

前立腺亜鉛代謝に関する実験的研究

第1編 性ホルモンの影響について

広島大学医学部泌尿器科教室（主任：加藤篤二教授）

平 山 多 秋

EXPERIMENTAL STUDIES ON ZINC METABOLISM
IN THE PROSTATIC GLAND

PART I. ON THE EFFECTS OF SEXUAL HORMONES

Masaaki HIRAYAMA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director: Prof. T. Kato, M. D.)*

Using male adult rats of the Wistar strain, studies were made on the relation between ^{65}Zn uptake rate in dorso-lateral lobe of the prostatic gland and its weight under various influences of the sexual hormones and on the changes in amount of the ^{65}Zn in the dorso-lateral lobe.

The results summarized as follows.

1) In normal rats, the dorso-lateral lobes of the prostate was found to have the highest uptake rate (cpm/mg) than any other organs in 24 hrs of administration. The weight and the ^{65}Zn uptake rate were higher in cohabit group than in non-cohabit group.

2) In normal rats, after administration of T. P. 0.1mg, the weight of the lobe increased consistently, while the uptake rate decreased in 20 days with subsequent increase. With E. b. 0.1mg administration, both of the weight and uptake rate showed tendency of decrease at each period. With administration of T. P. 0.2mg and E. p. 0.1mg, they maintained the control levels, while they showed tendency of decrease after administration of T. P. 0.1mg and E. b. 0.1mg.

3) In the group of castrated but non-treated rats, the uptake rate decreased accompanied with decline of the weight, but the uptake rate did not change during the period between 20 and 30 days after the operation. With administration of sufficient dose of T. P. (0.2 mg daily), the weight and uptake rate maintained at the control level for 30 days. With inadequate dose of T. P., however, both of weight and uptake rate decreased with the later being less predominant. With administration of E. b. there was decreases in both weight and uptake rate as same as the non-treated group, whereas relatively high uptake rate was obtained in 10 days with 0.01 mg administration. When a large amount (1 mg) of T. P. is given at the completion of atrophy, the weight returned to the control level in 10 days, but the uptake rate showed a slower restoration.

4) The transition of the amount of ^{65}Zn in the dorso-lateral lobe showed a similar change in both cohabit and non-cohabit groups in normal rats. In 30 days, the accumulated rate was 18~24% which was still higher than the other organs for the uptake rate. With administration of T. P., a slower change was obtained in normal and castrated rats, while a

rapid change was seen with administration of E. b. with a slight increase in 30 days. When a large amount of T. P. is given after completion of castrated phase, a tendency of increase was observed despite low uptake rate.

5) By means of autoradiography, specific uptake of the ^{65}Zn was able to be demonstrated in the dorso-lateral lobe, but the effect of hormone was not clearly defined. Trends of increases of ^{65}Zn in epithelial cells with T. P. administration and in interstitial cells with E. b. administration were recognized, of which relationship with functions of glandular cell or tissue is not known.

緒 言

動物体内の亜鉛についての研究は Raut (1877)⁴⁸⁾ Lechartier (1877)²⁸⁾ 等をもつて嚆矢とする。泌尿器科方面では1921年 Bertrand 等¹⁾ は前立腺の化学的特性として亜鉛の含有量が高いことを報告した。1934年 Scott等⁵²⁾ は結晶インスリンに亜鉛が含まれていることを確認し、1940年 Keilin 等²⁴⁾ が赤血球の炭酸脱水素酵素に亜鉛が重要成分として含まれている事を報告して以来、他の亜鉛酵素も次々と発見されるに及んで、生殖作用、生体内物質代謝、並びに内分泌機能との関連が注目を浴びようになり、生体内亜鉛の重要性が漸次認識されるようになって来た。

一方近年、物質代謝の研究に放射性同位元素が導入されたことは各分野で輝かしい成果をおさめる原動力となつたが、亜鉛代謝においても放射性亜鉛 ^{65}Zn を利用して、生体内分布、吸収、排泄、臓器内蓄積、亜鉛と分泌機能、物質代謝、或は腫瘍の関係について多くの研究がなされて来た。冒頭にも述べた如く泌尿器科領域における亜鉛の研究は1921年 Bertrand 等が前立腺に多量の亜鉛が含有されることを報告、生殖に於ける亜鉛の役割を論じたのが最初である。次いで Mawson 等 (1951)³¹⁾ はラット前立腺背側葉は他のどの組織よりも多くの亜鉛を含有すること、又人前立腺においても他のどの柔組織よりも亜鉛の含有量が多いことを報告し、前立腺の亜鉛の意義の重要性が認識されるようになった。

Gunn (1955)¹³⁾¹⁴⁾ 等は放射性亜鉛 ^{65}Zn を使用し、ラット前立腺背側葉が ^{65}Zn を選択的に摂取し、性ホルモンの影響下で変動し、前立腺の機能をよく反映することを報告した。その後

多くの研究が報告されたが、前立腺の亜鉛の存在意義については尚不明で、Metalloenzyme, Zinc-enzyme-complex 酵素蛋白等の形式に関与するのであろうとする推察の域を脱していない⁴¹⁾⁵⁵⁾。著者はラットを使用し、各種性ホルモンの影響に於ける前立腺背側葉の ^{65}Zn の代謝について研究したので報告する。

実験材料並びに実験方法

1) 実験動物として 250gm 以上の成熟ウイスター系雄ラットを使用した。自由飲水のもとに室温 21~23°C, オリエンタル酵母製固型飼料 MF で飼育した。

2) 放射性亜鉛 ^{65}Zn について

Oak-Ridge-National Laboratory で作られた $^{65}\text{ZnCl}_2$ HCl 溶液を生理的食塩水、並びに NaOH で略々 pH 7.0 に補正し 1mc/cc になるように希釈して使用した。比放射能は1000以上のものを使用した(表 I)。

表 I $^{65}\text{ZnCl}_2$ HCl 溶液 (Oak Ridge National Laboratory)

製造日	濃度 (mc/ml)	比放射能 (mc/g)	規定度 (N)	Zn (mg/ml)
1962 22/VIII	13.56±10%	1035	0.6	13.09
1962 18/X	16.73±10%	1278	0.6	13.09
1963 6/VIII	19.79±10%	1511	0.6	13.09
1961 5/X	18.84±10%	1356	0.6	13.09

^{65}Zn の物理的性状は物理的半減期245日、 β 線平均エネルギー 0.325 MeV (2%) γ 線エネルギー 1.12 MeV (45%) γ 線の強さ 3.07/mc. hr. cm であり、骨髄に於ける生物学的半減期23日、有効半減期21日とされて来た。

3) ^{65}Zn 投与

希釈した $^{65}\text{ZnCl}_2$ 溶液をエーテル麻酔下のラットの心臓内に 0.4 $\mu\text{c/g}$ 体重の割に注射した。

4) 放射能測定、並びに摂取率

Nuclear 社製の Scintillation Counter を使用した。

plateau 電圧 1250 KV, Counter 窓より被験物までの距離 1.5cm とし, 直径 1cm のビニール製皿に被験物を入れ測定した. 摂取率は, 1 分間 Count/臓器湿潤重量 (cpm/mg) を以つて表した. 放射性同位元素を使用し代謝を観察する場合, 投与量に対する臓器単位当りの%で表す場合, 或は Quimby (1948)⁴⁷⁾ の Differential Absorption Ratio 即ち,

$$DAR = \frac{\frac{\text{被検体に含まれる } \mu\text{c 数}}{\text{被検臓器の重量 (g)}}}{\frac{\text{投与した } \mu\text{c 数}}{\text{体重}}}$$

を以つて摂取率とする等⁶⁴⁾ 種々あるが, 著者は全て cpm/mg を使用した.

5) 使用性ホルモン

男性ホルモンとして Testosterone propionate (T. p. と略す), 女性ホルモンとして Estradiol benzoate (E. b. と略す) の水性懸濁注射液を使用し, 投与量は mg で表し, 投与は背部皮下に注射した.

6) Autoradiography (Inverting Method)

摘出, 放射能を測定した背側葉をそのまま純メチルアルコールに12時間固定した. パラフィン包埋, ミクロトームで約 5 μ の切片の標本を製作, 脱パラ後1

%のツェロイジン液に浸し, 一昼夜乾燥した. 暗室内で Striping Film (富士の ET-2E Striping type を使用) を被い, 扇風機で約1時間乾燥完全に遮弊した箱に入れ冷蔵庫内で適当時間露出感光した.

現像; 富士レンドール現像液を使用 20°C 3分間現像.

着; 富士フィックス定着剤を使用, 10分間定着し, 水洗1時間直ちに Film を標本と共に反転し乾燥, ヘマトキシリン核染色を行つた^{4) 12) 65) 66) 67) 68)}.

実験成績

【実験I】正常ラット並びに性ホルモン各種影響下における前立腺背側葉の重量変化と ⁶⁵Zn 摂取率の変化について,

1) 正常ラット群の ⁶⁵Zn 投与後24時間における前立腺背側葉, 血液, 肝, 脾, 副腎, 精囊腺, 前立腺前葉, 睪丸の各種臓器の摂取率は表IIに表した. 前立腺背側葉の重量には個体差が見られるが, 摂取率は他臓器に比較すると高い. 正常ラット群は非同棲群と同棲群に区別したが, 背側葉を除くと各種臓器の摂取率 (表III) には差は見られなかつた. 同棲群とは雄ラッ

表II 各種臓器の ⁶⁵Zn 摂取率並びに重量 (摂取率 cpm/mg/重量mg)

1. 非同棲群

	血液	肝	脾	副腎	前立腺前葉	前立腺背側葉	精囊腺	睪丸
1	1.2	5.2	5.8	2.0	1.4	9.3	1.5	1.8
2	1.4	4.3	4.9	1.3	2.0	8.2	1.8	2.0
3	0.8	5.5	6.3	1.9	1.6	10.2	1.4	1.8
4	2.1	4.7	6.2	2.9	2.3	7.7	1.6	0.9
5	1.8	5.6	5.9	3.0	4.0	7.6	1.3	1.7
平均	1.4	5.1	5.8	2.6	1.8	8.6	1.5	1.4

表III

2. 同棲群

1	1.8	5.6	6.3	2.3	2.3	9.2	1.8	1.5
2	0.7	4.3	6.8	1.8	2.0	8.5	1.3	2.3
3	0.9	4.8	5.8	2.0	1.8	10.2	1.4	0.9
4	1.5	4.3	6.8	3.0	1.4	9.7	2.0	1.8
5	1.8	5.2	5.6	2.1	1.5	8.9	1.0	1.7
平均	1.2	4.8	6.2	2.2	1.8	9.3	1.5	1.6

ト1匹に雌ラット4匹を同一ゲージにて30日間飼育したものである。非同棲群の背側葉重量の平均は332mg, 摂取率平均8.6cpm/mgに対し, 同棲群は355mg, 9.3cpm/mgを兩者共非同棲群に比較して高値を示した。

2) 性ホ投与群, 表IVの如く13群とした。

表IV

正常ラット	
1.	T. p. 0.1mg 投与群
2.	E. b. 0.1mg 投与群
3.	T. p. 0.2mg, E. b. 0.1mg 投与群
4.	T. p. 0.1mg, E. b. 0.1mg 投与群
去勢ラット	
1.	無処置群
2.	T. p. 0.2mg 投与群
3.	T. p. 0.1mg 投与群
4.	T. p. 0.05mg 投与群
5.	E. b. 0.1mg 投与群
6.	E. b. 0.01mg 投与群
7.	T. p. 0.2mg, E. b. 0.1mg 投与群
8.	T. p. 0.1mg, E. b. 0.1mg 投与群
9.	去勢30日後 T. p. 1mg 投与群

表V 正常ラット T. p. 0.1mg 投与群

	体重 mg	前立腺背側葉	
		重量 mg	摂取率 cpm/mg
10日	274	375	9.6
	286	319	10.0
		347	9.8
20日	288	378	7.8
	304	394	6.6
		386	7.2
30日	286	396	8.6
	274	406	7.4
		401	8.0

性ホは毎日投与し10日, 20日, 30日の変化を観察した。1群各時期に2匹のラットを使用した。

A) 正常ラット

a) T. p. 0.1mg 投与群 (表V, 図1); 10日で重量, 摂取率共に増加したが, 20日では重量は更に増加したにもかかわらず, 摂取率は減少していた。30日では重量は引き続き増加傾向があつた。摂取率も増加の傾向が認められたが, 正常値まで回復し得なかつた。

b) E. b. 0.1mg 投与群 (表VI, 図2); 10日で重量, 並びに摂取率は減少の傾向を取つた。20日, 30日と兩者共に漸次減少したが重量の減少率は28%であるにもかかわらず摂取率の減少率は51%と急激であつた。

c) T. p. 0.2mg+E. b. 0.1mg 投与群 (表VII, 図3); 全期を通じ重量, 摂取率は略々正常範囲に維持されていた。

d) T. p. 0.1mg+E. b. 0.1mg 投与群 (表VIII, 図4); 重量は漸次減少の傾向があつた。摂取率は10日では正常値を示していたが, 20日, 30日では変化はなかつたが, 10日に比較すると減少していた。

B) 去勢ラット

a) 去勢無処置群 (表IX, 図5); 去勢直後よりの変化を観察した。10日で重量, 摂取率共に著明に減

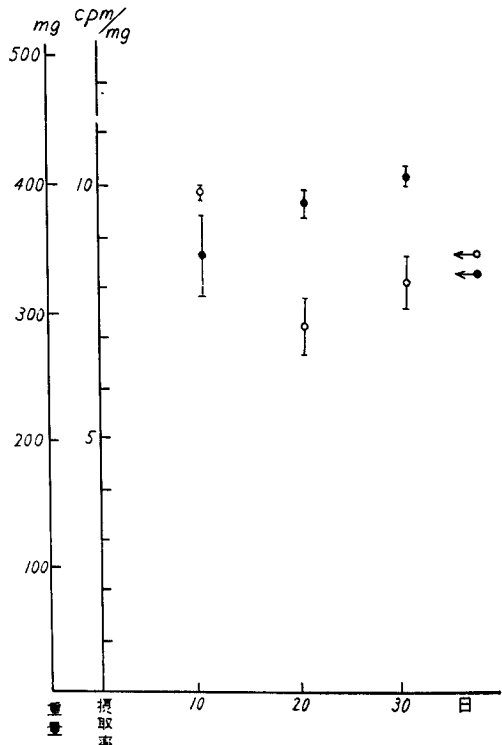


図1 正常ラット T. p. 0.1mg 投与群

表VI 正常ラット E. b. 0.1mg 投与群

	体 重 mg	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂取率(cpm/mg)
10日	280	338	7.8
	264	348	6.6
		343	7.2
20日	285	313	5.7
	279	291	5.3
		302	5.5
30日	308	257	4.3
	296	249	4.1
		253	4.2

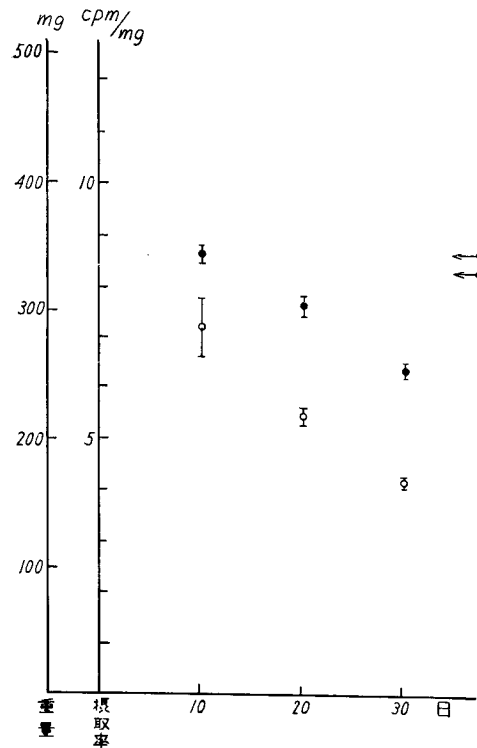


図2 正常ラット E. b. 0.1mg 投与群

表VII 正常ラット T. p. 0.2mg
E. b. 0.1mg 投与群

	体 重 mg	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 mg	摂取率(cpm/mg)
10日	258	325	8.5
	261	365	8.9
		345	8.7
20日	286	360	9.0
	273	310	7.8
		335	8.4
30日	302	383	9.4
	296	347	8.2
		365	8.8

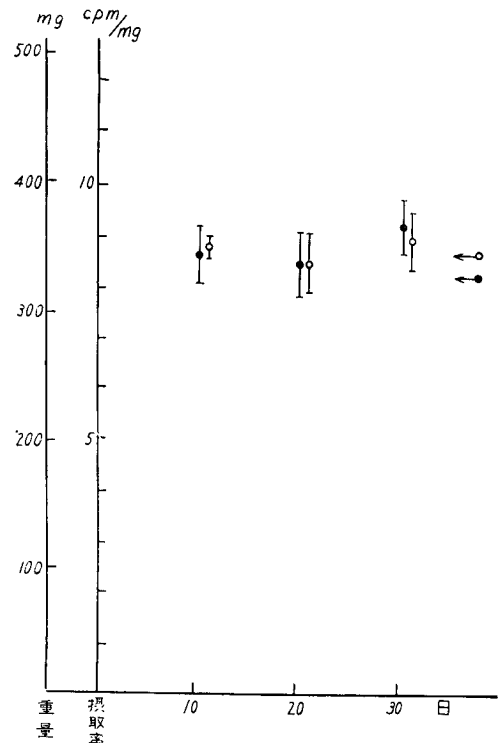


図3 正常ラット T. p. 0.2mg
E. b. 0.1mg 投与群

表Ⅷ 正常ラット T. p. 0.1mg
E. b. 0.1mg 投与群

	体 重 gm	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂取率(cpm/mg)
10日	278	358	8.4
	294	366	8.0
		362	8.2
20日	281	331	7.8
	270	333	6.8
		332	7.3
30日	296	270	6.4
	314	310	6.4
		290	6.4

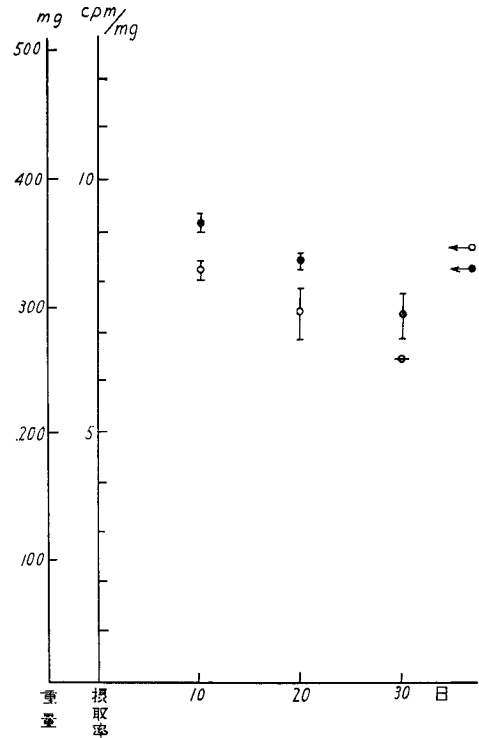


図4 正常ラット T. p. 0.1mg
E. b. 0.1mg 投与群

表Ⅸ 去勢ラット無処置群

	体 重	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (gm)	摂取率(cpm/mg)
10日	258	180	4.2
	272	172	5.6
		176	4.6
20日	283	114	3.0
	297	98	2.0
		106	2.5
30日	285	90	2.5
	253	82	2.7
		86	2.6

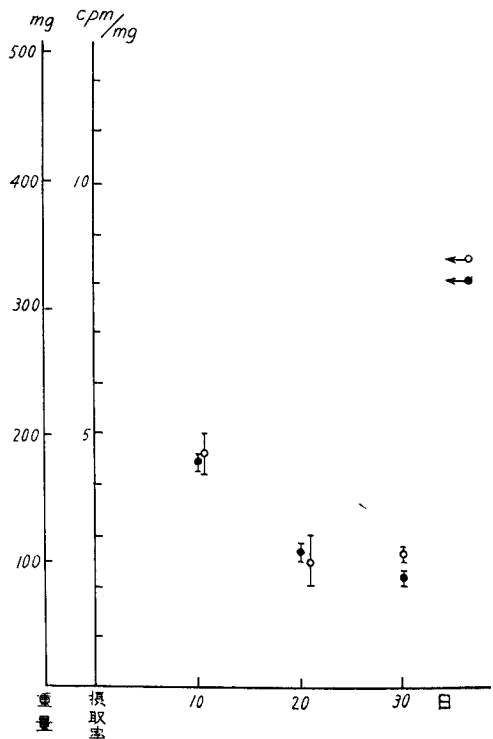


図5 去勢ラット無処置群

少し、対照群の略々50%であつた。重量は続いて減少傾向を取り30日では77%の減少率を示した、摂取率は20日まで減少したが30日では20日の値がそのまま移行して、対照群に比較すると1/3の値を維持していた。

b) T. P. 0.2mg 投与群 (表X, 図6) ; 去勢直後より T. p. の投与を行つた。10日で重量, 摂取率共に上昇したが、20日, 30日では両者に変化なく、対照群より僅かであるが高い値を示した。

c) T. p. 0.1mg 投与群 (表XI, 図7) ; 10日で重量, 摂取率共に正常値より低下した。20日で重量は31%の減少, 摂取率は29%の減少を示した。30日では重量は更に減少したが摂取率は20日より僅かに上昇したのを認めた。

d) T. p. 0.05mg 投与群 (表XII, 図8) ; 10日で重量は35%の減少, 摂取率も同時に31%の減少率を示した。20日, 30日でも漸次減少の傾向を取り, 30日では重量68%, 摂取率は56%の減少率を示した。

(e) E. b. 0.1mg 投与群 (表XIII, 図9) ; 重量, 摂取率は10日, 20日, 30日と減少し無処置群と略々同一の傾向を取つた。20日, 30日と引き続き減少したが、摂取率は固定していた。

f) E. b. 0.01mg 投与群 (表XIV, 図10) ; 重

量は全期 0.1mg 投与群, 或は無処置群と略々同様に減少したが、摂取率は10日で2者に比較すると高値を維持し, 20日で減少するが尚高値を示したが, 30日では前2群と同一値に減少していた。

g) T. p. 0.2mg+E. b. 0.1mg 投与群 (表XV, 図11) T. p. 0.1mg+E. b. 0.1mg投与群 (表XIV, 図12)

2:1 投与群では全期, 正常群に投与した場合と同様重量, 摂取率共に正常範囲に維持されていた, 1:1 投与群は10日では両者共に正常値に維持されたが20日では両者共に急激に減少した。30日では重量は更に減少したが重量の減少率79%に比較すると摂取率の減少率は58%と軽度であつた。

g) 去勢30日後より T. p. 1mg 投与群 (表XVII, 図13)

萎縮が完成した時期より大量の T. p. を投与した。10日で重量は正常値に既に回復していたが摂取率は尚正常値の50%の低値であつた。20日, 30日で重量は更に増加の傾向を示し, 正常値以上の値を取つた。摂取率は20日で正常値に達したが, 30日では再び僅かであるが減少した。

表X 去勢ラット T. p. 0.2mg 投与群

	体 重 gm	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂取率(cpm/mg)
10日	281	420	9.0
	276	380	10.2
		395	9.6
20日	295	421	12.0
	287	385	8.4
		403	10.2
30日	268	408	8.6
	298	412	9.8
		410	9.2

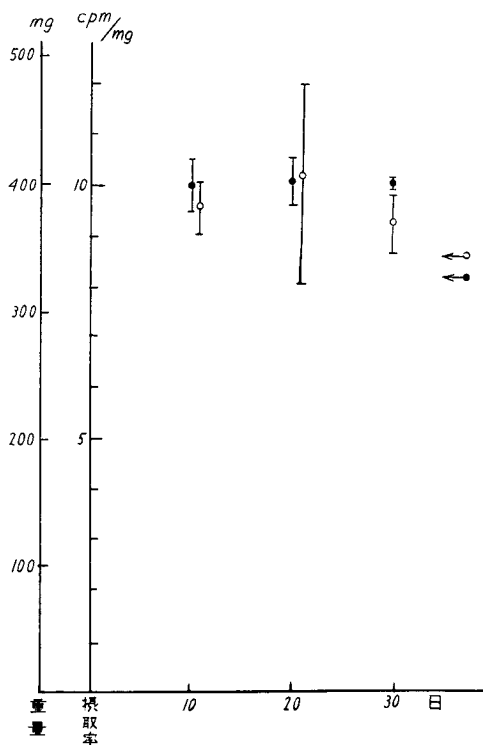


図6 去勢ラット T. p. 0.2mg 投与群

表XI 去勢ラット T. p. 0.1mg 投与群

	体 重 gm	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂取率(cpm/mg)
10日	284	350	8.5
	272	336	8.1
		343	8.3
20日	270	240	6.4
	290	222	6.0
		231	6.2
30日	268	190	6.7
	282	182	6.3
		186	6.5

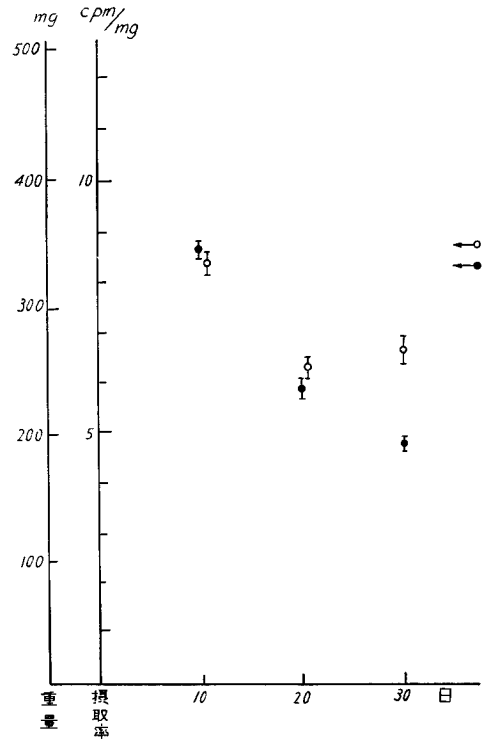


図7 去勢ラット T. p. 0.1mg 投与群

表XII 去勢ラット T. p. 0.05mg 投与群

	体 重 gm	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂取率 cpm/mg
10日	290	216	6.4
	280	214	6.0
		215	6.2
20日	296	180	4.8
	284	150	4.3
		165	4.5
30日	300	110	4.0
	305	104	3.6
		107	3.8

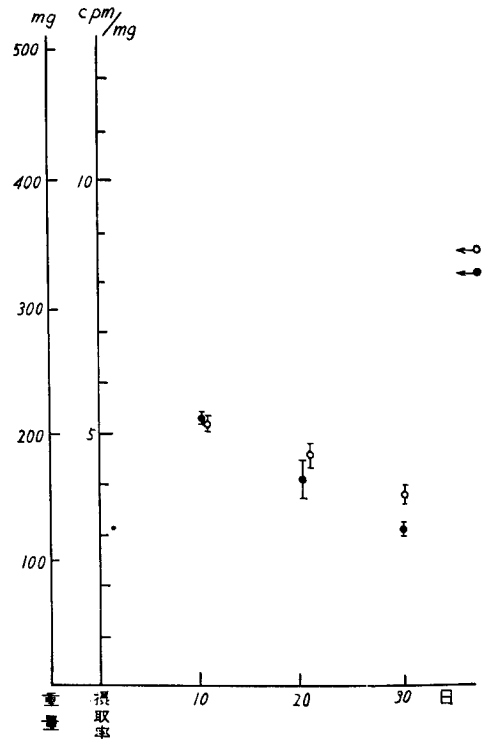


図8 去勢ラット T. p. 0.05mg 投与群

表XIII 去勢ラット E. b. 0.1mg 投与群

	体 重 gm	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂取率(cpm/mg)
10日	258	168	5.2
	248	182	6.0
		175	5.6
20日	260	89	2.5
	290	103	3.1
		96	2.8
30日	258	82	2.8
	270	52	3.2
		67	3.0

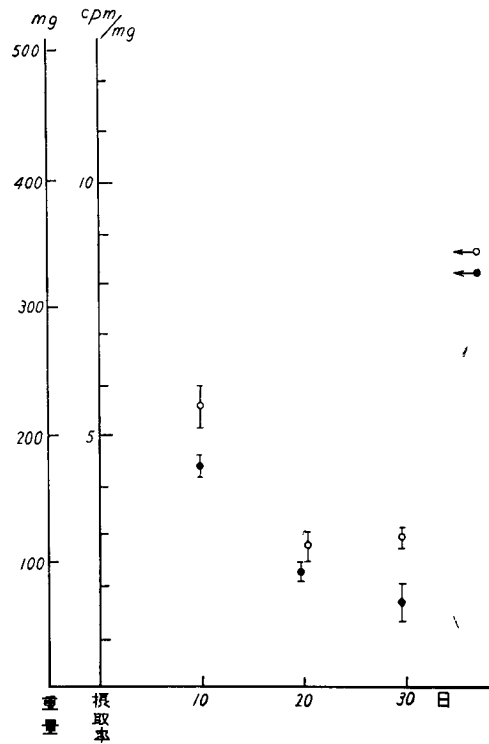


図9 去勢ラット E. b. 0.1mg 投与群

表XIV 去勢ラット E. b. 0.01mg 投与群

	体 重	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂取率(cpm/mg)
10日	250	210	6.9
	256	210	6.5
		210	6.7
20日	270	132	4.3
	270	118	3.9
		125	4.1
30日	290	58	2.3
	283	66	2.9
		62	2.6

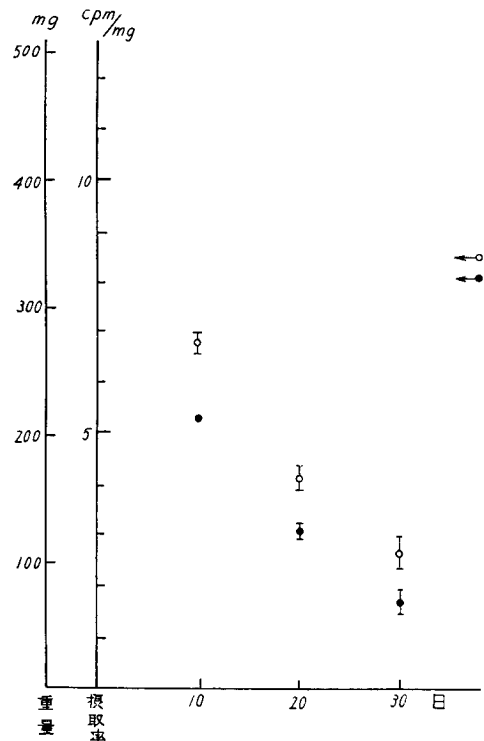


図10 去勢ラット E. b. 0.01mg 投与群

表XV 去勢ラット T. p. 0.2mg 投与群
E. b. 0.1mg

	体 重	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂 取 率 (cpm/mg)
10日	273	305	8.3
	286	345	9.5
		325	8.9
20日	295	325	8.3
	289	345	10.1
		334	9.2
30日	298	326	8.1
	301	334	8.9
		330	8.5

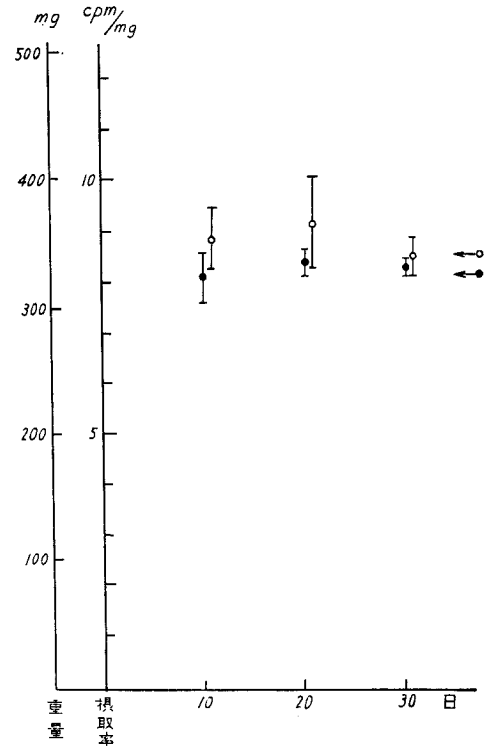


図11 去勢ラット T. p. 0.2mg 投与群
E. b. 0.1mg

表XVI 去勢ラット T. p. 0.1mg 投与群
E. b. 0.1mg

	体 重	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂 取 率 (cpm/mg)
10日	280	345	7.8
	300	377	8.6
		361	8.2
20日	278	185	4.8
	292	201	4.2
		193	4.5
30日	296	92	3.2
	292	104	4.0
		98	3.6

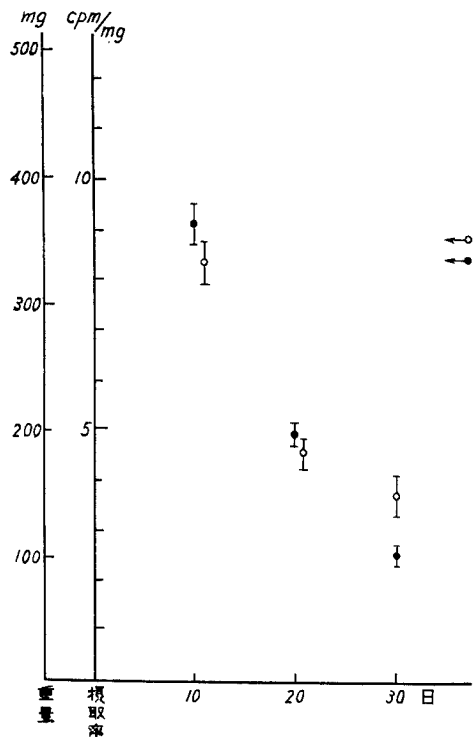


図12 去勢ラット T. p. 0.1mg 投与群
E. b. 0.1mg

表 XVII 去勢30日後 T. p. 1mg 投与群

	体 重	前 立 腺 背 側 葉	
		重 量 (mg)	摂取率(cpm/mg)
10日	285	344	5.4
	285	316	5.0
		325	5.2
20日	276	412	8.8
	289	418	8.4
		415	8.6
30日	280	437	8.0
	293	427	8.2
		432	8.1

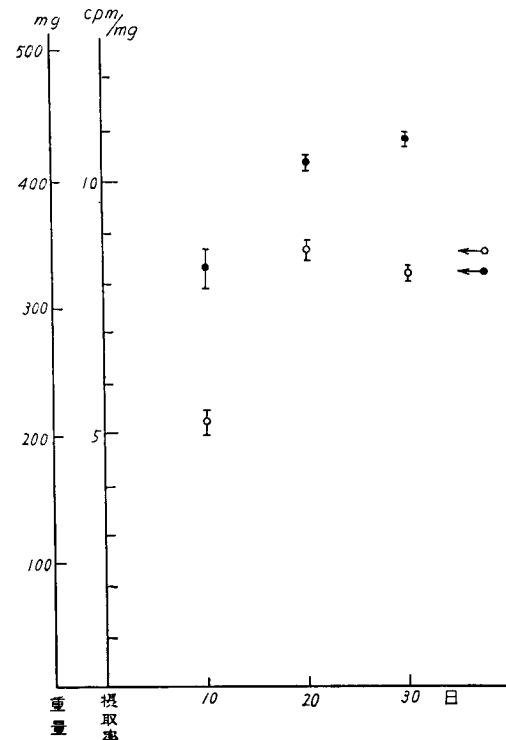


図13 去勢30日後 T. p. 1mg 投与群

〔実験II〕 (図14, 15)

実験 I と同様の性ホ影響に於ける背側葉の ⁶⁵Zn の時間的推移を10日, 20日, 30日で観察した. 即ち ⁶⁵ZnCl₂ 稀釈液を 0.4μc/g 体重, 心臓内に1回投与し, 各時期に背側葉の摂取率を測定した.

1) 正常ラット

非同棲群, 同棲群に分類した. 両群同様の減少曲線を描いたが, 蓄積率は非同棲群, 10日(68%), 20日(40%), 30日(24%), 同棲群は10日(58%), 20日(35%), 30日(18%)であり同棲群の方が減少は急速であつた.

a) T. p. 0.2mg 投与群; 蓄積率10日(108%), 20日(80%), 30日(68%)と対照群に比較すると, 背側葉内 ⁶⁵Zn の推移は少なく, 10日ではむしろ増加の傾向を示した.

b) E. b. 0.1mg 投与群; 蓄積率10日(60%), 20日(19%), 30日(36%), 10日では対照群と同値を示したが20日に急激に減少, 30日で再び上昇した.

c) T. p. 0.2mg + E. b. 0.1mg 投与群; 蓄積率10日(91%), 20日(78%), 30日(55%), T. p. 0.2mg 投与群と略々同様の傾向を示したがやや低い値であつた.

B) 去勢ラット

a) 去勢無処置群; 10日(27%), 20日(8%),

30日(6%)の蓄積率であつたが, 対照群に比較すると急激な減少を示した.

b) T. p. 0.2mg 投与群; 10日(102%), 20日(81%), 30日(79%)正常ラットに T. p. 0.2mg 投与した場合と同様の推移を示した. 30日ではむしろ高値を維持していた.

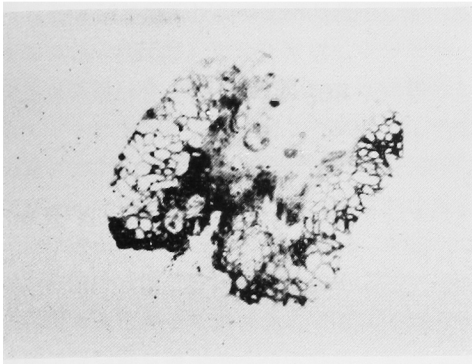
c) 去勢3週後より T. p. 1mg 投与群; 10日(48%), 20日(56%), 30日(60%)と蓄積率は時間経過と共に増加する傾向を示した. 併し, 摂取率は対照群24時間値の 1/2 であつた.

d) E. b. 0.1mg 投与群; 10日(34%), 20日(20%), 30日(17%)の蓄積率を示した. 無処置群と略々同様の変化を取つたが, 30日で, 正常ラットに E. b. 0.1mg 投与した場合と同様僅かであるが 増加の傾向を認めた.

e) T. p. 0.2mg + E. b. 0.1mg 投与群; 10日(49%), 20日(33%), 30日(24%)の蓄積率を示した. 正常群に比較すればその値は低いが略々同様の傾向であつた.

C) 血液, 睪丸に於ける ⁶⁵Zn の時間的推移 (表 XVIII)

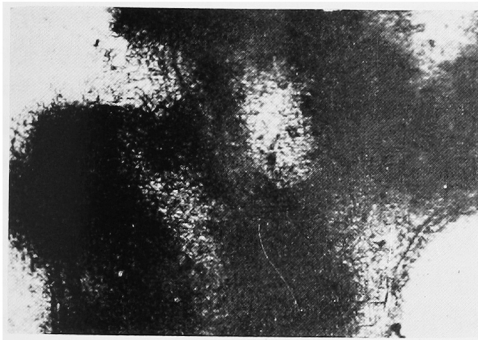
ラット5匹を使用した. 同一動物より血液, 睪丸組織を採取測定した. 血液は24時間後の摂取率は低い事は実験 I でも述べたが, 10日では急速に低下 その



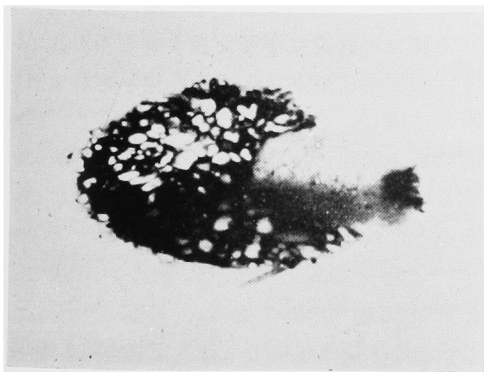
写真I 正常ラット A.R.



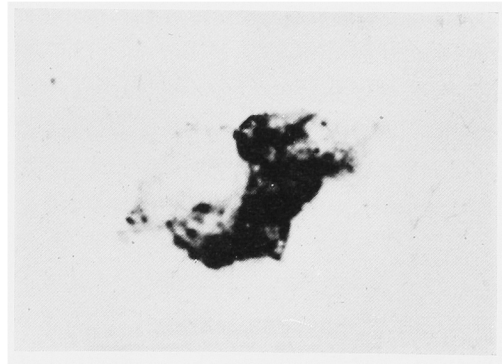
写真II 正常ラット A.R. (×40)



写真III 正常ラット A.R. (×100)



写真IV T. p. 投与群の背側葉の A. R



写真V E. b. 投与群の背側葉の A.R.

も多く、臓器単位重量当りについては、早期において脾、肝、腎、下垂体に多く、赤血球、脳、筋、皮膚には少なく、脾、腸管、副腎、肺、リンパ腺、骨はその中間に位する事を明らかにした。Vallee (1947) 等⁶⁰⁾は犬に静注された ^{65}Zn は広く全身に分布し、最大の ^{65}Zn 濃度は肝、脾であるとし、選択的局在性を示すものは見られないと報告した。三輪 (1959)³⁸⁾ は家兎に ^{65}Zn を静注し、顎下腺が前立腺、脾を含む全ての対照組織より圧倒的に ^{65}Zn を摂取する事を見出し、又臓器に依り低値遷延群として胃、脳、骨髄、睾丸等を、高値漸減群として顎下腺、脾、前立腺、肝、腎を上げ分類した。小野 (1960)⁴³⁾ は ^{65}Zn と内分泌腺の關係について、臓器摂取 ^{65}Zn が水溶部に多い臓器として、脳下垂体、甲状腺、脾、顎下腺をあげ蛋白ホルモンに關係する臓器とし、 ^{65}Zn が不溶性部に多いものとして睾丸、精囊腺、前立腺をあげステロイドホルモンに關係する臓器として区別した。

Gunn 等 (1955)¹³⁾ はラット心臓内に ^{65}Zn を注射し、24時間から192時間までの各種臓器の分布を観察し、前立腺背側葉が他のどの臓器よりも高濃度に ^{65}Zn を摂取するという注目すべき報告をした。その後彼等は選択的に ^{65}Zn を摂取する背側葉でも側葉が背葉より高濃度に摂取する事、更にこの選択的摂取が性ホルモン影響下で前立腺機能を反映して変動する事を報告した¹⁴⁾。その後、前立腺と ^{65}Zn の關係して多くの研究が報告されて来た。Kar 等 (1956)²⁶⁾ はラットについて性ホルモンの影響を、Daniel 等 (1956)¹⁷⁾ 人前立腺疾患に関して、Prout (1957)

⁴⁶⁾⁴⁶⁾ は前立腺癭形成犬における前立腺分泌液の⁶⁵Znの排泄について、Miller等(1957)³⁶⁾はラットに於ける性ホルモンの影響について、Gunn等(1958)¹⁴⁾はラットにおいて背側葉を摘出すると精嚢腺の⁶⁵Znは著明に減少するが生殖能は変化がないこと、下垂体摘出時の変化、(1957)¹⁰⁾、生殖能サークルとの関係でpeakは2月、7月に認められること(1958)¹⁷⁾。カドミウムの拮抗作用について(1961)¹⁸⁾、Rudzik等(1960)⁶¹⁾は副腎との関係についての報告があげられる。本邦では林(1960)²⁰⁾がラットについて生体内分布、前立腺⁶⁵Zn摂取と年齢、短期間の前立腺⁶⁵Znの時間的推移について報告している。

前立腺亜鉛については、⁶⁵Znが導入される以前既に1921年Bertrand¹⁾は23,60才の2例について491r/g 531r/g(乾燥重量)と多量に含有される事を報告した。その後Dutoit(1930)⁶⁾は470~530r/g Mawson等(1952)³²⁾ 598~1265r/g Kerr等(1960)¹⁷⁶⁾ 116~2160r/g(乾燥重量)山本(1959)⁶³⁾ 410~620r/g白川(1961)⁶⁶⁾ 438~1160r/gと報告者に依り可成りの差が見られるが人体軟組織では最も高濃度に亜鉛を含有する臓器であることが認められている。実験動物ではMawson(1951)³¹⁾、白川(1961)⁶⁵⁾がラット前立腺背側葉は他の柔部組織よりも著明に高い亜鉛含有がある事を報告している。又組織化学的に岡本(1942)⁴²⁾は前立腺上皮に亜鉛の存在を証明、次いで翠川(1952)³⁴⁾はラット前立腺後葉に、Rixon(1959)⁶⁰⁾ Mager(1953)³⁵⁾、Fleischhauser(1957)¹¹⁾も同様、前立腺上皮に亜鉛を証明した。一方亜鉛欠乏ラットについてMiller等(1960)³⁹⁾は睾丸、背側葉の亜鉛が減少する事を報告した。

以上が前立腺亜鉛、⁶⁵Zn代謝に関する文献の大略であるが、前立腺は亜鉛を著しく多量に含有すること、亜鉛代謝が旺盛である事を証明しているが、その生理的意義に関しては全く不明である。

生体内亜鉛の役割については1934年Scott等⁶²⁾がインスリンと亜鉛の結合を報告して以来、Keilin等(1942)²⁴⁾は赤血球内の炭酸脱水素酵

素、膵のCarboxypeptidase(1954)⁶⁷⁾酵母肝のアルコール脱水素酵素(1955)⁶⁹⁾肝のグルタミン酸脱水素酵素(1955)⁶⁰⁾骨格筋の乳酸脱水素酵素(1956)⁶¹⁾腎のアルカリホスファターゼ(1958)³⁷⁾等の数種のMellatoenzymeの構成成分としての亜鉛が発見され、又Znic-enzyme-complexを形成する亜鉛、酵素蛋白の形成に亜鉛が関与する事、亜鉛と蛋白との結合に依る移送機転(インスリンやグルカゴンと亜鉛の関係)が考えられているが⁴¹⁾前立腺亜鉛に関しては未だ具体的な事実は報告されていない。

著者はGunn(1955)¹³⁾にならい、⁶⁵ZnCl₂溶液を稀釈0.4μc/g体重の割でラット心臓内に注射した。正常ラットに於いて諸家の報告するように前立腺背側葉の選択的摂取を認めたので、実験Iとして、男、女性ホの各種影響下の背側葉の24時間の摂取率(cpm/mg)を10日、20日、30日の各時期に観察、実験IIとして⁶⁵Zn1回投与後の背側葉の時間的推移について矢張、10日、20日、30日で観察その結果を報告した。

前立腺が性ホルモン依存臓器であることは古くから認められ、男性ホルモン(以下男ホ)の生物学的検定の指標として慣用されて来た。¹⁹⁾²⁵⁾この内前立腺が男ホ依存性である事をマウスについて詳細に報告したのはMoore(1932)³⁰⁾である。

Korenchevsky等(1932)²¹⁾は前立腺は男ホに依り肥大し、重量の増加を来たすとし、Baron, Huggins(1944)⁹⁾は上皮細胞の大きさを増し、分泌量を増加させるとした。又男ホは前立腺組織の呼吸、蛋白代謝、糖代謝、脂肪代謝に関する種々の酵素に影響を及ぼす事も知られている⁴⁹⁾。全去勢すると副性器の萎縮を来たすが男ホ投与に依り、この萎縮は急速に回復し、組織学的にも去勢前の状態にもどる。この萎縮を防止するために必要な男ホはT. p. では1日量0.2mgであるとされている。(Korenchevsky, Moore)³⁰⁾²²⁾。亀甲(1959)²⁷⁾はT. p. 1回1mg 2回/週とし総量8mgであり、萎縮の完成したと思われるラットに対しては大量投与し、総量50mgで正常組織に回復したと報告した。著

者は正常ラット群に 0.1mg 毎日投与, 去勢ラットには 0.2mg, 0.1mg, 0.05mg 毎日投与, 又萎縮が完成したラットには 1mg 毎日投与した。

正常ラットを非同棲群と同棲群に別けたが同棲群が重量増加, ^{65}Zn 摂取率共に非同棲群より高値であつたのは, 特異なホルモン環境が考えられるが, 種犬に於いて前立腺が著しく肥大する事実と考え合せて興味あることである。正常ラットに T. p. 0.1mg 投与すると摂取率は10日で対照群より増加していたが, 20日, 30日では重量増加に拘らず減少していた。Gunn等は T. p. 0.05mg 毎日6日投与で重量は変化なかつたが摂取率は減少したと報告しているが¹⁵⁾ Kar等²⁰⁾は T. p. 5mg の大量投与して重量は増加するが摂取率には影響がなかつたとした。林(1961)の成績では投与量, 投与期間は不明であるが重量, 摂取率共対照値と差がなかつたこととしている²⁰⁾。白川も又, 重量, 亜鉛含量に著明な影響を与えないと報告している⁵⁵⁾。組織学的には既に述べたように腺上皮の肥大, 分泌能の亢進が認められているが, Steadmann(1953)⁵⁴⁾は正常ラットに T. p. 1mg/kg 体重投与し, 4週で1時重量は減少し, 7週で再び増加したとし, T. p. を投与し或る時期に下垂体ゴナドトロピン分泌を抑制し, 男性ホ分泌が減少するからであるとした。David(1961)⁵⁾は正常ラットに T. p. 2.5mg 8日間投与した時, 前立腺組織内の酵素は, Aldolase (12.3%) Aspirine esterase (17%) Catalase (10%) Acid phosphatase (17%) Alkaline phosphatase (83%) の増加と β -Glucuronidase (40%) Transaminase G. O. T. (7%) G. P. T. (8.8%) の減少を認めたとしたが, ^{65}Zn の摂取が一時減少した事の原因は不明である。

去勢に依り男性副性器は萎縮することは周知のことであるが, 著者も重量の減少は10日で既に著明で, 摂取率も又半減していた。20日, 30日と重量は更に減少したが, 摂取率が20日, 30日で変化がなかつた事は, 20日頃に背側葉の亜鉛に関する代謝が完全に停止したものと考えた。亀甲は去勢後10日で組織学的に萎縮現象が

現れるが, 後葉では腺細胞は縮小するが前葉程著明でなく, 腺の形態は不変で, 尚乳頭突起を認めるとし, 30日後には萎縮は更に高度となり, 分泌相は停止したと報告している。Gunn等は重量減少に比較して摂取率の減少の方が著明であるとしたが¹⁵⁾。著者は20日まで重量と摂取率が平行して減少した。白川は前立腺亜鉛含量は去勢後2~3週で一定値に低下するとしている。

去勢ラットに対して副性器萎縮を阻止する T. p. の量は報告者に依り異なる事は述べたが, Gunn等は重量, ^{65}Zn 摂取率を正常値に維持するには 0.025mg~0.1mg の T. p. 毎日投与で充分であるとしたが, ¹⁵⁾この成績は1週間のものであり, 著者は, T. p. 0.2mg/日 で30日間重量, 摂取量共に正常値以上に保持されること, 0.1mg 以下毎日投与では10日まで重量, 摂取率は正常範囲にあつたが20日, 30日では, 摂取率は対照群に比較すると低いが, 可成り維持されて重量は漸次減少した事を報告したが, 萎縮防止には T. p. 0.1, 0.05mg は, 不足量であると考えた。これは Miller等の成績に一致するものである³⁶⁾。去勢ラットに T. p. を投与した場合, 興味ある事は萎縮が完成したと思われる30日後より T. p. 1mg 毎日の大量投与を行つた時, 10日では既に重量は正常値まで回復していたが, 摂取率は尚低値で正常値の 1/2であつたことである。更に投与を続けると20日, 30日で正常値以上に回復した。萎縮が完成した前立腺でも適量の男性ホを投与すると, 組織学的には正常像に回復する事は知られているが, この実験で重量の回復と, 背側葉の亜鉛が関係する代謝の回復には時間的歪がある事が明らかとなつた。去勢ラットに T. p. を適量 (0.2mg/日以上) 投与すると, 20日以後には重量, 並びに ^{65}Zn 摂取量は対照値以上を示すが, 正常ラットでは 0.1mg でも摂取率の低下が観察された事は, 去勢ラットに於いては投与された T. p. に依り血中男性ホが必要一定量に保持されるが, 正常ラットに対して Steadmann のいう⁵⁴⁾下垂体→睪丸の抑制の結果が, 背側葉内の亜鉛代謝に微妙に反映したものかも知れない。

女性ホルモン（以下女性ホ）の前立腺に対する作用は去勢と同様、重量の減少、機能の減退、代謝の低下等の抗男ホ作用の他に、古くは Lacassagne (1933)²⁹⁾ は女性ホ長期投与に依りマウス前立腺の後葉の上皮の肥大、Metaplasia 等の変化を報じて以来、同様な報告が数多くなされた。即ち、Freud (1933)¹⁰⁾ David 等 (1934)⁸⁾ は去勢ラットに女性ホを投与し、側葉の肥大を、Burrow (1934)²⁾ は女性ホを皮膚に塗布すると、前葉、背側葉の肥大を起すものがあるが増殖肥大の主は線維性要素であり、上皮性要素は増殖の傾向なく、Metaplasia の傾向のみであったとした。翠川 (1952, 1955) はマウス、ラットに女性ホを投与し背葉上皮細胞の Metaplasia 性増殖をみたが、側葉、腹葉は萎縮性変化が現れ、更に8週内に投与を続けるとこの変化は更に顕著となるとした³⁴⁾。又中山 (1951)⁴⁰⁾ は3週より3カ月に亘り投与し、萎縮性変化のみが招来され、しかも腹葉背側、前葉の順に影響が強く、間質組織の増殖がみられるとした。以上の様に女性ホの作用は前立腺に対しては去勢と異り萎縮変化のみでなく増殖性変化を来たす事実があり、複雑と言わねばならない。又代謝面に於いては Robert 等 (1953)⁴⁹⁾ は女性ホは前立腺に対して呼吸、糖、脂肪、蛋白代謝を抑制すると同時にこれに関与する各種酵素も低下するとした。David は正常ラットに E. b. 0.05mg 8日間投与し Aldolase (5%) Aspirin esterare (4%) Transaminase GPT (28%) の低下 Catalase (44%) Acid-phosphatase (8%) Alkaline-phosphatase (76%) の増加と β -Glucuronidase, Transaminase, GOT, は不変であったと報告した⁹⁾ 著者は正常ラットに E. b. 0.1mg 去勢ラットに 0.1mg, 0.01mg を毎日投与した。正常ラットに 0.1mg 投与すると、10日では重量には変化なかつたが、摂取率は低下していた。20日では重量、摂取率共に減少し、30日では摂取率は対照群の1/2以下に低下していた。重量に比較すると摂取率の低下が著明であつた。去勢ラットに於いては E. b. 0.1mg では去勢無処置群と同様の変化を取つたが、0.01mg 投与では10日で、0.1mg 投

与群に比して重量、摂取率の低下が軽度であつた。20日、30日では同様の減少変化を取つた。Gunn 等の実験¹⁶⁾ では、正常ラットに対しては E. b. 0.1 μ g~0.1mg 毎日6日投与し 1 μ g のみが摂取率を低下させたが 0.5 μ g 1.5 μ g 0.1mg ではこの効果がなかつた。併し 0.1mg では重量、摂取率共に低下した事、去勢ラットに対しては、E. b. 0.1 μ g 1 μ g 10 μ g の順に去勢に依る摂取率の低下を阻止する作用があつたが 0.1mg ではその効果のなかつたとし、女性ホの背側葉の亜鉛代謝に対しても投与量に依り特異な作用を報告した。Kar等²⁰⁾ は正常ラットに E. b. 5mg 4日投与で重量、摂取率の低下を報告、林は正常ラットに女性ホを投与し、重量、摂取率の変化がなかつた事を、白川⁶⁰⁾ は亜鉛の含有量は E. b. 1mg, 0.01mg 投与で幾分の減少の傾向を示したが、0.1mg では略々正常値であり、去勢ラットに対しては影響がなかつたと報告している。Miller (1957)³⁶⁾ は女性ホは前立腺重量を減少させたが亜鉛摂取は減少しなかつたとし、背側葉の亜鉛代謝を支配するホルモンは成長に必要なものと必ずしも一致せず、重量に比例して ⁶⁵Zn 摂取が減少したに過ぎないとしている。著者も E. b. 0.01mg で10日で去勢無処置、0.1mg 投与に比し、摂取率の低下が少なかつたことは注目すべきであるが投与量、投与期間が問題であり、その原因については不明である。組織学的には増殖性変化は認めなかつた。

男性ホと女性ホを一定量の割合に混合したものは両ホルモンの共通した全身的作用、例えば下垂体前葉の機能抑制、或は体組織形成促進等の作用は両ホに依り相乗的に強まる事が知られている。Sunders (1958) は両性ホを投与すると、T. p. が前立腺に対して促進的に働くが、E. b. の作用は現れないとし、Woodruff (1962)²²⁾ は T. p. と E. p. を種々組合せ、去勢ラットに投与し、T. p. 0.5mg, E. b. 0.25mg の投与で重量は対照値に維持したとした。亀甲は20:1の割合に混じ、T. p. の総量 8mg 投与し、前立腺重量は対照値以上に増加したことを報告した。著者は正常ラット、去勢ラットに T. p.

0.2mg E. b. 0.1mg 投与して30日間で重量、摂取率は対照群と差がなかつたこと、正常ラットに対して T. p. 0.1mg E. b. 0.1mg では20日、30日で急速に重量、摂取率が低下した。去勢ラットに対しては同量で10日では正常値に維持されていたが、矢張り20日、30日で急速に重量、摂取率が低下した結果を得た。前立腺に対する両ホ混合の効果は、混合比、女性ホの投与総量が問題となり、現在一定した結論は得られていない。

前立腺背側葉の ^{65}Zn の時間的推移を観察した報告は少ない。三輪は家兎について高値漸減群に前立腺が含まれるとし、小野はステロイドホルモンに關係する臓器として、時間的推移の少ない、即ち不溶性部分に多量の ^{65}Zn が含まれるものの中に前立腺をあげている。Czerniak (1962)⁶⁾ も比較的推移の少ない臓器として前立腺をあげているが、背側葉についての報告、又性ホルモンに依る影響についての報告は見当らない。正常ラットの前立腺背側葉の ^{65}Zn の生物学的半減期は15日前後が考えられる。30日で尚24%の蓄積が見られた事は推移の少ない臓器の一つである。正常ラット、去勢ラットに T. p. 0.2mg 投与すると蓄積は促進され30日で2/3が蓄積するのを認めた。又萎縮完成ラットに T. p. 1.0mg の大量を投与すると、次第に蓄積されて来る現象を観察したが、各時期に測定した ^{65}Zn は一度摂取されたまま背側葉に蓄積しているものか、背側葉の亜鉛代謝増進に依り、他臓器より集積したものか不明である。併し、この事実より、亜鉛は背側葉の發育に重要且つ必要欠くべからざるものの一つである事が推察し得る。背側葉の ^{65}Zn の推移に於いても女性ホの影響は特異的で、正常ラットに E. b. 0.1mg 投与又、去勢ラットに 0.1mg 投与した時いずれも30日で対照群に比較して蓄積が高かつた事である。この原因、意味についても不明であるが、女性ホ長期投与に依る変化の一つと考えられる。去勢ラット無処置では対照群に比較すると ^{65}Zn は急速に減退したが、去勢に依る背側葉の發育、機能の停止を考えれば当然である。

A R 像よりは明確な判断を下し難いが、女性ホ投与に依り ^{65}Zn が間質に増加する傾向にあるのは諸家の報告する女性ホの間質の増殖変化の関連性を考える時、間質内の亜鉛に關係するなんらかの代謝が増進するものと想像し得る。

結 語

成熟雄ウイスター系ラットを使用し、性ホルモンの各種環境下の前立腺の背側葉の ^{65}Zn 摂取率と重量の關係、並びに背側葉における ^{65}Zn の時間的推移を観察し次の結果を得た。

1) 正常ラットに於いて前立腺背側葉は ^{65}Zn 投与24時間後に他のどの臓器よりも摂取率 (cpm/mg) は高値であつた。又同棲群の背側葉の重量、 ^{65}Zn 摂取率は非同棲群より高値を示していた。

2) 正常ラットに T. p. 0.1mg を投与すると重量は常に上昇傾向にあつたが摂取率は20日で一時低下し再び30日で上昇していた。E. b. 0.1mg 投与すると重量、摂取率共に各期で減少傾向を示した。T. p. 0.2mg+E. b. 0.1mg 投与では両者共に対照値に維持されていた。T. p. 0.1mg+E. p. 0.1mg では両者共に低下した。

3) 去勢無処置群では重量減少に相應して摂取率は減少したが、20日~30日では摂取率は固定していた。適当量 (0.2mg) 以上の T. p. 投与に依り、重量、摂取率共に対照値に30日間維持されるが、投与量が少ないと両者共に減少するが、摂取率は重量減少に比較して少ない。E. b. 投与で無処置群と同様に両者は減少するが0.01mg 投与では10日に於いてのみ、比較的高値に維持されていた。萎縮完成時期より T. p. 1mg の大量投与に依り、重量の回復度に比して摂取率は遅く時間的歪みがみられた。

4) 時間的推移については正常群に於いて同棲群、非同棲群は略々同様の推移を示した。30日で蓄積率は18~24%で他臓器に比較すると著しい差はないが、摂取率から見ると尚高値であつた。T. p. 投与に依り正常ラット、去勢ラットの ^{65}Zn の時間的推移は緩慢となつた。E. b. 投与に依り、推移は急速になつたが、30日

で僅かに増加の傾向を認めた。

5) Autoradiograph では背側葉の選択的摂取の像は得られたが、ホルモンの影響の像は明確でなく、T. p. 投与に依り上皮細胞に集積する傾向 E. b. 投与に依り間質組織に集積する傾向を認めたが、これが腺細胞、組織の機能に関係するか否かは不明である。

(本稿の要旨は第35・36回日本内分泌学会総会、第50回日本泌尿器科学会総会に於いて発表した。稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師加藤教授に深甚な謝意を表します。)

文献は最終編にゆずる。

(1964年5月28日受付)