

Title	Stimulatory effect of luteinizing hormone on the development and maintenance of 5 α -reduced steroid-producing testicular interstitial cell tumors in Fischer 344 rats
Author(s)	茶谷, 文雄
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37416
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 45 】

氏名・(本籍)	ちや 茶	たに 谷	ふみ 文	お 雄
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9304	号	
学位授与の日付	平成2年8月8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	Stimulatory effect of luteinizing hormone on the development and maintenance of 5 α -reduced steroid-producing testicular interstitial cell tumors in Fischer 344 rats (Fischer 344 ラットにおける5 α -還元型ステロイドを産生する精巣間細胞腫の発生及び維持に対する黄体形成ホルモンの促進作用)			
論文審査委員	(主査) 教授	松本 圭史		
	(副査) 教授	谷澤 修	教授	北村 幸彦

論文内容の要旨

〔目的〕

化学物質の癌原性試験に繁用される Fischer 344 ラットは加齢により高率に精巣間細胞腫 (Leydig cell tumor) が発生し、化学物質の生殖器官に対する適正な毒性評価の障害になっている。この腫瘍の病態を把握することを目的に、testosterone (T), estradiol-17 β 及び LH-RH アゴニスト (LA) を長期間投与して、ホルモンのネガティブフィードバック系あるいは LA の逆説的効果を介した低 LH 状態を作出し、間細胞腫の発生率 (実験 1)、腫瘍の大きさの推移とその組織像 (実験 2) 及び腫瘍の男性ホルモン生合成能 (実験 3) について病理学的及び内分泌学的に検討した。

〔方法〕

(実験 1) 正常な 60 週齢の F344 ラットを以下の 4 群 (1 群 8~9 匹) に分け、88 週齢で剖検した。
1) T を 1 cm 長に充填したシリコンチューブ 2 本 (数か月間持続的に T を放出する) を背部皮下に埋めこむ群、2) E の 5 mm 長の 1 本を埋めこむ群、3) LA の徐放製剤 (leuprolide を 8% 含有し、4 週間以上 LA を放出する) の 5 mg/kg を 4 週間ごとに皮下投与する群、4) 空チューブを埋めこむ対照群。これらの動物の血中 LH を RIA で測定し、精巣は肉眼的及び組織学的に腫瘍の有無を検索した。また、42 週齢から T (1 cm \times 2 本) を 28 週間皮下に埋めこみ、間細胞の過形成に対する影響について検索した。
(実験 2) 精巣に顕著な間細胞腫をもつ 69 週齢の F 344 ラットを以下の 4 群 (1 群 4~5 匹) に分け、4 週間後又は 10 週間後に剖検した。1) 1 cm 長の T 充填チューブ 2 本を皮下に埋めこむ群、2) T を同方

法で埋めこみ、4週間後にそのチューブを抜去し6週間休薬する群、3) LAの徐放製剤の5 mg/kgを皮下へ単回投与し、4週間後に剖検する群、4) 空チューブ対照群。各動物の投与前後又は休薬後の精巣(腫瘍)の大きさを計測しその体積の変化を比較した。また、腫瘍に占める大型、中型及び小型の腫瘍細胞の割合を形態計測学的に測定した。(実験3) 間細胞腫組織及び腫瘍のない精巣組織をホモゲナイズし、基質として ^3H -progesterone (^3H -P)又は ^{14}C - Δ^4 -androstenedione (^{14}C - Δ^4 -AN)を加えてインキュベートした。30分間の反応で産生されたステロイドをクロマトグラフィー及び再結晶法などで分離後、各ステロイド分画の放射活性を測定し、男性ホルモン生合成系の酵素活性を比較・検討した。また、腫瘍中のP、T及び 5α -androgensをRIAで測定した。

〔結果〕

(実験1) T、E及びLAを60週齢から28週間投与すると、血中LHレベルは対照群の $1/3\sim 1/7$ に低下し、腫瘍は発生しなかった。対照群では全例に両側性の間細胞腫が発生した。70週齢無処置ラットでは全例に間細胞の過形成がみられたが、42週齢からのTの28週間投与でLHの低下した群では過形成はなかった。(実験2) T及びLAの4週間投与によって、血中LHは対照群に比べ低値となり、間細胞腫ではほぼ占められた精巣の体積は投与前の $1/3\sim 1/2$ に減少した。一方、対照群の体積の減少は約10%であった。T投与後の精巣体積はその後の6週間の休薬で2倍に増加し、回復傾向を示した。組織学的には対照群の腫瘍にはやや好酸性で豊富な胞体と丸い核を有する大型の細胞や胞体が乏しい小型の細胞及び胞体が明るい中型の細胞がみられた。T及びLA投与後の腫瘍では、対照群と比較して大型の腫瘍細胞は減少し、中型細胞の増加がみられた。休薬後には中型細胞は減少し、大型細胞が増加した。(実験3) 成熟ラット精巣のT生合成の主経路(Δ^4 -pathway)は $\text{P}\rightarrow 17\text{-OH-P}\rightarrow \Delta^4\text{-AN}\rightarrow \text{T}$ であるが、 ^3H -Pを基質とした場合の腫瘍における 17-OH-P 及びTの産生は精巣組織のそれぞれ約 $1/20$ 及び $1/3$ であり、腫瘍の 17α -hydroxylase活性の著減が示された。 $\Delta^4\text{-AN}$ を基質とした場合の腫瘍におけるT産生は精巣組織の約 $1/2$ であったが、androstenedioneやandrosteroneの産生は精巣組織よりも高値を示し、腫瘍における 5α -reductase活性の上昇が示された。一方、腫瘍中のP量及び 5α -androgens量は精巣組織の約 $2\sim 3$ 倍であり、T量は約 $1/10$ であった。

〔総括〕

T、E及びLAを長期投与して血中LHを低下させると間細胞腫及び過形成の発生が抑制されることから、この腫瘍発生にはLHが必要と判断される。また、顕著な間細胞腫が発生した動物にT及びLAを投与して血中LHを低下させると腫瘍は縮小し、休薬するとLHの増加と腫瘍サイズの増大がみられたことから、この腫瘍サイズの変化はLHに依存した腫瘍細胞の体積の可逆的な変化によるものと考えられる。腫瘍組織では 17α -hydroxylase活性の低下及び 5α -reductase活性の上昇などが認められ、このアンドロゲン合成系酵素の変化がT産生の低下を惹起して副性器が萎縮するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

Fischer 344 ラットは老齢に達すると精巣に間細胞腫が多発する。本研究では、この腫瘍の発生と成長は黄体形成ホルモン (LH) に依存すること並びにこの腫瘍は幼若ラット精巣が産生するような活性の低いステロイドを生合成することが明らかにされた。

これらは重要な知見であり、医学博士の学位を授与するに値するものとする。