

Title	担癌生体の亜鉛代謝に関する研究
Author(s)	三枝, 達明
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/28913">http://hdl.handle.net/11094/28913</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	三 さえ	枝 ぐさ	達 たつ	明 あき
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8	8	7号
学位授与の日付	昭和41年3月28日			
学位授与の要件	医学研究科内科系 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	担癌生体の亜鉛代謝に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	芝	茂	
	(副査)			
	教授	山村	雄一	教授 坂本 幸哉

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

私達の研究室においては従来より担癌生体の重金属代謝の研究を行なっている。その一環として、私は細胞分裂に重要な役割を持つとされている亜鉛に注目し、担癌生体における亜鉛代謝を明らかにするために下記の実験を行なった。

### 〔実験材料並びに方法〕

臨床例は胃癌を主とする癌症例59例、動物実験は体重140g前後の雄性 Wistar 系ラットを用い、背部皮下に固型腫瘍 (Rhodamine 肉腫) を移植した。

亜鉛の定量は試料を湿性灰化後、Sandel 等に準拠して Dithizonh 法により Beckmann DU型光電比色計を用いて定量した。又放射性亜鉛量は Well 型 Scintillation Counter を用いて測定した。

### 〔実験成績〕

#### A 臨床実験成績

- (1) 健康成人血漿亜鉛量：男子 (10例) は、 $1.24\sim 0.96 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $1.08 \mu\text{g/ml}$ ；女子 (10例) は  $1.29\sim 0.91 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $1.11 \mu\text{g/ml}$  で性別による差は認めない。男女を通じては  $1.29\sim 0.91 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $1.10 \mu\text{g/ml}$  である。
- (2) 癌患者血漿亜鉛量：59例については、 $1.27\sim 0.45 \mu\text{g/ml}$  で34例は正常範囲、25例は減少を示す。減少率は正常平均値の約60~20%で胃癌において最も顕著である。

この血漿亜鉛量の低下は癌に本質的なものであるか如何かを明らかにするために、動物実験腫瘍を用いてまず腫瘍の発育及び剔出の血漿亜鉛量に及ぼす影響を検べた。

#### B 動物実験成績

(1) 腫瘍移植後1, 3, 5, 10及び20日 ; 剔出後10及び20日目に採血, 血漿亜鉛量を調べた(以下実験は5匹宛の動物を一群として行なった)。腫瘍は移植後5日目頃より体表面から明らかに触知し, 10日目頃から急速に発育する。血漿亜鉛量は腫瘍の発育が顕著になる頃より減少し始める。20日後では正常平均値(以下正常値と略す)の約2/3に低下する。ここで腫瘍を剔出すると血漿亜鉛量は速かに恢復し, 剔出10日後にはほぼ正常値を示す, 20日後においても著変はない。このことから担癌生体の血漿亜鉛量の低下は癌に本質的なものであると考え, この原因を明らかにするために放射性塩化亜鉛( $^{65}\text{ZnCl}_2$ , 以下  $\text{Zn}^*$  と略す)を利用して亜鉛の排泄並びに吸収を調べた。

(2) 亜鉛の排泄は腫瘍移植と同時に  $\text{Zn}^*$  を腹腔内に注射, 21日間に亘って連日又は2~3日毎に一括して尿・尿中  $\text{Zn}^*$  量を測定して調べた。担癌ラット排泄物中  $\text{Zn}^*$  量は対照群のそれと大差はない。

(3) 亜鉛の吸収は腫瘍移植と同時に  $\text{Zn}^*$  を経口投与し, 一定日毎に屠殺, 全屍体を湿性灰化後を測定し, 停滞率を以て表わした。担癌群の  $\text{Zn}^*$  停滞率は対照群の1.5倍前後の値を示す。

なお, 腫瘍移植10日目の動物についても同様に排泄は対照と大差なく, 吸収は亢進することを認めた。

即ち, 担癌生体の低血漿亜鉛症は亜鉛出納の面からは説明出来ない。そこで, 諸臓器・組織亜鉛量の消長と腫瘍組織亜鉛量との関係を検べた。

(4) 腫瘍移植後20日後, 剔出後20日間に亘って, (1)の場合と同様に一定日毎に屠殺; 生体灌流後, 試料(肝臓・脾臓・腎臓・骨髄及び腫瘍)を採取, 亜鉛量を測定した。腫瘍の発育が顕著になる頃より肝臓亜鉛量は上昇し, 20日後には正常値の約1.3倍の値を示す。骨髄亜鉛量も上昇する。脾臓・腎臓には著変を認めない。一方, 腫瘍組織亜鉛量は腫瘍の発育に伴い上昇して20日後に平均18.2  $\mu\text{g/g}$  に達する。ここで腫瘍を剔出すると肝臓亜鉛量は急激に, 軽度ではあるが正常値以下の値にまで低下した後に恢復する。骨髄亜鉛量の消長も同様である。脾臓一, 腎臓亜鉛量には著変を認めない。

このように最も著明な変動を示すものは肝臓亜鉛量であるので, 次に  $\text{Zn}^*$  の肝臓並びに腫瘍組織への分布を検べた。

(5) 腫瘍移植後20日間に亘って(1)と同様に一定日毎に  $\text{Zn}^*$  を静脈内に投与し, 胆汁及び尿中への  $\text{Zn}^*$  の排泄のほとんど無視し得る2時間後に屠殺; 生体灌流後に肝臓及び腫瘍を剔出し, 亜鉛量,  $\text{Zn}^*$  量を測定し比放射能( $\text{Zn}^*\text{c.p.m/g/Zn } \mu\text{g/g}$ : 以下 S A と略す)を算出した。肝臓亜鉛 S A は腫瘍の発育が顕著になる頃に一過性に軽度に低下するが, 20日後には著明に上昇し, 最高値を示す。一方, 腫瘍組織亜鉛 S A は肝臓亜鉛 S A の低下する時期に逆に急激に上昇し, 20日に至る。従って腫瘍亜鉛 S A と肝臓亜鉛 S A 比は腫瘍の発育が促進し始める頃に最高値を示すが, 後にはかえって低下する。

#### [総括]

担癌生体においては, (i)血漿亜鉛量は低下する。(ii)亜鉛の排泄は正常と大差なく, 吸収はむしろ亢進する。(iii)諸臓器・組織亜鉛量のうち, 殊に肝臓亜鉛量の増加が最も顕著である。一方 (iv)腫瘍組織

に亜鉛が蓄積する。(b)腫瘍組織亜鉛S Aと肝臓亜鉛S Aの比は腫瘍の発育が促進し始める頃に最高値を示すが、以後はかえって低下する。従って担癌生体の低血漿亜鉛症の原因は、従来報告されている腫瘍組織亜鉛量の成績のみでは説明出来ず、肝臓への亜鉛の蓄積が大きな役割を演じていると考える。

## 論文の審査結果の要旨

亜鉛は細胞分裂に重要な役割を持つとされているが、著者はこの点に注目して担癌生体の亜鉛代謝を研究した。この分野の研究は未だその数は少なく、かつ先人諸家の報告は必ずしも一致せず未解点が多い。

著者はまず、主として亜鉛の輸送に与えると考えられている血漿中の亜鉛の動態を検べ、(1)胃癌を主とする癌患者59例中の約半数において血漿亜鉛量は減少し、減少率は健康成人平均値 ( $1.10\mu\text{g}/\text{m}$ ) の約60~20%で、胃癌患者において最も顕著であることを認めた。次いで、(2)ラットの皮下に Rhodamine 肉腫を移植した実験で、血漿亜鉛量は腫瘍の発育とともに減少すること、腫瘍剔出後には速やかに回復することを確認した。即ち、担癌生体においては明らかに血漿亜鉛量は減少する。そこで、著者はさらにこの原因を明らかにするために担腫瘍ラットの亜鉛の排泄、吸収、諸臓器・組織亜鉛量の消長、腫瘍組織亜鉛量等を一部は放射性亜鉛 ( $^{65}\text{Zn Cl}_2$ ) を利用して検べ、以下の成績を得た。担癌生体においては、(3)予期に反して亜鉛の排泄は対照群と大差なく、(4)吸収はかえって亢進する。(5)腫瘍組織にはその発育とともに亜鉛量は増加する。一方、(6)諸臓器・組織亜鉛の分布異常が起り、特に肝臓亜鉛量の増加が最も顕著である。(7) $^{65}\text{ZnCl}_2$  の肝臓及び腫瘍組織へのとりこみを比較すると、腫瘍の発育が促進しはじめる頃には腫瘍組織へのとりこみが急激に亢進し、腫瘍組織亜鉛比放射能 / 肝臓亜鉛比放射能比は最高値を示す。しかしながら後には肝臓へのとりこみが大になり、この比はかえって低下する。(8)腫瘍を剔出すると諸臓器・組織亜鉛量は血漿亜鉛量におくれて回復する。

以上の成績をみると、担癌生体の低血漿亜鉛症は亜鉛出納の成績では説明出来ず、腫瘍組織への亜鉛の増加は一因ではあるにしても肝臓亜鉛量の増加が大きな役割を演じていることを示すものである。

要するに、本研究は担癌生体における血漿亜鉛の低下の原因をはじめて明確にしたもので、癌の臨床において重大な示唆を与える有意義なものであり、癌-宿主相互関係よりする代謝の研究分野に貢献する所大である。