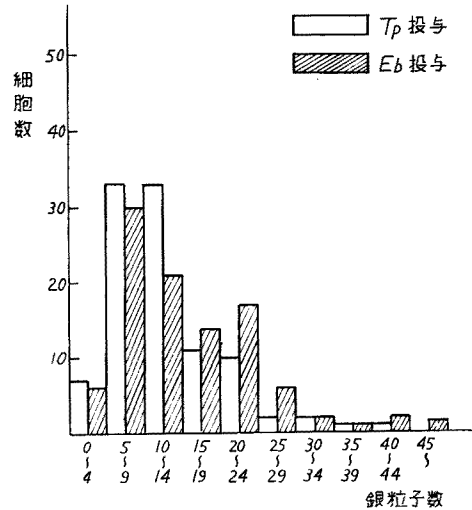


図13 20-MC注入後ホルモン投与120日後

Eb 群では Peak が5～9にあるのは60日後の例と変りないが, 5～24の間に平均して分布し, 分布が広くかつ不規則となっており, ホルモン非投与例の癌化した場合に近い分布を示している. 取り込みをみると1層にのみ取り込んだものも見られるが (写真23), 多層にわたって取り込みの見られる部分も出現して来る (写真24). したがって平均値は 15.3 とやや大きくなり, 標準偏差も 9.2 と大きく, TI はさらに増加して 42.2～70.1 となっている.

考 按

古く White⁴⁵⁾. その後 Huggins ら¹⁹⁾²¹⁾³⁸⁾ によって前立腺とホルモンに関する広範囲な研究がなされ, 前立腺の大きさ, 分泌量などがホルモンによって著明に反応することが知られたが, そのホルモンの正常前立腺に対する作用は報告者によってかなり差がある. 例えば女性ホルモン作用にしても Lacassagne ら⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾²³⁾²⁴⁾ は女性ホルモンをマウスに大量長期に与えると前立腺細胞は非常に増殖し, 化生的傾向をおびて数層の細胞排列をとり, 中心部は次第に角化を来すとし, 女性ホルモンがある程度前立腺上皮に対して異所性増殖をひきおこす作用のあることを認めているのに反して, Huggins ら²⁰⁾²²⁾ はある量の女性ホルモン長期投与は前立腺上皮を萎縮せしめ機能の低下を来すとし, この事実が前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法機転であると証明している. 私はこのような前立腺上皮

のホルモンに対する反応性を知る目的でラットに男性ホルモンおよび女性ホルモンを投与し、前立腺前葉のH・E染色による組織学的検索と、細胞分裂に関係の深い DNA の変化を ^3H -Thymidine を使用し、Radioautography の方法で研究した。

組織学的変化についてみると投与15日にしてすでに明らかな差が認められ、Tp 投与群では腺腔が拡大し、腺上皮は核が基底部に位置し、細胞内には空胞または細胞質の透明化が生じ、透明帯も明らかとなって来る。分泌は旺盛となっている。間質は浮腫状となり、動脈は拡張し、細静脈は萎縮して来る。Eb 投与では全く対照的で、腺腔は一般に小形化し、上皮細胞が高円柱状となり、核が基底部になく細胞の中央近くに位するものもあって配列が不整となり核の大きさが小さくなり、クロマチンが緻密となり核小体が縮小して来る。分泌は減退し間質では動脈が縮小し細静脈の拡張が認められる。まだ透明帯は認められる。ホルモン投与60日の例ではそれがさらに著明となり、Tp 群では腺腔の拡張と共に乳頭状増生の所見も見られるようになる。核は明るく、核小体が明瞭となり、分泌が旺盛である。Eb 群ではさらに腺細胞の萎縮がみられ腺腔は小形化する。核は一部 pyknotic となり分泌量も減少、透明帯が不明瞭となって来る。間質細胞は増加している。120日後ではTp 群で腺組織の Hyperplasia が著明になり、乳頭状増生分泌亢進の傾向がみられる細胞の好塩基性がさらに増加し、核膜、核小体が明瞭化し、分泌がさらに亢進、間質の血管周囲にはリンパ球、形質細胞の浸潤が認められるようになる。Eb 群では腺腔が極めて小さくなり、ところによっては単なる細胞の充実性集合のように見える部分も出現して来る。細胞の配列はさらに不規則となり核は pyknotic となる。間質は Fibrosis が強い。分泌は減少し透明帯が認められない。

前立腺上皮が性ホルモンによく反応することは古くより知られており、その形態学的変化については多くの研究がみられ²³⁾²⁷⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾。最近では電子顕微鏡による前立腺上皮の微細構造²⁾

³⁾⁴⁾⁵⁾³⁷⁾ およびその性ホルモン投与時の変化についても多くの研究がみられる⁶⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾⁴⁰⁾⁴⁶⁾。それら諸家の報告と比較してみると、男性ホルモン投与例については報告が少ないが、一般に腺腔は拡大し腺上皮は高円柱状となり、分泌機能亢進のために分泌物が充満していると述べている²⁸⁾³⁰⁾³⁸⁾。女性ホルモン投与例では前述のように前立腺が肥大するという報告と萎縮を認めるとの報告の相反する結果が認められているが、これにつき翠川²⁷⁾は投与量、投与期間、投与方法の相違に基づくためでさらには動物差、ホルモン環境の異常などが関係するのであろうが、前立腺にみられる細胞の二元的性格という面も見逃してはならないといっている。また前立腺が一樣に同様な反応を示すのではなくて腺上皮細胞の部位によって相当の差が認められるという³¹⁾ 中山³¹⁾は雄性ラットにスロンを1~5mgm 3週から3カ月にわたって投与することにより、前立腺に一般に萎縮性変化を認めている。そして腺細胞は丈が低くなり、分泌は減少、排列の不規則化および重層化、原形質の淡明化、核の大小不同に加えて間質の増殖を認めており、私の所見とはほぼ一致している。

最近では放射性同位元素を使用しての研究が増加し、核酸代謝に関する研究が一段と進歩して来たが、前立腺の核酸代謝に関する研究は少ない⁹⁾²⁶⁾³⁴⁾。私は第1編において DNA の前駆物質である ^3H -Thymidine を使用し、正常前立腺上皮の DNA 代謝について発表した¹⁾が、本編では DNA 代謝に性ホルモンがいかに影響するかを研究した。

ホルモン投与30日ごろまでは TI の増減に一定の傾向を認めにくい¹⁾が、部位によって TI に相当の開きがみられることは、同じ前立腺でもホルモンによる反応性の相違があるものと思われる¹⁾。興味深い。平均値、標準偏差共に対照と極端な差がみられないが、60日を過ぎるとややEb 投与群において TI の増加がみられ、銀粒子の分布にやや不規則性がみられ、Peak が銀粒子数の少ない方へ移動している。Tp 群にあっては分布がやや不規則となって来る。しかし Eb, Tp 投与の両者の間に有意の差はみられなかつ

た。

Butler⁹⁾は除糞およびステロイドホルモン投与において単位 DNA の明らかな増加を認め、それは Cytoplasm 要素の相対的減少を示すものであると云っている。

次にホルモン投与が発癌にいかに関与するかを 20-MC を注入したラットにホルモンを投与することによって観察した。基礎実験において100日後屠殺したもので Eb 投与例において1匹に扁平上皮癌を認めた。竹中⁴⁴⁾は 20-MC 投与の実験において女性ホルモン投与群では腫瘍の初発が早く、より高率に発生すると述べているが、私の基礎実験では（数が少ないため比較は困難ではあるが）ホルモン投与によって、発癌の日数の短縮、発癌率の上昇は認められなかった。次にホルモン投与後の変化を経時的にみてみると、組織学的には15日後においてすでに両者共に扁平上皮化生を思わせる所見がみられるが、Eb 投与群において角化がやや進行しているように見える。60日となると Tp 投与例では Epidermoid 様充実性胞巣の形成が増加して来るが、まだよく腺様構造が保たれているのに反して Eb 投与例では不規則嚢胞状、乳頭状に増生する扁平上皮が目立つようになり、間質の Fibrosis が強くなって来る。120日後の Tp 投与例では壊死巣を囲んでの嚢胞状の扁平上皮の増生がみられるが、Invasion の所見は見られない。それに反して Eb 投与例にあっては扁平上皮の増生が顕著でところによっては Invasive な部位も見られ Tp 投与例より壊死巣が広く、かつ 20-MC によってひきおこされた扁平上皮化生と扁平上皮の不規則な増生がより高度である。一般的にいて Tp 投与に比して早く腺様構造を失なうようである。

Autoradiography の所見についてみると5日目では両者共にむしろ TI は減少しているが、分布状態は正規分布に近い分布を示す。15日ごろより TI は増加し、同時に平均値が小さくなって来る。Eb 群の15～30日目では特にそれが目立つ。20日ごろより Eb 群にあっては5～9と銀粒子数の少ない部位に Peak がみられるようになり、また分布がやや不規則となって来

る。60日ごろより両者共 TI があまり増加しないのに分布の不規則性が見られるようになる。120日になると両群共に TI が増加し、特に Eb 投与例では基底部のみの取り込みでなく広い範囲の取り込みがみられ、かつ銀粒子数の分布が不規則で標準偏差も大きくなっている。これは 20-MC のみの投与例の癌化した場合に類似しており、組織学的所見で一部 Invasion を思わせるようなところのあった部位に一致しており、ここで初めて癌化したといつてよいのではないかと考える。

Persky などは Feulgen microspectrophotometry の方法によって人の正常および前立腺肥大症と前立腺癌の患者の組織の観察で、癌の DNA 量は多く、かつその平均値が広く分布し、不規則であるといい、上記と類似所見を認めている。

Deming¹¹⁾、鈴木⁴³⁾の家兎前眼房への前立腺癌組織の移植実験や Horning¹⁷⁾によってなされた未成熟去勢マウスに移植して萎縮した前立腺癌組織片が男性ホルモン投与によって再び増殖を示すようになったという実験、Mirand の前立腺の 20-MC による腫瘍をラットの皮下に移植した場合に男性ホルモン投与を受けた去勢ラットのみ増殖がみられたという実験など、男性ホルモンを腫瘍発育の促進因子とする意見は強い。しかしこのことは前立腺癌が男性ホルモンによってひきおこされるということの意味するものではない。事実男性ホルモン投与により副性器の肥大は認められてはいるが、腫瘍の形成は知られていない³³⁾³⁵⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾。それに反して Horning¹⁷⁾はマウスの前立腺中に 20-MC を注入し、その組織片をマウスの皮下に移植したところ、テストステロンよりむしろステロイドで前処置した群により高率の発癌を認め女性ホルモンによる機能の低下が発癌を容易ならしめたのではないかと推定している。Dixon & Moore¹²⁾は男性ホルモン分泌減退による前立腺萎縮を、Franks¹³⁾は卵胞ホルモン優位による前立腺の硬化萎縮を、Sommers⁴¹⁾は卵胞ホルモン優位と下垂体よりの卵胞刺激ホルモン分泌増加を重要視しており、男性ホルモン

分泌減退と卵胞ホルモン優位を癌発生に重要な因子として支持する人々が多い³²⁾³⁹⁾⁴²⁾⁴⁴⁾ 私の実験においても H・E 染色による組織学的所見, Autoradiography の所見からみると Eb 投与が発癌に促進的に作用しているのではないかという感じももたされた。また60日ごろより Eb 投与例にあっては銀粒子の少ない部位に Peak が見られるようになり, しかもその部位の細胞数が著るしく多いという所見がみられたが, 細胞の核の大きさなどいろいろの要素がからむため, これがどんな意味を有しているのかを推定することは困難であった。

結 語

ウイスター系雄ラット前立腺前葉におよぼす性ホルモンの影響を組織学的変化, および DNA の変動について観察, 次いで 20-MC を注入し, 腫瘍発生におよぼす性ホルモンの影響についても同様の実験を行なった。

1. 基礎実験では腫瘍の初発に差を認められなかった。

2. 前立腺に対する組織学的所見では Testosterone propionate 0.05mgm 週6日間の投与では60日までは透明帯が明らかとなり, 腺腔は拡張し, 細胞の好塩基性が増加し, 核は明るく, 核小体が明瞭となり分泌が旺盛となる。間質は浮腫状となり, 動脈が拡張し, 細静脈は萎縮している。

120日となると腺組織の Hyperplasia が著明となり乳頭状増生がみられるようになり, 細胞の好塩基性がさらに増加し, 核膜, 核小体がさらに明瞭化し, 分泌が一段と亢進している。間質では血管周囲にリンパ球, 形質細胞の浸潤が認められるようになる。

3. Estradiol benzoate 0.002mgm 週6日間投与の例では60日までは腺腔が小形化し, 上皮細胞核が基底部にだけ限局せず, 細胞の中央近く時によると先端に近い部位に位置し, 配列が不整となり, 核の大きさが縮小し pyknotic となり, 分泌量が減少, 透明帯が不明瞭となって来る。間質の細胞が増加する。

120日ともなると腺腔が極めて小さくなり, ところによっては単なる細胞の充実性集合のように見える部分も出現して来る。細胞の配列はさらに不規則で核はより pyknotic となり, 間質は Fibrosis が強い。

4. Autoradiography にあっては両ホルモンで有意の差が見られず, 女性ホルモン投与例において60日ごろより銀粒子数の小さい部位に Peak が見られるが, その意義については不明である。

5. 20-Methylcholanthrene 投与による腫瘍発生におよぼすホルモンの影響を組織学的にみると男性ホルモン投与例では15日後に扁平上皮化生を思わせるような所見がみられ, 60日になると Epidermoid 様に充実性細胞の形成が増加して来るが腺様構造がよく保たれている。120日となると壊死巣を囲む扁平上皮の増生がみられるが Invasion の所見は見られない。

6. 女性ホルモン投与例では15日目にやはり扁平上皮化生が見られるが男性ホルモン投与例に比して角化がやや進行している。60日目では不規則嚢胞状, 乳頭状に増生する扁平上皮が目立つようになり, 間質の Fibrosis が強くなる。120日目では扁平上皮の増生が顕著で, Invasive な所見も見られるようになって来る。一般に男性ホルモン投与例に比して早く腺様構造を失なうようである。

7. Autoradiography の所見では20日ごろより女性ホルモン投与例で, 銀粒子の少ない細胞の増加が目立ち, 分布が不規則となって来る。60日ごろより両者共に銀粒子を有する細胞の分布が不規則となり, 120日では両者共に取り込みの増加がみられるが, 女性ホルモン投与例では基底部のみでなく細胞巢の広い範囲に取り込みが見られ銀粒子の分布がより不規則となり, 標準偏差も大きくなっている。

8. 組織学的所見, Autoradiography の所見より女性ホルモン投与が腫瘍の発生に促進的に作用するのではないかと推定した。

稿を終るにあたり恩師加藤篤二教授の御指導, 御校閲に感謝すると共に, 病理学的指導を賜った第一病理飯島宗一教授に深謝します

本稿の要旨は第52回日本泌尿器科学会総会において
宿題報告の一部として発表した。

参 考 文 献

- 1) Beatson, G. T. : Lancet, **2** : 104, 1896.
- 2) Brandes, D. and Groth, D. P. : Exp. Cell Res., **23** : 159, 1961.
- 3) Brandes, D., Groth, D. P. and Portela, A. : Federation Proc., **19** : 168, 1960.
- 4) Brandes, D. and Portela, A. : J. B. B. C., **7** : 505, 1960.
- 5) Brandes, D. and Portela, A. : J. B. B. C., **7** : 511, 1960.
- 6) Braunsteiner, H., Fellingner, K. and Pakesch, F. : Wien. Klin. Wshr., **67** : 761, 1955.
- 7) Burrows, H. : J. Path. Bact., **41** : 423, 1935.
- 8) Burrows, H. and Kennaway, N. M. : Am. J. Cancer, **20** : 48, 1934.
- 9) Butler, W. W. S. and Schade, A. L. : Endocrinol., **63** : 271, 1958.
- 10) David, K., Freud, J. and De Jongh, S. E. : Biochem. J., **28** : 1360, 1934.
- 11) Deming, C. L. : J. Urol., **61** : 281, 1949.
- 12) Dixon, F. J. and Moore, R. C. : Tumor of the male sex organs. : Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 25, 1952.
- 13) Franks, L. M. : J. Path. and Bact., **68** : 603, 1954.
- 14) Franks, L. M. and Barton, A. A. : Exp. Cell Res., **19** : 35, 1960.
- 15) Groth, D. P. and Brandes, D. : J. Ultrastruct. Res., **4** : 166, 1960.
- 16) Harkin, J. C. : Endocrinol., **60** : 185, 1957.
- 17) Horning, E. S. : Brit. J. Cancer, **6** : 185, 1952.
- 18) Huggins, C. : J. Urol., **68** : 875, 1952.
- 19) Huggins, C., Briziarelli, G. and Sutton, H. : J. Exp. Med., **109** : 25, 1959.
- 20) Huggins, C. and Clark, P. J. : J. Exp. Med., **72** : 747, 1940.
- 21) Huggins, C. and Hodges, C. W. : Cancer Res., **1** : 293, 1941.
- 22) Huggins, C. and Webster, W. D. : J. Urol., **59** : 258, 1948.
- 23) Korenchevsky, V. and Dennison, M. : Biochem. J., **28** : 1474, 1934.
- 24) Lacassagne, A. : C. R. Soc. Biol., **113** : 590, 1933.
- 25) Lacassagne, A. : Compt. rend. acad. Sci., **195** : 630, 1932.
- 26) Mahoney, S. A. and Persky, L. : Exp. J. Urol., **1** : 14, 1963.
- 27) 翠川 修 : 綜合臨床, **4** : 706, 1954.
- 28) 三矢英輔 : 日泌尿会誌, **45** : 290, 1954.
- 29) Moore, C. R. and Price, D. : Am. J. Anat., **50** : 13, 1932.
- 30) Moore, C. R., Price, D. and Gallagher, T. F. : Am. J. Anat., **45** : 71, 1930.
- 31) 中山恵夫 : 日泌尿会誌, **42** : 339, 1951.
- 32) 西村隆一, 親松常男, 長田尚夫 : 内分泌と代謝, **8** : 264, 1963.
- 33) 落合京一郎 : 腫瘍生化学. 朝倉書店(東京) 374, 1965.
- 34) Persky, L. and Leuchtenber, C. D. D. : J. Urol., **78** : 788, 1957.
- 35) Röhl, L. : Brit. J. Urol., **30** : 450, 1958.
- 36) Schinzinger, A. : Zentralbl. f. Chir., **16** : 55, 1889.
- 37) Schrodt, G. R. : J. Ultrastruct. Res., **5** : 485, 1961.
- 38) Scott, W. W. : J. Urol., **70** : 477, 1952.
- 39) Sharkey, D. A. and Fisher, E. R. : J. Urol., **83** : 468, 1960.
- 40) 曾田冬雄 : 米子医誌, **11** : 435, 1960.
- 41) Sommers, S. C. : Cancer, **10** : 345, 1957.
- 42) Stall, B. A. : Modern Trends in Endocrinology, London, 212, 1958.
- 43) 鈴木正貢 : 泌尿紀要, **5** : 217, 1957.
- 44) 竹中生昌 : 泌尿紀要, **10** : 841, 1964.
- 45) White, J. W. : Ann. Surg., **40** : 782, 1904.
- 46) 山口美登 : 日泌尿会誌, **51** : 1068, 1960.
- 47) Zahler, H. : Virchows Arch. f. Path. Anat., **305** : 65, 1939.
- 48) Zuckerman, S. and Sandys, O. C. : J. Anat., **73** : 597, 1939.

(1966年12月13日特別掲載受付)

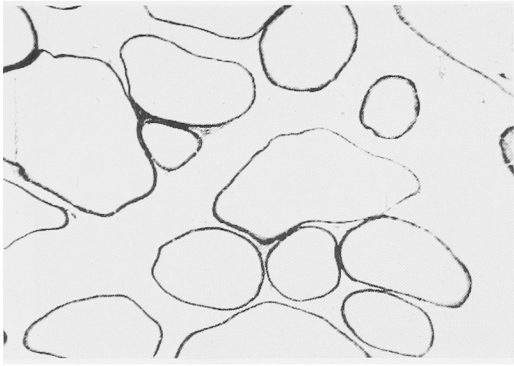


写真 1

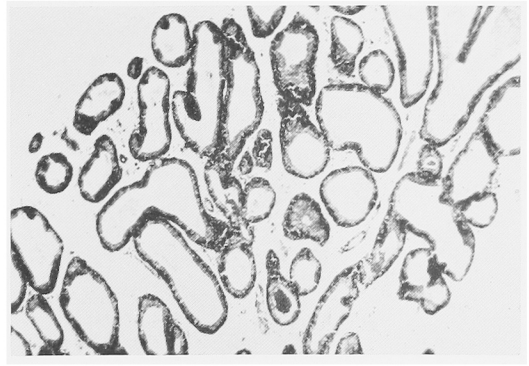


写真 2

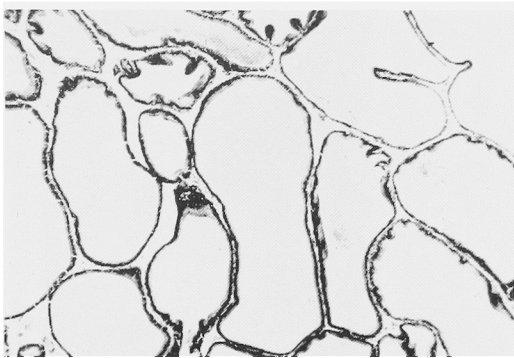


写真 3

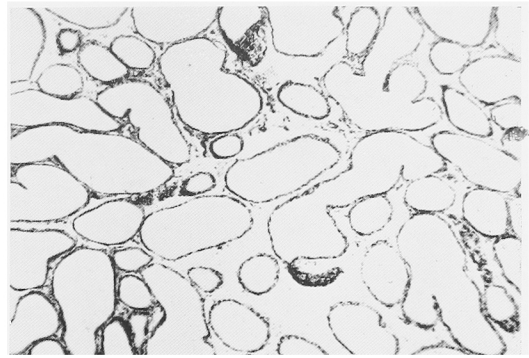


写真 4

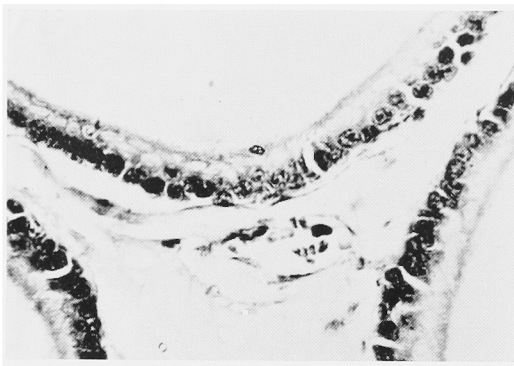


写真 5

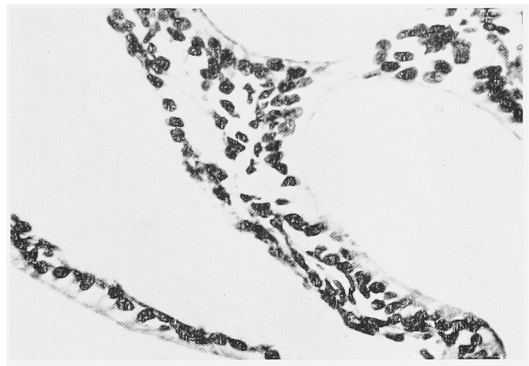


写真 6

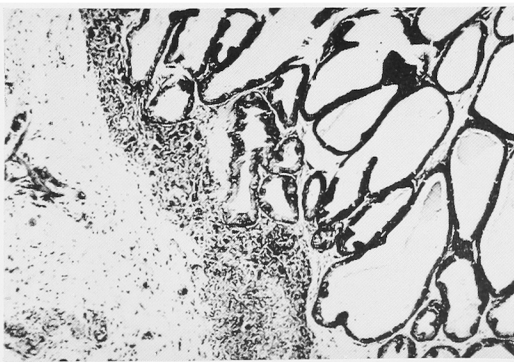


写真 7

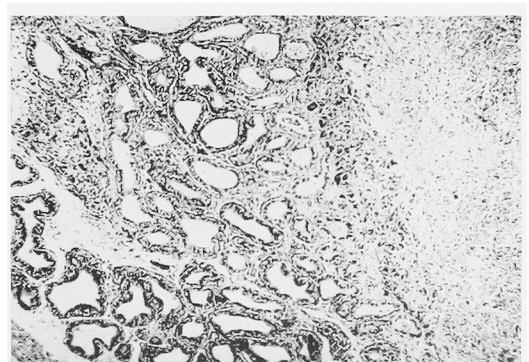


写真 8

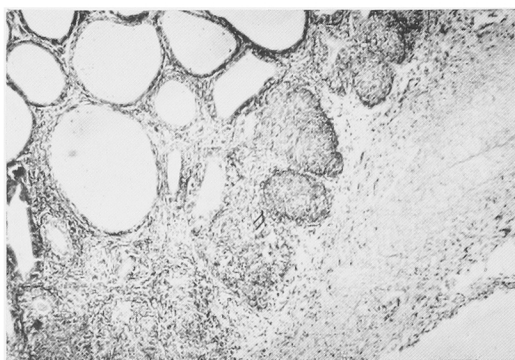


写真 9

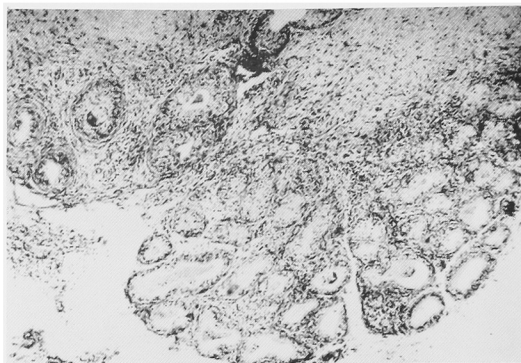


写真 10

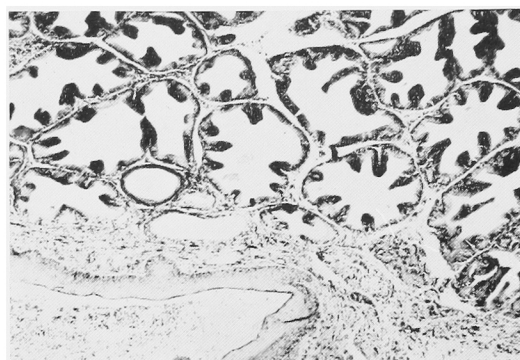


写真 11



写真 12

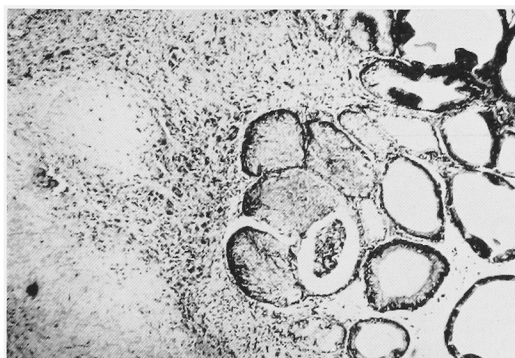


写真 13



写真 14

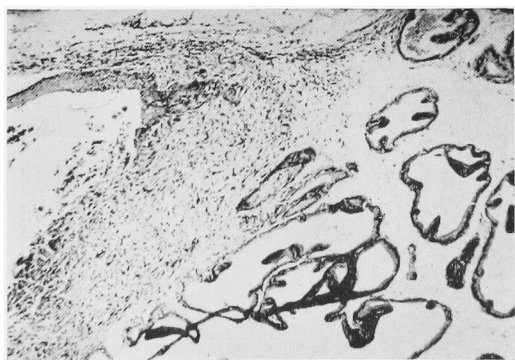


写真 15

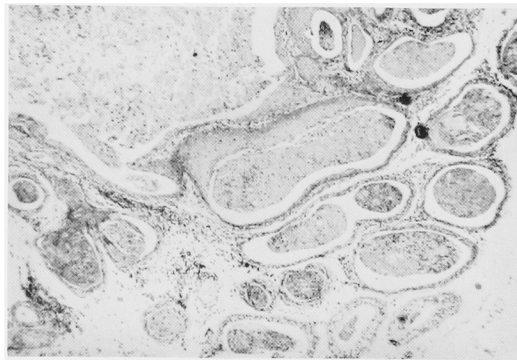


写真 16

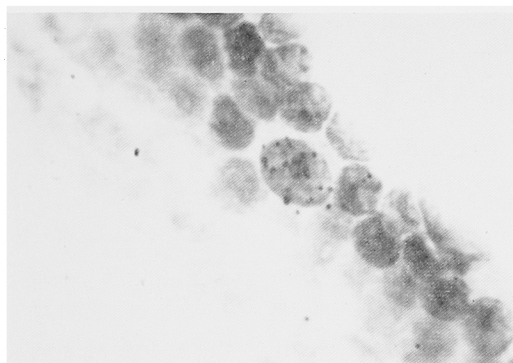


写真 17

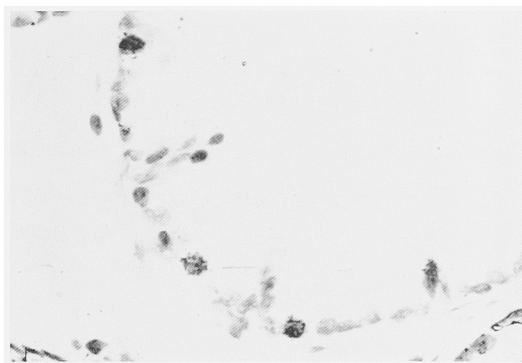


写真 18

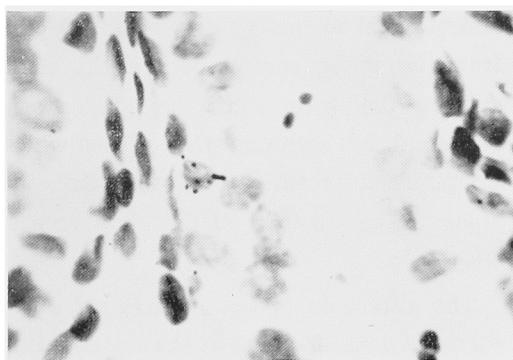


写真 19

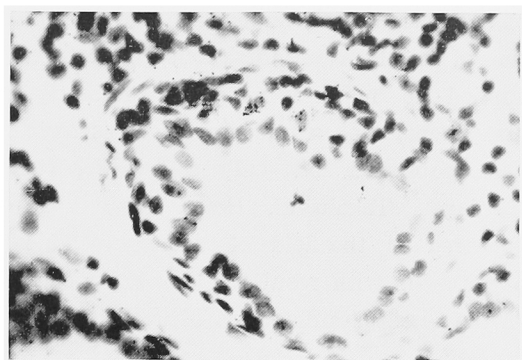


写真 20

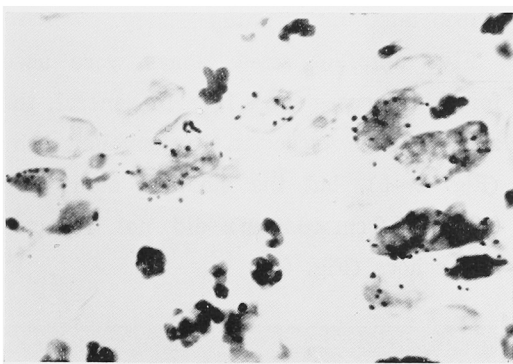


写真 21

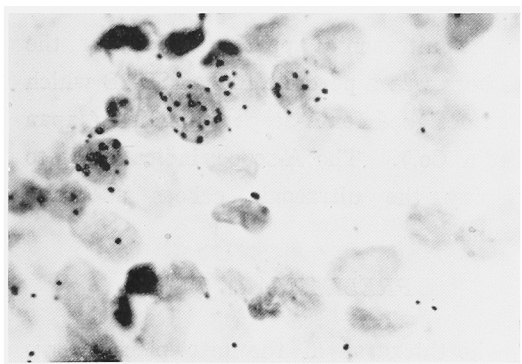


写真 22

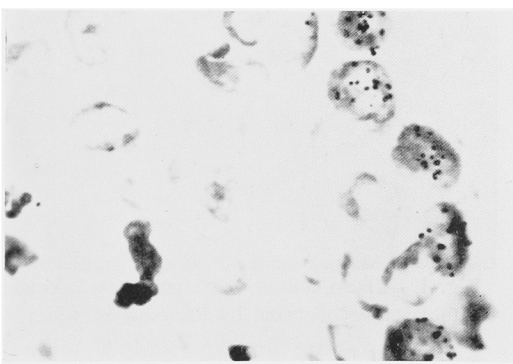


写真 23

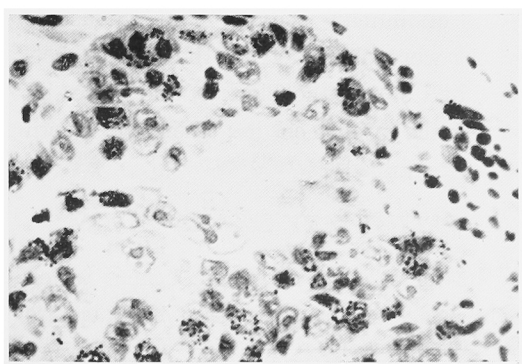


写真 24