

雄 性 副 性 器 と 脂 質

I 前立腺分泌液並びに組織の Cholesterol 及び磷脂質に就いて

広島大学医学部泌尿器科教室（主任 加藤篤二教授）

宮 尾 尚 敬

MALE ACCESSORY SEXUAL ORGANS AND LIPID

I CHOLESTEROL AND PHOSPHOLIPID IN THE PROSTATIC
SECRETION AND TISSUE

Naotaka MIYAO

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

Using Huggins' dog and rats, cholesterol and phospholipid in the prostatic secretions as well as cholesterol in the prostatic tissue were determined. The results are the followings.

1) The total cholesterol level in dog prostatic secretion was 10 to 23 mg/dl, which is about 1/10 to 1/30 of that of in serum. In addition the majority of cholesterol in the prostatic secretion was the free type which is the reverse as that of in the serum. Supposedly the cholesterol in the prostatic secretion is in the process of excretions.

2) Cholesterol in prostatic secretion seemed to be mostly derived from blood, since intravenously injected radioactive cholesterol-4-¹⁴C was transferred into prostatic secretion in dog.

3) In rats with artificially produced hypercholestelema, the cholesterol level in the prostatic tissue changed almost parallel with its level in the serum until 7th week. After 9th week, however, there was no relation between both levels. It seems likely that change of cholesterol in serum is not necessary to run parallel with that of in the prostatic tissue.

4) Attempt to extract phospholipid from dog prostatic secretion failed to isolate it.

緒 言

多くの種類の動物では精漿に小球或は滴があつて、これが乳光と乳汁に似た外観を呈するが、これらは人、犬、ネコ、ウサギに於ても前立分泌液から由来するものとされている。さて人間前立腺の特色とされている澱粉様小体に関しては Morgagni (1723) が最初に記載し、Aschoff (1854) は之にヨード反応を呈することを発見した。澱粉様小体の成因は病理学的に上皮の変性脱落と分泌物潴留凝集によるとさ

れ、深瀬 (1926)、桐沢 (1927)、等によればこの小体中心部に於ける重屈折性物質は主にエステル型 cholesterol より成ると記載している。Thompson (1861)¹⁾ は「前立腺の病気」という論文で最初に人間の前立分泌液中の或種の細胞に2重屈折を示す物質を認め、Fürbringer (1881)²⁾ も同様物質を認め氏は其の物質をレシチン体と報告した。一方 Posner et Scheffer (1909)³⁾、Plenge (1924)⁴⁾ によつても前立腺細胞に於ける脂質の存在が証明された。本邦では

木下(1920)は人間並びに犬の各年令層並びに病的状態に於ける前立腺脂質に就いて述べ、Kunze(1922)は犬並びに他の哺乳動物に於ける生理的に出現する脂質について報告している。かくの如く前立腺分泌液に於ける脂質の研究に就いての報告はあるが概して少く又其の意義も不明な点が少くない。それで著者は本篇に於て先ず前立腺分泌機能を解明する研究の一端として前立腺分泌液に於ける脂質特に cholesterol 並びに磷脂質に就ての測定を行つた。即ち cholesterol は肝に於て主に代謝がいとなまれ、又高等動物に於ては全ての組織に於て cholesterol の生合成がなされるとされているが、前立腺分泌液中に於ける cholesterol は前立腺組織に於ける生合成が主であるのか、或は血中 cholesterol に由来するのか、今迄の報告論文に於ては其の点に就いての報告はなく、又血中より cholesterol が由来するならば、血中 cholesterol と前立腺分泌液中の cholesterol の量的関係はどのような状態にあるかを知る為に実験を試み、若干の知見を得たので以下報告する。

実験対象及び測定方法

a) 使用動物並びに処置

1) 10kg~20kg の雄成犬についてラボナール(20mg/kg)を用い、静脈内麻酔の後、右下腹直筋中切開にて開腹を行い前立腺を膀胱頸部より切断分離せしめ、膀胱頂部に小切開を加え金属カニューレを挿入してそれを腹壁に固定し同部より尿を排出させ、尿道よりは前立腺分泌液のみ採取し得る様にした所謂 Huggins' dog⁹⁾を作成した。

2) 150g 前後の Wistar 系純系雄ラットを用い 0.1% 牛胆汁末水を毎日飲取させ、1週、3週、5週、7週、9週、11週、13週目にそれぞれエーテル麻酔下に於て心穿刺により瀉血死亡せしめ、血清 cholesterol 並びに前立腺組織のホモジネート作成により cholesterol の測定を行なつた。尚使用動物数は24匹で各々3匹をもつて1群となした。

b) 測定方法並びに実験方法

1) 無処置の Huggins' dog に於ける血清 cholesterol 並びに前立腺分泌液中の cholesterol

術後 2~3 週後の Huggins' dog の静脈より血液の採取を行い血清 cholesterol の測定に供し、同部

より Pilocarpin hydrochloride 10mg を投与して前立腺分泌液を 1 時間採取し其の 1 部を前立腺分泌液中の cholesterol 測定に供した。cholesterol の測定には Zak-Henly⁹⁾¹⁰⁾の方法を用いて測定した。

2) cholesterol-4-¹⁴C, Huggins' dog 静脈内投与による血中並びに前立腺分泌液中の cholesterol-4-¹⁴C に就て

Huggins' dog 静脈内に 2 μ c/kg の cholesterol-4-¹⁴C(Radiochemical Center Amersham England) 投与を行い、1日目、4日目、8日目に於ける血中並びに前立腺分泌液中の cholesterol-4-¹⁴C を血清 0.2 ml, 前立腺分泌液 2ml よりエーテルにて抽出を行い、thin layer chromatography⁹⁾¹⁰⁾にて分離抽出を行い、遊離型 cholesterol, エステル型 cholesterol を gas-flow counter (FCIE 2 π gas flow counter 日本無線)にて測定を行つた(展開液 n-ヘキサン 9:酢酸エステル 1 Kieselgel 使用)。

3) ラット血清 cholesterol 並びに前立腺組織の抽出液の cholesterol

0.1%の牛胆汁水飲取後の血清 cholesterol 並びに前立腺組織(前葉)ホモジネートを作成し、前立腺組織(前葉)0.1gのホモジネートよりアセトン1:アルコール1にて抽出の後 Zak-Henly の方法にて測定した。

4) 犬前立腺分泌液中の磷脂質について

術後 2~3 週後の無処置 Huggins' dog に足静脈より Pilocarpin hydrochloride 10mg を投与して 1 時間後前立腺分泌液を採取し、其の 2ml を用い、Robinson-Phillips の方法を用いて thin layer chromatography にて分離を試みた(クロロホルム 65:メタノール 25:水 4, Kieselgel 使用)。

実験成績

1) Huggins' dog に於ける血中並びに前立腺分泌液中の cholesterol

無処置 Huggins' dog に於ける血中 cholesterol について総 cholesterol の最高は 300mg/dl 最低は 150mg/dl を示し、其のエステル比は最高 88%, 最低 58%を示した。一方前立腺分泌液中の総 cholesterol は最高 23mg/dl, 最低 10mg/dl を示し、其のエステル比は最高 91%, 最低 9%を示した。即ち前立腺分泌液中の総 cholesterol は血中総 cholesterol の 1/10~1/30 を示し、エステル比に於ても血中に於ては最低 58%と大部分がエステル型であるに反し、前立腺分泌液に於ては 1 例に於て 91%と高値のエステル比を示したが残り 6 例に於ては血清とは逆に低値を示し、前立腺分泌液に於ては遊離型 cholesterol が大部分をし

表1 犬前立腺分泌液並びに血清 cholesterol (mg/dl)

		1	2	3	4	5	6	7
血	総コレステロール	170	150	192	160	300	216	270
	遊離型コレステロール	71	53	52	18	62	47	110
清	エステル比	58%	65%	72%	88%	79%	78%	63%
前立腺分泌液	総コレステロール	11	21	17	23	10	13	17
	遊離型コレステロール	10	10	9	2	8	10	8
	エステル比	9%	51%	47%	91%	20%	23%	52%

めている(表1)

2) cholesterol-4-¹⁴C 投与による血中並びに前立腺分泌液中の cholesterol 4-¹⁴C の変動に就いて

cholesterol-4-¹⁴C 投与後1日目の前立腺分泌液中の総cholesterol は血清総 cholesterol の約 1/100~1/20 が認められ、即ち静脈内投与 cholesterol-4-¹⁴C の前立腺分泌液中への移行が見られ、投与後4日目に於ては5例中4例は前立腺分泌液中の総 cholesterol は血清総 cholesterol の約 1/30 となっている。投与後

8日目に於ては前立腺分泌液中、血清中、総 cholesterol の比は約 1/20 となつている。前立腺分泌液に於ては日数を経過するに従つて cholesterol-4-¹⁴C の分泌が多くなり一方血中 cholesterol-4-¹⁴C は減少の傾向を示している。血中並びに前立腺分泌液中の遊離型 cholesterol エステル型 cholesterol に関しては前立腺分泌液中には遊離型 cholesterol が多く血清に於ては逆にエステル型 cholesterol が多い(表2)。

3) 0.1%胆汁末水投与によるラット血中 choleste-

表2 犬前立腺分泌液並びに血清 cholesterol-4-¹⁴C (CPM)

		1 日 目			4 日 目			8 日 目		
		遊離型	エステル型	総コレステロール	遊離型	エステル型	総コレステロール	遊離型	エステル型	総コレステロール
I	S	26	22	48	24	4	28	23	6	29
	B	56	78	134	43	48	91	35	40	75
II	S	10	3	13	18	7	25	54	18	72
	B	96	31	127	40	48	88	7	23	30
III	S	19	10	29	25	9	34	28	7	35
	B	28	45	73	29	49	78	30	23	53
IV	S	11	7	18	19	7	26	23	9	31
	B	30	30	60	40	46	86	30	45	75
V	S	18	4	22	8	8	16	27	5	32
	B	72	45	117	71	90	161	25	45	70

S：前立腺分泌液

B：血清

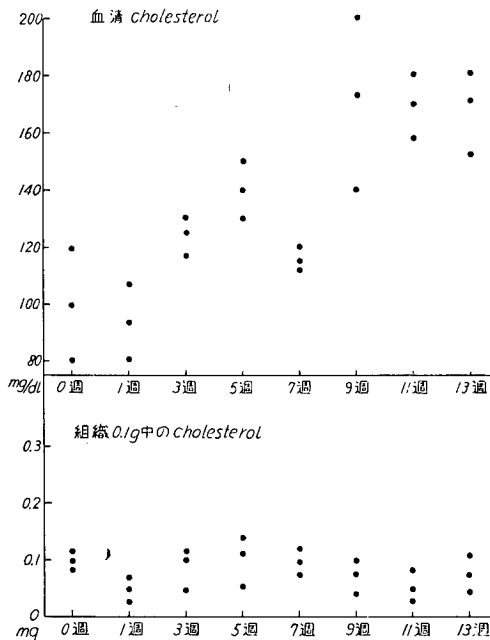
rol 並びに前立腺組織抽出液の cholesterol の変動に就いて

血中 cholesterol は0.1%牛胆汁末水投与後1週目にはやや低値を示しているが、以後は増加を示している。一方前立腺組織に於ては7週目迄は或程度血中

cholesterol の変化と同様な変化が見られるけれども以後は血中 cholesterol の変化とは無関係である(表3)

4) Huggins' dog 前立腺分泌液中の磷脂質に就いて

表 3



Huggins' dog に Pilocarpin hydrochloride 10 mg を投与後 1 時間前立腺分泌液を採取し其の 2ml を用いて Robinson Phillips の方法にて thin layer chromatography にて分離し 18N H_2SO_4 にて検出を行つたが磷脂質を分離することが出来なかつた。

総括並びに考按

Chevreul (1915)¹²⁾ により胆石から cholesterol が分離され, Berthelot (1859), Reinitzer (1888) により $C_{27}H_{46}O$ の組成が正確に解明された. cholesterol は高等動物の組織には全て含まれ¹²⁾¹³⁾, 人の脳(乾燥) 10%, 副腎 3%, 筋肉(乾燥) 0.23%, 赤血球には遊離型 cholesterol 0.11% エステル型 0.004%, 白血球には遊離型 cholesterol 0.52%, エステル型 cholesterol 0.001% が存在し, 特に多い脳では遊離型 cholesterol のみを含んでいる. 一般にはエステル型 cholesterol と共存して皮膚, 血液, 副腎は cholesterol と其の油酸エステルが含まれている. 哺乳類の組織は程度の差はあるが cholesterol 合成能を有し, 肝臓, 皮膚, 腸はこの点最も活性が強く, 腎, 肺, 副腎, 生殖腺は中位, 筋, 脂肪組織はその能力が弱いとされている¹³⁾¹⁸⁾.

cholesterol は血中に於ては エステル型が多いが, これら結合している脂肪酸は大部分不飽和体で, cholesterol はこれ等脂肪酸の運搬媒介物としての働きをなし, 赤血球中の cholesterol 粒子は細胞膜中に集っているサポニン類様溶血性物質を赤血球中の cholesterol と結合することによつて解毒し, 副腎に於ては皮質の種々なる刺激に対して感応し エステル型 cholesterol 量が急速に低下することから多分副腎皮質ホルモンへの転換速度が増加するのであろうと報告されている. 又皮膚に於ては 7-dehydro-cholesterol が生成されるが, これ等生体内に於て合成され分解された血液或は組織内の cholesterol は胆汁と共に小腸内に排出される.

さて前立腺分泌液中の cholesterol に関しては H. Thompson (1873)¹¹⁾ が既述の如く最初に人の前立腺分泌液に, 或種の前立腺細胞に直径 1/5,000~1/25,000 インチの黄色の物体を認め, これ等は 2 重屈折を示すと述べ, Posner and Scheffer (1909)²¹⁾, Plenge (1924)³¹⁾ により人間の前立腺細胞内の脂質であることが支持された.

本邦でも木下 (1920)¹⁴⁾ は人間並びに犬に於て各年令病的状態に於てより多く脂質を見出すと述べている. 又深瀬 (1926)¹⁵⁾, 桐沢 (1927)¹⁶⁾ は前立腺の澱粉様小体中心部に於ける重屈折性物質は主に エステル型 cholesterol より成ると記載している. 然しこの重屈折性物質の成分に就いては Aschoff (1910) によれば即ち氏はレシチン, フォスファチッドオレイン化合物, cholesterol 等より成るとし其の中でエステル型 cholesterol が主なるものであると報じている. 最近 Seaman (1956)¹⁷⁾ は犬の前立腺細胞にて種々なる組織化学的検査を行い, 前立腺細胞に中性脂肪を認め, 其の中性脂肪は細胞の核附近, 核上部に位置していて多分通過して腺腔に出て行くのであろうと報告している. Huggins (1947)⁵¹⁾ によれば犬の前立腺分泌液中の総脂質は 30~40mg% と報じているが, 著者の測定 (Zak-Henly 法) した値は 10~23mg/dl の cholesterol を測定し得た. 又其のエステル比に於て 7 例中 6 例は 52% 以下を示し血中のそれ

に比べて逆であり、遊離型 cholesterol が大部分をしめた。前立腺に於ける cholesterol 代謝に関しては今迄に判然とした報告はないが、cholesterol 代謝を司る肝臓に於て胆汁酸は cholesterol の主要代謝産物であるが胆汁中には cholesterol その物も排出され、其の大部分が遊離型であると云われている事¹³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。血中に於ては cholesterol は α , β lipoprotein として存在し脂肪酸とのエステル型にて存在する事から cholesterol の作用の一つとして脂肪酸の運搬体と考えられている事、又教室の田辺²⁰⁾によれば犬前立腺分泌液中に lipoprotein を見出すことが出来なかつたと報告している事よりすれば著者は前立腺分泌液中に於ける cholesterol は排泄の過程にあるのではなからうかと考えている。さて cholesterol は哺乳類の組織に於ては合成能を有するが前立腺分泌液中の cholesterol は前立腺組織に於て合成されたものであるか、この点を究明する為著者は cholesterol-4-¹⁴C を犬静脈内に投与して前立腺分泌液中への移行の状態を検索した。

Bergström(1952)²⁰⁾は cholesterol-4-¹⁴C をラット腹腔内に注入した処10日後には25%の胆汁酸として見られたといい、Chaikoff et al.(1952)²¹⁾もラット静脈内に注入した cholesterol-4-¹⁴C の80%~90%は15日で糞便中に排泄され2日目で胆汁酸の形として30~40%排泄されると報告している。即ち其の大部分は肝臓よりの排泄であるが、表2に示す如く投与後1日目にはすでに前立腺分泌液中に cholesterol-4-¹⁴C を証明し、Zak-Henly の方法にて測定した如く其の大部分は遊離型の cholesterol であり、4日目、8日目と経るに従つて前立腺分泌液中の cholesterol-4-¹⁴C の量の増加並びに血清 cholesterol-4-¹⁴C の減少が見られる。この点より肝臓に於て其の大部分は排泄されても一部は前立腺よりの分泌排泄もあるものと考えられる。

又投与後4日目~8日目に於て血清 cholesterol-4-¹⁴C の 1/30~1/20 量の cholesterol-4-¹⁴C が証明されることは恐らく前立腺分泌液中の cholesterol は血中由来の物が其の大部分をしめるのではないかと考えられる。そこで著者

は血清 cholesterol の変動によつて前立腺組織の cholesterol に変動があるかどうかを知る為にラットに高 cholesterol 血症を起さしめ、其の前立腺組織摘出後ホモジネートを作成し cholesterol の測定を行つた。

Hegsted et al.(1957)²²⁾は cholesterol 並びにコール酸をラットに投与して高 cholesterol 血症を起させ、Page et al.(1954)²³⁾は胆汁酸を経口摂取させると肝に於ける胆汁酸合成が抑制され血中 cholesterol 値が上昇すると報告している。著者はラットに0.1%の割合で牛胆汁末水を投与して表3の如き成績を得た。即ち投与後7週目迄は或る程度血中 cholesterol の変動と同じ様に変化が見られるが9週目以後は血中変化とはあまり関係が見られない、この事は血中の cholesterol の変動と必ずしも一致しないことを示すと考えられる。

Lardy et Phillips (1945)²⁴⁾は精子から糖をうばつた場合、精子自体の細胞内構成物質の内のなにかを運動のエネルギー源として好氣的に酸化し始めるだろうと推定し、温浴中に好氣的に保つた牛の精子から脂質の燐含有量が減少したと報告している。前立腺分泌液は精子に取つて牛乳的役割をなすとされているが前立腺分泌液中に於ける燐脂質の存在の有無は Moore et al.(1941)²⁵⁾は人の前立腺分泌液12例を分析して100gの液中に67.5mgが、Scott(1945)²⁶⁾は人の前立腺分泌液100mlに平均286mgの全脂質中17.8mgの燐脂質、精漿では100mlに185.5mgの全脂質中83.5mgの燐脂質が存在すると報告し、Seaman(1956)²⁷⁾は人の前立腺組織に於ける澱粉様小体に含まれる脂質の中に燐脂質を認め多分之はレシチンであろうと報告している。著者は Huggins' dog より採取した前立腺分泌液2mlを使用して Robinson Phillips¹¹⁾の方法にて thin layer chromatography にて燐脂質の分離を試みたけれども之を分離することは出来なかつた。文献的には Farrel(1931)²⁸⁾も犬の前立腺分泌液にはレシチンは見出し得ないと報告し、Seaman(1956)¹⁷⁾も犬前立腺組織に於て其の組織化学的検索で分泌活動期の細胞内遠位に燐脂質を認め小胞内に於て燐

脂質を証明する事が出来ないが、これは多分磷脂質が排泄過程に於て有機磷とコリンに分離する為であろうとして分泌液中には磷脂質の存在を認めていない。著者の成績は以上2氏の成績とほぼ一致した。

結 語

Huggins' dog 作成並びにラットを使用しての前立腺分泌液中の cholesterol 並びに磷脂質、前立腺組織の cholesterol に就いて検索を行い次ぎの結果を得た。

1) 犬前立腺分泌液の総 cholesterol は 10mg ~ 23mg/dl で血清総 cholesterol の約 1/10 ~ 1/30 で血清に於てはエステル型 cholesterol が大部分をしめるに反し、前立腺分泌液中の cholesterol は遊離型が大部分をしめ恐らく排泄過程にある事が想像された。

2) cholesterol-4-¹⁴C の犬静脈内投与により前立腺分泌液中の移行を認め、前立腺分泌液中の cholesterol は血中由来の物が大部分をしめる事が考えられた。

3) ラットに高 cholesterol 血症を起した処、前立腺組織の cholesterol 変化は7週目迄は或る程度血清 cholesterol と同様の变化を示すが、9週目以後は血清 cholesterol の変化と関係なく、血清 cholesterol の変化と前立腺組織の cholesterol は必ずしも同様に変動はしない様である。

4) 犬前立腺分泌液中の磷脂質の抽出を試みたけれども之を分離することは出来なかつた。

稿を終るに当り、御指導、御校閲を賜つた恩師加藤篤二教授に深甚なる謝意を表すると共に御援助頂いた生化学教室教野教授に深く感謝致します。

(尚本論文要旨は第52回日本泌尿器科学会総会の宿題報告の一部として発表した。)

文 献

- 1) Thompson, H. : The diseases of the prostate, Philadelphia HC Lea ed 4 : 308, 1873.

- 2) Posner, C. et al. : Berl. Klin. Woch., **46**: 245, 1909.
- 3) Plenge, C. : Virchow's Ach. path. Anat., **253**: 665, 1924.
- 4) Fürbringer, P. : Ztschr. Klin. Med., **3**: 287, 1881.
- 5) Huggins, C. : Harvey Lect., **42**: 148, 1947.
- 6) Zak, B. : Am. J. Clin. Path., **27**: 583, 1957.
- 7) Henly, H. : Analyst, **82**: 286, 1957.
- 8) 柴田 他：臨床化学の技術，金原出版，1962.
- 9) 原 他：化学の領域，増刊59，1964.
- 10) 石川 他：薄層クロマトグラフィー，南山堂，東京 1963.
- 11) Robinson, N. & Phillips, B. : Clin. Chem. Acta., **8** : 385, 1963.
- 12) 江上 他：生化学講座，共立出版，1963.
- 13) Heftman, H. et al. : Biochemistry of Steroid, 1961.
- 14) Kinoshita, M. : Ztschr. f. Urol., **14**: 145, 1920.
- 15) 深瀬：十全会誌，**31** : 8, 1926.
- 16) 桐沢：日外会誌，**28** : 93, 1927.
- 17) Seaman, A. R. : J. Urol., **75**: 324, 1956.
- 18) 安田 他：生化学講座，4，共立出版，1963.
- 19) 中村：最新医学，**20** : 380, 1965.
- 20) Bergström, S. : Proc. Roy. Physiog. Soc. Lund., **22**: No. 16, 1952.
- 21) Chaikoff, I. M. et al. : J. Biol. Chem., **194**: 413, 1952.
- 22) Hegsted, D. M. et al. : J. Nutrit., **63** : 273, 1957.
- 23) Page, H. et al. : Circulation, **10** : 714, 1952.
- 24) Mann, T. : The Biochemistry of Semen. 三共出版，1959.
- 25) Moore, R. A. et al. : J. Urol., **46**: 132, 1941.
- 26) Scott, W. W. : J. Urol., **53**: 99, 1945.
- 27) Seaman, A. R. : J. Urol., **76**: 99, 1956.
- 28) Farrel, J. : Trans. Am. Assoc. Genito-Urin. Surg., **24**: 221, 1931.
- 29) 田辺：泌尿紀要，**11** : 466, 1965.

(1965年7月12日受付)