

前立腺の亜鉛に関する臨床的実験的研究

神戸医科大学皮膚科泌尿器科教室（主任 上月 実教授）

白 川 正 美

Clinical and Experimental Study on Quantitative Analysis of
Zinc in Prostate

Masami SHIRAKAWA,

*From the Department of Dermatology and Urology, Kobe Medical College, Kobe, Japan
(Director : Minoru Jogetsu, Prof., M. D.)*

Quantitative analysis of Zinc in the normal, hypertrophic, and cancerous prostate of men and in posterior lobe of the prostate of mice to whom castration had been performed or sex hormone had been administered, was carried out and the following results were obtained.

1) Zinc content in the normal prostate averaged 790.2 γ /gm, 751.8 γ /gm in the hypertrophic prostate. Zinc content in the glandular hypertrophic prostate averaged 887.4 γ /gm and 390.3 γ /gm in the fibrous hypertrophic prostate.

2) Zinc contents were lower than normal in fibrous hypertrophic prostate and prostatic cancer. It is more likely in these diseases that prostatic cells are compressed and atrophied by proliferation of interstice or secretory dysfunction of the prostate due to cancerous degeneration of prostatic cell.

3) Effects of administration of testosterone propionate and estradiol benzoate upon the prostate of normal mouse were minimal.

4) Zinc content was markedly reduced a week after castration, though it was not further reduced 2 to 3 weeks after castration.

5) Administration of 5 mg and 1 mg of testosterone propionate to the castrated mice caused increase in Zinc content to normal range. However, administrations of estradiol benzoate or 0.1 mg of testosterone propionate did not increase Zinc content.

6) It is likely that prostatic function parallels its Zinc content in mouse.

I 緒 言

前立腺に亜鉛の含有量が高いことを観察して、生殖において演ずる亜鉛の役割について最初に論じたのは Bertrand & Vladesco¹⁾ (1921) で、その後 Mawson & Fischer²⁾ はヒト前立腺の亜鉛含有量を測定して、他の如何なる軟部組織よりも多いことを証明した。

亜鉛が動物の栄養に対して欠くことの出来ない因子であることはすでに Todd 等³⁾ (1934), つづいて Stirn 等⁴⁾ (1935) によつて証明されて

いることであるが、その生理的意義、或いは作用機序については殆んど尙未知のままに残されている。ただ insulin 中に含まれる亜鉛は、その化学的結合状態が明かにされていて、carbonic anhydrase では亜鉛が co-enzyme となつている他、種々の物質代謝に何等かの重要な役割を占めていることは確かである。腫瘍と亜鉛との関係、糖尿病と亜鉛との関係については広範な研究が進められ、最近では放射性亜鉛を用いた組織障害その他の実験も多くなされる様になつた。

生殖に関しては1920年 Bodansky⁵⁾が海産動物の亜鉛を測定して以来、ウニ、ヒトデ等について多くの実験が行われて来たが、最近Gunn等⁶⁾はラットの前立腺背側葉が著明な放射性亜鉛の摂取を示すことを証明すると共に、ホルモン等のそれに対する影響を見ている。

私はヒト前立腺の亜鉛量を肥大症及び癌について測定すると共に、ラットを用いて去勢及び性ホルモン投与による前立腺亜鉛の消長を検討したのでここに報告する。

Ⅱ 正常ヒト前立腺、前立腺肥大症及び前立腺癌組織の亜鉛量について

検査材料と方法

検査材料

対照の正常前立腺として、神戸医大法医学教室の検屍体から得られた7例と、同病理学教室から得られた2例の前立腺をあてた。材料の撰択に当つては、その死因が出来るだけ前立腺に影響のない急死のものを選び、その中でも死後経過の可及的短いものをもつて実験に供した。対照としては年令的に広範囲に及ぶべきであろうが、私の検査にあてた9例は10才代1例、20才代4例、30才代3例、50才代1例であり、その平均年令は32才である。前立腺の重量は9例の平均19.8gである。前立腺肥大症及び前立腺癌の材料としては、我々の教室に於て外科的に剔除された前立腺の外に、大阪大学医学部泌尿器科教室より提供を受けたものを加えて合計15例である。この15例を大別すれば前立腺肥大症の11例と、前立腺癌の4例である。

亜鉛の定量法⁸⁾

亜鉛の測定には dithizone による比色定量を行った。dithizone は諸種の金属イオンとも同時に反応するため、比等のイオンによる妨害作用を除去する必要があり、Na thiosulfate, Na diethyldithiocarbamate, N, N'-hydroxy-ethylthiocarbamate 等が亜鉛定量時の complex forming agent として用いられている。また dithizone による微量金属の比色定量法には、mixed color method と mono-color method とがある。mixed color method は金属 dithizonate と過剰 dithizone の混合色と標準色とを比色定量する方法で、常に同一色調の溶液は得難く、標準溶液への比色範囲が狭い。mono-color method はアルカリ性溶液により過剰 dithizone を除去し、金属 dithizonate のみを標準色と比色定量する方法で、可成りの範囲に常に同一色調が得られ、標準

色への比色範囲は比較的広いものである。そこで本実験には Na thiosulfate を亜鉛定量時の complex forming agent として使用し、比色定量は mono-color method によつた。

試薬

1) dithizone 四塩化炭素溶液

dithizone 約 20mg を四塩化炭素 100ml にとかし、之と濃アンモニア水 1ml を蒸留水 200ml にて稀釈して得た稀アンモニア水とを良く振盪する。アンモニア水は dithizone のみを溶解し、不純物は四塩化炭素層に残る。この四塩化炭素層を除き、残りのアンモニア水層に新しい四塩化炭素を加え、之に 0.1% 塩酸を加えて酸性にすれば dithizone のみを遊離し、振盪すれば四塩化炭素層に移行溶解する。之を蒸留水で数回洗滌して dithizone 四塩化炭素液を褐色瓶に入れ、その液面を 0.1M 亜硫酸水で蓋つて dithizone の酸化を防止し、使用時に必要量を取り出し蒸留水にて数回之を洗滌して、最後に四塩化炭素にて必要濃度迄稀釈して用いる。

2) 醋酸ソーダ溶液

0.5M 溶液とする。

3) チオ硫酸ソーダ溶液

チオ硫酸ソーダ 50g を蒸留水 100ml に溶解する。

4) チオ硫酸ソーダ洗滌液

0.5M 醋酸ソーダ 225ml, 50% チオ硫酸ソーダ 10ml 及び 10% 硝酸 40ml を加え蒸留水にて全量 500ml とする。

以上 2), 3) 及び 4) の試薬溶液は dithizone 四塩化炭素溶液で振り、不純物として含まれる金属イオンを除去する。

5) 硫化ソーダ溶液

1% 硫化ソーダ 40ml に蒸留水 960ml を加え全量 1000ml とする。この溶液の中に不純物として含まれる金属イオンは、亜鉛定量に当つて誤差の原因とはならないので除く必要はない。

亜鉛標準溶液

純亜鉛 500mg を稀塩酸に溶解し、之を 1000ml に稀釈する。使用に際してこの保存液 10ml を 0.04 N 塩酸にて 1000ml とする。この稀釈液 1ml は亜鉛 5 μ を含有することになる。

以上の試薬は全て特級品を用い、蒸留水は再蒸留して使用した。

試料の調整

剔出臓器を清拭乾燥したシャーレにとり、60°C の恒温乾燥器に入れて乾燥し、之を乳鉢にて粉碎し、その一定量を磁性ルツボにとり、電気炉にて 550°C 前後

にて完全に灰化する。

実験操作

灰化した材料に濃塩酸 0.5ml 及び蒸留水を加えて溶解し、hot plate 上にて過剰の塩酸を駆逐し、之に 1%塩酸 1ml と蒸留水 9ml を加える。次でこれを分液漏斗にとり、50%チオ硫酸ソーダ 1ml を加え、醋酸ソーダ溶液を滴下して pH を 5.0~5.5 とする。これに dithizone 四塩化炭素溶液 2~3ml を加え、1~2 分間烈しく振つて亜鉛を抽出し、四塩化炭素層を共栓シリンダーに分ち取る。この操作を dithizone 四塩化炭素溶液の緑色に変化しなくなる迄繰り返す。次で分ち取つた亜鉛 dithizonate と過剰 dithizone の混合液にチオ硫酸ソーダ洗滌液 5ml を加え、2~3 回洗滌し、更に蒸留水 5ml で 1 回洗滌する。次に硫化ソーダ溶液を加えてよく振盪し、過剰の dithizone を水層に移行せしめる。この操作を硫化ソーダ溶液の着色しなくなる迄繰り返す。かくして得られた亜鉛 dithizonate 四塩化炭素溶液は藤紫色を呈している。之を四塩化炭素にて稀釈して全量 20ml となし、filter は S52 を使用して光電比色計にて比色し吸光度を求め、予め割かれた亜鉛の標準曲線から各被験液亜鉛量 (γ) を求めた。

検査成績

既述の如く、私が用いた検査材料は対照の正常前立腺 9 例、肥大症 11 例及び癌 4 例である。肥大症に於ては、組織所見より腺性と線維腺性に区別した。癌は少数例であるが、すべて腺癌であつた。

1) 正常前立腺の亜鉛量

対照とした 9 例は平均年齢 32 才で、前立腺疾患の症例に比較してやや若年であるうらみはあるが、標本重量は最小 11 g、最大 27 g で平均 19.8 g であり、その亜鉛量は最低 438γ、最高 1160γ、平均 790.2γ である (表 1)

表中死因不明とあるのは法医学的解剖時の肉眼的所見によるもので、毒物死及び胃潰瘍の症例等と共に全例組織学的には前立腺は正常であつた。

2) 前立腺肥大症の亜鉛量

前立腺肥大症は 11 例について検査した。肥大症を組織学的に腺性組織と線維腺性組織に大別したが、この腺性組織と線維腺性組織との量的関係は程度の差であつて、厳密な区別は期し難い。年齢は最小 53 才、最高 74 才、平均 64.8 才で、剔除標本重量は最小 29 g、最大 160 g、平均 56.4 g である。亜鉛量は最低 260γ、最高 1350γ、平均 751.8γ である。腺性並びに線維腺性についてみると、前者では平均 887.4γ で、後者では平

均 390.3γ である (表 2)

表 1 正常前立腺の亜鉛量

症例	年齢	死 因	重 量 (g)	亜鉛量 (γ)
1	29	心臓麻痺	18	812
2	27	不明	19	1042
3	16	溺死	11	587
4	25	心臓麻痺	20	936
5	35	不明	21	1160
6	28	電気死	19	438
7	35	バラチオン中毒	22	517
8	33	脳内出血	22	910
9	57	胃潰瘍	27	710
平均	31.6		19.8	790.2

表 2 前立腺肥大症の亜鉛量

症例	年齢	重量 (g)	構要素による分類	亜鉛量 (γ)	合併症
1	62	42	腺 性	1350	—
2	63	39	〃	765	膀胱結石
3	65	46	〃	897	—
4	74	160	〃	950	—
5	62	37	〃	430	—
6	65	29	〃	1225	—
7	71	40	〃	972	—
8	66	48	〃	510	—
9	53	67	線維腺性	471	—
10	73	61	〃	260	—
11	59	61	〃	440	—
平均	64.8	56.4		751.8	

3) 前立腺癌の亜鉛量

前立腺癌は症例が少く僅か 4 例である。何れも臨床的には勿論、組織学的にも腺癌と診断されたものである。剔除標本重量は最小 32 g、最大 54 g、平均 42.5 g、亜鉛量は最低 170γ、最高 410γ、平均 254.2γ である (表 3)

以上私が検査した症例は、正常前立腺 9 例、肥大症

表3 前立腺癌の亜鉛量

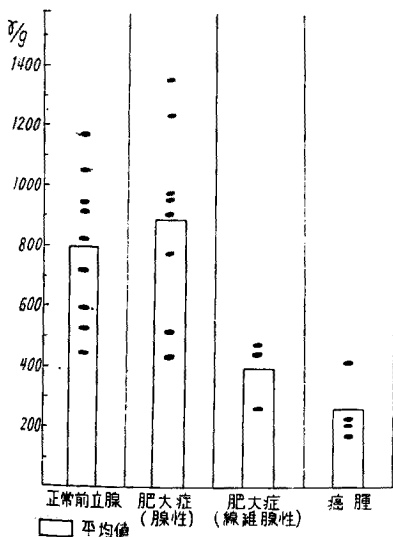
症例	年齢	重量 (g)	組織像	亜鉛量 (γ)	合併症
1	59	48	腺癌	225	—
2	65	32	〃	410	—
3	72	54	〃	212	—
4	67	36	〃	170	—
平均	65.8	42.5		254.2	

11例, 癌腫4例で何れもその症例は少数であるが, 一括してみると表4並びに図1の如くである。

表4 正常前立腺, 肥大症及び癌の亜鉛量

		最低	最高	平均値	
正常前立腺 (9)		438γ	1160γ	790.2 γ	
肥大症 (11)	腺性 (8)	430	1350	887.4	751.8
	線維腺性 (3)	260	471	390.3	
癌腫 (4)		170	410	254.2	

図1 正常前立腺, 肥大症並びに癌腫に於ける亜鉛量



Ⅲ ラット前立腺亜鉛に及ぼす去勢並びに性ホルモン投与の影響について

実験材料及び方法

1) 実験動物

正常雄性ラット (実験1週間前より原麦, 野菜, 乾魚, 水を充分与えて飼育) の体重 200g 以上のものを使用し, 対照の無処置群では体重 100g 前後のものを加えた。去勢群は下記の如くそれぞれ一定の期間後に剖検し, 以後の実験には去勢後3週間経過したものをを用いた。

2) 組織採取法

ラットをエーテルで致死せしめて, 開腹し, 前立腺を取り出して背側葉のみを分離し, Torsionswage で計量した後, 前記記載の如く乾燥, 灰化した。

3) 薬剤投与方法

testosterone propionate 及び estradiol benzoate を使用し, 夫々前者は 5mg, 1mg, 0.1mg, 後者は 1mg, 0.1mg, 0.01mg が溶媒 (ゴマ油) 1ml 中に含有される様に調整し, 背部皮下に1日1回, 5日間連続注射した。

4) 測定法

ヒト前立腺に於ける場合と同様 dithizone の mono-color method による比色定量を行った。

実験成績

1) 無処置の場合

100g 前後のラット4例, 200g 以上のラット5例の個々の測定値は必ずしも一致をみず, 可成り個体差が

表5 正常ラット前立腺背側葉の重量及び亜鉛量

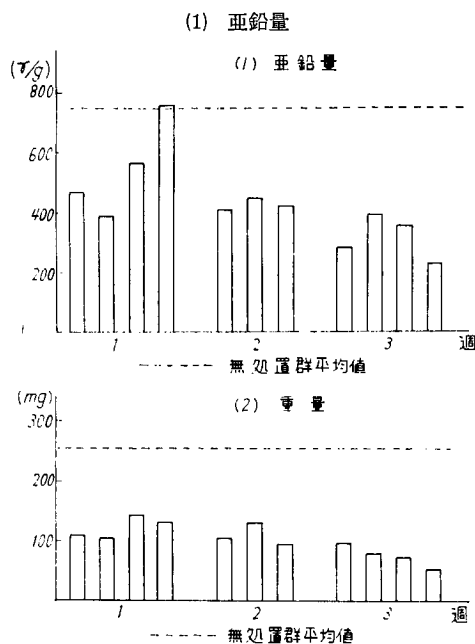
	体重 (g)	剔出時重量 (g)	乾燥後重量 (mg)	亜鉛量 (γ)	平均 (γ)
1	120	25	6	182	360.8
2	100	27	5.5	266	
3	110	44	7	685	
4	102	30	6.1	310	
5	256	295	59	657	757.4
6	261	287	53	1055	
7	275	365	61	710	
8	240	180	30	975	
9	247	205	36	390	

大きい。体重との間にも必ずしも平行関係は認められないが、平均値に於ては幼弱なものの方が成熟せるものに比し、約 1/2 弱の値を示している (表 5)

2) 去勢による影響

去勢群を 3 群に分ち、各 1 週間毎に解剖、測定を行った。亜鉛量は前記無処置群に比し、去勢 1 週間後の 1 例を除く全例減少を示し、前立腺重量は前記無処置群に比し、全例減少をしめた (図 2)

図 2 去勢によるラット前立腺背側葉の亜鉛量及び重量



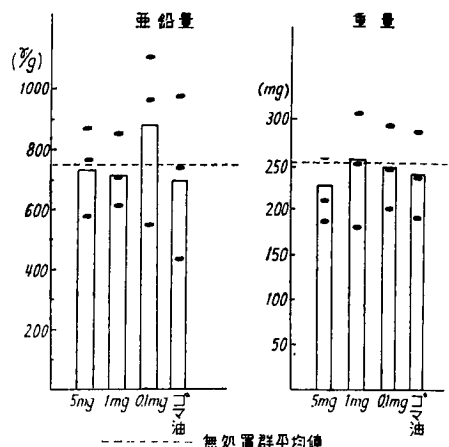
3) 性ホルモン投与の影響

i) 非去勢群

testosterone の投与に際しては、5mg, 1mg の何れも前記無処置群と比較して、亜鉛量及び前立腺重量は大差が認められず、0.1mg 投与では前記無処置群と比較して亜鉛量はやや増加の傾向がみられたが、前立腺重量はほぼ正常値を示し、対照として行つたゴマ油のみの投与に際しては、概ね前記無処置群と比較して亜鉛量及び前立腺重量は大差が認められなかつた (図 3)

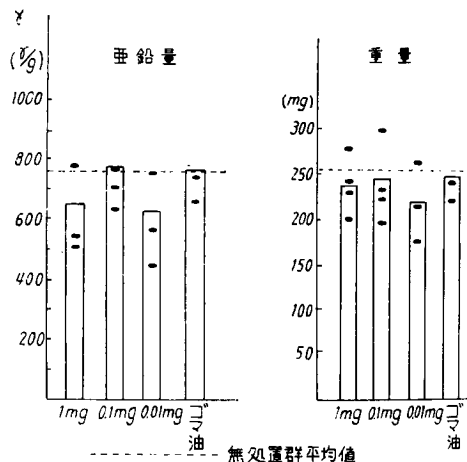
estradiol 投与群に於ては、前記無処置群に比較して、亜鉛量は 1mg, 0.01mg 投与で幾分減少の傾向を示し、0.1mg 投与例はほぼ正常値を示した。前立腺重量は 0.01mg 投与例で軽度減少を認めたが、1mg, 0.1mg 投与例では大差はなかつた。対照として行つたゴマ油のみの投与例では、亜鉛量及び前立腺重量何

図 3 testosterone 投与に於ける非去勢ラット前立腺背側葉の亜鉛量及び重量



れも前記無処置群と比較して著明な変化は認められなかつた (図 4)

図 4 estradiol 投与に於ける非去勢ラット前立腺背側葉の亜鉛量及び重量

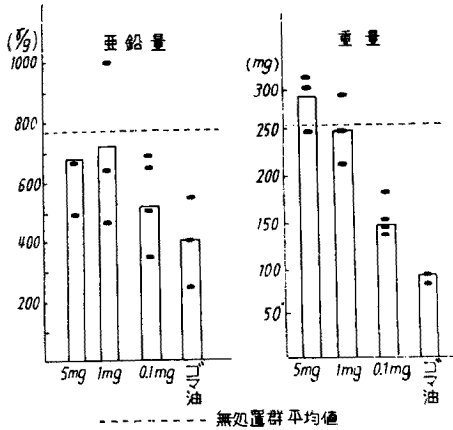


ii) 去勢群

testosterone 投与に於て、亜鉛量は前記無処置群と比較して、5mg, 1mg 投与例では略々正常域の範囲内であり、0.1mg では低値を示した。前立腺重量は 5mg, 1mg では略々正常値を示し、0.1mg では低値であつた。対照として行つたゴマ油のみの投与例では、無処置群と比較して亜鉛量及び前立腺重量何れも可成りの低下が認められた (図 5)

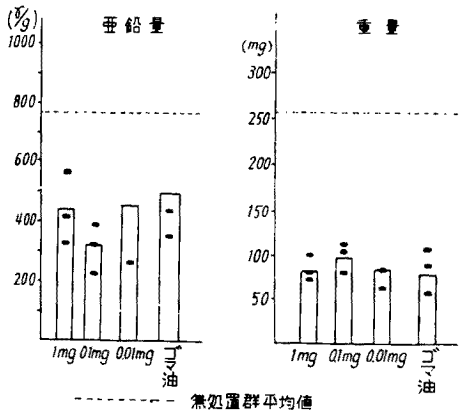
estradiol 投与に於ては、亜鉛量及び前立腺重量は無処置群と比較して 1mg, 0.1mg, 0.01mg の何れに於

図5 testosterone 投与に於ける去勢ラット
前立腺背側葉の亜鉛量及び重量



でも減少を示し、対照として行つたゴマ油のみの投与に於けるものも同様に減少していた(図6)

図6 estradiol 投与に於ける去勢ラット
前立腺背側葉の亜鉛量及び重量



IV 総括並びに考按

無機亜鉛の分析に dithizone 法を始めて用いたのは Fischer & Leopoldi⁹⁾ で、Holland & Ritchie¹⁰⁾ 及び Cowling & Miller¹¹⁾ は植物の亜鉛分析にこの染料を用い、その後 Hove 等¹²⁾ は carbonic anhydrase の測定に用いている。Vallee 等¹³⁾ は pH 5~6 で酒石酸と complex forming buffer の存在で dithizone を Zn dithizonate として、血液及び組織について亜鉛の測定を行つているが、私は Fischer 等⁹⁾ に従つて Na thiosulfate を complex

forming agent として妨害イオンの masking を行つた。山本等¹⁴⁾ も Fischer & Leopoldi⁹⁾ の方法により精液並びに男性附属性腺の亜鉛を測定している。加藤等¹⁵⁾ は N,N'-hydroxyethylthiocarbamate を用いて、亜鉛の共存する機会の多いと云われる Cd に対する隠蔽作用を重視しているが、Cd はヒト前立腺には現在未だその存在は知られていない。三矢¹⁶⁾ はスペクトログラフィーにより精液中の陽イオンの分析を行い、Na 等19種の存在を認めているがCdの存在は認めておらないので、前立腺に関する限り Cd は考慮しなくてもよいものと思われる。

前立腺亜鉛の定量値に関する従来の文献をみると、Bertrand & Vladesco¹⁾ が始めて23才並びに60才の2例について夫々、491r/g, 531r/g (乾燥重量、以下同じ) と報告している。次いで Dutoit 等¹⁷⁾ は 470~530r/g, Mawson 等²⁾ は 598~1265r/g, 山本等¹⁴⁾ は 410~620r/g であるとし、更に年令的には、19~34才では平均 516.8r/g, 35~49才では平均 542.6r/g, 50~70才では平均 530.7r/g と報告している。私の成績では16~57才迄の9例のもので、その平均は 790.2r/g であつた。かくの如く報告者により可成りの差異が認められる。これは測定の方法にもよると考えられるが、電気炉で灰化するときの条件も大きい。この事については Schweibold u Lesmulle の詳細な実験報告があり、freine Flamme を用いる時は勿論 Muffelofen を用いる場合でも、高温にて灰化する時は銅、亜鉛等の検出量は極めて悪く、その限界は 700°C であり、それ以上加熱する時には之等金属の消失が大であるから、出来るだけ低温で長時間かけて灰化することの必要性を述べている。私は電気炉を用いて概ね 550°C 前後の加熱により灰化を行い、如何なる場合にも 600°C を越えない様に注意し、過温による亜鉛の消失を防止する様努めた。しかし同様に乾燥材料を測定した Mawson 等²⁾ の報告にも見られる様に、症例が少いと相当の個体差をみるもので、私の成績に於ても 438~1160r/g であつた。山本等¹⁴⁾ の成績は50例について行つたもの

で、35～49才では若年者及び高年者の平均より僅かに高い値を示しているが、私の成績に於ても彼等の成績と同様、年令或は前立腺重量の大小と亜鉛含有量に一定の関係を見出すことは出来なかつた。また山本等¹⁴⁾によるとヒト睾丸に於ては前立腺同様19～34才の青年期に於てやや少く、35～49才の中年期に最高で、50～70才の老年期では青年期よりやや多い。これに反して精液中では青年期に最も多く、中年期及び老年期ではほぼ同値を示してやや低い値を示している。また前立腺内亜鉛量の少い者に、かえつて精液中の亜鉛量の高いものが認められる。更に個体差については前立腺、精液中の亜鉛量には左程著明な動揺を示さないのに反して、睾丸の亜鉛量には著明な個体差を見る。そして前立腺並びに睾丸の亜鉛量と精液中の亜鉛量が平衡関係にあるものもあるが、一方前立腺に少いにも拘らず精液中に多量の亜鉛を含むものも少なくない。即ち前立腺は人体軟部組織中に於て最も多く亜鉛を含む臓器であつて、生殖現象に何等かの関係を有していることは事実であるが、その多少が生殖の機能と如何に関連しているかと云うことについては尙疑問の点が少ない。

次に肥大症に於ける先人の測定値をみると、Mawson 等²⁾の20例の平均は $772r/g$ ($268 \sim 1806r/g$) である。私の成績では腺性のものは $887.4r/g$ 、線維腺性のものは $390.3r/g$ である。即ち腺性のものと厳密には区別出来ないとしても、線維腺性と考えられるものでは著明に低い値を示している。これは Mawson 等²⁾が「亜鉛の量は存在する胞状組織の割合に直接関係している」と述べていることとよく一致している。しかし正常前立腺の含量と比較してみると、平均値に於てはやや減少しているが、最高の値は腺性肥大を示したものであり、最低のものは線維腺性の肥大症の例であつて結論を出すことは困難である。

前立腺癌の症例は少い。Mawson 等²⁾の成績も5例で、その平均は $190r/g$ ($65 \sim 399r/g$) であり、私の成績もほぼ同様の値を示す。ただ最高最低値ともにやや高く、平均値は $254.2r/g$ である。

以上の成績を通覧すると、前立腺肥大症は腺性のものでは正常前立腺よりやや高く、線維腺性のものでは著明に低い値を示す。前立腺癌に於ては含有亜鉛量は更に少く最も低値である。この成績を Mawson 等²⁾の成績と比較すると、肥大症の一部を除いて全く一致している。Mawson 等²⁾はまたこの成績を組織学的に見た腺胞の数によつて少数、中等及び多数に分けたところ、腺胞の多い程亜鉛量が多いという成績を得ている。

腫瘍と亜鉛含量との関係についての報告は多いが、はじめてこの関係に注目したのは Crystol¹⁹⁾で乳癌、子宮癌組織には $270mg/kg$ 、子宮筋腫 $70mg/kg$ という成績をかかげている。牟礼²⁰⁾によると9例の良性腫瘍では平均 $7.73mg/kg$ 、56例の悪性腫瘍では $30.01mg/kg$ 、そして肉腫は $71.93mg/kg$ と高い値を示し、之を年令別にみると、悪性腫瘍は30才迄の6例に比べて31～50才では亜鉛量がかなり多く、更に51才以上の悪性腫瘍では3倍以上になると云う。菅居²¹⁾はポーラグラフ法によりヒトの癌では $16.3mg/kg$ 、良性腫瘍では $7.3mg/kg$ であると云い、翠川²²⁾は悪性腫瘍は良性腫瘍の1.8倍の亜鉛量をしめすと云う。同時に腫瘍患者血清及び尿中の亜鉛の増量を報告している。腫瘍患者の肝、血液中に亜鉛の増量していることは Addink²³⁾も報告しているが、Wolff²⁴⁾は一般に基礎代謝の上昇時には血液亜鉛は上昇し、低下時には亜鉛も減少して悪性腫瘍患者の血液中には亜鉛は減少していると報告している。徳岡²⁵⁾は9例の癌組織において、その亜鉛量は $66.9 \sim 195\mu g/g$ で、癌の発生した臓器組織の亜鉛量の平均 $54.2\mu g/g$ に対して、癌組織の平均は2.1倍に達していると報告している。彼によると腫瘍組織を病理組織学的に見て、腫瘍細胞の分裂のさかんなもの、未分化の程度の大きなもの程組織亜鉛量の増加率が著しい。又腫瘍組織では、オイグロブリン分層に亜鉛は減少して、アルブミン及びブソイドグロブリンに亜鉛は増加していると云う。そして腫瘍組織に増量している亜鉛は粗に結合している亜鉛で血中では著しく減少している。つまり癌患者

体内の亜鉛はかなりの部分が癌組織に偏在固着するものであるとしている。Zlataroff²⁰⁾によると亜鉛の増量は癌細胞によつて刺戟された異常な代謝機能に対する身体の抵抗の現われであつて、癌腫に於ては異常に高まつた蛋白分解酵素を抑制すると共に、減少した *peroxydase* の力を刺戟して細胞の酵素呼吸を促進し、*katalase* の機能を抑制して *alcohol fermentation* の状態の呼吸機能を正常な状態に復帰しようとするのが、亜鉛の役割であるとしている。荒木等²¹⁾は白鼠の人工的肝癌形成に当り、亜鉛はそれを遅延し、その発育を抑制するのを確めている。牟礼²⁰⁾は腫瘍の発育に対する亜鉛の抑制作用を次の如く説明している。即ち亜鉛は解糖作用に直接拮抗し、正常な酸素呼吸を営む物質代謝に引戻そうとして、腫瘍発育を直接抑制する所謂一次的抑制と、亜鉛と密接に関係を持つラ氏島、延いては内分泌乃至は糖質代謝に働き、二次的に腫瘍の発育を抑制する二次的抑制作用があると述べている。然し一方石原²⁸⁾は亜鉛を含めた諸種金属の投与により鼠癌に及ぼす影響をしらべて、何等の影響もみとめられなかつたと報告している。現在のところ、腫瘍の発育に対する亜鉛の抑制作用は一般にみとめられている模様であるが、鉄の場合と同様に亜鉛も蛋白質と結合しているものが多いということが確かな程度で、それがどの様にして作用しているかは尚不明であると云つてよい。徳岡²⁶⁾は腫瘍組織に於ては *carbonic anhydrase* が結合の対称とは考え難く、ポルフィリン、カルボキシピプチダーゼ或はスベルミン等アミンも結合の対称として考えられるとしている。前立腺に於ては前述の如く、Mawson 等²⁾ は腺細胞の量と亜鉛量は平衡関係にあると云つているが、腺腫と考えられる肥大症に多く、前立腺癌に於ては正常前立腺よりは低値を示す。前立腺の正常組織の値や肥大症の場合の高値は別として、低値を示す癌組織の亜鉛量も他の臓器の癌組織に比べると尚高い値を示すから、前立腺癌に於ける亜鉛量については正常前立腺や肥大症に比し、亜鉛の果す役割が異なるものであるという考えが可能ではないかと思われる。

次に動物組織に於ける亜鉛量の測定もかなり行われていて、Bodansky⁵⁾ は海産動物について約20種の組織の亜鉛量を定量して、それ等が略々一定の値を示すことをみている。またラットに於ける各組織の亜鉛量については、菅居²⁹⁾ は正常白鼠の各臓器（肺、心、肝、腎、脾）の亜鉛分布をしらべ、殆んど一定であることを確め、更に飢餓、亜鉛塩類の経口投与時に於ける影響について検索し、長期経口投与を行えば肝臓内に著明に増量するが、投与を中止すると速に正常に復するのをみている。Leiner 等³⁰⁾ は正常ラットと腫瘍ラットの脾臓、肝臓、腎臓、平滑筋等の亜鉛を定量し、腫瘍ラットでは肝臓の亜鉛が増加することをみている。Mawson 等³¹⁾ はラット前立腺背側葉に於ては、他の組織（大脳、肺、心、脾、膵、腎、筋肉、肝、睪丸、副睪丸）に比し著明に高い亜鉛含量があることを知つた。更に彼等³²⁾ は *carbonic anhydrase* をラットの各前立腺部分について測定したが、背側葉では亜鉛が中葉、腹葉に比し数倍或は十数倍の含有量を示すこと、及び当該酵素もこれと平衡関係にあつてやはり著明に多いことを証明した。また組織化学的には岡本³³⁾ はラットの前立腺中葉の腺細胞に、翠川³⁴⁾ は後葉に夫々亜鉛を証明し、前葉にはみとめていない。ラットの前立腺腹葉と背側葉は、解剖学的並びに機能的に著しく差があり、腹葉はクエン酸のみを分泌し、背側葉ではクエン酸並びにフルクトースの分泌がみられる (Humpherey & Mann³⁵⁾)。背側葉に亜鉛が特異的に多量に含まれているのは、亜鉛が糖質代謝に密接に関聯して、亜鉛はフルクトース代謝の過程で何か触媒的な作用を営んでいるものであらうと思われる。一方 Gunn 等⁶⁾ はラット前立腺背側葉は ⁶⁵Zn の摂取が極めて多いことを実験している。私の実験結果では、ラットの前立腺背側葉の亜鉛量はラットの個体差の他、その発育程度によつて著しい差がある。即ち体重 100g 前後のラットに於ける平均 360.8r/g に対して、200g 以上のものである平均 757.4r/g で 2 倍以上の値を示す尚前立腺重量に於ても平均 34mg に対し平均 262mg と約 8 倍重い。即ちラットに於ては幼

弱なものと成熟したものでは、前立腺の重量並びに亜鉛含量に著明な差がある。家兎の前立腺に於ける亜鉛消長は前立腺の機能と軌を一にし、思春期になつて始めて認められ、成熟動物に於てのみ細胞の原形質中に認められるものであり(翠川²²⁾)、ラットに於いても幼弱ラットはさけて十分成熟したものを実験に供しなければならぬ。

去勢による影響をみると、去勢1週間で著明な亜鉛量の低下を示し、2~3週間ではほぼ一定の値に下る。そして前立腺重量に於てもほぼ同様の傾向をたどる。一方⁶⁵Znの摂取能に於ても最近のGunn⁷⁾の成績が示す様に、去勢によつてラット前立腺背側葉は著明な摂取低下を示す。今Gunn等⁷⁾の⁶⁵Zn摂取に関する実験と、私の亜鉛含有量のそれを比較してみると、去勢ラットにtestosteroneを投与すると⁶⁵Zn摂取は明かに投与しないものより摂取が多いが、25 μ g, 50 μ g及び100 μ g投与例の間に差異がみられない。しかし上記の如き投与量では、投与量の増加と共に前立腺重量の増加が著しいという。しかしtestosteroneは正常ラットの前立腺重量は増加させない。一方estradiolの投与例は正常ラット背側葉重量に対し0.1 μ gではやや増加し、量を10 μ g, 100 μ gと増量すると逆に重量が減少している。また⁶⁵Zn摂取能では0.1 μ gと10 μ gではやや多く、1 μ gと100 μ gでは減少している。去勢ラットにestradiolを投与すると、僅かではあるが前立腺重量を増加せしめ、⁶⁵Zn摂取は1日1 μ g投与では殆んど対照同様の著明な摂取を示している。以上の如きGunn等⁷⁾の⁶⁵Zn摂取の報告と私の実験に於ける亜鉛量は、ほぼ同様の傾向を示す。即ち性ホルモン投与の影響は、非去勢群に於ては前立腺重量及び亜鉛含量に著明な影響を与えない。但しestradiol投与では重量、亜鉛含量ともやや少くなる。しかし去勢群に於てはtestosterone 5mg, 1mg投与では、前立腺重量の著しい回復増量を示し、0.1mgでは対照のゴマ油投与よりやや増加の傾向を示すに過ぎない。これは亜鉛含有量に於ても同様の傾向を示す。

以上の様にラットは成熟期になつて急激な前立腺重量の増加と共に亜鉛含有量の飛躍的な増加を示し、更に去勢群に於ける重量及び亜鉛量の低下はtestosterone投与によりかなり防ぐことが出来る。即ち前立腺機能と亜鉛含有量との間には極めて密接な関係のあることを示し、精液中の亜鉛と、アポクリン腺である前立腺腺細胞に亜鉛が多いことと相俟つて、精漿への亜鉛供給の源は前立腺であることを想像させるものである。

尚Gunn等⁷⁾によるとラットの⁶⁵Zn摂取能は生後ほぼ14~16週で最高に達する。また未成熟ラット前立腺背側葉の⁶⁵Zn摂取に対してはandrogenもgonadotropinも共に影響を与えないが、esteradiolの適量では成熟ラットとはほぼ同様の摂取能を示す様になるといわれる。この様にアイソトープによる微量元素の測定は、次第に広く行われる様になり、従来よりも信頼すべき値が得られる様になつて、精度もかなり増したことは事実である。亜鉛の代謝についても、正常組織や癌を含む病的材料について種々の実験が行われている様で、Gunn⁶⁾⁷⁾の成績は極めて多くの示唆を含むものである。しかし私の含有量に関する実験結果と、Gunn等⁷⁾の⁶⁵Zn摂取能に於ける成績との以上の様な一致について明解な説明を得ることは尚困難な様に思われる。Gunn等⁶⁾⁷⁾も⁶⁵Znの摂取とそれに及ぼす性ホルモン等の影響について論じていても、その意味するものについては何等論及していない。

亜鉛と内分泌機能との関係についても従来多くの実験が行われていて、生殖腺の外、下垂体、膵、胎盤、胸腺等に多く、その含有量は内分泌機能状態に略比例すると云われている。また物質代謝の關係に於ては亜鉛やV.B₁の少い白米で白鼠を飼育すると肝癌の発生率が高く、脚気の多い地方では肝癌が多く、脚気患者の皮膚、毛髪、爪等に亜鉛量が少ない事実から、亜鉛と腫瘍及び脚気との關係が論じられている³⁶⁾。また亜鉛欠乏餌の白鼠の成長がおくれ、上皮の肥厚、角化、萎縮、脱毛、角膜の変化等を來たし、V.A, V. B₆, リボフラビン、パント

テン酸、ビオチンなどの欠乏時によく似ているという³⁷⁾。また育ち難い早産児は血中の *carbonic anhydrase* 活性が低下していて、これは亜鉛の極めて多い胎盤に亜鉛が欠乏していることに関係があり、同酵素の *co-enzyme* として亜鉛が重要な役割を演じていることは広く知られている。その他亜鉛の特異な生理的役割については *insulin* との関係が注目されている。Scott³⁸⁾ が1934年結晶 *insulin* が常に亜鉛を含有すること、更に岡本³⁹⁾ はラ氏島 β 細胞そのものに亜鉛が豊富にあることを発見し、この所見にもとづき岡本等³⁹⁾ は *dithizone*, *oxine* を用いて実験的糖尿病を発生せしめた。Wolff等⁴⁰⁾ はこれを追試して糖尿病発生の際 *dithizone* は *chelating agent* として作用することを明らかにした。垂井⁴¹⁾ は生体内 *chelating agent* の増量は常に尿中亜鉛の増量を来し、それが極めて鋭敏に表現されるという知見を得、尿中亜鉛量と糖尿病状態との関係について解析している。一方藤井⁴²⁾ はウエの *oocytes* の核小体に亜鉛が多く含まれていて、またヒトの精子が通常の水海中では殆んど運動しなくて、海水中に *histidine* や *EDTA* 等の *chelating agent* を加えると急に活潑な運動を起し、同時に亜鉛が精子から海中に放出されるのを観察している。また Maynard⁴³⁾ も ⁵⁶Mn 及び ⁵²Mn を使用して、その排泄の条件を解析し、尿中排泄は *prechenaion* が前提となるとしている。更にある種のペプチットやアミノ酸を先えて、ウエの精子の寿命を延した Tyler 等⁴⁴⁾ や、アミノ酸を加えた海水中で *Arbacia punctata* と *Lyt-echimasi* の精子の代謝をしらべた Tyler & Rothchild⁴⁵⁾ は、アミノ酸は海水中に存在する銅その他の有毒な重金属との複塩の形成をおこして、もともと精子がもっている基質を更によく利用できる様になると説明した。そしてこの仮説は *EDTA*, α -ベンゾイオキシウム及び 8-オキシキノリンの様な金属と *chelate* をつくる物質の解毒効果についての研究と併せて、精子に対する精漿の作用の一部はおそらくこの様な過程によつていられるものと考えられる。さてヒト前立腺に於ては他の如何なる軟部組織よりも多く

の亜鉛が含有され、精液中にもまた前立腺に次ぐ高濃度が証明されているが之は主として精漿中に含まれる³¹⁾。一方精子もまた多量の亜鉛を含有しており、Mawson & Fischer³¹⁾ は遠心分離で分けたヒト精子に乾燥量として 2mg/g に近い亜鉛をえている。またこれ等部位の亜鉛は大部分蛋白質と複合体をつくり、しかも赤血球の亜鉛蛋白質とちがつてその *carbonic anhydrase* の作用が問題にならない。このことはウエ精子の亜鉛とはまた更に異つた作用機転も想像されて興味がある。

V 結 語

ヒト前立腺の亜鉛量について *dithizone* 法により、正常、肥大症、癌腫の定量を行い、併せてラット前立腺背側葉の亜鉛の去勢並びに性ホルモン投与による消長を検査し次の如き結果を得た。

1) 正常前立腺に於ては亜鉛量は平均 790.3r/g、肥大症では平均 751.8r/g であり、これを腺性並びに線維腺性に区分すると前者の平均は 887.4r/g、後者では 390.3r/g であつた。癌腫では平均 254.2r/g であつた。

2) 肥大症の線維腺性と考えられるもの、並びに癌腫に於ては何れも正常値より低値を示しているが、之等の疾患に於ては前立腺腺胞が間質の増生により圧迫、縮小され、又前立腺本来の細胞組織が癌性組織に変化し、分泌機能の減退、消失を来すためと考えられる。

3) 正常ラットに対する *testosterone propionate*, *estradiol benzoate* の投与による影響では、何れも大した変化はみられなかつた。

4) 去勢による影響では、1週間後には可成りの減少がみられたが、2~3週間経過してもその減少はそう著明ではなかつた。

5) 去勢ラットに対する *testosterone propionate* の影響では、5mg, 1mg 投与にて正常値に近づくが、0.1mg 投与ではあまり変化がみられず、*estradiol benzoate* 投与では殆んど影響がみられなかつた。

6) ラット前立腺亜鉛は前立腺の機能とほぼ平衡関係を有するものと考えられる。

終りに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった恩師上月教授、佐野助教授並びに雑賀講師に深謝すると共に、御便宜を計つて載いた皮膚科泌尿器科教室員、法医学教室員、第一並びに第二病理学教室員各位に深謝致します。

(本論文の要旨は第44回及び第45回日本泌尿器科学会総会に於て発表した。)

文 献

- 1) Bertrand, G. & Vladesco, R. : C. R. Acad.Sci., 173 : 176, 1921.
- 2) Mawson, C. A. & Fischer, M. I. : Canad. J. Med.Sci., 30 : 336, 1952.
- 3) Todd, W. R. et al : Am. J. Physiol., 107 : 146, 1934.
- 4) Stirn, F. E. et al : J. Biol. Chem., 109 : 347, 1935.
- 5) Bodansky, M. : J. Biol. Chem., 44 : 339, 1920.
- 6) Gunn, S. A. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 88 : 556, 1955.
- 7) Gunn, S. A. & Gould, T. C. : Endocrinol., 58 : 443, 1956.
- 8) Sandell, E. B. : Colorimetric determination of traces of metals. 2nd ed., Interscience Pub. Inc., New York, 1950.
- 9) Fischer, H. & Leopoldi, G. : Z. Anal. Chem., 107 : 241, 1936.
- 10) Holland E. B. & Ritchie, W. S. : J. Assn. Agr. Chem., 22 : 333, 1939.
- 11) Cowling, H. & Miller, E. J. : Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 13 : 145, 1941.
- 12) Hove E. et al : J. Biol. Chem., 136 : 425, 1940.
- 13) Vallee, B. L. & Gibson, J. G. : J. Biol. Chem., 176 : 435, 1948.
- 14) 山本・他 : 神戸医科大学紀要, 16 : 455, 昭34.
- 15) 加藤・武井 : Japan. Analyst., 2 : 208, 昭28.
- 16) 三矢 : 日泌尿会誌, 48 : 419, 昭32.
- 17) Dutoit, P. & Zbinden, C. R. Acad. Sci., 190 : 172, 1930.
- 18) Schweibold u Lesmulle, A. : Biochem. Z., 300 : 331, 1939.
- 19) Cristal, P. : Bull. Soc. Chim. Biol. Paris., 5 : 23, 1923.
- 20) 牟礼 : 京府医大誌, 46 : 35, 昭24.
- 21) 菅居 : 京府医大誌, 21 : 1197, 昭12.
- 22) 翠川 : 綜合臨牀, 4 : 706, 昭30.
- 23) Addink, N. W. H. : Nature., 166 : 693, 1950.
- 24) Wolff, H. P. : Klin. Wschr., 34 : 409, 1956.
- 25) 徳岡 : 最新医学, 12 : 771, 昭32.
- 26) Zlataroff, A. : Wien. Med. Wchr., 146, 1933.
- 27) 荒木・他 : 癌, 35 : 344, 昭16.
- 28) 石原 : 日本病理会誌, 16 : 768, 大15.
- 29) 菅居 : 京府医大誌, 21 : 1319, 昭12.
- 30) Leiner, M. u Leiner, G. : Naturwiss., 29 : 763, 1941.
- 31) Mawson, C. A. & Fischer, M. I. : Biochem. J., 55 : 696, 1953.
- 32) Mawson, C. A. & Fischer, M. I. : Arch. Biochem. Biophys., 36 : 485, 1952.
- 33) 岡本 : 日本病理会誌, 33 : 247, 昭18.
- 34) 翠川 : 日本病理会誌, 41 : 268, 昭27.
- 35) Humphrey, G. F. & Mann, T. : Biochem. J., 44 : 97, 1949.
- 36) Eggleton, W. G. E. : Biochem. J., 34 : 991, 1940.
- 37) Day, H. G. & McCollum, E. V. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 45 : 282, 1940.
- 38) Scott, D. A. : Biochem. J., 28 : 1952, 1934.
- 39) 岡本・他 : 日内分泌誌, 25 : 32, 昭24.
- 40) Wolff, H. et al : Arch. Exp. Path. Pharm., 216 : 440, 1952.
- 41) 垂井 : 日本臨牀, 16 : 207, 昭33.
- 42) Fujii, T. et al : Nature., 176 : 1068, 1955.
- 43) Maynard, L. S. u Käge, J. H. R. : Schweiz. Med. Wschr., 88 : 132, 1958.
- 44) Tyler, A. et al : Science., 112 : 783, 1950.
- 45) Tyler, A. & Rothschild, L. : Proc. Soc. Exp. Biol., 76 : 52, 1951.