The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Stromal/Epithelial Interactions of Murine Prostatic Cell Lines In Vivo : A Model for Benign Prostatic Hyperplasia and the Effect of Doxazosin on Tissue Size
Author(s)	髙尾, 徹也
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43974
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【106】

氏　　名	髙　尾　徹　也（たか お てつ や）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　17676　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学　位　論　文　名	Stromal/Epithelial Interactions of Murine Prostatic Cell Lines In Vivo : A Model for Benign Prostatic Hyperplasia and the Effect of Doxazosin on Tissue Size （マウス前立腺細胞株の in vivo 上皮/間質相互作用：前立腺肥大症モデルと組織サイズにおける Doxazosin の効果）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　奥山　明彦 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　野口眞三郎

論　文　内　容　の　要　旨

［目的］

前立腺肥大症は中高年男性に高頻度に発症する前立腺の良性疾患である。しかしながらその成因についてはあまり知られていない。ヒトでは組織学上、前立腺の間質増殖がその多くで認められ、細胞増殖と細胞死のバランスの障害、上皮と間質の相互作用の破綻などがその機序として考えられているが、いまだに結論には至っていない。この前立腺肥大症の成因に関する機序の解明を困難にしている原因の一つは、適切な動物モデルの欠除がある。古くから自然発生あるいは男性ホルモンにより誘導される前立腺肥大症のモデルとしてイヌの前立腺肥大症が知られ、ラットのモデルとして Spontaneously Hypertensive Rat が、マウスでもある種の transgenic mouse がモデルとして知られている。しかしながら細胞間の相互作用を研究するための in vivo と in vitro の両方で使用可能なマウス細胞株の実験モデルは報告されていない。本研究では p53 のノックアウトマウスから樹立した2種類のマウス前立腺上皮細胞株とマウス前立腺平滑筋細胞株を用いて前立腺細胞間の相互作用を研究するためのモデルを確立した。

［方法］前立腺から樹立した2種類のマウス前立腺上皮細胞株（Basal cell line (B), Luminal cell line (L)）とマウス前立腺平滑筋細胞株（Smooth muscle cell line (S)）を用いて、それぞれ単独（7.5×10^5 cells/kidney）あるいは組み合わせて（B+S, L+S：$2.6\times10^5+5\times10^5$；B+L+S：$1.25\times10^5+1.25\times10^5+5\times10^5$ cells/kidney）、6週齢の C57BL/6 マウスの腎被膜下に collagen gel とともに移植した。5週後にその腫瘤形成の相異点を比較した。形成された腫瘤は H&E 染色で組織学的な検討を行い、cytokeratin (CK) 8, CK14, pan-CK, α-smooth muscle actin, anti-prostatic secretory product で免疫組織化学染色を施行した。さらに男性ホルモンの影響をたしかめるため、去勢した群と control 群で腫瘤形成の相異について検討した。さらに近年前立腺細胞の増殖抑制効果が報告されたα1アドレナリン受容体遮断薬であるドキサゾシンによる効果を検討するため、手術後6週間3 μg/g body weight 量のドキサゾシンを毎日腹腔内投与した群と生食を投与した control 群で腫瘤形成の相異について検討した。

［成績］マウス前立腺の各細胞株は単独ではほとんど腫瘤形成を認めなかったが、上皮細胞と平滑筋細胞を混合した群では有意に増大した腫瘤形成を認めた。組織学的にはこの腫瘤は大部分が充実性の組織であり一部に前立腺の腺管様構造を呈していた。腺管様構造は免疫組織化学染色で上皮の特徴である CK8 や CK14 に陽性であり、その周囲は平滑筋細胞に囲まれていた。また dorsal prostate の secretory product に対する抗体でも陽性であった。この事は機能のある前立腺の duct が形成されていることを意味した。腺管構造のない部分の間質細胞では特異的な CK8 や CK14 で染まる細胞はなかったが、一部に pan-CK で染まる細胞は存在した。大部分は α-smooth muscle actin に陽性であった。この事は間質の大部分が平滑筋細胞であり一部に上皮由来の細胞が混在すると考えられた。

去勢したマウスと control 群との比較では、去勢した群でこの腫瘤形成は抑制され、男性ホルモンに対し感受性を示すと考えられた。

さらにドキサゾシン投与群と control 群の比較では、ドキサゾシン投与群で腫瘤の大きさの減少を認めた ($p<0.05$)。この事は近年前立腺細胞の増殖抑制効果が報告された α1 アドレナリン受容体遮断薬であるドキサゾシンにも感受性を示すと考えられた。

［総括］２種類のマウス前立腺上皮細胞株とマウス前立腺平滑筋細胞株を用いてマウスの腎被膜下へ移植する系を用いて、前立腺細胞間の相互作用を研究するためのモデルを確立した。腫瘤形成には上皮と間質が必要であり、前立腺の成長や機能を制御する上皮・間質の相互作用を調べる重要なモデルになると考えられた。このモデルは、前立腺の細胞間相互作用の研究、細胞の異常増殖によると考えられる前立腺肥大症や前立腺癌の解明に新たなアプローチとなりうると考えられた。

論文審査の結果の要旨

前立腺肥大症は前立腺の良性疾患であるが高齢男性においてその有病率は高く、その患者数は増加している。しかし成因については未だ明確ではなく、解明を困難にしている理由の一つに、動物モデルの欠除がある。

本研究では、マウスの正常前立腺細胞株を用い前立腺の成長や機能を制御する上皮・間質の相互作用を調べるためのモデルを確立した。マウス前立腺の上皮細胞株と平滑筋細胞株をそれぞれ単独あるいは組み合わせて、マウスの腎被膜下に移植し、腫瘤形成について比較検討し、上皮細胞と平滑筋細胞が必要であることを明らかにした。さらにこのモデルで男性ホルモンの影響と前立腺細胞の増殖抑制効果が報告されている α1 アドレナリン受容体遮断薬であるドキサゾシンによる効果を検討し、男性ホルモンに対してもドキサゾシンに対しても感受性を示すことを明らかにした。

このモデルは前立腺の細胞間相互作用の解明に役立ち、さらに細胞の異常増殖によると考えられる前立腺肥大症の解明に大きく寄与すると判断され、学位に値するものと認めた。