肥満と前立腺肥大症, 血中 estrogen 濃度, および 脂肪組織の estrogen 合成能との関係

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英寿教授)

高橋 康男 清水 嘉門 今井 強一
三木 正也 猿木 和久 山中 英寿

RELATIONSHIPS BETWEEN OBESITY AND BPH, SERUM ESTROGEN, AND ESTROGEN FORMATION IN ADIPOSE TISSUE

Yasuo Takahashi, Kamon Shimizu, Kyouich Imai, Kazuhisa Saruki,
Masaya Miki and Hidetoshi Yamanaka

Department of Urology, School of Medicine, Gunma University
(Director: H. Yamanaka)

Although in aging men the development of BPH is almost an universal phenomenon, the cause of this disorder is poorly understood. Recently, the role of estrogens in the physiological regulation of prostatic growth in men is one of great speculation. On the other hand the aromatization of androgens by adipose tissue is an important source of estrogens in men. And, it was reported that high plasma estrogen levels were observed in obese men. We have noted that adipose tissue is able to form and store estrogen, and studied relationships between obesity and BPH, serum estrogen, and aromatase activity of adipose tissue.

Close examination of the relation between obesity and BPH revealed that the larger adenoma grew, the greater the ratio of obese men. Serum estradiol levels were elevated in obese men. And, correlations were significant ($p < 0.01$) between serum estradiol and score of obesity using Broca index. But aromatase activity of adipose stroma cell had no relation to obesity. Consequently, the increase in estrogen formation as a function of obesity is due to increased numbers of adipose cell.

These results suggested that obesity had some connection with induction or growth of BPH, due to estrogen formation of adipose tissue.

要旨: 近年, 前立腺肥大症 (BPH) の発生, 発育には estrogen が何らかの役割を果たしていると考えられている。今回は, この estrogen の合成, 貯蔵の働きを持つ脂肪組織に注目し, 肥満と BPH, 血中 estrogen, および脂肪間質細胞の estrogen 合成能 (aromatase 活性) との関係について検討を加えた。

BPH 患者 172 名, 及び健常者 194 名の身長, 体重より肥満とやせの判定を行い, BPH と肥満との関係について検討したところ, BPH の肥大腺腫の大きさが大きいほど肥満者の割合は増加し, やせの割合は減少した。

また, 健常男子 116 名の血中 estradiol を測定し, 肥満度と血中 estradiol (E_2) 値との関係を検討したところ, 両者の間には有意な正の相関が認められ ($p < 0.01$), 肥満度の増加にともない血中 E_2 値は上昇した。また, 手術時採取した腹壁脂肪組織より得た 14 名の脂肪間質細胞の aromatase 活性と肥満度との関係を検討したが, 脂肪間質細胞の aromatase 活性と肥満度との相関は認められなかった。

今回の検討では, BPH の肥大腺腫の大きい群ほど肥満者の割合が増加し, 肥満により血中 estrogen 濃度は上昇するという結果を得た。近年, BPH の発生, 発育に estrogen が関係しているという報告が多くなされており, 肥満が前立腺肥大腺腫の発育の risk factor となり得る可能性がある事が示唆されると考えられた。

緒 言

前立腺肥大症(BPH)の発生や発育は従来 androgen がその主役であると考えられてきた。しかし、近年、犬を用いた BPH の作成実験^{1)~3)}や BPH 患者の血中、尿中 estrogen 濃度が高値を示すこと⁴⁾⁵⁾、加齢により血中 estrogen/androgen 比が増加すること⁶⁾、estrogen により前立腺内の androgen レセプターが誘導されること^{7)~9)}などの報告より、estrogen と androgen の相互作用が BPH の発生・発育に重要な働きを持っていると考えられてきている。

一方、男子における estrogen 供給源としては、精巣、副腎の他に脂肪組織が重要であり、肥満は血中 estrogen の上昇因子と考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。婦人科領域においても estrogen に関係する婦人科的内分泌疾患と脂肪組織との関係が重要視されている¹²⁾¹³⁾。

今回我々は、この estrogen の合成、貯蔵の働きを持つ脂肪組織に注目し、肥満と BPH、血中 estrogen 及び、脂肪間質細胞の estrogen 合成能 (aromatase 活性) との関係について検討を加えた。

対象および方法

(1) 肥満と BPH との関係

対象は当科及び当科関連病院泌尿器科を受診した BPH 患者134例と当科にて施行している前立腺集団検診受診者のうち BPH を指摘された38名 (60~86歳、平均71.5歳、BPH 群)、及び前立腺集団検診受診者のうち健常者194名 (60~88歳、平均72.6歳、対照群)である。糖尿病等の代謝性疾患、心・肝・腎等に異常の認められる者、ステロイド等の肥満をきたす薬物投与を受けている者は対象から除外した。また、BPH の肥大腺腫の大きさは初診時あるいは検診受診時に行った直腸診の所見により、小鶏卵大群、鶏卵大群、大鶏卵大群、の3群に分類した。これら対象者の初診時あるいは検診受診時における身長、体重より『肥満とやせの判定表・図、60歳以上の男子用』(厚生省保健医療局健康増進栄養課編、1986¹⁴⁾、図1)を用いて肥満、正常、やせの判定を行い、BPH と肥満との関係について検討した。図1で太りすぎ、太りぎみは肥満群に、やせすぎ、やせぎみにはやせ群に、正常は正常群として判定を行った。

(2) 肥満と血中 estradiol 濃度との関係

健常成人男子116名 (60~89歳、平均72.3歳)の血中 estradiol 濃度と肥満度との相関を検討した。

a) 血中 estradiol の測定

血中 estradiol は大橋らの方法¹⁵⁾に準じてラジオイ

図1 肥満とやせの判定図、60歳以上男子用 (厚生省保健医療局健康増進栄養課編：肥満とやせの判定表・図、1986、より) 身長と体重の交点より、肥満、正常、やせを判定する。

ムノアッセイ (RIA) 法にて測定した。被験者血清0.5 ml をエーテル5ml にて抽出した後、メタノール、ヘキサン分配法により脱脂操作を行い、第1ラジオアイソトープ社製 estroradiol 測定用 RIA キットを用いて2抗体法で測定した。測定は全例 duplicate にて行い、測定感度は8pg、アッセイ内変動係数は9.6%であった。

b) 肥満度の算出方法

身長より標準体重を求め、実測体重と比較し、肥満度を算出する Broca 指数を用いた。

標準体重=(身長-100)×0.9

Broca 指数 (肥満度, %) = 100 ×

$$\frac{\text{実測体重} - \text{標準体重}}{\text{標準体重}}$$

(3) 脂肪間質細胞の aromatase 活性と肥満度との関係

良性疾患 (BPH、膀胱結石、神経因性膀胱、尿管狭窄、尿管結石) にて手術を施行した成人男子14名の腹壁脂肪組織を摘出し、脂肪間質細胞を培養した。培養した脂肪間質細胞の aromatase 活性の測定条件の検討を行い、測定法を確立すると共に、aromatase 活性と肥満度 (Broca 指数) との相関を検討した。

a) 脂肪間質細胞の培養

脂肪間質細胞の培養及び aromatase 活性測定は Ackerman らの方法¹⁶⁾に準じて行った。摘出した脂肪組織1gを可能な限り細かく切り刻み、コラゲナーゼ(2 mg/ml, Worthington 社)を含む、2%-BSA-HEPES-Krebs-Ringer-bicarbonate 液 (pH 7.4) 5ml を加え、37℃、温浴中で60分間強く振盪した。振盪後、250μm 径のナイロンメッシュスクリーンにて濾過し、その濾

液を1,000rpmで5分間遠心し、上層を除去した。底部に残った細胞層をリン酸緩衝液(pH 7.4)で3回洗浄した後、ウェイマウス培地(15%仔牛血清, 7.5%重曹を含む)にて細胞浮遊液を作製した。細胞浮遊液2mlを35mm径のプラスチック製 cultur dish (Falcon 社)に入れ、37°C, O₂ 95%, CO₂ 5%下にて培養器中で培養した。培養後3日でfibroblast様細胞がcultur dishに付着しているのが確認できた。細胞が1dish当たり 1×10^6 個に増殖してから(培養10日後)aromatase活性測定を用いた。

b) aromatase 活性測定

aromatase 活性測定は、 $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$ androstenedione が aromatization の過程で 1β 位の ^3H を離脱することを利用した ^3H -water法¹⁷⁾にて行った。検体の aromatase 活性測定に先がけて、至適測定条件を検討し、脂肪間質細胞の aromatase 活性測定法を確立した上で(結果:図4, 5), 以下の如く、操作を行った。培養液中に $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$ androstenedione $1\mu\text{Ci}$ (50,0nM, NEN-Resarch Products), 及び NADPH 10.0mM (SIGMA 社)を加え、前記培養条件下にて6時間インキュベートした。反応停止後、培養液2mlをとり、クロロホルム5mlを加え、振盪後、2,500rpmで10分遠心し、上層の水層部のみをスピッツに移した。この水層を活性炭処理した後、水層中の $^3\text{H}_2\text{O}$ 活性を測定した。Culture dishに残った細胞層をリン酸緩衝液で洗浄した後、Lowry法にて蛋白定量を行い、細胞の蛋白1mgあたりの $^3\text{H}_2\text{O}$ 生成モル数をもって aromatase 活性とした。

結 果

(1) 肥満と BPH との関係

対照群と BPH 群の肥満との関係を『肥満とやせの判定表・図』(図1)を用いて検討した。BPH 群に関しては直腸診上の肥大腺腫の大きさで小鶏卵大群(115名)、鶏卵大群(43名)、大鶏卵大群(14名)に分類して検討を行った。表1に各群における肥満、正常、やせと判定された人数及びその割合を示した。肥満者の各群における割合は対照群27.7%, 小鶏卵大群24.3%, 鶏卵大群34.9%, 大鶏卵大群50.0%であり、対照群と小鶏卵大群ではほぼ同様の割合を示すが、肥大腺腫が大きい群ほど肥満者の割合は多かった。やせの各群における割合は対照群30.9%, 小鶏卵大群27.0%, 鶏卵大群20.9%, 大鶏卵大群7.1%であり、肥満者の割合とは逆に、肥大腺腫の大きい群ほどやせの割合は少なかった。正常者の各群における割合は対照群46.4%,

表1 肥満と BPH との関係

対照群, 小鶏卵大群, 鶏卵大群, 大鶏卵大群, 各群における肥満, 正常, やせと判定された人数およびその割合を示した。

	対 照 群	小鶏卵大	鶏 卵 大	大鶏卵大
肥 満	54(27.7%)	28(24.3%)	15(34.9%)	7(50.0%)
正 常	90(46.4%)	56(48.7%)	19(44.2%)	6(42.9%)
瘦 せ	60(30.9%)	31(27.0%)	9(20.9%)	1(7.1%)
計	194(100%)	115(100%)	43(100%)	14(100%)

図2 肥満度(Broca 指数)と血中 estradiol 濃度との関係

小鶏卵大群48.7%, 鶏卵大群44.2%, 大鶏卵大群42.9%と各群ともほぼ同様の割合であった。また、大鶏卵大群は対照群, 小鶏卵大群に比べ有意に肥満者が多く、やせが少なかった($p < 0.05$, カイ=乗検定)。

(2) 肥満者と血中 estradiol の関係

60歳から89歳(平均72.3歳)の健常男子116名の肥満度を Broca 指数を用いて算出し、各人における肥満度と血中 estradiol 濃度との相関について検討した。横軸に Broca 指数, 縦軸に血中 estradiol 濃度をとった時の一次回帰直線は $y = 46.0599 \pm 0.33287x$, ($r = 0.289363$)であり、肥満度と血中 estradiol 濃度は有意な正の相関を示した($p < 0.01$) (図2)。

(3) 脂肪間質細胞 aromatase 活性測定条件の検討

脂肪間質細胞の aromatase 活性測定法を確立するため、測定条件の検討を行った。

a) 反応時間の検討(図3)

前述した培養条件下にて、基質として $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$ androstenedione ($1.0\mu\text{Ci}/50\text{nM}$)および、補酵素として NADPH 10.0mM を加え、6, 12, 18, 24, 36, 48時間反応させた後、aromatase 活性を測定した。反応開

図3 脂肪間質細胞 aromatase 活性測定条件の検討：反応時間の検討

図4 脂肪間質細胞 aromatase 活性測定条件の検討：基質濃度の検討

始後12時間までは反応は急速に進むが、12時間以後では反応は緩徐となった。反応時間としては6時間～12時間が適していると考えられ、今回の実験では反応時間は6時間とした。

b) 基質濃度の検討 (図4)

前述した培養条件下にて、基質濃度を20, 50, 100, 200, 300, 400, 800, 1,600nMと変えて加え、NADPH 10.0mMを加えた後、6時間反応させ、aromatase活性を測定した。反応は100nMまでは急速に進むが、100nM以後では緩徐となり、800nM以後では横ばいとなった。基質濃度は20～100nMが適していると考えられ、今回の実験では基質濃度は50nMとした。

(4) 肥満と脂肪間質細胞 aromatase 活性との関係

手術時摘出した脂肪組織より得た脂肪間質細胞を培養し、前述の方法により14例の脂肪間質細胞のaromatase活性を測定した。また、術前の身長、体重

図5 脂肪間質細胞 aromatase 活性と肥満度 (Broca 指数) との関係

より Broca 指数を用いて肥満度を算出し、肥満度と脂肪間質細胞の aromatase 活性との相関を検討した。

横軸に Broca 指数、縦軸に aromatase 活性をとると、一次回帰直線は $y = 1.478 + 0.00835x$ ($r = 0.272963$) となり、肥満度と脂肪間質細胞の aromatase 活性の間には、有意な相関は認められなかった ($p < 0.05$) (図5)。

考 察

肥満は、高血圧などの循環器疾患、糖尿病などの代謝性疾患等、多くの疾患の risk factor と考えられている^{14)18)~20)}。また、estrogenに関連した婦人科的内分泌疾患ではその発生と脂肪組織における estrogen 合成との関係が指摘されている。一方、BPHの成因として近年 estrogen が重要視されている^{21)~24)}。そこで我々は estrogen の合成、貯蔵の働きをもつ脂肪組織に注目し、肥満と BPH、血中 estrogen 濃度、および脂肪間質細胞の estrogen 合成能との関係について検討を加えた。

肥満と BPH の関係を検討したところ、BPH の肥大腺腫の大きさが大きいほど肥満者の割合は増加し、逆にやせの割合は減少するという結果を得た(表1)。特に、大鶏卵大群は対照群、小鶏卵大群に比べ有意に肥満が多く、やせが少なかった ($p < 0.05$)。今回の検討では、肥大腺腫の大きさが大きいほど肥満の割合が増加していることより、肥大腺腫の発育と肥満に何らかの関係があるのではないかと考えられた。

BPH の疫学調査は国別、人種、年齢、他疾患との関係、性経験や食事等の生活状況などの多くの因子について報告されているが²⁵⁾²⁶⁾、肥満との関係についての報告は筆者の調べた限りにおいてはなされていない。

しかし、Araki ら²⁵⁾は食生活と BPH との関係についての調査で、BPH 患者は肉類、アルコール類、牛乳の摂取量が多く、野菜の摂取量が少ないと報告している。この様な食生活の偏りが肥満と何らかの関係を持つのではないかと考えられた。

Broca 指数を用いて各人の肥満度を算出し、血中 estradiol 濃度との関係を検討したところ、肥満度と血中 estradiol 濃度は有意な正の相関を示した。Kley ら¹⁰⁾は男子における肥満と血中 estradiol (E_2)、estrone (E_1) 濃度との関係を検討し、肥満者は正常人に比べ有意に血中 E_2 、 E_1 濃度は高く、肥満は血中 estrogen の上昇因子であると報告している。

我々の結果では、肥満度と血中 E_2 濃度の相関を求めた一次回帰直線は $y = 46.0599 + 0.33287 \times (r = 0.289363)$ であり、Broca 指数が正方向に30%増えると血中 E_2 濃度は計算上10pg/ml 上昇することになる。すなわち、Broca 指数が-30%のやせと、+30%の肥満者では、計算上、血中 E_2 濃度は肥満者がやせよりも20pg/ml 高値を示すことになる。60歳以上の男子高齢者における血中 E_2 濃度は40~70pg/ml と考えられ⁹⁾、肥満度の差で20pg/ml の差が生じることより、肥満は男子の血中 E_2 濃度を变化させる因子として重要であると考えられた。

脂肪間質細胞の aromatase 活性測定条件の検討では、反応時間は6~12時間、基質濃度は20~100mM が適していると考えられ、我々と同様の方法で検討した Ackerman らの報告¹⁶⁾とはほぼ同様な結果を示した。

また、Cleland ら²⁷⁾は肥満度と脂肪間質細胞の aromatase 活性との関係を検討し、aromatase 活性は肥満度との相関はなく、間質細胞の数に依存すると報告している。我々の結果でも脂肪間質細胞と肥満度との間には相関は認められず、Cleland らの結果と一致した。

すなわち、aromatase により生合成される estrogen は脂肪組織の量に依存して増加すると考えられ、これが肥満度が増すにつれ血中 estrogen 濃度が高くなる原因ではないかと考えられた。

近午 BPH の発生、発育には estrogen と androgen の相互作用が重要な役割を果たしていると考えられている。Walsh¹⁾、Isaacs ら²⁾は犬における BPH 作成の実験から androgen 単独より estrogen を同時投与した方が BPH を発生させやすい事を報告している。そして、これらの実験における estrogen の投与量は androgen の100分の1という非常に少ない量であった。

また、Rannikko ら⁴⁾は正常人と BPH 患者の血中 estradiol 濃度を測定し BPH 患者は正常人に比べ有意に血中 E_2 濃度は高かったと報告しているが、その差は20pg/ml 程度であった。一方、臨床的には肥大腺腫の発育は緩徐であり、犬の BPH 作成実験でも長期間の androgen および estrogen 投与が必要とされている^{1)~3)}。すなわち、この軽微な高 estrogen 状態が長期間持続する事が BPH の発生、発育に何らかの関係を持っているのではないかと考えられた。

我々は BPH の肥大腺腫の発育にともない肥満者の割合が多くなり、肥満により血中 estrogen 濃度が高値を示すという結果を得た。我々の結果では、Broca 指数が-30%のやせと+30%の肥満者では計算上、血中 E_2 濃度に20pg/ml の差が生じることになる。BPH の発生、発育には軽微な高 estrogen 状態が長期間持続する事が重要であると考えられ、肥満状態が長期間続けば同様の estrogen 環境を作り上げると思われた。今回の検討は初診時あるいは検診受診時における肥満と BPH の関係のみであり、肥満状態の期間については検討されていない。しかしながら、BPH の肥大腺腫の発育にともない肥満者の割合が増加し、肥満により血中 estrogen 濃度が上昇することから、肥満が前立腺肥大腺腫の発育の risk factor となり得る可能性がある事が示唆されたと考えられた。

結 語

近年、前立腺肥大症 (BPH) の発生、発育には estrogen が何らかの役割を果たしていると考えられている。我々は、この estrogen の合成、貯蔵の働きを持つ脂肪組織に注目し、肥満と BPH、血中 estrogen、および脂肪間質細胞の estrogen 合成能 (aromatase 活性) との関係について検討を加えた。

(1) 肥満と BPH の関係を検討したところ、前立腺肥大腺腫の大きさが大きいほど肥満者の割合は増加し、逆にやせの割合は減少した。特に、大鶏卵大群は対照群、小鶏卵大群に比べ有意に肥満が多く、やせが少なかった ($p < 0.05$)。このことより、肥大腺腫の発育と肥満に何らかの関係があるのではないかと考えられた。

(2) Broca 指数を用いて各人の肥満度を算出し、血中 estradiol 濃度との関係を検討したところ、肥満度と血中 estradiol 濃度は有意な正の相関を示した ($p < 0.05$)。肥満度と血中 E_2 濃度の相関を求めた一次回帰直線は $y = 46.0599 + 0.33287 \times (r = 0.289363)$ であり、Broca 指数が-30%やせと、+30%の肥満者では、計

算上, 血中 E_2 濃度は肥満者がやせよりも 20pg/ml 高値を示した。

(3) 脂肪間質細胞の aromatase 活性との肥満度との間には相関は認められず, 脂肪間質細胞の estrogen 合成能は脂肪間質細胞の細胞数, すなわち, 脂肪組織の量に依存して増加すると考えられ, これが肥満度が増すにつれ血中 estrogen 濃度が高くなる原因ではないかと考えられた。

BPH の発生, 発育には軽微な高 estrogen 状態が長期間持続する事が重要であると考えられ, 肥満状態が長期間続けば同様の estrogen 環境を作り上げると思われた。BPH の肥大腺腫の発育にともない肥満者の割合が増加し, 肥満により血中 estrogen 濃度が上昇することから, 肥満が前立腺肥大腺腫の発育の risk factor となり得る可能性がある事が示唆されると考えられた。

文 献

- Walsh, P.C. and Wilson, J.D.: The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstadiol. *J. Clin. Invest.*, 57, 1093—1097, 1976.
- Isaacs, J.T. and Coffey, D.S.: Changes in dihydrotestosterone metabolism associated with the development of canine benign prostatic hyperplasia. *Endocrinol.*, 108, 445—453, 1981.
- Habenicht, U.F., Schwark, K., Schweikert, H. U., Neumann, F. and El Etreby, M.F.: Development of a model for the induction of estrogen-related prostatic hyperplasia in the dog and its response to the aromatase inhibitor 4-hydroxy-4-androstene-2,17-dione: Preliminary results. *Prostate*, 8, 181—194, 1986.
- Rannikko, S. and Adlercreutz, H.: Plasma estradiol, free testosterone, sex hormone binding globulin binding capacity, and prolactin in benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. *Prostate*, 4, 223—229, 1983.
- Skoldefors, H., Blomstedt, B. and Carlstrom, K.: Serum hormone levels in benign prostatic hyperplasia. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 12, 111—114, 1978.
- Pirke, K.M. and Doerr, P.: Age related changes in free plasma testosterone, dihydrotestosterone, and oestradiol. *Acta Endocrinol.*, 80, 171—175, 1975.
- Bouton, M.M., Pornin, C. and Grandadam, J.A.: Estrogen regulation of rat prostate androgen receptor. *J. Steroid. Biochem.*, 15, 403—408, 1981.
- Trachtenberg, J., Hicks, L.L. and Walsh, P.C.: Androgen- and estrogen-receptor content in spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J. Clin. Invest.*, 65, 1051—1059, 1980.
- Ekman, P., Barrack, E.R., Greene, G.L., Jensen, E.V. and Walsh, P.C.: Estrogen receptor multiple binding sites. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57, 166—176, 1983.
- Kley, H.K., Deselaers, T., Peerenboom, H. and Kruskemper, H.L.: Enhanced conversion of androstenedione to estrogens in obese males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51, 1128—1132, 1980.
- Kley, H.K., Solbach, H.G. and McKinnan, J.C.: Testosterone decrease and estrogen increase in male patients with obesity. *Acta Endocrinol* 91, 553—563, 1979.
- Fokkerd, E.J., Reed, M.J. and James, V.H.T.: Estrogen production in adipose tissue from normal women and women with endometrial cancer in vitro. *J. Steroid Biochem*, 16, 297—302, 1982.
- Forney, J.P., Milewich, L., Chen, G.T., Garlok, J.L., Schwarz, B.E., Edman, C.D. and McDonald, P.C.: Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue in vitro. Correlation with adipose tissue mass, age, and endometrial neoplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53, 192—199, 1981.
- 厚生省保健医療局健康進歩栄養課編: 肥満とやせの判定表. 界. 第一出版, 1986.
- 大橋輝久, 斎藤利則, 森岡政明, 赤枝輝明, 光畑直喜, 武田克治, 高本 均, 大森弘之: 男子性腺疾患における内分泌学的検討. 第3報. 血漿 estradiol 測定の意義について. *西日泌尿*, 42, 945—950, 1980.
- Ackerman, G.E., Smith, M.E., Memdelson, C.R., McDonald, P.C. and Simpson, E.R.: Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cell in monolayer culture. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53, 412—417, 1981.
- Bellio, F.L. and Osawa, Y.: Localization of estrogen synthetase in the chorionic villus function after homogenization of human term placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44, 699—707, 1977.
- 岩本安彦, 葛谷 健: 肥満と糖代謝, 糖尿病. 診断と治療, 72, 34—39, 1984.
- Carroll, K.K., Braden, L.M., Bell, J.A. and Kalamegham, R.: Fat and cancer. *Cancer*, 58, 1818—1825, 1986.
- Kirschner, M.A., Schneider, G., Ertel, N.H. and Worton, E.: Obesity, androgens, estrogens,

- and cancer risk. *Cancer Res.*, 42, 3281—3285, 1982.
- 21) Stone, N.N., Fair, W.R. and Fishman, J.: Estrogen formation in human prostatic tissue from patients with and without benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 9, 311—318, 1986.
 - 22) Kring, M., Bartsch, W., Thomsen, M. and Voigt, K.D.: Androgens and estrogens: Their interaction with stroma and epithelium of human benign prostatic hyperplasia and normal prostate. *J. Steroid Biochem.*, 19, 155—161, 1983.
 - 23) Bartsch, G., Daxenbichler, G. and Rohr, H.P.: Correlative morphological and biochemical investigations on the stromal tissue of the human prostate. *J. Steroid Biochem.*, 19, 147—154, 1983.
 - 24) DeKlerk, D.P., Human, H.J. and DeKlerk, J.N.: The effect of 5α -androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol and 17β -estradiol on the adult and immature chacma baboon prostate. *Prostate*, 7, 1—12, 1985.
 - 25) Araki, H., Watanabe, H., Mishina, T. and Nakao, M.: High-risk group for benign prostatic hypertrophy. *Prostate*, 4, 253—264, 1983.
 - 26) Walsh, P.C.: Human benign prostatic hyperplasia: Etiological considerations. New approaches to the study of benign prostatic hyperplasia. Alan. R. Liss, Inc., New York, 1—25, 1984.
 - 27) Cleland, W.H., Menderlson, C.R. and Simpson, E.R.: Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60, 174—177, 1985.

(1987年9月1日受理)