

Title	ラット前立腺におけるコレステロール合成とその調節
Author(s)	長船, 匡男
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32442">https://hdl.handle.net/11094/32442</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	おさ 長	ふね 船	まさ 匡	お 男
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	4817	号	
学位授与の日付	昭和55年2月22日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	ラット前立腺におけるコレステロール合成とその調節			
論文審査委員	(主査) 教授 園田 孝夫			
	(副査) 教授 坂本 幸哉 教授 山野 俊雄			

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

前立腺肥大症は60歳以上の男性に多くみられる疾患であり、その発生原因は未だ確立されていないが、近年cholesterol代謝との関連が注目されている。cholesterolは細胞膜の構成成分であるとともに、性ホルモン、胆汁酸などの前駆物質でもあるが、精液中にも多く含まれており、前立腺外分泌のひとつとされている。1942年Swyerは、肥大した前立腺には、正常前立腺に比し多くのcholesterolが含まれているとしており、その後Wang & Schaffnerは抗真菌剤であるcandicidinの経口投与により、実験動物の血中cholesterolが低下するとともに前立腺も退縮したと報告し、いずれも前立腺肥大症とcholesterol代謝に何らかの関係があるのではないかと述べている。しかし、前立腺でのcholesterol代謝についての研究は少なく、不明な点が多い。本研究は、ヒト前立腺肥大症とcholesterol代謝との関係についての基礎的研究として、ラット前立腺でのcholesterol合成について検討したものである。

#### 〔方法ならびに成績〕

実験動物は、SDラット8週令オスを標準として用いた。脛椎脱臼にて屠殺し、組織slice 500mg (wet weight) を酵素とした。<sup>14</sup>C-acetateあるいは<sup>14</sup>C-mevalonateを基質とし、Krebs-Ringer phosphate buffer中で37℃2時間反応、KOHにて加水分解後二分し、一方には既知量のcholesterolを加え、それぞれ石油エーテルで抽出、TLCでcholesterolを分離し、それぞれの比活性より合成されたcholesterol量を求めた。

実験条件として、加齢の影響・去勢の影響・testosterone投与の影響および交尾の影響を検討する

とともに、日内変動についても検討を加えた。

10:00~11:00 a. m. に屠殺した場合の1時間・100mg組織あたりの合成量は、acetate からでは ventral prostate (V. P.)  $185.3 \pm 52.9 p \text{ moles}$ , dorsolateral prostate (D. P.)  $19.3 \pm 12.2 p \text{ moles}$ , 肝  $102.3 \pm 42.3 p \text{ moles}$  であったが、mevalonate からの合成量は V. P.  $0.98 \pm 0.24 n \text{ moles}$ , D. P.  $0.23 \pm 0.07 n \text{ moles}$  に対し、肝  $1.95 \pm 0.71 n \text{ moles}$  であった。すなわち、前立腺における cholesterol 合成の主たる場は V. P. であり、その主たる反応律速酵素が HMG-CoA reductase であることが判明した。

加齢の影響をみるため、72週令ラットでの合成量を検討したが、V. P., D. P. および肝のいずれの組織でも、acetate からの合成量は著明に低下しているが、mevalonate からの合成量の低下は小さく、有意な変化はみられなかった。

短期間の内分泌環境の変化による調節をみるため、去勢後3日目の合成量を検討した。V. P. での acetate からの合成量は、去勢群では対照群の約 $\frac{1}{2}$ に減少しているが、mevalonate からの合成量の変化には有意差がみられず、去勢の影響は主として HMG-CoA reductase におよんでいることが判明した。いっぽう、D. P. ではいずれの基質からの合成量も変化なく、去勢の影響はみられなかった。

つぎに去勢ラットに対する testosterone 投与の影響を、acetate からの合成量で比較検討した。V. P. では去勢により低下した cholesterol 合成が、testosterone 投与により増加を示した。

acetate からの cholesterol 合成の日内変動を、V. P. および肝で検討した結果、wire cage 飼育ラットでは V. P. での日内変動はみられず、肝でも有意な変化はみられなかったが、plastic cage 飼育ラットでは V. P. および肝ともに、有意な日内変動を示した。しかし、V. P. での日内変動の振幅は小さく、かつ日中高く、夜間低いという pattern を呈し、肝での日内変動とは逆の方向を示した。

前立腺での cholesterol 合成に対する交尾の影響を、3日間メスとの同居という条件下で検討したが、有意な差を見出すことは出来なかった。

〔総括〕

1. ラット前立腺での cholesterol 合成の主たる場は V. P. であり、日中、単位重量あたりの acetate からの合成量は、肝以上である。
2. ラット前立腺での cholesterol 合成の主たる反応律速酵素は HMG-CoA reductase である。
3. 加齢により前立腺での cholesterol 合成は減少し、その影響は主として HMG-CoA reductase 活性の低下による。
4. V. P. での cholesterol 合成は去勢により減少、testosterone 投与により回復し、testosterone 依存性である。いっぽう、オスラット肝での cholesterol 合成は去勢により亢進し、testosterone 投与により抑制され、V. P. とは逆の反応がみられた。
5. V. P. での cholesterol 合成にも日内変動がみられたが、肝での日内変動に比し振幅が小さく、かつ、逆の pattern を示した。

## 論文の審査結果の要旨

著者はラット前立腺におけるコレステロール合成能を生化学的に検討し、加齢、去勢、テストステロン投与の影響および日内変動について調べている。

その結果、ventral prostateにおけるacetateからのコレステロール合成能は肝以上であり、去勢により減少、テストステロン投与により回復するというテストステロン依存性の存在を発見した。またventral prostateにおけるコレステロール合成能は日中高く夜間低いという日内変動を有することを見出した。これらの変化は何れも雄ラット肝におけるコレステロール合成と全く逆の方向を示すことが明らかとなった。

ラットのventral prostateがヒトの前立腺内線に相当することから、本論文は前立腺肥大症の成因および病態生理の把握、さらに保存的治療法の開発に発展するための基礎的研究として評価しうるものである。