

Estrogen 誘発ラット Prolactinoma の基礎的 検討と各種薬剤に対する反応性に関する研究

川崎医科大学 脳神経外科

(指導: 石井鏡二教授)

大 塚 良 一

(昭和61年10月27日受付)

Experimental Studies and the Drug Effect on Estrogen Induced Rat Prolactinoma

Ryoichi Ohtsuka

Department of Neurosurgery

Kawasaki Medical School

(Accepted on October 27, 1986)

Wister 系ラットに estrogen を大量連続投与することにより prolactinoma を誘発し、下垂体重量、血中 PRL 値、光顕 (H-E 染色)、光顕酵素抗体法および電顕を用いて観察した。さらに同モデルを用いて bromocriptine, tamoxifen, aclacinomycin A の効果について検討し以下の結論を得た。

(1) estrogen の大量投与によりラットに prolactinoma が誘発された。しかし、estrogen を中止すると退縮する傾向であった。

(2) bromocriptine 投与群では、下垂体重量、血中 PRL 値は著明に減少し、組織所見では電顕で分泌顆粒が著明に増加していた。bromocriptine の作用機序としては PRL 放出障害が推測された。

(3) tamoxifen 投与群でも bromocriptine 投与群ほどではないが下垂体重量、血中 PRL 値は減少した。しかし、組織所見では明らかな変化は認められなかった。tamoxifen の作用機序は抗 estrogen 作用によるホルモン合成障害と考えられた。

(4) aclacinomycin A 投与群では、血中 PRL 値のみ低下し、組織所見では出血、細胞壊死がわずかに認められたが、電顕所見では検索した限りでは変化は見られなかった。aclacinomycin A の作用機序は PRL 合成における核酸合成障害が関与しているものと考えられた。

Experimental prolactinomas were produced in Wister rats by administration of high dose estrogen. Then, the effect of bromocriptine, tamoxifen and aclacinomycin A on these prolactinomas was studied by light microscopy, immunohistochemistry and electronmicroscopy. The results were as follows,

(1) Prolactinomas were induced by high dose administration of estrogen in female rats. These prolactinomas were reduced in weight and in serum prolactin level by cessation of the administration of estrogen.

(2) In the group treated with bromocriptine, the weight of the pituitary gland and the serum concentration of prolactin were markedly decreased. Electronmicroscopy showed that secretory granules increased fully in the cytoplasm. The mechanism was suspected to involve releasing disorders for the synthesizing prolactin.

(3) In the group treated with tamoxifen, the weight of the pituitary gland and the serum concentration of prolactin were moderately decreased as compared with the group treated with bromocriptine. But pathological findings showed little change as compared with the group which was administered estrogen six times administration and rested for three weeks. The mechanism was suspected to involve an antiestrogen effect on the synthesizing prolactin.

(4) In the group treated with aclacinomycin A, there was no change in the weight of the pituitary gland. But serum prolactin level was markedly reduced as compared with the group administered estrogen nine times. Hemorrhage was observed only in the limited area of the prolactinoma and necrotic cells were partly recognized by light microscopy but electronmicroscopy showed almost no change. The mechanism was suspected to involve inhibition of the synthesizing cellular nucleic acid.

Key Words ① Experimental Prolactinoma ② Pituitary adenoma
③ Bromocriptine ④ Tamoxifen ⑤ Aclacinomycin A

I はじめに

ラットに estrogen を大量連続投与して prolactinoma のモデルを作製することは, Furth¹⁾ および Clifton²⁾ の報告以来, よく知られた事実であり, このモデルを用いて多くの研究がなされている. しかし estrogen の投与間隔, 投与量および投与期間の問題, またどの時点で prolactinoma とするかは明らかではない. さらに, この方法で誘発された prolactinoma が腺腫であるのか, 過形成であるのかについても問題の多いところである. また, prolactinoma の治療に関しても麦角アルカロイドの誘導体である bromocriptine にラットの乳汁分泌を抑制する作用が認められ,³⁾ ヒト prolactinoma に対しても prolactin (PRL) 分泌抑制作用とともに腫瘍縮小効果も得られることが明らかとなり, prolactinoma に対する治療方針は大きく変化した. しかし, prolactinoma に対する bromocriptine の効果は症例によりかなり相違が認められ, その治療効果の病態に

についても充分な解明はなされていない.

そこで, 本研究ではラットに estrogen を大量連続投与することにより prolactinoma を作製し, 経時的に下垂体重量, 血中 PRL 値, 光顕所見, 光顕酵素抗体法所見および電顕所見の推移を観察した. さらに治療実験として bromocriptine, tamoxifen および aclacinomycin A の各種薬剤を estrogen で誘発したラット prolactinoma に投与し, 投与後の変化を同様の方法で観察し, これら薬剤の効果の病態生理についても検討を加えた.

II 実験方法

1) estrogen 誘発ラット prolactinoma の作製および基礎的検討

実験動物は, 生後 8~12週, 体重 200 g 前後の雌 Wister 系ラットを使用した. estrogen は持続型 estradiol である Ovahormon depot 2.5 mg を週 1 回筋肉内に注射した. estrogen の投与回数は, 2回, 4回, 6回および8回投

与群とし、非投与群を control とした。各群それぞれ4～5匹を使用し、PRL 測定のための採血は、ネンブタール麻酔下で心臓穿刺にて行ったが、血中 PRL の日内変動を考慮して午前10時から12時までの間に採血した。血中 PRL 値の測定は、抗ラット PRL 抗体を用い、radioimmunoassay で行った(北里バイオケミカルラボラトリー)。採血後、下垂体を摘出し、速やかに湿重量を測定し組織学的検索のために下垂体を2分割した。一方は光顕および光顕酵素抗体法による観察を行う目的で、10%緩衝ホルマリン固定後、パラフィン包埋を行った。光顕酵素抗体法は、連続切片上で、抗ヒト PRL ウサギ抗体、抗ヒト adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ウサギ抗体、抗ヒト growth hormone (GH) ウサギ抗体 (DAKO CORPORATION) を用いて行った。なお、ヒトおよびラットの下垂体で cross reaction が起こることを事前に確認した。他方は、電顕観察の目的で2%グルタルアルデヒド固定後、エボン包埋を行い、エボンブロックより超薄切片を作製し、二重電子染色後、H12U 型電子顕微鏡で観察した。

なお、薬物投与実験の予備実験として、estrogen 刺激中止後の変化を観察する目的で、estrogen 9回単独投与群と estrogen を6回投与した後3週間休薬した2群を作製し、下垂体重量、血中 PRL 値および組織学的所見を比較検討した。

2) 各種薬剤に対する基礎的検討

(1) bromocriptine, tamoxifen および aclacinomycin A 投与実験

bromocriptine および tamoxifen の投与は、estrogen を6回(6週間)投与して誘発した雌ラット prolactinoma に、bromocriptine 1.0mg/kg/回および tamoxifen 2.5 mg/kg/回を3週間連日筋肉内注射した。また aclacinomycin A の投与は5 mg/kg/回を週2回、3週間(計6回)腹腔内投与した。なお bromocriptine, tamoxifen および aclacinomycin A 投与中も estrogen の週1回筋肉内注射は継

続した。したがって、estrogen を合計9回投与したことになるため、control は estrogen を9回単独で投与した群とした。これらの3群について、前述の estrogen 誘発ラット prolactinoma の作製および基礎的検討と同様の方法により、下垂体重量、血中 PRL 値および組織学的所見を比較検討した。

III 結 果

1) estrogen 誘発ラット prolactinoma の基礎的検討

下垂体重量の経時的変化を **Figure 1** に示す。下垂体重量は非投与群 11.2 ± 1.1 mg, 2回投与群 18.4 ± 3.7 mg, 4回投与群 25.0 ± 3.0 mg, 6回投与群 45.9 ± 10.5 mg, 8回投与群 56.5 ± 16.8 mg と estrogen の投与回数を増すごとに著しく増加した。血中 PRL 値の変化も下垂体重量と同様の傾向を示した (**Fig. 2**)。非投与群 117.2 ± 79.8 ng/ml, 2回投与群 149.0 ± 75.6 ng/ml, 4回投与群 432.2 ± 69.7 ng/ml, 6回投

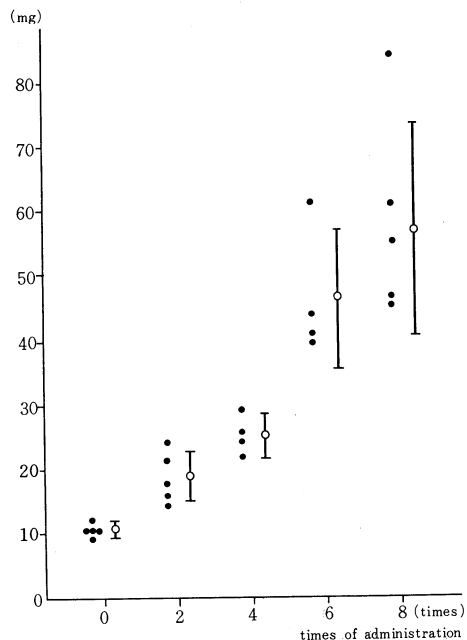


Fig. 1. Changes in weight of pituitary gland after injection of Ovahormon depot.
 • weight of pituitary gland (mg)
 ○ mean \pm S. D. (standard deviation)

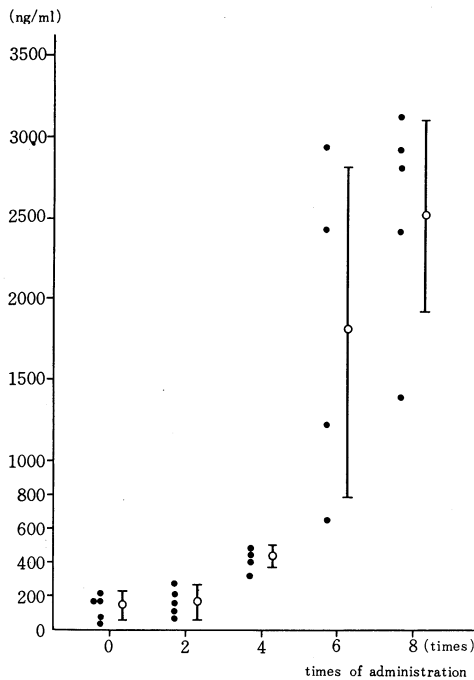


Fig. 2. Changes in serum prolactin level after injection of Ovahormon depot.
 • serum prolactin level (ng/ml)
 □ mean \pm S. D. (standard deviation)

与群 1824.0 ± 1050.1 ng/ml, 8回投与群 2548.1 ± 682.7 ng/ml と著しく増加した。

下垂体の肉眼所見は、2回投与群ですでに赤色にうっ血していた。8回投与群ではトルコ鞍から大きく突出し、表面に血管の拡張像が認められた。

光顕所見は、4回投与群ですでに Hematoxylin and Eosin (H-E) 染色で、chromophobe cell が増加、腫大し、chromophobe cell の周囲には eosinophilic cell の増加が認められた。しかし、組織内には出血、梗塞、壊死などの所見は認められず、また細胞分裂像もほとんど存在しなかった。血管系の反応としては、毛細血管の拡張が著しく4回投与群ですでに“blood lake”ともいえる所見を呈していた (Fig. 3)。上記の所見は estrogen の投与回数を増すごとに著明となる傾向であった。

光顕酵素抗体法では、estrogen の投与初期より8回投与群に至るまで構成細胞の大多数が

PRL 染色陽性であった。PRL の局在は、非投与群では核の周囲に“cap shape”様に存在するのに対し、estrogen 投与群では大きさを増し、むしろ卵円形に存在していた (Fig. 3)。一方、組織内の ACTH 産生細胞および GH 産生細胞の数は、estrogen 投与初期より8回投与群に至るまで減少していた。

電顕所見は、核は腫大し、細胞質では核の周囲に著しく発達したゴルジ装置および粗面小胞体が認められた。また、PRL の貯蔵部位と考えられる分泌顆粒はむしろ減少傾向を示し、毛細血管周囲には exocytosis が多数認められた (Fig. 4)。

2) estrogen 刺激中止後の変化

下垂体重量は、Figure 5 に示すごとく、estrogen 9回単独投与群 68.8 ± 9.2 mg, estrogen 6回投与3週間休薬群 52.5 ± 13.9 mg となり、3週間 estrogen 刺激を中止することにより下垂体重量は減少する傾向が認められた。また、血中 PRL 値 (Fig. 6) も estrogen 9回単独投与群 5428.3 ± 1568.6 ng/ml, estrogen 6回投与3週間休薬群 2686.5 ± 979.4 ng/ml で、estrogen 刺激を中止することにより血中 PRL 値は有意に低下した ($P < 0.05$)。しかし、組織所見では両者に大きな差は認められなかった。

3) 各種薬剤に対する反応性の検討

(1) bromocriptine 投与による変化

下垂体重量および血中 PRL 値は、Figure 5 および 6 のごとく上記の estrogen 9回単独投与の control 群に比べ、bromocriptine 投与群では、それぞれ 31.0 ± 3.5 mg および 282.2 ± 144.8 ng/ml と有意に減少した ($P < 0.001$)。

H-E 染色での光顕所見は、bromocriptine 投与群では control に比べ構成細胞の好酸性は増加していたが、出血、梗塞、壊死などはみられず細胞構築にも変化がなかった。光顕酵素抗体法では PRL は両者ともに差はなく、細胞質内に卵円形に存在していた (Fig. 7)。ACTH, GH についても control と差はなかった。一

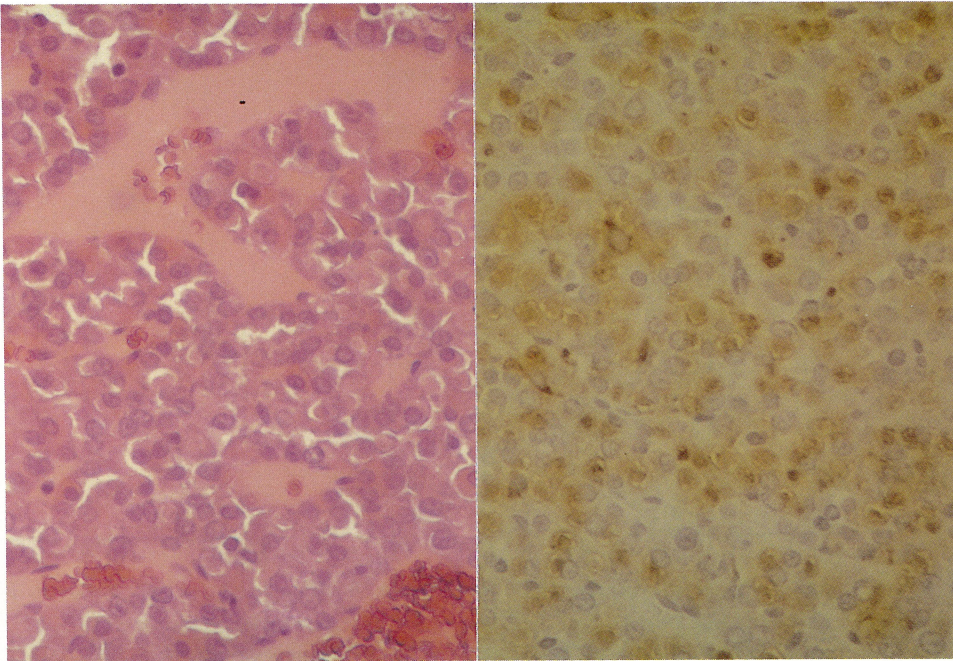


Fig. 3. Pathological changes of rat pituitary gland on after injection of Ovahormon depot for eight times.

Left: Each cells have relatively uniform size and most of them are chromophobic. Eosinophilic cells are also increased. The diameter of capillary is enlarged, and shows "blood lake appearance" (H-E stain $\times 200$).

Right: Immunohistochemical staining shows that each cells are diffusely stained for antiprolactin antibody ($\times 200$).

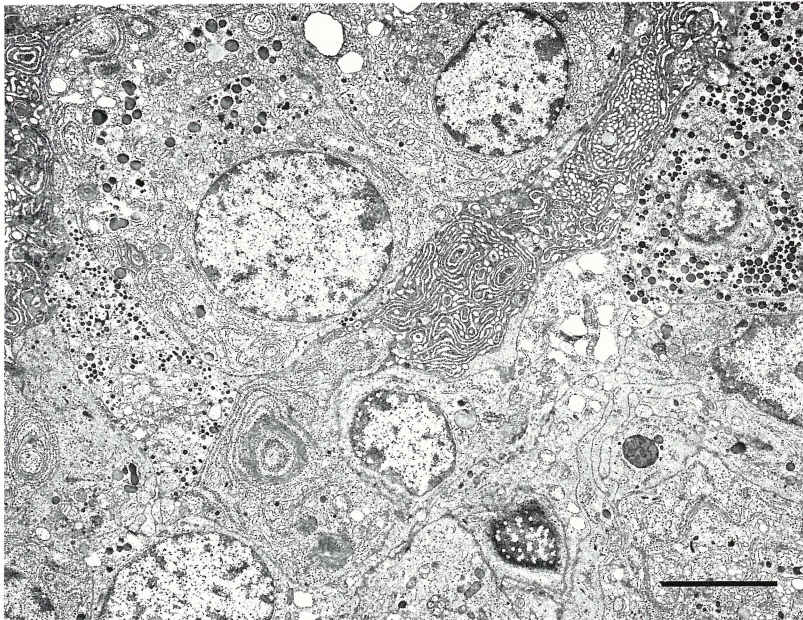


Fig. 4. Electronmicroscopy shows that nucleus is enlarged containing one or two prominent nucleolus. In the cytoplasm Gorgi apparatus and endoplasmic reticulum are strongly developed. But secretory granules are decreased. Bar is $5 \mu\text{m}$.

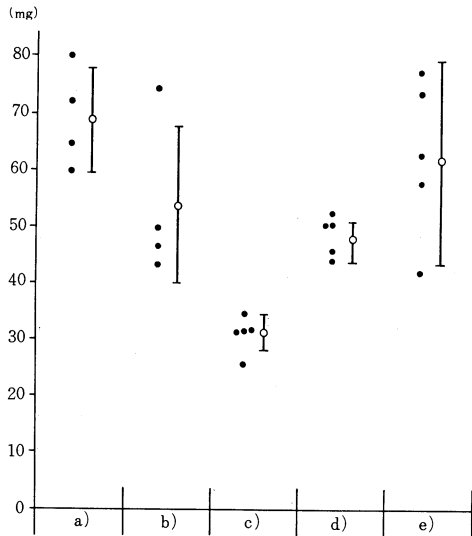


Fig. 5. Changes in weight of estrogen induced rat prolactinoma.

- a) nine times administration of Ova-hormon depot.
- b) six times administration of Ova-hormon depot and resting for three weeks.
- c) group treated with bromocriptine.
- d) group treated with tamoxifen.
- e) group treated with aclacinomycin A.

• weight of prolactinoma (mg)
 ◻ mean ± S.D. (standard deviation)

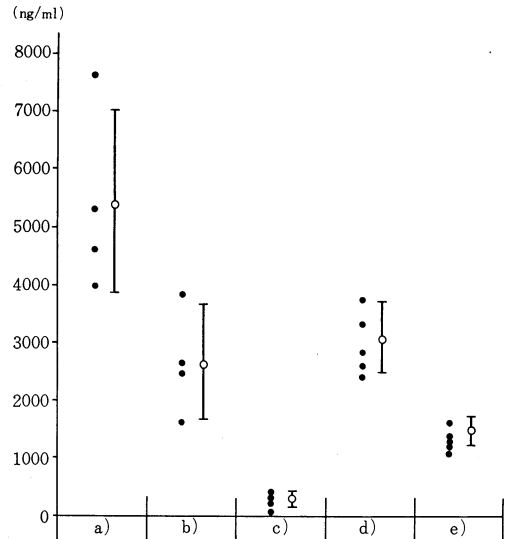


Fig. 6. Changes in serum prolactin level.

- a) nine times administration of Ova-hormon depot.
- b) six times administration of Ova-hormon depot and resting for three weeks.
- c) group of treated with bromocriptine.
- d) group of treated with tamoxifen.
- e) group of treated with aclacinomycin A.

• serum prolactin level (ng/ml)
 ◻ mean ± S.D. (standard deviation)

方、電顕所見では、control に比べ bromocriptine 投与群では、ゴルジ装置や粗面小胞体は明らかに退縮し、直径 200~300nm の分泌顆粒が細胞質内に充満するように多数分布し、exocytosis の所見も減少していた (Fig. 8).

(2) tamoxifen 投与による変化

下垂体重量は、Figure 5 のごとく 47.6 ± 4.6 mg と control の estrogen 9 回単独投与群と比較して有意に低下した ($P < 0.05$). また、血中 PRL 値は 3120.0 ± 406.8 ng/ml と低下傾向を示した (Fig. 6).

組織所見は、H-E 染色、光顕酵素抗体法および電顕所見ともに control の estrogen 9 回単独投与群、estrogen 6 回投与 3 週間休薬群に比べ明らかな変化は認められなかった (Fig. 9, 10).

(3) aclacinomycin A 投与による変化

下垂体重量は、Figure 5 のごとく 62.6 ± 14.1 mg であり、control の estrogen 9 回単独投与群と変化はなかった。しかし、血中 PRL 値 (Fig. 6) は 1506.4 ± 199.3 ng/ml と有意に低下していた ($P < 0.05$).

組織所見は、肉眼所見で prolactinoma の表面に出血が認められ、H-E 染色の光顕所見では prolactinoma の周辺部の出血像と細胞壊死が認められた (Fig. 11). 光顕酵素抗体法では、出血巣以外の部位では control の estrogen 9 回単独投与群と同様に PRL 産生細胞がび慢性に認められた。しかし、電顕所見では検索した限りでは特に変化は認められなかった (Fig. 12).

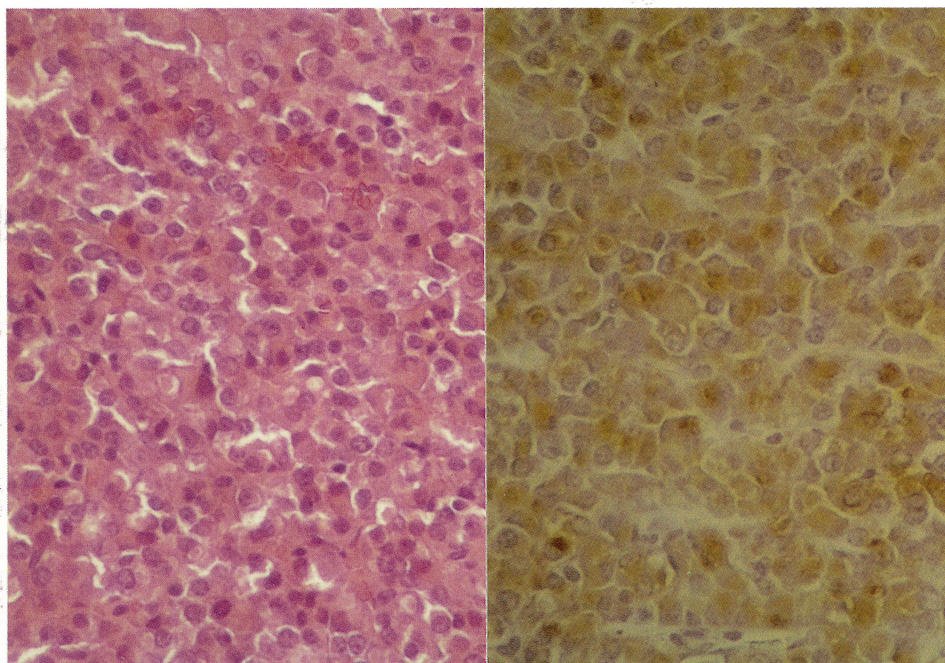


Fig. 7. Pathological change of estrogen induced rat prolactinoma treated with bromocriptine.
Left: H-E stain ($\times 200$). Right: Immunostain for prolactin ($\times 200$).

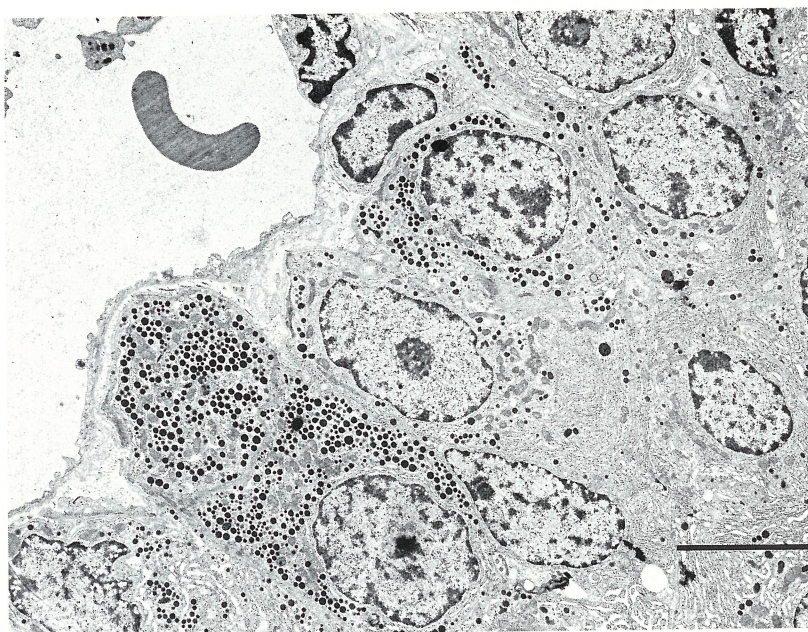


Fig. 8. Electronmicroscopy shows that Golgi apparatus and endoplasmic reticulum were markedly reduced, though secretory granules are increased fully in cytoplasm. Bar is $5 \mu\text{m}$.

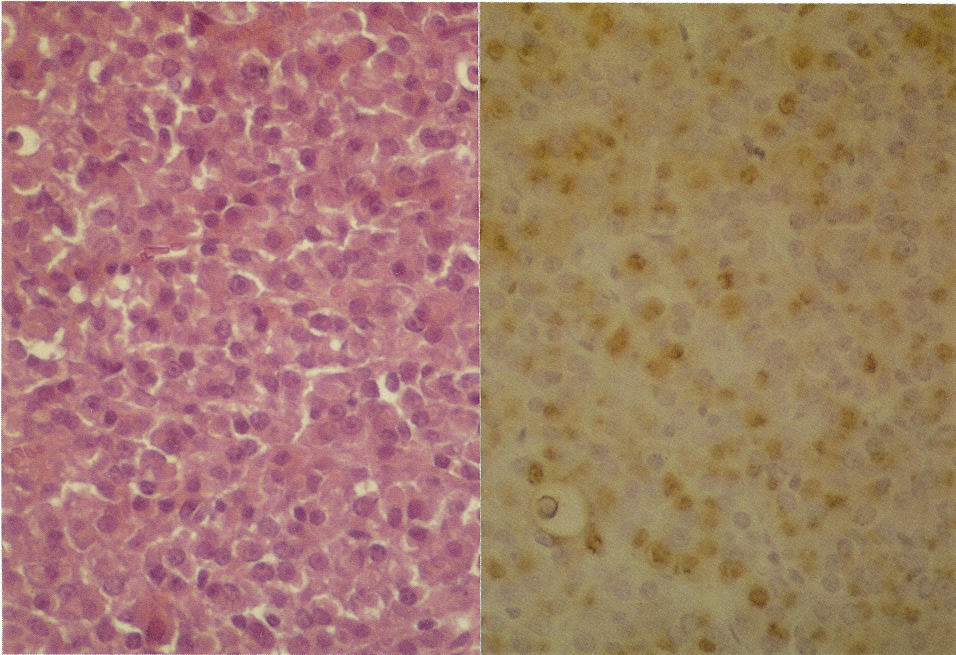


Fig. 9. Pathological change of estrogen induced rat prolactinoma treated with tamoxifen.

Left: H-E stain ($\times 200$). Right: Immunostain for prolactin ($\times 200$).

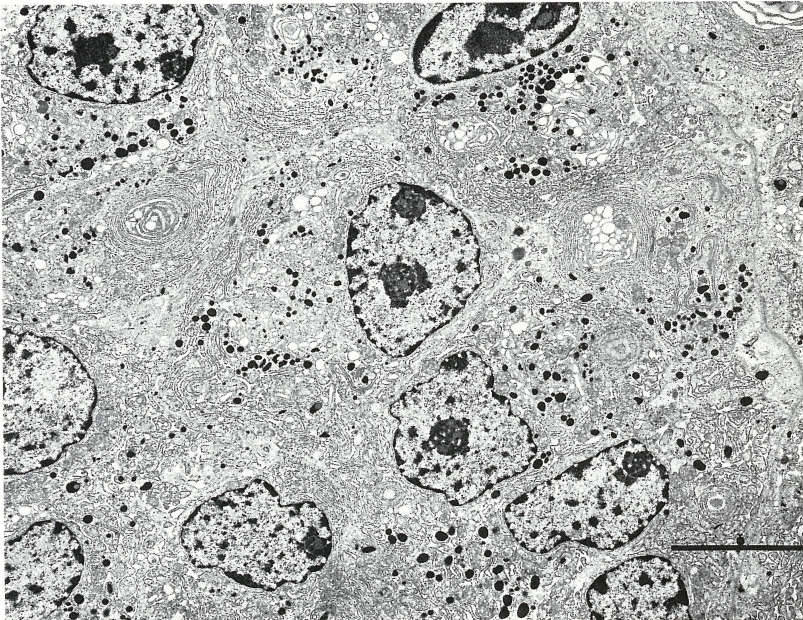


Fig. 10. Electronmicroscopy shows that there is no significant change in the group treated with tamoxifen as compared with the estrogen induced rat prolactinoma. Bar is 5 μm .

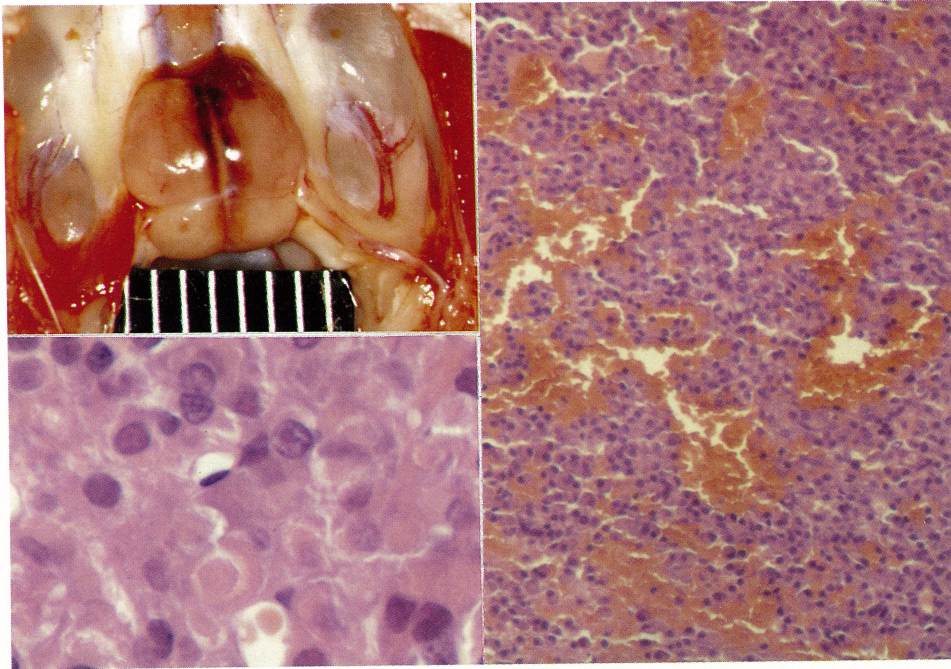


Fig. 11. Pathological change of estrogen induced rat prolactinoma treated with aclacinomycin A.

- | | | | |
|-----|--|-----|----------------------------|
| (a) | | (a) | gross specimen |
| (b) | | (b) | H-E stain ($\times 400$) |
| (c) | | (c) | H-E stain ($\times 100$) |

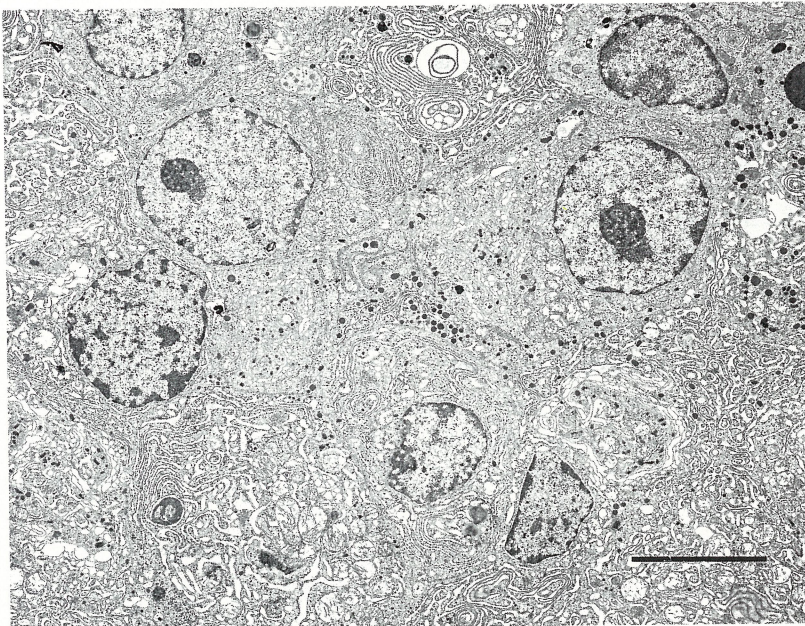


Fig. 12. Electronmicroscopy shows that there is no significant change in the group treated with aclacinomycin A as compared with the estrogen induced rat prolactinoma. Bar is 5 μm .

IV 考 察

ヒトの prolactinoma の実験モデルとして estrogen で誘発した prolactinoma が多く用いられているが、多くの問題が残されている。今回の prolactinoma 誘発実験では、estrogen の大量連続投与により下垂体重量および血中 PRL 値は著明に増加し、肉眼的にも estrogen 2 回投与群ですでに下垂体はうっ血している所見が認められた。さらに、組織学的所見でも、4 回投与群でヒトの diffuse type の chromophobe adenoma に類似した所見を呈していた。ラットに prolactinoma が誘発される時期については、血中 PRL 値が 6 回投与群で著明に上昇をきたしたため下垂体重量、組織所見と合わせて、ラットの正常下垂前葉は estrogen 6 回投与の刺激により prolactinoma としての特徴を有していると考えられた。しかし、estrogen 中止後の下垂体重量、血中 PRL 値、組織所見を観察すると、組織所見では大きな変化は認められなかったが、下垂体重量は 68.8 ± 9.2 mg が 52.5 ± 13.9 mg と減少傾向を示し、血中 PRL 値は 5428.3 ± 1568.6 ng/ml が 2686.5 ± 979.4 ng/ml と有意に低下して正常化する傾向が認められた。以上の事実は、estrogen 誘発ラット prolactinoma は estrogen による刺激を中止すると退縮するものと考えられ、自立性をもった腫瘍性病変としての性格は弱く、下垂体の過形成に近い病態と考えられた。したがって、estrogen 誘発ラット prolactinoma を用いて薬剤の投与実験を行う場合は estrogen の持続刺激下で行うのが妥当と考えられた。

estrogen 誘発ラット prolactinoma の発生機構については不明な点も多いが、菅沼ら⁴⁾ は estrogen 誘発ラット prolactinoma の DNA 合成は正常ラットの約 4 倍、PRL-mRNA 活性は 5.5 倍に上昇していたと述べている。したがって、発生機構としては大量投与された estrogen が下垂体前葉細胞内の estrogen receptor と結合し、それが核内の acceptor に作用することにより DNA 合成を促し、さらに mRNA を賦活し、ゴルジ装置および粗面小胞体で大量の

PRL を産生するものと推測される。以上のことは、今回の電顕所見で正常ラットの下垂体に比べ estrogen 誘発ラット prolactinoma では核の腫大、ゴルジ装置、粗面小胞体の著しい発達などよりある程度裏付けられるものと考えられた。さらに電顕所見上正常ラットに比べ estrogen 誘発ラット prolactinoma では明らかに分泌顆粒が少なく、exocytosis の所見も増加していたことより、大量に産生された PRL は細胞質内に分泌顆粒として貯蔵されることなく、細胞外へ exocytosis としてすぐに放出されてしまうものと推測された。

近年血中 PRL 値測定における radioimmunoassay の普及と CT-scan の導入により prolactinoma の診断率は著しく向上している。その治療法としては、外科的治療として経蝶形骨洞的に microsurgical technique を用い prolactinoma を摘出する Hardy 手術⁹⁾ と内科的療法としてはドーパミン受容体刺激剤である bromocriptine の開発により大きな進歩をとげている。しかしヒト prolactinoma に bromocriptine を投与した場合、prolactinoma の腺腫容積減少を認める症例はおよそ 50~80% と報告によりばらつきがみられている。^{6)~9)} そこで estrogen 誘発ラット prolactinoma に bromocriptine を投与すると prolactinoma がどの程度縮小し、また組織学的にどのような変化が起こるのかを観察する目的で投与実験を行った。prolactinoma に対する bromocriptine の投与実験の結果は、下垂体重量および血中 PRL 値ともに control の estrogen 9 回単独投与群に比べそれぞれおよそ 1/2 および 1/20 と著しく低下していた。組織所見は光顕所見 (H-E 染色) で prolactinoma 構成細胞の好酸性の増加が認められ、また酵素抗体法では大多数の細胞内に PRL が証明された。電顕所見ではホルモン合成器官と考えられるゴルジ装置、粗面小胞体は著しく退縮していたが、PRL の貯蔵部位と考えられる分泌顆粒は多数認められ、これらの所見は寺本ら¹⁰⁾ の結果と一致していた。寺本らは bromocriptine の prolactinoma 縮小効果の機序としては、まず第一

に bromocriptine が PRL の細胞外放出を抑制し、それにより二次的に細胞内の PRL 濃度が上昇することにより“intracellular negative feedback mechanism”が生じて DNA の合成を抑制すると推測している。さらに、bromocriptine が直接 PRL 合成にも抑制的に働き細胞内小器官の退縮も引き起こし、これら両者の作用によって prolactinoma が縮小すると報告しているが、今回の実験結果からも同様の機序で縮小するものと考えられた。

最近、ヒトの prolactinoma および高 PRL 血症の患者で bromocriptine 投与中にその効果が減少した場合、tamoxifen を同時投与すると bromocriptine の効果を増強させるという報告がある。¹¹³⁻¹¹⁸ 従来から tamoxifen の薬理作用として estrogen receptor を介して抗 estrogen 作用を示すと報告されており、¹⁴⁰ また正常な PRL 濃度の場合には影響を与えないが、¹⁵⁰ 高 PRL 血症患者では有意な PRL 低下作用を示すとされている。¹⁶⁰ そこで本研究では、estrogen 誘発ラット prolactinoma に tamoxifen を単独投与すると、どのような効果が認められるのかを観察した。estrogen 誘発ラット prolactinoma に tamoxifen を投与すると、下垂体重量は有意に減少し、血中 PRL 値も低下する傾向を示した。しかし、下垂体重量および血中 PRL 値は estrogen 6 週投与 3 週間休薬群とほぼ同じ値であった。また、光顕所見、光顕酵素抗体法所見および電顕所見も estrogen 6 週投与 3 週間休薬群と比べ著変は認められなかった。このことより、tamoxifen の縮小効果の機序としては tamoxifen が prolactinoma 細胞内の estrogen receptor を遮断することにより estrogen と estrogen receptor の結合を阻害し、その結果として PRL 合成能が低下して prolactinoma が退縮するものと推測された。

一般にホルモンの生合成において核酸の合成は非常に重要な要素を占めるとされている。本研究において使用した aclacinomycin A は、アントラサイクリン系抗癌性抗生物質であり、その殺細胞効果は主として核酸合成阻害、特に

DNA 合成に比べ RNA 合成を強く阻害するのが特徴とされている。¹⁷⁰⁻¹⁹⁰ また臨床においては同系列のダウノマイシン、アドリアマイシンと比較して心毒性が少ないことなどより、現在消化器癌および白血病などに広く用いられている薬剤である。²⁰⁰⁻²²⁰ estrogen 誘発ラット prolactinoma に aclacinomycin A を投与すると、下垂体重量は control の estrogen 9 回投与群とほぼ同じであったが、血中 PRL 値は有意に低下した。また、組織所見では一部に出血像および細胞壊死が認められた。このことは、bromocriptine 投与群および tamoxifen 投与群とは明らかに異なる所見であった。しかし、光顕酵素抗体法で観察すると出血を認めた部位以外では、大多数の細胞で control の estrogen 9 回単独投与群と同様に PRL の存在が認められた。aclacinomycin A 投与により血中 PRL 値が低下した理由については、prolactinoma 内に出血および細胞壊死が認められたことより、PRL 産生細胞の減少による血中 PRL 値の低下も考えられるが、その広がりには 5~10% 程度と広範囲ではなかった。また、bromocriptine 投与群のように PRL の放出障害を示唆する分泌顆粒の増加も電顕上観察し得なかった。さらに、aclacinomycin A 投与群の出血した部位以外の電顕所見でも control の estrogen 9 回単独投与群に比べ大きな変化は得られなかった。今回、光顕所見で認められた壊死細胞を電顕にて観察していない可能性は残されているが、電顕で観察した個々の細胞は酵素抗体法で大多数の細胞が control の estrogen 9 回単独投与群と同様の PRL 産生細胞であったことより、形態学的に PRL 産生細胞全体としては大きな変化はないであろうと考えられた。以上のように、電顕上明らかな放出障害も認められず、出血および細胞壊死も広範囲なものでないことから、aclacinomycin A 投与の場合の血中 PRL 値低下は本剤の主たる効果である核酸合成障害により PRL 合成障害が生じたことによるものと推測された。今回、下垂体重量は予想に反して低下しなかったが、aclacinomycin A の 6 回投与で出血および細

胞壊死が認められたことより、長期に大量投与することにより prolactinoma 全体が出血、壊死となり重量が低下するものと推測される。

本研究においてラットに大量の estrogen を投与し、prolactinoma の実験モデルを作製し、同モデルを用いて bromocriptine, tamoxifen, および aclacinomycin A の効果を検討した。bromocriptine, tamoxifen とともに prolactinoma に対する効果が認められたが、その作用機序としては、前者はホルモン分泌障害によるものであり、後者は抗 estrogen 作用によるものであると推測した。また、aclacinomycin A を投与すると血中 PRL 値のみが低下したが、その作用機序としては PRL 合成における核酸合成障害が推測された。したがって、tamoxifen は bromocriptine の投与困難な患者、あるいは

は効果の減少した患者に投与しても十分治療効果が期待できると思われた。しかし、aclacinomycin A は今回の研究においては血中 PRL 値低下作用のみしか認められなかったこと、bromocriptine および tamoxifen と比べ副作用が強いことなどによりヒト prolactinoma への投与は今後さらに検討が必要と思われた。

稿を終るにあたり、御校閲を賜りました川崎医科大学脳神経外科教室 石井鏡二教授および鈴木康夫助教授に深謝致します。さらに実験を進めるに際して貴重な御助言を頂いた川崎医科大学人体病理学教室神経病理 調輝男助教授に感謝致します。また論文作成にあたり御協力を頂いた尾崎洋子学士および脳神経外科教室の諸先生方に感謝致します。

本論文の要旨は、第45回脳神経外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Furth, J., Clifton, K. H., Gadsden, E. L. and Buffett, R. F.: Dependent and autonomous mammotropic pituitary tumor in rat; Their somatotropic features. *Cancer Res.* 16: 608—616, 1956
- 2) Clifton, K. H. and Meyer, R. K.: Mechanism of anterior pituitary tumor induction by oestrogen. *Anat. Rec.* 125: 65—70, 1956
- 3) Fluckiger, E. and Wagner, H. R.: 2-Br- α -Erogokryptin: Beeinflussung von Fertilität und Laktation bei der Ratte. *Experientia* 24: 1130—1131, 1968
- 4) 菅沼信彦, 妹尾久雄, 未田香里, 松井信夫: Estrogen 誘発ラット下垂体過形成, 高 prolactin 血症に対する tamoxifen, bromocriptine の作用. 名古屋大学環境医学研究所. 年報 XXXV: 146—149, 1984
- 5) Hardy, J.: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin. Neurosurg.* 16: 185—217, 1969
- 6) McGregor, A. M., Scanlon, M. F., Hall, R. and Hall, K.: Effect of bromocriptine on pituitary tumor size. *Br. med. J.* 22: 700—703, 1979
- 7) Pozo, E. D., Gerber, L. and Hunziker, S.: Response to bromocriptine therapy in 115 prolactinoma case. *Neuroendocrinol. Latt.* 3: 298, 1981
- 8) Scotti, G., Scialfa, G., Pieralli, S., Chiodini, P. G., Spelta, B. and Dallabonzana, D.: Macroprolactinoma, CT evaluation of reduction of tumor size after medical treatment. *Neuroradiology* 23: 123—126, 1982
- 9) Sobrinho, L. G., Nunes, M. C., Calhaz-Jorge, C. Mauricio, J. C. and Santons, M. A.: Effect of treatment with bromocriptine on the size and activity of prolactin producing pituitary tumors. *Acta Endocrinol.* 96: 24—29, 1981
- 10) 寺本 明, 高倉公明, 久保俊朗, 福島孝徳, 長寺義之: Bromocriptine 投与に伴う prolactinoma の病理学的変化—臨床的および実験的検討—佐野圭司監修: 第2回下垂体 workshop 講演会集. 1981, pp. 133—144

- 11) Volker, W., Gehring, W. G., Berning, R., Schmidt, R. C., Schneider, J. and Muklen, A.: Impaired pituitary response to bromocriptine suppression reversal after bromocriptine plus tamoxifen. *Acta Endocrinol.* 101:491—500, 1982
- 12) Lamberts, S. W. J., Quijada, M. and Klijn, J. G. M.: The effect of tamoxifen on GH and PRL secretion by human pituitary tumor. *J. endocrinol. Invest.* 4:343—347, 1980
- 13) Quijada, M., Timmermans, H. A. T., Lambert, S. W. J. and Macleod, R. M.: Tamoxifen enhance the sensitivity of dispersed prolactin-secreting pituitary tumor cells to dopamine and bromocriptine. *Endocrinology* 106:702—706, 1980
- 14) Jordan, V. C.: Antioestrogen and antitumor properties of tamoxifen in laboratory animals. *Cancer Treat. Rep.* 60:1409—1419, 1976
- 15) Willis, K. J., London, D. R., Ward, H. W. C., Butt, W. R., Lynch, S. S. and Rudd, B. T.: Recurrent breast cancer treated with antioestrogen tamoxifen: correlation between hormonal changes and clinical course. *Br. med. J.* 1:425—428, 1977
- 16) Furr, B. J., Patterson, J. S., Richardson, D. N., Slater, S. R. and Wakeling, A. E.: Tamoxifen Vol. 2. Washington, American Pharmaceutical Association Academy of Pharmaceutical Science. 1979, pp. 355—399
- 17) Crooke, S. T., Duvernay, V. H., Galvan, L. and Prestayko, A. W.: Structure-activity relationship of anthracyclines relative to effect on macromolecular syntheses. *Mol. Pharmacol.* 14:290—298, 1977
- 18) Yamaki, H., Suzuki, H., Nishimura, T. and Tanaka, N.: Mechanism of action of aclacinomycin A, I. The effect on macro-molecular syntheses. *J. Antibiot.* 11:1149—1154, 1978
- 19) 沖 俊一, 竹内富雄, 岡 捨己, 梅沢浜夫: 新規アントラサイクリン抗生物質アクラシノマイシン A: 実験的研究と臨床試験との相関. *アクラシノン文献集*, pp. 1—17
- 20) 菊池金男: 進行消化器癌に対する Aclacinomycin A の臨床評価, *癌と化学療法* 7:425—434, 1980
- 21) Mathe, G., Bayssas, M., Gouveia, J., Dantchev, D., Ribound, P., Machover, D., Misset, J. L., Schwarzenberg, L., Jasmin, C. and Hayat, M.: Preliminary results of a phase II trial of aclacinomycin in acute leukemia and lymphosarcoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1:259—262, 1978
- 22) 喜多嶋康一, 高橋 功, 依光聖一, 厚井文一, 時岡正明, 頼 敏裕, 浜崎和英, 坂野 誠, 原 雅道, 足立富郎, 川久保和子, 木村郁郎, 真田 浩: Aclacinomycin-A 単独投与による難反応性急性白血病の治療—Phase II study—. *癌と化学療法* 7:1220—1227, 1979