

前立腺分泌液のコリンエステラーゼについて

広島大学医学部泌尿器科教室（主任 加藤篤二教授）

溝 口 勝

CHOLINESTERASE ACTIVITY OF THE PROSTATIC FLUID

Masaru MIZOGUCHI

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

Cholinesterase activity of the prostatic fluid was determined in dogs after administration of various hormones.

With administration of male sexual hormones, the activity showed an decrease. With gonadotropic hormones, an decrease was seen in about 10 days of treatment, while a slight decrease was also observed in about 5 days of adrenocortical hormone administration. On the other hand, a marked and immediate increase in cholinesterase activity was seen with administration of female sexual hormones, and similar increase was observed with thyroid hormone administration. Inconsistent change of activity was seen after ACTH therapy and no change was observed after prolactine or anabolic steroids administration.

I 緒 言

前立腺の生理作用については尚不明の点があり、少なくないが、前立腺は神経線維が豊かで、特殊性感帯を形成して勃起現象に関与し、射精行為を完全ならしめる事はその生理作用の一つとしてよく知られている。

又、内分泌臓器特に男性ホルモンの支配下であり、従つて性ホルモンには鋭敏な影響をうける。一方肝機能、自律神経機能、内分泌機能等に於ける Cholinesterase (ChE) については、数多くの研究がなされているが、しかしその生体内の意義については確実な事は尚知られていない。

前立腺液中 ChE に関しては過去に、Zeller & Jöel¹⁾ (1941) が人間の精液について、更に最近では、Sekine (1951)²⁾ がブタ精液について、Scott (1964)³⁾ が犬前立腺液について研究を報告しているが、その他にはかかる研究は見あたらない。

元来 Acetylcholine (Ach) は自律神経系と密接な関係があり、従つてその分解酵素として表裏の関係にある ChE の神経機能に対する意義も重要で、前述の如く神経系と密接な関係を有し、かつホルモン依存性の強い前立腺について、各種ホルモン投与後の前立腺分泌液に於ける ChE への影響を追求する事も有意義な事と考えられる。それで著者は教室に於ける前立腺外分泌に関する研究の一環として本論文を報告する次第である。

II 実験材料及び実験方法

雄成犬を用い、これに前立腺瘻(所謂 Huggins dog) を作成して、各種ホルモンを20日間連続皮下注射にて投与して、5日に1回、塩酸ピロカルピン 1ml の静脈注射により、経尿的に得た前立腺分泌液を用いた。

得られた分泌液は直後 0°C に保存。

実験方法⁴⁾ は光電比色計を使用する柴田 高橋法を用いた。これは M/15 リン酸ソーダ及び M/15 第1リン酸カリを混じて、pH5.9~8.3 の緩衝液各 10ml を作り、これに 40mg/dl フェノールレッド液 0.3ml を

正確に加え、光電比色計 (Fil. S 57) にかへ H_2O を対照に各々の吸光度を読み、pH 値と対照して吸光度—pH の検量線を作る。

そして試験管 A, B, を用意して

表 I

	分泌液	B. S.	H_2O	フェノールレッド使用液	アセチルコリン液
A	0.3ml	1.5ml	2.0ml	1.0ml	0.5ml
B		1.5ml	2.0ml	1.0ml	0.5ml

を加えて、転倒混和して、 $37^\circ C$ に60分間加温する。その後 A 及び B にエセリン液 1~2 滴を滴下して酵素活動を停止さす。光電比色計にかへ、 H_2O で吸光度 0 を合わせて、A 及び B の吸光度 a 及び b を測定して、検量線に a 及び b を照らし合わせて、それぞれの $pH\alpha$ 及び β を読み取れば

$ChE = 4pH = \beta - \alpha$ として表れる。

この方法は一般に ChE 定量法の標準法と見做されている Ammon の Warburg 検圧法⁹⁾ 及び Michel のガラス電極 pH メーター法⁹⁾ に対し高い相関性を示し、かつ二重測定のかいちは $4pH$ 0.01 以下であつた。

予備実験として、犬の血清 pH は 7.4 前後、分泌液 ChE の至適 pH は 8.0~8.5 前後で最高を示した。又 Pilocarpine 投与により軽度の血清 ChE の上昇を見た。

又分泌液中の ChE 活性は 24 時間後には 60%, 48 時間後には 40% に減弱した。

III 実験成績

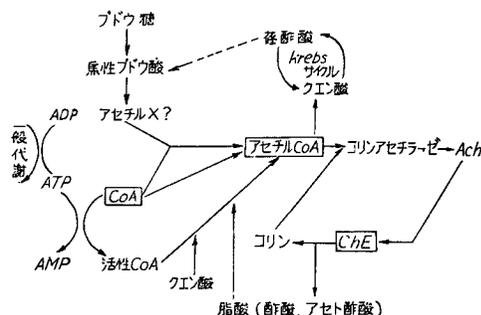
各種ホルモン 20 日間連続投与による前立腺分泌液中 ChE 活性値の最低値、最近値は表 II の如くであつた。

以上の如く女性ホルモン、脳下垂体前葉ホルモン、甲状腺ホルモン投与では ChE 活性値の上昇を血清活性値と大体平行関係を認め又男性ホルモン、性腺刺激ホルモン、副腎皮質ホルモン投与によつては抑制を示し、副腎皮質刺激ホルモンに於いては相関性のない不定の増減を認め、又蛋白同化ホルモン、泌乳ホルモンに於てはその変化をみなかつた。

IV 考 按

ChE とは cholinesterase 殊に Ach を分解する酵素の総称である。これを図に示すと表 III の如くなる。動物体組織は Ach 及び、その他

表 III



の cholinester を迅速に加水分解する酵素を有し、これは直接神経作用と関連を有する脳、神経系、筋神経接合部、及び直接神経作用と無関係の赤血球にも存在する通常 specific ChE と、その他血清、肝、脾、腎等に存在し Ach の他、種々の cholinester 非 cholin 性 ester を分解する non-specific ChE とに区別される。

一方、精液が ChE を正常成分として含んでいる事は Zeller 及び Joël¹⁾ が検圧法により、人間の精液 1ml で 1 時間に遊離される酢酸の量を炭酸ガスとして測つて $70\mu l$ をこえない量である事を述べ、しかもその作用の大部分は精子ではなく精漿に由来するとして居る。

ブタの精漿では非常に ChE 活性が強く、しかもその活性は精漿よりも精子に集中されている。Sekine²⁾ によるとブタの精漿に含まれている ChE 活性は Ach に対しては活性が高いが同時に benzoylcholine に対しては完全に不活性である即ち specific ChE に属すと述べている。

又 Mann⁴⁾ によるとヒツジの精子は Ach の濃度の低い時に高い活性を示すが、基質が高濃度あると活性が弱く、そして acetyl- β -methylcholine を能率よく加水分解するが benzoylcholine に対しては働かない、即ち specific ChE に属すと述べている。

犬に対しては Scott³⁾ は犬前立腺組織及び前立腺上皮細胞中に於て、Ach, benzoylcholine, acetyl- β -methylcholine, butyrylcholine, propionylcholine が加水分解されることを立証し、従つて specific ChE と nonspecific ChE の存在を認めて居る。

表 II

分泌液

各種 ホルモン	日数 処置前	投与後	投与後	投与後	投与後	投与中止後	投与中止後
		5日	10日	15日	20日	5日	10日
Testosterone 5mg/日	0.10	0.08	0.05	0.04	0.04	0.06	0.09
	0.04	0.03	0.02	0.02	0.02	0.03	0.04
PMS 200iu/日	0.12	0.11	0.08	0.05	0.05	0.11	0.11
	0.05	0.06	0.06	0.03	0.03	0.03	0.06
Estradiol 0.2mg/日	0.12	0.12	0.24	0.32	0.33	0.22	0.22
	0.04	0.10	0.12	0.14	0.16	0.10	0.08
Cl-Testosterone 25mg/日	0.10	0.11	0.10	0.10	0.12	0.11	0.09
	0.04	0.04	0.04	0.03	0.04	0.05	0.04
ACTH 10iu/日	0.08	0.12	0.09	0.08	0.14	0.08	0.10
	0.04	0.05	0.04	0.03	0.05	0.05	0.05
Cortisone 25mg/日	0.10	0.09	0.10	0.06	0.05	0.09	0.11
	0.06	0.05	0.01	0.03	0.03	0.04	0.04
Prolactin 50iu/dag	0.05	0.04	0.07	0.06	0.05	0.06	0.10
	0.04	0.03	0.04	0.03	0.03	0.04	0.04
甲状腺末 0.2g/日	0.05	0.10	0.09	0.14	0.12	0.11	0.10
	0.03	0.06	0.06	0.06	0.05	0.04	0.04
Prae-hormone 250Rat u./日	0.05	0.10	0.08	0.15	0.20	0.12	0.11
	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.07	0.07

血清

Testosterone 5mg/日	0.30	0.25	0.22	0.20	0.19	0.40	0.32
	0.16	0.19	0.19	0.14	0.14	0.16	0.20
PMS 200iu/日	0.20	0.29	0.25	0.30	0.30	0.24	0.23
	0.01	0.16	0.20	0.19	0.14	0.19	0.16
Estradiol 0.2mg/日	0.20	0.28	0.38	0.47	0.48	0.32	0.22
	0.21	0.13	0.30	0.32	0.38	0.25	0.20
Cl-Testosterone 25mg/日	0.20	0.22	0.28	0.19	0.26	0.26	0.25
	0.10	0.10	0.16	0.18	0.20	0.23	0.24
ACTH 10iu/日	0.16	0.20	0.29	0.26	0.25	0.20	0.20
	0.13	0.13	0.20	0.19	0.14	0.17	0.16
Cortisone 25mg/日	0.25	0.23	0.21	0.21	0.18	0.14	0.28
	0.18	0.14	0.13	0.14	0.11	0.11	0.13
Prolactin 50iu/日	0.16	0.27	0.20	0.28	0.28	0.80	0.29
	0.10	0.17	0.17	0.16	0.18	0.20	0.22
甲状腺末 0.2g/日	0.18	0.24	0.28	0.23	0.29	0.18	0.20
	0.14	0.23	0.15	0.21	0.29	0.14	0.17
Prae-hormone 250Rat u./日	0.24	0.40	0.48	0.32	0.40	0.32	0.38
	0.19	0.24	0.30	0.28	0.28	0.20	0.22

そして組織中に於いて Ach が多く分解され上皮細胞中に nonspecific ChE が多く存在し, physostigimine によつて加水分解が阻害され Ach の加水分解が基質が高濃度であると阻害されることを認めている。

さて私の実験に於いて, 女性ホルモン, 脳下垂体前葉ホルモン, 甲状腺ホルモン投与群に於いては ChE 活性値の上昇を血清 ChE 活性と大体平行関係を示し, 又男性ホルモン, 性腺刺激ホルモン, 副腎皮質ホルモンによつては, 抑制を認め, 副腎皮質刺激ホルモン投与に於ては相関性のない不定の増減, 変動を示し又蛋白同化ホルモン, 泌乳ホルモンに於ては著変を認めなかつた。

平⁹⁾によると婦人の月経時に血清 ChE は最低値であるが, 漸次上昇して排卵期に一致して最高値を示し, 以後比較的緩かに下降する。月経時は ChE の減少の結果 ACh の蓄積を来し, 副交感神経系緊張の態勢に傾かせ, 排卵期には ChE 活性上昇の結果, 生体を交感神経緊張の態勢に傾かせると云い, 足立¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾によれば, 非特異的 ChE は estrogen 濃度に平行する事を指摘し testosterone はこの estrogen の増強作用に拮抗するが, progesterone にはこの作用がないと述べ, testosterone と progesterone とにより ChE 活性が著明に阻害される事を見ている。

私の実験に於いても上記と同じ事を見ており, さらには前立腺に於いては, 男性ホルモン, 性腺刺激ホルモン投与の結果前立腺組織及び上皮細胞の働きが増加し, ChE の消費が盛んに行われる為に減少し, 女性ホルモン投与に於てはその働きが抑制される結果 Ach 等の産生が減少する結果 ChE の蓄積を来す事は想像される。又血清 ChE 活性は, 副交感神経系緊張状態で低下するので, 血清 ChE 活性と自律神経機能との間にも何等かの関連が存在すると考えられて居るが, 又自律神経系の肝に対する影響を介して二次的に起る事も考えられ, 甲状腺ホルモン投与によつて新陳代謝が亢進し, 肝臓等の機能亢進によつて血清 ChE 活性の増加を見, この結果二次的に前立腺分泌液中 ChE

活性値が増加したと思われる。

次に私の実験では, 脳下垂体前葉ホルモン投与群では分泌液中及び血清中 ChE 活性値の上昇を認め, Cortisone 投与群では低下を, ACTH 投与群では相関性のない増減の変動を認めているが, 小池¹⁵⁾は ACTH や Cortisone の投与により, 家兎血清 ChE 活性は低下する事を認めて居り, 古川¹³⁾は下垂体, 副腎皮質系刺激作用により, 血中コリン量の上昇を報告して居る。

コリンは Ach の前駆物質である所から, 一時的にもしろ, ChE 活性の上昇は起りうると思われ事実竹林¹⁴⁾等は塩化コリンの投与により血清 ChE 活性は増強する事を報告している。

この血中コリンの上昇は ACTH そのものによるのではなく, 副腎皮質を介して発現するのであると思われ, 又血清 ChE 活性値の増減は小池¹⁶⁾が述べて居るごとく, 副腎皮質を介して発現するものではなく冲中が推測せるごとくホルモンの肝に対する影響を介して惹起されるものと考えられる。

しかしこれらホルモンの分泌液中 ChE 活性値に与える影響については, 自律神経系, 脳下垂体副腎系, 間脳等の機能的変化変動も関係すると思われ, 多元的影響の結果であると思われる。

V 結 語

犬前立腺分泌液中の ChE の活性度を各種ホルモン剤投与後の影響を調べた所, 男性ホルモン剤投与では, その活性度の低下を認め性腺刺激ホルモン投与群では, 投与後10日目頃より減少を来し, 女性ホルモン投与群では直後より著明な増加を始め, 甲状腺剤投与群でも同様増加を示し, 副腎皮質ホルモンにては, 5日目より軽度の低下がみられ, ACTH 投与では不定変動を示した。泌乳ホルモン, 蛋白同化ホルモンでは不変であつた。

稿を終るにあたり恩師加藤教授の御指導, 御校閲に対し心から深謝す。

参 考 文 献

- 1) Zeller, E. A. and Jöel, C. A. : *Helv. Chem. Acta.*, **24** : 968, 1941.

- 2) Sekine, T. : J. Biochem., 38 : 171, 1951.
 - 3) Schirmer, K. A. and Scott, W. W. : Invest. Urol., 1 : 307, 1964.
 - 4) T. マン : 精液の生化学, 三共出版社, 昭33年.
 - 5) Ammon, R. : Pflüg, Arch. ges. Physiol., 233 : 486, 1934.
 - 6) Michel, E. : J. Laborat. & Clin. Med., 34 : 1564, 1949.
 - 7) 久保田昭 : 産婦人科の進歩, 15 : 145 : 昭38.
 - 8) 柴田 進 : 最新医学, 16 : 2, 昭35.
 - 9) 平 悦郎 : 北海道産婦会誌, 3 : 54, 昭27.
 - 10) 足立春雄 : ホと臨床, 2 : 1477, 昭29.
 - 11) 足立春雄 : ホと臨床, 3 : 1133, 昭30.
 - 12) 足立春雄 : ホと臨床, 6 : 452, 昭33.
 - 13) 古川 弘 : 弘前医学, 13 : 185, 昭36.
 - 14) 竹林・高津 : 日外会誌, 52 : 56, 昭27.
 - 15) 小池一男 : 南大阪医学, 5 : 51, 昭32.
- (1965年5月8日受付)



出血時間を著しく短縮する!

〈特長〉

■**ダイシノン**は (1)毛細血管の強化および収縮作用 (2)血小板の増加および機能の亢進作用など生理的な止血作用により 出血時間を著しく短縮する

■**ダイシノン**は 他の多くの止血剤と異なり 血液の凝固性をたかめることがないので安全に投与ができる

〈適応症〉

止血剤として次の各科領域において使用する
内科 : 外科 : 耳鼻咽喉科 : 産婦人科 : 泌尿器科 : 歯科

● **合成止血剤**

ダイシノン

技術提携 スイス・オムラボラトリー

〈包装〉 250mg 2ml 5管・30管

すでにご使用いただいております合成止血剤ナフチオニンの作用機序はダイシノンとは全く異なります 両者の併用は一層の止血効果が期待されます



鳥居薬品
東京 日本橋本町