



Neonatal exposure to estrogen in the Wistar rat decreases estrogen receptor-beta and induces epithelial proliferation of the prostate in adult

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 海野, 智之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/388

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 449号	学位授与年月日	平成19年11月16日
氏 名	海 野 智 之		
論文題目	Neonatal exposure to estrogen in the Wistar rat decreases estrogen receptor-beta and induces epithelial proliferation of the prostate in adult (Wistar ラットへの新生児期エストロゲン曝露は成年期の前立腺のエストロゲンベータレセプターを減少させ、上皮の増殖を引き起こす)		

博士(医学) 海 野 智 之

論文題目

Neonatal exposure to estrogen in the Wistar rat decreases estrogen receptor-beta and induces epithelial proliferation of the prostate in adult

(Wistarラットへの新生児期エストロゲン曝露は成年期の前立腺のエストロゲンベータレセプターを減少させ、上皮の増殖を引き起こす)

論文の内容の要旨

[はじめに]

最近、ヒトに対する内分泌攪乱物質(環境ホルモン)の影響が注目されているが、男性生殖器、特に前立腺に与える影響に関する研究は少ない。一方、前立腺の発育およびその組織構築比には人種差はもとより個体差がある。これらの相違は環境因子の関与が大きいと考えられ、その一例としてestrogen receptor β knockout (β ERKO) miceの腹葉前立腺の腺過形成が挙げられる。そこで、今回、環境因子の一つとして、エストロゲンの曝露が、estrogen receptor β (ER β) 発現の相違をきたす可能性を、新生児ラットを用いて検索するとともに、ER β 発現の相違が前立腺組織構築に及ぼす影響を経時的に検討した。

[材料ならびに方法]

Wistar系雄性新生児ラット128匹を用い、生後1, 3および5日目にエストラジオール25 μ gを投与する群(E群)とオイル処置のみ施行する群(対照群)に無作為に群別した。両群とも、生後80(幼年期)、120(青年期)、160(成年期)および180日(壮年期)に屠殺し、各ラットの腹葉前立腺の重量/体重比(Ventral/BW)を求めた。血清および組織内のテストステロン値(T値)は、liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)法、腹葉前立腺内のアンドロゲンレセプター(AR)とER β は、real time quantitative PCR法で測定した。組織構築比は定量形態測定法で分析し、proliferating cell nuclear antigen (PCNA)は免疫組織化学染色にて判定した。なお、各測定値の両群間の統計学的検定には、Mann-Whitney's U-Testを用いた。

[結果]

Ventral/BWは、対照群では実験期間を通じて漸増したが、E群では80日で対照群と比べ有意に低く($p<0.05$)、その後は増加を示して差がなくなるものの、180日で再び有意に低値を示した($p<0.05$)。対照群における血清T値は、120日にピークを迎え、その後はほぼ一定の値になり、組織内T値はほぼ一定の値から180日にやや低下した。一方、E群では、血清T値のピークが160日にシフトしたため120日では対照群と比べ有意に低く($p<0.05$)、組織内T値は120日で一旦低下して有意に低くなり($p<0.05$)、その後漸増し、180日で有意に高値を示した($p<0.05$)。ARは、対照群で180日に増加したのに対し、E群では増加が少なく対照群に比して有意に低値を示した($p<0.05$)。ER β は、対照群で160日、180日に増加したのに対し、E群ではほぼ一定で、結果として160日、180日で対照群に比して有意に低値を示した($p<0.05$)。組織構築比は、E群で160日において有意に上皮成分の増加を認めた($p<0.05$)。前立腺上皮のPCNAの発現は、120日で両群同等であったが、160日でE群が有意に高い発現を示した($p<0.05$)。

[考察]

新生児期のエストロゲン曝露がテストステロンの環境変化をもたらし、Ventral/BW減少、腺上皮の細胞増殖に関与している可能性が示唆された。ARと関連づけて考えると、E群ではテストステロンが青年期に血清、組織内濃度が低下していることが壮年期でのARの減少に影響する可能性が考えられた。しかし、この血清および組織内T値に相関したAR、ER β 、組織構築、PCNAの変化は明らかでないため、アンドロゲン系の変化のみで成年期以降の腺上皮の細胞増殖を説明することは困難と考えられる。一方、新生児期のエストロゲン曝露により成年期以降のER β が減少し、同時期に組織構築比で上皮成分の増加と腺上皮のPCNAの発現の増加を認めたことから、ER β の発現の低下は腺上皮の細胞増殖を誘導していると考えられた。この2つを結びつける仮説として、ER β がARを調節しているという報告も散見されるが、本研究では検証し得なかった。

[結論]

Wistar系新生児ラットのエストロゲン曝露はER β を減少させ、成年期以降の前立腺上皮の細胞増殖を引き起こす可能性を示した。これらの結果より、新生児ラットのエストロゲン曝露が、前立腺の発育およびその組織構築比における個体差の発生要因である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

前立腺肥大症が近年増加していることが各種疫学統計で示されている。2010年には治療が必要な前立腺肥大症の患者は198万人に達すると推計されている。この原因として生活環境や生活習慣の変化が指摘されている。殊に、ヒトに対する内分泌攪乱物質(環境ホルモン)の中にはエストロゲン様作用を持つものがあり、男性性腺に与える影響が危惧されている。このような背景から前立腺肥大症の増加の要因として環境ホルモンの影響が予想されているが、これに関する基礎的研究はほとんどないのが現状である。申請者は新生児期にエストロゲンに曝露した動物が前立腺に対して長期的に如何なる影響を持つかについて着目し研究を行った。

申請者はWistar系雄性新生児ラットを用い、生後1,3および5日目にエストラジオール投与する群(E群)とオイル処置のみ施行する群(対照群)に無作為に群別した。生後80(幼年期)、120(青年期)、160(成年期)および180日(壮年期)に屠殺し、腹葉前立腺の重量/体重比、前立腺組織における上皮細胞の割合、前立腺組織のproliferating cell nuclear antigen(PCNA)免疫組織化学染色を行った。また血清および前立腺組織中テストステロン値(T値)をLC-MS/MS法で、前立腺組織中アンドロゲンレセプター(AR)、エストロゲンレセプター β (ER β)をreal time PCR法でそれぞれ測定した。

申請者は以下の結果を得た。

- (1) 新生児期エストロゲン曝露(E群)により青年期(120日)では対照群と比較し前立腺上皮の割合およびそのPCNA発現に差は見られなかったが、成年期(160日)では前立腺上皮の占める割合とPCNA発現に有意な克進が見られた。
- (2) 対照群における血清T値は、120日目にピークを迎え、その後漸減した。前立腺組織中T値はほぼ一定の値から180日目にやや低下した。一方、E群では、血清T値は120日目で対照群と比べ有意に低く、組織中T値は120日目で一旦低下して有意に低くなり、その後漸増し、180日目で有意に高値を示した。これらの変化と前立腺上皮細胞の増殖に相互関連は見られなかった。
- (3) E群は対照群に比較して160日目で前立腺組織中ER β の有意な減少が見られたが、ARは160日目では

対照群と比較し変化が見られなかった。ER β の減少と前立腺上皮細胞の増殖に関連を認めた。

以上の結果は新生児期のエストロゲン曝露が成人期以降の前立腺上皮の増殖に関与することを示すものである。その機序としてER β の役割を示唆した点は極めて重要な知見である。この研究に対し、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) エストロゲンの投与量の設定の根拠について
- 2) 実験系がエストロゲンレセプター β に絞られているのはなぜか。エストロゲンレセプター α に関してどうか
- 3) エストロゲン投与による体重、栄養摂取状態の変化について
- 4) テストステロンがER β 発現に及ぼす影響について
- 5) エストロゲンレセプター β と前立腺上皮の細胞増殖との関連について
- 6) 前立腺組織中エストロゲン、テストステロンの動態について
- 7) 新生児期のエストロゲンが成人期の前立腺の上皮細胞形態、機能に変化を起こした機序について
- 8) アンドロゲン、エストロゲンが前立腺細胞の増殖や細胞死を調節する機序について
- 9) 加齢によりエストロゲン優位環境下になる機序について
- 10) 動物実験の倫理指針について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	金	山	尚	裕			
	副査	渡	邊	裕	司	副査	沖	隆