

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2017) 第17巻:53-54.

平成27年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題11)ラット前立腺癌モデルを用いたGnRHagonist,GnRHantagonist及び外科的去勢術における至適ホルモン療法を検討

堀 淳一

12) ラット前立腺癌モデルを用いた GnRH agonist, GnRH antagonist 及び外科的去勢術における至適ホルモン療法の検討

What is the best hormonal treatment in prostate cancer; GnRH agonist, GnRH antagonist or surgical castration? In vitro study using male Wistar rat.

研究代表者 堀 淳一

【目的】

2011年に本邦でも前立腺癌に対して保険収載された第3世代のGnRH antagonistであるdegarelix（ゴナックス[®];アステラス製薬）は、従来から使用されてきたGnRH agonistとは異なり投与開始直後から速やかに下垂体前葉-性腺系の機能を強く抑制する。しかし、その直接的な標的細胞である下垂体前葉の性腺刺激ホルモン産生細胞の微細構造や機能分子局在に与える影響についての報告はほとんどない。以上から、今回は正常ラットにdegarelixを投与し顕微鏡/電顕による下垂体及び性腺臓器の形態学的な変化の検討を行うことを目的とした。

【方法】

正常 male Wistar rat（8週齢、200g）にdegarelix 4mg/kgを背部皮下投与し、28日目まで経時的に血漿及び臓器（精巣及び下垂体）を採取した。

【結果】

ELISAによる血漿LH濃度測定では、投与4時間で測定範囲下限値以下となり、28日に渡って持続した（Figure 1）。精巣重量も経時的に28日目まで低下を維持した（Figure 2）。精巣組織像において、HE染色では曲精細管の著明な萎縮を認め、TB染色では曲精細管壁における精子形成系細胞層の減少、成熟精子の消失及び、セルトリ細胞の細胞質内に脂肪滴の沈着を認めた（Figure 3）。

一方、免疫組織化学による下垂体前葉性腺刺激ホルモン産生細胞におけるLH含有量の経時的変化の解析においては、degarelix投与7日目まではLHの大量放出は認めないものの、その後長期的には徐々にLH含量の低下を認めた。

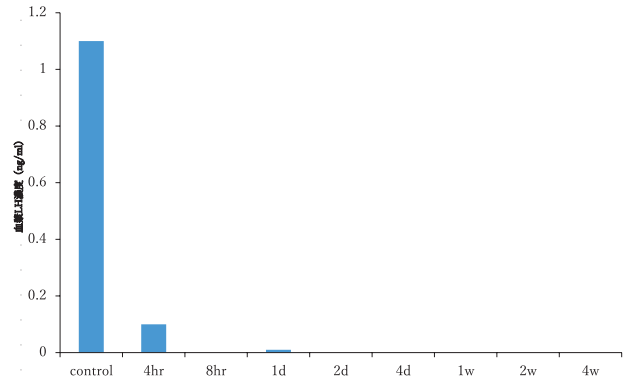


Figure 1 血漿 LH 濃度の経時的変化

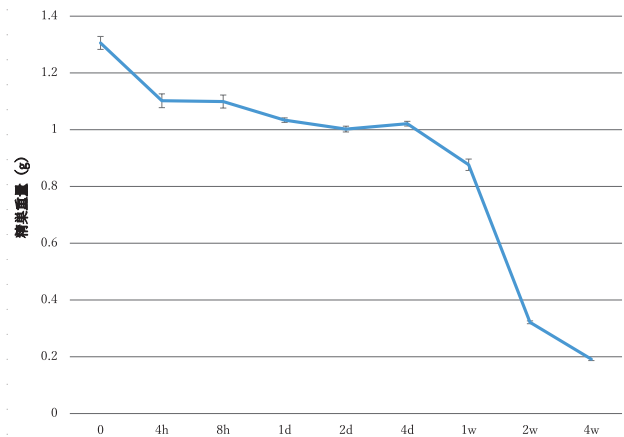


Figure 2 精巣重量の経時的変化

また、代表的なグラニン蛋白の一つであるCgAの性腺刺激ホルモン産生細胞における含有量の経時的変化についても同様に免疫組織化学による解析を行った。LHの含有量は経時的に減少する一方で、CgAの含有量は相対的に増加していた。

透過電顕による性腺刺激ホルモン産生細胞の微細構造変化の解析では、粗面小胞体が扁平化しかつゴルジ装置が縮小していたが、分泌顆粒の量及びサイズには著明な変化を認めなかった。定量的な解析においても、分泌顆粒の体積率及び断面の平均直径ともに経時的な変化を認めなかった。

【考察】

Degarelix 4 mg/kg ラット背部皮下投与により、血漿LH濃度は速やかに測定範囲下限値以下となり、精巣重量も経時的に減少したこと、そして精巣組織像において曲精細管の萎縮及び精子形成性細胞層の減少を認めたことから、薬剤投与量及び投与経路が妥当であることが示された。

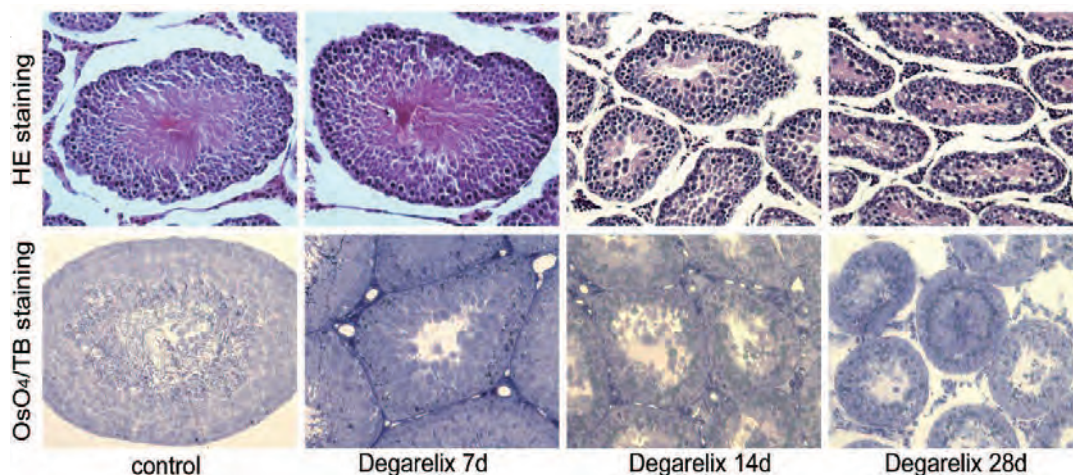


Figure 3 精巣の組織像の経時的変化

免疫組織化学による解析では、下垂体前葉性腺刺激ホルモン産生細胞中の LH 含量は経時的に低下するものの、CgA の含量は相対的に増加していた。

以上から、LH を含む古い分泌顆粒が、CgA を含む分泌顆粒へ次第に置換されていくことが示唆された。しかし、この LH を含む古い分泌顆粒がどのような機構で分解処理されているのかはまだ不明な点が多い。今後は lysosome 酵素や autophagy などの有無を免疫組織化学による解析で検討するとともに、免疫電顕などの手法を用いて分泌顆粒の処理機構の解明を目指す予定である。また、GnRH agonist との形態学的な比較検討も行う予定である。

Reversibility of long-term effects of GnRH agonist administration on testicular histology and sperm production in the nonhuman primate. *J Androl.* 8, 319-29 (1987).

【文 献】

- 1) Kitahara K, Sakai Y, Hosaka M, Hira Y, Kakizaki H, Watanabe T. Effects of a depot formulation of the GnRH agonist leuprorelin on the ultrastructure of male rat pituitary gonadotropes. *Arch Histol Cytol.* 70, 79-93 (2007).
- 2) Bochimoto H, Koga D, Sakai Y, Hira Y, Hosaka M, Ushiki T, Watanabe T. Sustained treatment with a GnRH agonist (leuprorelin) affects the ultrastructural characteristics of membranous organelles in male rat pituitary gonadotropes. *Arch Histol Cytol.* 74, 41-57 (2012/2013).
- 3) 渡部剛、阪井裕子、平義樹、暮地本宙己、穂坂正博. 内分泌細胞における分泌顆粒形成機構. 顕微鏡. 43, 29-34 (2008).
- 4) Gerhard FW, Michael R, Hermann T, Eberhard N.