

前立腺亜鉛代謝に関する実験的研究

第3編 前立腺実験腫瘍について

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 III EXPERIMENTAL NEOPLASM OF THE PROSTATIC GLAND

Masaaki HIRAYAMA

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

1) Male rats of the wistar strain, weighed about 70 gms, were subjected to have injection of 0.1 ml. of 3% 20-Methylcholanthrene into the frontal lobe of the prostatic gland. Among these rats, 52.7% of them developed prostatic neoplasms, including 80% of squamous carcinoma, 15% of sarcoma and 5% of adenocarcinoma.

2) The uptake rate of ^{65}Zn in the frontal lobe of the prostatic gland in 24 hours of administration was 1.5 cpm/mg in the control group, whereas it was 2 to 3 times higher than control in the neoplastic tissue. The highest uptake rate of ^{65}Zn was seen in sarcoma with the subsequence in order of adenocarcinoma and squamous carcinoma.

3) The change of the amount of ^{65}Zn in the neoplastic tissue was slower than in the blood, and the biological half life was found to be 15~16 days.

4) In neoplastic group, the adrenal gland was found to be the only one organ which slowed increase of ^{65}Zn uptake rate accompanied with increase of weight. No difference of uptake rate to the control group was found in blood, liver, pancreas, testicles, seminal vesicle and dorso-lateral lobe.

緒 言

腫瘍と亜鉛に関しては、1923年 Cristol¹¹⁸⁾ が主として婦人科領域の腫瘍の亜鉛含量を測定し、腫瘍組織は発生母組織に比較すれば多量の亜鉛を含有し、又悪性腫瘍は更に多量に含有することを報告したのが最初である。次いで菅居 (1937)¹⁵⁹⁾ 牟礼 (1949)¹⁴⁸⁾ は各種腫瘍並びに実験腫瘍で追試し、矢張り悪性腫瘍、実験腫瘍に目立つて多いとし、腫瘍の悪性度に比例し増加することを報告した。

泌尿器科領域に於いて、前立腺癌の亜鉛は正常前立腺、前立腺肥大症に比較すれば減少していることは Addink (1950)¹¹²⁾ Mawson (1952)⁸²⁾ Daniel (1956)⁷⁾ Haare (1960)¹⁴⁰⁾ 白川 (1960)⁵⁵⁾ 等に依り報告された。

一般腫瘍の亜鉛代謝の研究にも放射性亜鉛 ^{65}Zn を使用した報告が見られる。Heath (1950)¹³⁸⁾ Rosenfeld (1951)¹⁵⁰⁾ Tupper (1955)¹⁶²⁾ はマウス自然発生乳癌について、本邦に於いては水納谷 (1960)¹⁵¹⁾ 柴田 (1960)¹⁵¹⁾ はエールリッヒ腹水癌、山口 (1961)¹⁷²⁾ ローダミン肉

腫, 藤原 (1962)¹³³⁾ マウス MN 肉腫について実験し, いづれも腫瘍組織は正常組織よりも多量の ^{65}Zn を摂取するとし, 腫瘍組織の亜鉛代謝が旺盛であることを報告している。

一方, 荒木 (1942)¹¹¹⁾ 橋田 (1945)¹³⁶⁾ は人工肝癌形成に当り, 又 Bischoff (1939)¹¹⁵⁾ は移植乳癌発育に亜鉛が抑制的に作用することを報告したが, Michalowsky (1925)¹⁴⁶⁾ は亜鉛投与に依り, 実験的に家鶏睾丸に Teratoma を発生せしめ得ることを報告した。これらのことを考える時, 腫瘍の生成, 発育, 或は悪性度に関して亜鉛との間に緊密な関係があることが想像される。ラット前立腺にはこれまで自然発生した腫瘍は報告されていないが, Moore (1946)¹⁴⁷⁾ が Benzpyren を使用し, 実験的にラット前立腺腫瘍を発生させたと報告して以来, Dunning (1946)¹²⁶⁾ Horning (1952)¹³⁹⁾ Mirand (1956)¹⁴⁹⁾ 竹中 (1964)¹⁶⁷⁾ は Methylcholanthrene (以下 MC) に依る実験的前立腺腫瘍の報告をなした。いづれも腫瘍の性状について述べたものであり, 亜鉛代謝の面から研究した報告は見あたらない。著者は1, 2編でラット前立腺背側葉の亜鉛代謝の特異性について論じて来たが, 20-MC に依り発生したラット前立腺前葉に於ける実験腫瘍の亜鉛代謝について ^{65}Zn を使用し実験したので報告する。

実験材料, 並びに実験方法

1) 実験動物 体重 70 gm 前後のウイスター系雄ラットを使用した。室温 $21^{\circ}\text{C}\sim 23^{\circ}\text{C}$, 自由飲水のもとにオリエンタル酵母製固型飼料で飼育した。

2) 前立腺実験腫瘍の形式について

ラットをエーテル麻酔下で, 固定台に固定し, 下腹部に約 1cm の正中線切開に依り開腹した。前立腺前葉を鑷子でつまみ出し, 小切開を加え, 3% 20-MC Tween 溶液 0.1cc を注入, 切開部を絹糸で縫合, 皮膚縫合した。20MC 溶液は外部に漏出しないよう充分注意した。術後, 150~200日に屠殺した。

3) 実験 I $^{65}\text{ZnCl}_2$ HCl 溶液の稀釈液 $0.4\mu\text{C/g}$ 体重 (第1編参照) を心臓内注射, 24時間後の腫瘍並びに血液, 肝, 脾, 副腎, 精囊腺, 前立腺背側葉, 睾丸の摂取率 (cpm/mg) を観察した (第1編参照)。腫瘍の巨大なもの, 肝, 血液は適当量を採取し, 放射能を測定した。

実験 II $^{65}\text{ZnCl}_2$ 溶液を注射後 24時間, 2日, 3日, 4日, 5日, 10日に亘り腫瘍, 血液, 睾丸の摂取率を観察した。この実験に供したラットは, 外部より腫瘍を明らかに触知し得るもので, 各時期に局所麻酔で腫瘍の一部, 血液, 睾丸の一部を採り放射能を測定した。

4) Autoradiography 製作 (第1編参照)

1編と同様, 富士 Striping 用乾板を使用, Inverting 法にて製作した。露出時間は背側葉の場合より長期 (50日) にした。

実験成績

1) 実験的前立腺腫瘍発生について (表 I)

表 I

3% MC 0.1 cc 注入ラット	50匹
1 カ月以内斃死	12匹
腫瘍発生ラット	20匹 (発生率 52.7%)
扁平上皮癌	16匹
腺癌	1匹
肉腫	3匹
腫瘍発生 (-) ラット	18匹

前立腺前葉を摘出, 重量測定, 放射能測定後, 全て組織標本を作り鏡検, 腫瘍変化を認めたものを腫瘍群, 腫瘍変化を欠くものを対照群とした。実験には体重 70gm のものを50匹使用した。術後, なんらかの原因で早期 (1 カ月以内) に斃死したもの12匹, 明らかに腫瘍発生が原因で斃死したもの2匹であつた。いづれも $^{65}\text{ZnCl}_2$ 注射前に斃死したが, 内1匹は腹壁に発生した巨大 (23.5gm) な肉腫であつた。20 MC が外部に漏出したために発生したものと考えられた。明らかに腫瘍形成を認めたもの15例, 鏡検にて認めたもの3例で術後150日以上生存したものの38匹中20例 (腹壁肉腫も含む) で腫瘍発生率は52.7%であつた。腫瘍の形態は肉腫3例 (15%) 扁平上皮癌16例 (80%) 腺癌と思われるもの1例 (5%) であつた。肉腫型のもの数は少なかつたが, いずれも大きく (9.1~23.7gm), 扁平癌型, 腺癌型は 175mg~7.8gm と大小さまざまであつた。20 MC 注射部に膿瘍形成を認めたもの5例, 膿瘍と腫瘍変化を伴つたもの3例認めた。腫瘍の転移像はリンパ腺, 各種臓器に全く認めなかつた。

実験 I

2) 腫瘍組織の ^{65}Zn 摂取率 (24時間後) について (表 II)

肉腫型のは僅かに2例であつたが $3.4\sim 3.7\text{cpm/mg}$ 平均 3.5cpm/mg であり, 扁平上皮癌型のもの, $2.2\sim 3.7\text{cpm/mg}$ で平均, 2.7cpm/mg 腺癌型は 3.2cpm/mg であつた。同一条件に飼育した対照群の前

表II 腫瘍群

 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg) 24時間後並びに重量 (mg 右側)

	体 重 (gm)	腫 瘍 型	腫瘍重量 (mg)	腫瘍	血液	肝	脾	副腎/重量	睪丸/重量	背側葉/ 重量	精囊腺/ 重量
1	268	肉 腫	23,758	3.4	1.2	4.4	5.5	3.7/42	1.3/878	/	/
2	250	肉 腫	9,126	3.7	1.7	6.1	5.7	2.4/38	1.0/1,169	/	/
3	290	腺 癌	1,428	3.2	1.3	4.1	5.2	3.2/30	0.9/840	12.3/305	1.2/254
4	252	扁平上皮癌	5,732	2.8	1.3	3.8	4.9	2.6/28	0.9/741	9.2/325	0.7/343
5	168	扁平上皮癌	175	2.5	1.5	3.8	4.9	1.9/34	1.0/865	/	/
6	265	扁平上皮癌	638	2.6	1.8	5.2	5.4	2.5/25	0.8/1,012	8.5/268	1.5/421
7	280	扁平上皮癌	233	3.0	1.8	3.9	4.8	1.7/31	1.2/1,175	10.3/358	1.8/195
8	270	扁平上皮癌	177	3.2	1.3	3.5	4.3	2.4/38	1.0/810	9.9/374	1.0/358
9	250	扁平上皮癌	192	2.8	1.4	3.5	4.2	2.4/38	1.4/1,127	8.9/333	1.4/411
10	278	扁平上皮癌	250	2.5	1.8	5.8	4.9	2.7/46	1.4/848	10.0/357	2.3/365
11	263	扁平上皮癌	2,186	3.2	2.0	5.6	3.8	2.2/28	1.6/960	11.2/350	0.8/297
12	250	扁平上皮癌	481	2.3	1.6	4.7	4.0	1.3/42	1.5/1,069	12.8/297	1.9/197
13	280	扁平上皮癌	542	2.2	1.4	4.6	3.5	2.6/37	2.3/898	9.6/321	1.8/284
14	285	扁平上皮癌	1,262	2.4	1.4	5.1	5.6	2.8/45	1.8/1,133	12.5/327	1.7/365

表III 対照群

 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg 24時間後) 並びに重量 (mg 右側)

	体 重 (gm)	前立腺 前葉	血液	肝	脾	副腎/重量	睪丸/重量	前立腺 背側葉/ 重量	精囊腺/ 重量
1	320	1.4/275	1.6	3.5	4.8	0.7/22	2.3/892	12.5/365	2.4/383
2	270	1.1/214	1.3	4.2	5.6	1.5/28	1.8/1,125	10.8/381	1.8/425
3	250	2.0/315	2.2	5.4	5.5	1.3/32	0.8/1,236	9.9/335	2.0/286
4	300	1.4/238	1.8	4.6	5.3	0.8/22	2.0/996	11.3/342	1.5/353
5	285	1.8/222	1.9	4.8	4.4	1.4/38	0.9/896	10.5/356	1.8/322
平均		1.5/252	1.4	4.5	5.1	1.1/28.4	1.7/1,029	11.0/356	1.9/354

立腺前葉の ^{65}Zn 摂取率 1.3 cpm/mg であり、腫瘍組織は対照組織に比較すれば2～3倍の高い摂取率を示し、腫瘍型より見れば肉腫、腺癌、扁平上皮癌の順に摂取率は高かった。

3) 腫瘍群の各種臓器の ^{65}Zn 摂取率について (表III),

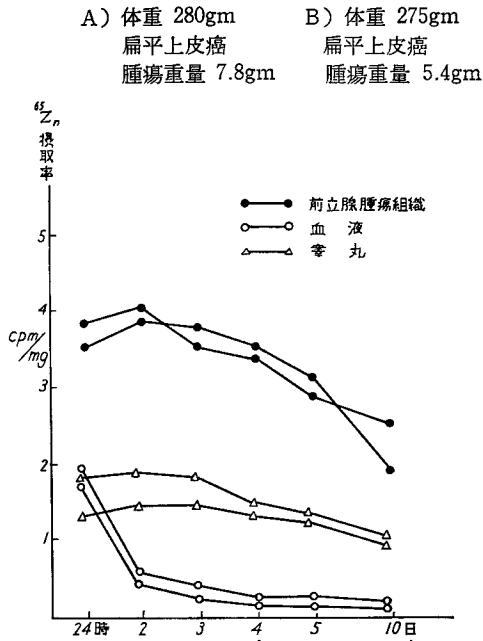
腫瘍群でも前立腺背側葉を分離し得るもの (5gm 以上の重量を示したものは分離し得なかつた。) は矢張り背側葉が ^{65}Zn を選択的に摂取していた。次いで脾、肝、副腎、血液、睪丸、精囊腺の順に摂取率が高かった。対照群 (5匹) の各々の臓器の摂取率に比較

すると、脾、肝、血液、睪丸、背側葉、精囊腺に於いては殆んど差は認められなかつたが、副腎に関しては腫瘍群が対照群より高値を示していた。又睪丸、精囊腺、背側葉の重量については対照群と差はなかつたが、副腎では重量も又増加していた。

実験II

腫瘍組織、血液、睪丸の ^{65}Zn の時間的推移について (図I)

腫瘍は2例共扁平上皮型のものであつた。屠殺時、腫瘍重量は 5.4gm, 7.8gm であつた。腫瘍組織の摂取率は2例とも3日～5日まで上昇の傾向を取り、そ

図I 実験的前立腺腫瘍組織の ^{65}Zn の時間の推移

の後10日まで減少した。その減少は緩慢であつた。糞丸は摂取率は低いが10日まで一度上昇した後、減少し略々24時間の摂取率と一致した。血液は2日まで急激に減少その後、低値であつたが変化は少なかった。

総括並びに考按

実験腫瘍は1915年山極、市川に依る兎耳に発生したタール癌が最初である。癌はある外来の作用に依り作られるものであるという実証であつた。併しタールは単一物質でなく、その中の何れが癌原性刺激になるか、不明であつたが1932年、Kennaway等はタール中の癌原性物質として、純粋な結晶である3-4 Benzpyreneを分離した。その後、この様な多環性炭化水素の近縁化合物のみならず、広い領域に亘り特定の条件で腫瘍を発生させる物質が数多く報告されて来た。多環性炭化水素が発癌性を発揮する過程で生体内で一度代謝を受けることが必要ならば、生体内の生理的な物質から、そのような化合物に類似した代謝産物が生ずる可能性を最も早く指摘したのはCookである^{119) 120) 121)}。1933年、Wielandはこの考えに基いて、Desoxycholic acidから導かれたDehydronorcholeneをSe乾溜して20-MCを合成するに成

功すると共に3-4 Benzpyreneにまさる発癌性を有することを明らかにした。

Cramer等(1942)¹²²⁾はMCに依り皮膚癌を発生させ、発癌作用は年令、性に依り異なることを指摘し、MC作用機転はDNA合成のための酵素を阻害するか、DNAに直接に作用して、その合成を阻害する。核分裂の増加は核分裂を行う細胞の増加か、細胞分裂の時間を延長する結果であると報告している。

著者は20-MCを使用し、ラット前立腺前葉に腫瘍を発生させた。その発生率は52.7%であつた。前立腺の実験腫瘍については1937年Moore等¹⁴⁷⁾がBenzpyreneをラット前立腺に注射して、扁平上皮癌、肉腫を発生させたが、腺癌は発生しなかつたと報告したのが最初である。次いで1946年、Dunning等¹²⁶⁾はラット前立腺前葉に囊を形成、MCの結晶を埋没、約50%に腫瘍が発生し、又この腫瘍を皮下に移植したところ、肺、リンパ腺、骨に転移したことを報告、Horning(1952)¹³⁹⁾は同様20MCを使用して、ラット前立腺に腫瘍を発生させ、20MCは細胞活性の低下した時に容易に反応すること、上皮に限局性作用を及ぼし悪性変化を起す、従つて女性ホルモン処置が男性ホルモン処置に比較して前立腺腫瘍は発生し易いことを報告した。Mirand(1956)は20MCに依る前立腺腫瘍で2例の腺癌、30例の扁平上皮癌、3例の平滑筋肉腫を認め、その発生時期は100~150日であるが、肉腫の発生は遅れることも報告した。教室の竹中(1964)は500匹のラットを使用し、20MCに依る前立腺実験腫瘍を研究し対照群に於ける腫瘍発生率は59.2%で、その組織型は扁平上皮癌型77.9%、肉腫型15.4%、腺癌7.7%であつたと報告した。(組織型の詳細並びに前立腺実験腫瘍のホルモン依在性に関しては竹中の論文にゆずる)。著者は20MC処置後150日~200日で屠殺したが、発生時期は不明であつたが、腫瘍を触知し得たのは100日前後であつた。又腫瘍型は扁平上皮癌が大部分を占め(80%)腺癌と思われるもの1例(7%)肉腫は3例(15%)認められた。諸家の報告に見られる比率と略々同様の成績であつた。

以上、ラット前立腺は20MCに依り実験腫

瘍が発生することは明らかであるが、これまで人、犬と異り、ラット前立腺には自然発生した腫瘍はないとされている (Huggins 1947¹³⁷⁾ Folger 1917¹³¹⁾ Feldmann 1932¹²⁸⁾).

既に緒言で述べたように腫瘍と亜鉛との関連性についての研究は古く、1923年 Cristol は婦人科領域の腫瘍について、腫瘍組織は正常組織に比して亜鉛含量の多いこと、特に悪性腫瘍に顕著である事を報告した¹¹⁸⁾。その後、菅居 (1928)¹⁵⁹⁾¹⁰⁰⁾ はポーラログラフィー法に依り、牟礼 (1949)¹⁴⁸⁾ はスペクトログラフィー法に依り、人の各種臓器の腫瘍、実験腫瘍の亜鉛を測定し、良性腫瘍に比して悪性腫瘍が多量の亜鉛を含有すること、又癌より肉腫、実験腫瘍 (Flexner 肉腫) は多量に含有することを報告した。併し、Carruthers (1946, 1948)¹²³⁾¹²⁴⁾ は皮膚扁平上皮癌においては、正常皮膚より亜鉛が少ないし、又 MC に依り発生した皮膚癌も又亜鉛は減少すると報告、Vallee (1949)⁶⁸⁾ は白血病の白血球の亜鉛は著しく減少していると報告している。悪性腫瘍は平均して正常母組織よりは多量に亜鉛を含有するとは言え、腫瘍の種類、発生母組織の種類、発育時期に依り差異があるものと考えられる。菅居、牟礼の報告に依れば、舌癌、直腸癌、胃癌等の消化器癌、並びに甲状腺癌には亜鉛が著明に増加するが、乳癌は著明でないとしている。又腫瘍の発育時期に関しても差異があり、岡本 (1943) はネズミ人工肝癌について癌形成の初期には組織化学的に亜鉛を証明し得るが、形成時には証明し得ないと報告、菅居も Flexner ネズミの Maus 肝では腫瘍発生の初期には亜鉛量が著明に増加するとした。

腫瘍と亜鉛について ^{65}Zn を使用した実験は 1949年 Heath が自然発生乳癌、肉腫移植マウスに $^{65}\text{ZnCl}_2$ を投与、18 時間後の腫瘍組織の ^{65}Zn 摂取は正常発生母組織の約 3 倍であつたと報告したのが最初である¹³⁸⁾。Tupper (1955) も同様、自然発生乳癌マウスに ^{65}Zn -Glycin を投与、癌組織は健常母組織より 1 日、3 日、7 日で 2 倍の ^{65}Zn を摂取する事を報告した¹⁰²⁾。その後、水納谷 (1960)¹⁵¹⁾ は Ehrlich 腹水癌に ^{65}Zn -Glycin を投与、藤原 (1963)¹³⁹⁾ は MN

肉腫マウスに $^{65}\text{ZnCl}_2$ を投与いづれも腫瘍組織の ^{65}Zn の摂取増加を報告した。

泌尿器科領域に於いて、前立腺は他臓器に比して多量の亜鉛を含有し (Fischer 他) 著者は 1, 2 編でラット前立腺背側葉の亜鉛代謝は特異であることを報告した。前立腺前葉においては、亜鉛代謝に関しては背側葉の特異性はないとされている (Gunn 他)¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。著者は 20 MC に依り発生した前立腺前葉の実験腫瘍について、腫瘍組織 (扁平上皮癌、肉腫、腺癌) は正常前葉組織に比して、 ^{65}Zn 摂取率は 2 ~ 3 倍の高値を示し、又時間的推移も緩慢であるという結果を得た。前立腺腫瘍と亜鉛について Addink (1950)¹¹²⁾ は前立腺癌は正常組織に比して著明な減少の見られること、Mawson (1952)⁸²⁾ は前立腺肥大症、前立腺癌は正常組織に比すれば少ないが、癌組織では著明な減少があるが、他臓器の腫瘍に比較すれば多いと報告した。Daniel (1956)⁷⁾ も前立腺疾患の亜鉛について、最低値は癌に見られたこと、 ^{65}Zn の摂取も減少していたと報告、Voigt (1958)¹⁶⁹⁾ は組織化学的に前立腺癌組織、転移巣の亜鉛が消失したとし、Hoare (1960)¹⁴⁰⁾ は前立腺癌の亜鉛減少と酸ホスファターゼの増加には関係がないと報告、又白川 (1960)⁶⁵⁾ は前立腺肥大症、癌の亜鉛が減少している事を報告し、前立腺癌は他臓器の癌とは異なる亜鉛代謝が想像し得る。著者は Daniel と異なる結果を得たが、実験腫瘍と自然発生腫瘍は自から同一視出来ないし、又実験腫瘍の大部分は扁平上皮癌であるのに、臨床的前立腺癌は腺癌が主で扁平上皮癌は稀であるとされることの結果であると考えた。

腫瘍組織における亜鉛の意義に関して Zlataroff (1933)¹⁷⁴⁾ は腫瘍内の亜鉛の増量は癌細胞に刺戟された異常化学機構に対する個体の抵抗である。即ち、腫瘍内の細胞呼吸機構は Alcohol-fermentation の形で行れるが亜鉛はこれを再び正常な状態に復帰させる役割を演じているものとした。荒木 (1944)¹¹¹⁾ はラット人工肝癌形成に於いて亜鉛は形成を遅延し、発育を抑制することを認めたが、石原 (1926)¹⁴⁶⁾ Simpson (1931)¹⁵⁸⁾ は実験腫瘍に有機、無機亜鉛を投与し、特に影響がなかつたとした。橋田

(1944)¹³⁰⁾ Lovi (1929)¹⁴⁵⁾ 牟礼 (1949)¹⁴⁸⁾ は亜鉛の抑制作用を認める報告をしている。牟礼の報告に依れば一次的抑制作用として Zlataroff と同様に、異常な物質代謝である解糖作用に直接抵抗すること、二次的抑制作用として、亜鉛が密接に関係する膵 Langerhans 氏島を刺戟、引いては糖代謝を刺戟して抑制するとした。これに反して Michalowsky (1925)¹⁴⁶⁾ の実験は幼若な家鶏の睾丸組織に ZnCl_2 溶液の一定量を注射し Teratoma を作り得たことを報告、又 Bagg (1935)¹⁴⁴⁾ はこれを追試 8% の発生率を報告し、亜鉛の発腫瘍性を示した報告もなされている。腫瘍内の亜鉛の存在意義についても一定した結論は出されていない

著者は腫瘍組織の Autoradiogram を製作し、 ^{65}Zn の局在を追求したが、投与後24時間で露出時間約50日では、腫瘍組織成分のいかなる部分に摂取されているか不明であつた。Ballow (1959)¹¹⁶⁾ が ^{65}Zn の build up が完成するのは10日であると報告しているが、この時期を選んで A.R. を製作すべきであつたと考える。牟礼、菅居、古賀 (1933)¹⁴⁴⁾ は亜鉛は細胞核に存在し、核分裂の盛んな程、核内亜鉛量は増加することを報告、Rosenfeld (1951)¹⁵⁶⁾ は乳癌マウスに $^{65}\text{ZnCl}_2$ を静注後、腫瘍組織について細胞分画法で原形質と核の ^{65}Zn を測定し、大部分は原形質に存在し、核には殆んど認められないと報告した。Arnold (1961)¹¹⁸⁾ は同様マウス乳癌について、組織化学的に検索し、原形質に少なく、核膜の周りに多いとした。藤原¹³³⁾ は MN 肉腫に A.R. に依り核に多い事を報告した。藤井 (1950)¹³²⁾ は卵母細胞の核小体を分離し、有糸分裂の初期に核小体の亜鉛が紡錘体に移行することを証明し、亜鉛は細胞分裂に必要な欠くべからざるものであるとした。併し腫瘍組織の各種代謝は正常組織と異なるものである事は論をまたない。著者の実験では $^{65}\text{ZnCl}_2$ の HCl 溶液を心臓内投与した時の成績であるが、Tupper、水納谷は Glycin の複合体とし投与した。又、馬屋原 (1958)¹⁶⁸⁾ は Histidine、Methionine、Tryptophan のアミノ酸と ^{65}Zn を複合体とし、Ehrlich 腹水癌、固型癌に投与

し、腹水癌細胞は初期に Histidin- ^{65}Zn が最高であるが、24時間後には三者等しい事、又、固型癌においては Tryptophan- ^{65}Zn が24時間後に最高で他の二者の9~10倍も摂取されていたと報告した。

^{65}Zn の放射能を利用し、腫瘍の治療に応用する実験は塚原 (1959)¹⁶⁰⁾ が報告した。即ち、吉田肉腫に $^{65}\text{ZnCl}_2$ 100~200 μc 投与して、腫瘍細胞の分裂が著明に抑制されたとした。又、三矢¹⁶²⁾ (1961) は前立腺癌に対して精管より ^{65}Zn (110~80 μc) を注入し、血清酸ホスファターゼの減少を認めたが、肝に10倍の蓄積を認め、前立腺癌直接注入では急速に体内に拡散したと報告した。実験腫瘍に於いても、正常母組織に比較すれば ^{65}Zn の摂取が高い事は著者の成績並びに諸家の報告するところであるが、ラット前立腺背側葉のような選択的摂取を認めず、治療効果量の ^{65}Zn を投与すれば他臓器への障害が大きく、治療効果は期待出来ない。

悪性腫瘍患者、或は担腫瘍動物の全身性の各種代謝は正常時とは異なる事は多くの報告に見られるが、(山村 (1963)¹⁷³⁾ Bergel (1961)¹¹⁷⁾ Greenstein (1954)¹³⁶⁾、亜鉛代謝に関しても同様の事がいえる。亜鉛代謝の異常は福岡 (1951)¹³⁰⁾ に依れば癌組織の Toxohormone が1種のキレート試薬 (2編参照) として働くからであるとしたが、緒林 (1959)¹⁵⁴⁾ Wolff (1956)¹⁷⁰⁾ 徳岡 (1957)¹⁶³⁾ 164) 等は悪性腫瘍患者の血清亜鉛は減少すること、藤原 (1962)¹³³⁾ は担癌マウスの全血中の ^{65}Zn は常に対照群に比して低値である事を報告した。著者は前立腺実験腫瘍発生ラットに於いて血液、肝、膵、副腎、睾丸、前立腺背側葉、精囊腺について ^{65}Zn 摂取を観察して、副腎のみに増加を認めたが、他臓器には対照群と差を認めなかつた。菅居は腫瘍発生 (Flexner 癌) の初期に於いては肝、膵、副腎の亜鉛が増加する事、Addink (1950) は悪性腫瘍患者の血液、肝は多量の亜鉛を含量すると報告し、腫瘍発生時の亜鉛代謝の複雑を示している。

腫瘍の発育と副腎機能について Stephan (1926) は手術不能な患者に副腎摘出を行い、治療

効果のあつたこと、Flörchen(1927)はマウス腫瘍の発育が副腎摘出に依り著しく抑制されることを観察し報告している。著者の実験で副腎重量の増加と ^{65}Zn 摂取率の増加を認めたが、この結果と副腎機能との関係は不明である。藤本(1962)¹³⁴⁾ は前立腺腫瘍患者の尿中 17-OHCS を測定癌患者に高値を示す感があつたことを報告、Claus (1962)¹²⁶⁾ は実験肉腫を発生した動物に副腎重量の増加と、組織学的に皮質の増大がみられ、ACTH 長期投与の副腎の組織像に一致すると報告した。又、石部(1964)^{142) 118)} は前立腺癌剖検例に於いて、内分泌諸臓器の組織学的所見より、下垂体、甲状腺の機能低下、副腎機能の亢進が推定されると報告した。著者も副腎の ^{65}Zn 摂取の増加することより、前立腺の特異なホルモン環境の存在を想像した。

結 語

以上 20-MC 前立腺実験腫瘍と亜鉛の態度について次の結果を得た。

1) 20-MC をラット前立腺前葉に注入し、52.7%の腫瘍発生率を得た。扁平上皮癌が80%を占め、肉腫(15%)腺癌(5%)であつた。

2) 対照群の前立腺前葉 ^{65}Zn 摂取率(1.5 cpm/mg)に対し、腫瘍組織は2~3倍の摂取率を示した。腫瘍の形態に依り、肉腫型、腺癌型、扁平上皮癌型の順に摂取率が高かつた。

3) 腫瘍組織の ^{65}Zn の時間的推移は緩慢で生物学的半減期15~16日であつた。

4) 腫瘍発生動物の ^{65}Zn の各種臓器の摂取率で副腎のみが重量増加と ^{65}Zn 摂取の増加を認めたが、血液、肝、脾、睪丸、精囊腺、前立腺背側葉には対照群と差を認めなかつた。

(本稿の要旨は第52回泌尿器科総会で加藤教授の宿題報告の一部として報告された。)

(稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜つた恩師加藤教授に深甚なる謝意を表します)。

参 考 文 献

第1編

- 1) Bertrand, G. et al.: C. R. Acad. Sci., **173**: 176, 1921.
- 2) Burrows, H.: Am. J. Cancer, **20**: 48

- 1934.
- 3) Barron, G. E.: J. Urol., **51**: 630, 1944.
- 4) Boyd, G. A.: Autoradiography in Biol. & Med. Acad. Press. 1955.
- 5) Czerniak, P.: Int. J. appl. Radiat. & Isotsp, **13**: 547, 1962.
- 6) Dutoit, P. et al.: C. R. Acad. Sci., **190**: 172, 1920.
- 7) Daniel, O. et al.: Brit. J. Urol., **28**: 271, 1956.
- 8) David, K.: Biochem. J., **28**: 1360, 1934.
- 9) David, S.: Ann. Dëndocrinol., **22**: 33, 1961.
- 10) Freud, J.: Biochem. J., **27**: 1438, 1933.
- 11) Freischhauer, K.: Naturwissenschaft, **44**: 589, 1957.
- 12) Faires R. A. et al: Radioisotope Laboratory Techniques (榊米訳, 榊書店) 1958.
- 13) Gunn, S. A. et al: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **88**: 556, 1955.
- 14) Gunn, S. A. et al: Am. J. Physiol., **193**: 505, 1958.
- 15) Gunn, S. A. et al: Endocrinol., **58**: 443, 1956.
- 16) Gunn, S. A. et al: J. Endocrinol., **16**: 18, 1957.
- 17) Gunn, S. A. et al: J. Endocrinol., **17**: 344, 1958.
- 18) Gunn, S. A. et al: Acta endocrinol., **37**: 24, 1961.
- 19) Hays, H. W.: Endocrinol., **37**: 275, 1945.
- 20) 林: 泌尿紀要, **7**: 505, 1961.
- 21) Korenchevsky, V. et al: Biochem. J., **26**: 2099, 1932.
- 22) Korenchevsky, V. et al: Biochem. J., **28**: 1474, 1934.
- 23) Korenchevsky, V. et al: J. Path. & Bact., **41**: 323, 1935.
- 24) Keilin, D. et al: Biochem. J., **34**: 1163, 1940.
- 25) Kenneth, W. et al: Endocrinol., **37**: 301, 1945.
- 26) Kar, A. B. et al: Acta Endocrinol., **22**: 390, 1956.
- 27) 亀甲: 泌尿紀要, **5**: 857, 1959.
- 28) Lachartier, G. et al: C. R. Acad. Soci.,

- 84: 687, 1877.
- 29) Lacasagne, A. et al: C.R. Soci. Biol., **113**: 590, 1933.
 - 30) Moore C.R. et al.: Am. J. Anat., **50**: 13, 1933.
 - 31) Mawson, C. A. et al: Nature, **167**: 859, 1951.
 - 32) Mawson, C. A. et al: Ach. Biochem. Biophys., **36**: 485, 1952.
 - 33) Mawson, C. A. et al: Canad. J. Med. Soci., **30**: 336, 1952.
 - 34) 翠川: 日病理会誌, **41**: 268, 1952.
 - 35) Mager, M. et al: J. Histochem. Cytochem., **21**: 193, 1953.
 - 36) Miller M. J., et al: Canad. J. Biochem. Physiol., **35**: 865, 1957.
 - 37) Mathies, J.: J. Biol. Chem., **233**: 1121, 1958.
 - 38) 三輪: 東京医誌, **67**: 654, 1959.
 - 39) Miller, M. J.: Canad. J. Biochem. Physiol., **38**: 845, 1960.
 - 40) 中山: 日泌尿会誌, **42**: 334, 1951.
 - 41) 二宮: Medical culture, **2**: 536, 1962.
 - 42) 岡本: 日病理会誌, **33**: 247, 1942.
 - 43) 小野: 日内分泌誌, **36**: 1421, 1960.
 - 44) 永末: 倉敷中央病院年報, 27年, 142; 1958.
 - 45) Prout, G. R. et al: J. Urol., **78**: 471, 1957.
 - 46) Prout, G. R. et al.: J. A. M. A., **169**: 1703, 1959.
 - 47) Quimby: Am. J. Roent., **59**: 260, 1948.
 - 48) Raut, et al: C.R. Acad. Soci., **85**: 40, 1877,
 - 49) Roberts. et al: Physiol. Rev., **33**: 593, 1953.
 - 50) Rixon, R. H. et al: J. Histochem. Cytochem., **7**: 262, 1959.
 - 51) Rudzik, A. D. et al: Canad. J. Biochem., **38**: 1457, 1960.
 - 52) Scott, D. A.: Biochem. J., **28**: 1592, 1934.
 - 53) Sheline, G. E. et al: J. Biol. Chem., **149**: 139, 1943.
 - 54) Steadmann, F. H.: Endocrinol., **37**: 89, 1953.
 - 55) 白川: 泌尿紀要, **7**: 352, 1961.
 - 56) Vallee, B. L. et al.: J. Clin. Invest., **26**: 1199, 1947.
 - 57) Vallee, B. L. et al: J. Am. Chem. Soci., **76**: 5006, 1954.
 - 58) Valllee, B. L.: Physiol. Revs., **29**: 370, 1947.
 - 59) Vallee, B. L.: Proc. Nat. Acad. Soci., **41**: 327, 1955.
 - 60) Vallee, B. L.: J. Am. Chem. Soci., **77**: 5169, 1955.
 - 61) Vallee, B. L.: Physiol. Revs., **39**: 443, 1959.
 - 62) Woodruff, M. W. et al: J. Urol., **84**: 162, 1960.
 - 63) 山本: 神戸医大紀要, **16**: 455, 1959.
 - 64) 吉永: 広島医学, **6**: 2199, 1959.
 - 65) 山下: アイソトープ医学応用技術, 地人書館, 1956.
 - 66) 古関: アイソトープ実験技術, 第2集, 東京(南江堂) 1956.
 - 67) Wetterdel B.: Acta radiol. Stockh. suppl., **156**: 1, 1958.
 - 68) アイソトープ 日本放射性同位元素協会編 1959.
- ### 第2編
- 69) Barron, E. S. G. Biochem. J., **41**: 78, 1952.
 - 70) Chesler, A.: Science, **106**: 345, 1947.
 - 71) Eisenbrand, J.: Biochem. Ztschr., **268**: 1, 1941.
 - 72) Forman, H.: J. Biol. Chem., **203**: 1045, 1953.
 - 73) Fischer, M. I.: Canad. J. Biochem. & Phys., **33**: 18, 1955.
 - 74) Fleischhauser K. et al: Arch. Exp. u. Pharmacol., **235**: 63, 1958.
 - 75) Heath, T. C. et al.: Biochem. et Biophys. Acta, **5**: 404 1950.
 - 76) 茨木: 神戸医大紀要, **4**: 489, 1953.
 - 77) 石津: 日泌尿会誌, **52**: 766, 1953.
 - 78) 門田: J. Lab. & Clin. Med., **35**: 568, 1950.
 - 79) 近藤: 日内分泌雑誌, **32**: 170, 1958.
 - 80) Lazarow, A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **66**: 4, 1947.
 - 81) Lowry, J. R. et al.: Science, **119**: 219, 1954.

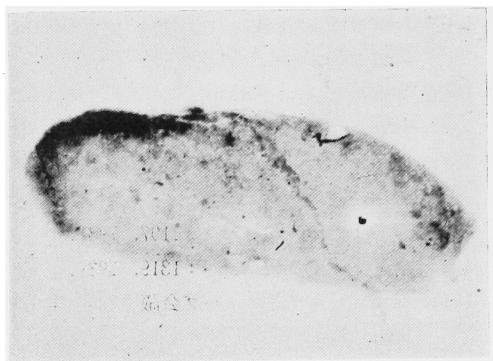
- 82) Lo, M. C. et al.: *Cancer*, **13**: 401, 1960.
- 83) Logothetopoulos, J.: *Am. J. Path.*, **37**: 357, 1960.
- 84) Maske, H.: *Arch Exp. Path. u. Pharmacol.*, **216**: 457, 1952.
- 85) McIsaac, R. J.: *Endocrinol.*, **57**: 571, 1955.
- 85) 松本: 東女医大誌, **29**: 777, 1959.
- 86) Maske, H. et al.: *Arch Exp. Path. Pharmacol.*, **230**: 407, 1957.
- 87) 森: *Chemotherapy Revs.*, **23**: 1957.
- 88) McDonald, D. F. et al.: *J. Urol.*, **83**: 458, 1960.
- 89) Mitchell, H. et al.: *Fed. Proc.*, **20**(3)pt(3) 257, 1961.
- 90) McDonald, D. F. et al.: *J. Urol.*, **87**: 923, 1962.
- 91) Mackenzie, A. R. et al.: *Invest. Urol.*, **1**, 229, 1963.
- 92) 岡本: 日内分泌誌, **25**: 32, 1949.
- 93) Philips, E. S.: *Fed. Proc.*, **20**(3) Pt(2) 129, 1961.
- 94) Rubini, M. E. et al.: *Am. J. Physiol.*, **1**: 1345, 1960.
- 95) Ruzikalla, S. N. et al.: *J. Urol.*, **88**: 268, 1962.
- 96) Stampf, B.: *Klin. Wochenschr.*, **29**: 671, 1951.
- 97) Schwartz, H. S.: *The pharmacologist*, **2**: 83, 1960.
- 98) 富田, 慶応医学, **29**: 79, 1952.
- 99) 垂井: 日本臨床, **16**: 2071, 1958.
- 100) 垂井: *Med. J. Osaka Univ.*, **10**: 499, 1960.
- 101) 垂井: *Endocrinol. Jap.*, **10**: 1, 1963.
- 102) 寺内: 東女医大誌, **29**: 17, 1959.
- 103) 上館: 日泌尿会誌, **50**: 1168, 1959.
- 104) Vallee, B. L.: *Anat. Chem.*, **26**: 914, 1954.
- 105) Webb, E. C. et al.: *Biochem. J.*, **41**: 74, 1952.
- 106) Wolff, H. et al.: *Klin. Wochenschr.*, **29**: 670, 1951.
- 107) 山下: 日内分泌誌, **2**: 881, 1929.
- 108) 山田(巖): 医学と生物学, **36**: 67, 1955.
- 109) 山田(教): 日内分泌誌, **34**: 358, 1958.
- 110) 八板: 鹿大医誌, **11**: 370, 1959.

第3編

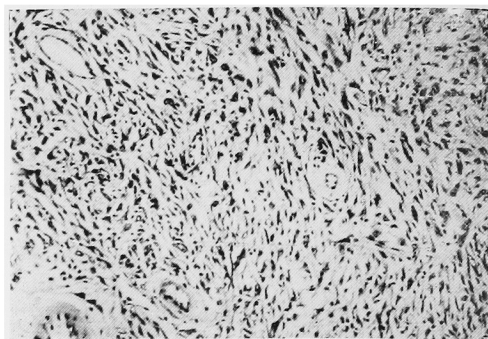
- 111) 荒木: 癌, **35**: 344, 1941.
- 112) Addink, N. W. H.: *Nature*, **166**: 643, 1950.
- 113) Arnold, M. et al.: *Cancer Res.*, **21**: 761, 1961.
- 114) Bagg, H. J.: *Am. J. Cancer*, **26**: 69, 1934.
- 115) Bischoff, F. et al.: *Am. J. Cancer*, **29**: 531, 1939.
- 116) Ballow, J. E. et al.: Hanford Atomic Products Operation. Richmond, Washington, HW 60062, 1959.
- 117) Bergel, F.: *Chemistry of Enzymes in Cancer*, Charles Thomas, Springfield, 1961.
- 118) Cristol, P.: *Bull. Soci. Chem. Biol.*, **5**: 23, 1923.
- 119) Cook, J. W.: Part I, *Proc. Roy. Soc. Ser.*, **111**: 455, 1932.
- 120) Cook, J. W.: Part II, *Proc. Roy. Soc. Ser.*, **111**: 485, 1932.
- 121) Cook, J. W.: Part III, *Proc. Roy. Soc. Ser.*, **117**: 318, 1935.
- 122) Cramer et al.: *J. Nat. Ca. Inst.*, **2**: 369, 1942.
- 123) Carruthers, C. et al.: *Cancer Res.*, **6**: 296, 1946.
- 124) Carruthers, C. et al.: *J. Biochem.*, **159**: 647, 1945.
- 125) Claus, J. L.: *Acta endocrinol.*, **40**: 584, 1962.
- 126) Dunning, W. F. et al.: *Cancer Res.*, **6**: 256, 1946.
- 127) Evensen, A.: *Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl.*, **148**: 43, 1961.
- 128) Feldmann, W. F.: *Myöclinic Monograph*, Philadel., W. B. Saunders, 1932.
- 129) Flörchen, H.: *Krebsforsch.*, **24**: 465, 1927.
- 130) 福岡: 癌, **42**: 55, 1951.
- 131) Folger, A. F.: *Ergbn. d. allg Path. u. Path. Anat.*, **18**: 372, 1917.
- 132) 藤井: *J. Faculty of Scin. Univ. Tokyo*, **47**: 313, 1955.
- 133) 藤原: 山口医学, **11**: 314, 1962.
- 134) 藤本: ホと臨床, **10**: 771, 1962.

- 135) Gressstein, J. P.: *Biochemistry of Cancer*, 2nd Ed. N. Y. Acad. Press. 1954.
- 136) 橋田: 癌, **38**, 279, 1944.
- 137) Huggins, C. et al: *Harvey Lecture*, **42**: 148, 1941.
- 138) Heath, J. C. et al: *Biochem. et Biophys. Acta*, **5**: 404 1950.
- 139) Horning, R. et al: *Brit. J. Cancer*, **6**: 80, 1952.
- 140) Hoare, R. et al: *Cancer*, **9**: 721, 1956.
- 141) 石原: 日病理会誌, **16**: 718, 1926.
- 142) 石部: 泌尿紀要, **7**: 949, 1961.
- 143) 石部: 第52回泌尿器科総会宿題報告抄録. 日泌尿会誌, **55**: (9), 1964 掲載予定
- 144) 古賀: *Keijo J. Med.*, **5**: 80, 1934.
- 145) Levi, A.: *Arch. Farmacol. Sper.*, **46**: 189, 1929.
- 146) Michalowsky, I.: *Virch. Arch. Path. Anat.*, **217**: 27, 1928.
- 147) Moore, R. A. et al.: *Am. J. Cancer*, **30**: 731, 1944.
- 148) 牟礼: 京府医大誌, **46**: 35, 1949.
- 149) Mirand, E. A.: *Exp. Med. Surg.*, **14**: 318, 1956.
- 150) 翠川: 総合臨床, **4**: 706, 1955.
- 151) 水納谷: 日本アイソトープ会議(3回)報文集 840, 1960.
- 152) 三矢: 泌尿紀要, **7**: 625, 1961.
- 153) 岡本: 日本体質誌, **13**: 83, 1943.
- 154) 緒林: 山口医学, **5**: 56, 1957.
- 155) 緒林: 日本外宝函, **28**: 499, 1959.
- 156) Rosenfeld, I. et al.: *J. Biol. Chem.*, **191**: 339, 1951.
- 157) Stephan, R.: *Dtsch. Z. Chir.*, **195**: 175, 1926.
- 158) Simpson, B. et al.: *Ann. Surg.*, **93**: 169, 1931.
- 159) 菅井: 京府医大誌, **21**, 1197, 1937.
- 160) 菅井: 京府医大誌, **21**: 1319, 1937.
- 161) 柴田: 日本アイソトープ会議(3回)報文集 836, 1960.
- 162) Tupper, R. et al.: *Biochem. J.*, **59**: 264, 1955.
- 163) 徳岡: 最新医学, **9**: 889, 1954.
- 164) 徳岡: 最新医学, **12**: 771, 1957.
- 165) Taylor, M. D.: *Nature*, **184**: 1699, 1959.
- 166) 塚原: 日大医学雑誌, **18**: 1964, 1959.
- 167) 竹中: 第52回泌尿器科総会宿題報告抄録.
- 168) 馬屋原: 癌, 19回総会号, 21: 1960,
- 169) Voigt, G. E.: *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **42**: 242, 1958.
- 170) Wolff, H. P.: *Klin. Wochschr.*, **34**: 409, 1956.
- 171) Wieland H. et al: *Z. Physiol. Chem.*, **219**: 240, 1933.
- 172) 山口: 癌, **51**: 18, 1961.
- 173) 山村: 総合臨床, **12**: 963, 1963.
- 174) Zlataroff, A.: *Wien. Med. Wochschr.*, **1**: 46, 1933.
- 175) Kerr, W. K.: *Cancer*, **13**: 550, 1960.

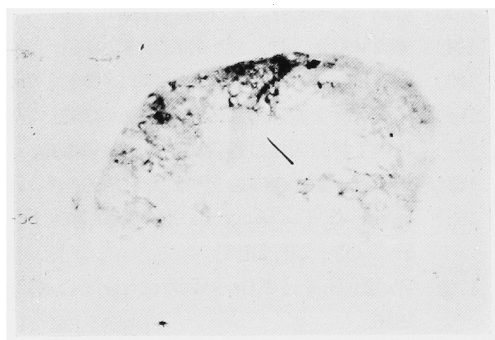
(1964年5月28日受付)



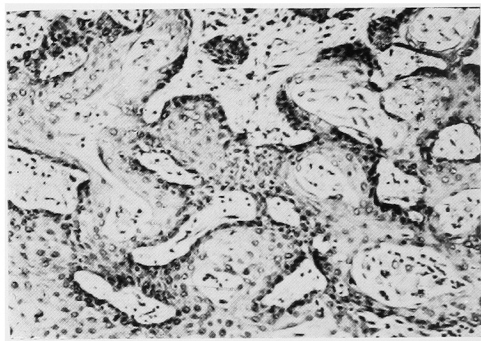
写真Ⅰ. 肉腫の A. R.



写真Ⅱ. 肉腫組織 (×100)



写真Ⅲ 扁平上皮癌の A. R.



写真Ⅳ 扁平上皮癌組織像 (×100)