

平成3年12月

温泉療法の意義と日本人の温泉

日本温泉科学会第44回大会

会長講演

微量金属と生体

—温泉療法の生化学的基礎概念—

千葉大学名誉教授

山根靖弘

The Role of Trace Metals in Biological System

—The Basic Biochemical Concepts in Balneotherapy—

Yasuhiro YAMANE

Professor Emeritus of Chiba University

日本は世界に冠たる温泉国であり、温泉の泉質数・湧出量ともに世界一であるが、その利用を考えると遊興に供していることが多く、療養への利用性は欧米にくらべ少ない傾向にある。日本では古来より温泉の利用は湯治が中心であり、疾病の治療とか、身体の保健に用いられ、農閑期などの農民が半月以上も骨休みに行っていた。しかし、最近では農家の人々や一般の人々の長期にわたる湯治は減少し、1泊か2泊の遊興や休養に利用されることが多い。

世界で、最も質・量ともに温泉の多い日本では、温泉をより治療の面とか、休養、保養に大切に利用したいと思う次第である。

さて、温泉療法の治療効果は環境面と浴療法、飲泉療法などの実際の利用面とがある。環境面としては、転地により温泉地の良い自然環境すなわちきれいな空気、清い水、静かさ、美しい自然の中での生活が、毎日のストレスの解消となり、心の解放感が治療への助けとなると思われる。しかし、温泉へ入浴したり、飲泉などをする直接利用は治療として大きな意義を持っている。

温泉には多くの泉質があり、その治療効果はそれぞれの泉質によって異なっている。また、同じ泉質でも実際に治療効果の特異性のあるものがあることなどから、その効果は泉質を決めている主成分のほか、微量成分も治療に関与していることが考えられる。

したがって、今回の講演は、温泉の含有主成分の治療効果のほかに、微量成分(金属)に注目して、温泉療法の生化学的基礎をのべてみたい。

1. 温泉の入浴による治療効果機序

わが国における温泉の利用は飲泉よりも入浴によるものが多いので、入浴の効果機序について杉山の報告¹⁾を参考にして述べる。

1.1 温熱(温度)の作用

入浴により温度が人体に種々の影響を与える。欧米人の入浴温度が37～38℃の微(低)温浴であるのに対し、日本では42～45℃の高温浴であるので、温度の作用はとくに著しい。微温浴は一般に人体に鎮静的にはたらき、高温浴では興奮的、刺激的にはたらく。

1.2 水圧と浮力の作用(機械的作用)

入浴により体に水圧が加わり、浮力により体が軽くなる。水圧により体は圧迫され、循環、呼吸機能に影響を及ぼす。また、浮力を受けるので、地上で運動ができない人も浴中では運動が楽になり、リハビリテーションの立場から大いに役立つ。

1.3 非特異的変調作用(湯あたりの作用)

以上1.1, 1.2の作用は温泉に限ったことではなく、一般の入浴にあてはまることであるが、この1.3と次の1.4は温泉に入浴することによる特殊な生体作用と考えられる。

温泉に入浴すると、温泉の温度、水圧、含有成分はもちろん、酸性度、荷電状態などの機械的、化学的および電氣的刺激が総合的に刺激としてはたらき、人体の調子をかえるはたらきがある。この総合的な刺激作用を非特異的変調作用という。

これは、生体に刺激を与えて、防衛反応をおこさせる治療法であり、人体は機能の亢進または変調という反応で答えるわけである。このことは昔から日本では「湯あたり」として知られている現象である。

すなわち、湯治により、細胞機能が賦活化され、肝機能は亢進して解毒作用が増し、免疫体の産生、白血球の食菌作用が高まるなど、病気による機能障害は調整され正常化される。慢性疾患に対し湯治が有効に作用するのはこの作用による面が非常に大きい。

1.4 含有成分の作用(化学的作用)

温泉中に含まれる成分の作用は温泉特有の生体作用である。この含有成分によって治療効果がそれぞれ異なる。すなわち、泉質によって生体作用の特異性が現われる。

例えば、食塩泉(ナトリウム—塩化物泉)では浴後のほとぼりの感じが長く、炭酸泉、硫化水素泉は、含有されている炭酸ガスや硫化水素の作用によって皮膚血管を拡張させ、浴後のほとぼりの感じを延長し、増強すると共に、血圧降下作用や利尿作用がある。

このように、温泉中に含まれている主成分すなわち泉質を決定している含有成分により治療降下が現われるが、一方、主成分でない含有微量成分(金属)によっても生体作用が現われる可能性がある。それは、ヒトの生活において、微量元素(金属)が重要な働きをしていることが分っているからである。

2. 化学成分による治療

温泉の治療効果の主な作用として、温泉中の含有成分によることは、先に示した通りであるが、

その作用機序として、含有成分が経皮的に体内に吸収されるかどうかが一つの鍵になる。

そこで、経皮吸収を検討すると、温泉中の炭酸ガス、硫化水素などのガス成分は経皮的に吸収されることが判り、血管拡張作用がみとめられている。また、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 SO_4^{2-} などのイオンも浴水中から経皮的に吸収され、生物学的作用を示すことも、形態学的にも証明されている²⁾。

また、八田³⁾によりラジオアイソトープの亜鉛を用い、経皮的に亜鉛が体内に吸収されること、そして吸収された亜鉛は、脾臓などの亜鉛を生理的に必要とする臓器(部位)に集積していることが判り、その臓器の活性化に役立っていることが実証された。この吸収のデータを図1に示す。

このように、亜鉛の吸収と体内動態がわかったが、亜鉛はヒトの必須微量元素であり、ヒトの正常の活動に必須であるので、これから生体中の微量元素の役割についてのべ、温泉の治療、保健に対する生化学的基礎概念を示してみたい。

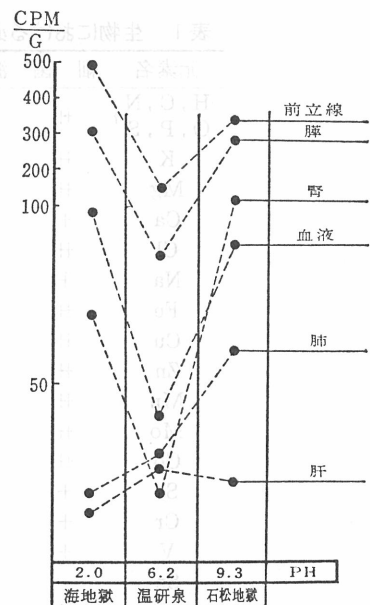


図1 ^{65}Zn の経皮吸収 (マウス)
 ^{65}Zn (3000CPM/cc)添加
37°C, 20分浴

3. 生体における必須微量元素

生体中に含有される元素は微量元素を含めると非常に多くの元素が検出されるが、検出される元素のすべてが生体にとって必須というわけではない。

哺乳動物では、炭素(C)、酸素(O)、水素(H)、窒素(N)、リン(P)、カリウム(K)、ナトリウム(Na)、カルシウム(Ca)、マグネシウム(Mg)、硫黄(S)、塩素(Cl)、鉄(Fe)、銅(Cu)、コバルト(Co)、ヨウ素(I)、マンガン(Mn)、モリブデン(Mo)、亜鉛(Zn)が生命を保持するための必須元素(essential elements)として知られていたが、最近ではさらに、セレン(Se)、クロム(Cr)、ニッケル(Ni)、バナジウム(V)、フッ素(F)なども必須性が知られてきた。

これら必須元素のうち、生体が多量に必要とする元素をマクロ元素(macro elements)とよび、微量で有効なものを、必須微量(痕跡)元素 [essential micro (trace) elements] とよんでいる。必須微量元素は一般にFe, Zn, Cu, Mn, Co, I, Mo, Se, Cr, Ni, V, F, Siである。

これら必須元素はC, H, Oの有機物の成分と、Cl, I, F, Seのぞけば、ほとんど金属であるので、本稿では、マクロ元素および微量必須元素をそれぞれマクロ金属および必須微量元素として述べることにする。

NaやCaのようなマクロ金属は主に骨格とか細胞壁などの機械的構造の要素や、浸透圧やpHの調節、神経の刺激性などに重要な働きをしている。一方、必須微量元素は生体において触媒作用(catalytic action)を示しているものが多い。すなわち、酵素作用に関与してその活性の中心となるか、あるいは、その酵素活性を高めるような作用をしている。

以上哺乳動物(脊椎動物)における必須元素(金属)について示したが、他の生物種、すなわち、細菌や高等植物などでは必須元素は若干異なることも知っておく必要がある。たとえば、ヨウ素は細菌では不必要であり、高等植物ではフッ素は不必要であるがホウ素は必須元素である。

各生物における必須元素を第1表に示した。

表1 生物における必須元素

元素名	細菌	海藻	キノコ類	高等植物	無脊椎動物	脊椎動物
H, C, N O, P, S	+	+	+	+	+	+
K	+	+	+	+	+	+
Mg	+	+	+	+	+	+
Ca	+	+	+	+	+	+
Cl	+	+	-	+	+	+
Na	+	+	-	+	+	+
Fe	+	+	+	+	+	+
Cu	+	+	+	+	+	+
Zn	+	+	+	+	+	+
Mn	+	+	+	+	+	+
Mo	+	+	+	+	+	+
Co	+	+	+	+	+	+
Se	+	-	-	+	-	+
Cr	+	-	-	-	-	+
V	+	+	-	-	+	+
Sn	-	-	-	-	-	+
Ni	-	-	-	-	-	+
B	-	+	-	+	-	-
F	-	-	-	-	-	+
Si	-	+	-	+	-	+
I	-	+	-	+	+	+

- : 多くの種に必須であるもの

+ : 一つあるいは数種の種に必須であるもの

- : 必須とされていないもの

Mendel FRIEDMAN, "Protein-Metal Interactions," Plenum Press, New York (1974)

3.1 金属含有酵素

微量金属は生体において触媒的な作用をしている。すなわち、生体中では遊離金属イオンとして存在しているよりは、生体成分であるタンパク質などと結合して存在し、酵素作用などに関与していることが多い。

そこで、参考までに金属含有酵素の主なものを第2表に示した。金属、材料、分子量および金属含有量を記載した⁴⁾。

4. 必須金属の生理作用各論

各種の必須微量金属の生理作用を示すが、鉄、銅および亜鉛についてはやや詳細に、コバルト、モリブデン、マンガン、クロム、バナジウムおよびニッケルについては簡潔に記した⁵⁾。

4.1 鉄

1) 鉄の生理作用

一般的に鉄が欠乏すると貧血することが知られているが、鉄と造血作用の関係がはじめて明らかにされたのは、17世紀にイギリスの医師によって若い女性の貧血の治療に鉄塩が有効であるという事実が発見されたことによっている。その後、鉄が血液の構成成分であることが発見され、

表2 金属含有酵素⁴⁾

酵 素 名	金 属	材 料	分子量	金属含有量
カタラーゼ	Fe(ヘム)	ウシ肝	250,000	4ヘム
ラクトペルオキシダーゼ	Fe(ヘム)	牛乳	93,000	1ヘム
シトクロムオキシダーゼ	Fe(ヘム), Cu	ウシ心	80,000	1Cu/ヘム
NADHデヒドロゲナーゼ	Fe	ブタ心	80,000	4Fe
コハク酸デヒドロゲナーゼ	Fe	ウシ心	200,000	4Fe
アルデヒドオキシダーゼ	Fe, Mo	ブタ肝	300,000	8Fe, 2Mo
キサントニンオキシダーゼ	Fe, Mo	牛乳	300,000	8Fe, 2Mo
サルファイトオキシダーゼ	Fe(ヘム), Mo	ウシ肝	55,000	2ヘム, 2Cu
トリプトファンピロラーゼ	Fe(ヘム), Cu	ラット肝	167,000	2ヘム, 2Cu
インドールアミン2,3-オキシゲナーゼ	Fe(ヘム)	ウサギ小腸	不明	不明
フェニアラニンヒドロキシラーゼ	Fe	ラット肝	100,000	1-2Fe
スーパーオキシドディスムターゼ	Cu, Zn	ウシ赤血球	32,600	2Cu, 2Zn
モノアミンオキシダーゼ	Cu	ウシ血清	170,000	1Cu
アミンオキシダーゼ	Cu	ブタ血清	195,000	3Cu
ジアミンオキシダーゼ	Cu	ブタ腎	185,000	2Cu
リゾルオキシダーゼ	Cu	ニワトリ大動脈	不明	不明
フェロキシダーゼ(セルロプラスミン)	Cu	ウシ血清	150,000	8Cu
ウリカーゼ	Cu	動物肝	100,000	1Cu
チロシナーゼ	Cu		119,000	4Cu
ドーバミンβ-ヒドロキシラーゼ	Cu	ウシ副腎	290,000	2Cu
δ-アミノレブリン酸デヒドラターゼ	Cu	ウシ肝	270,000	不明
アスコルビン酸オキシダーゼ	Cu	カボチャ	140,000	8Cu
ラッカーゼ	Cu	コケ	62,000	4Cu
ポリフェニルオキシダーゼ	Cu	キノコ	128,000	不明
カラクトースオキシダーゼ	Cu	コケ	75,000	1Cu
アルギナーゼ	Mn	ラット肝	118,000	不明
ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ	Mn	ブタ肝	73,000	不明
アルコールデヒドロゲナーゼ	Zn	ウマ肝	80,000	4 Zn
D-グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ	Zn	ウシ肝	137,000	2-3Zn
乳酸デヒドロゲナーゼ	Zn	ウサギ筋	137,000	1-2Zn
カルボキシペプチダーゼA, B	Zn	ウシ, ブタ脾	34,000	1Zn
アルカリホスファターゼ	Zn	ウシ小腸	100,000	2-3Zn
ロイシナーゼ	Zn	ブタ腎	300,000	4-6Zn
炭酸脱水酵素	Zn	ウシ, ヒト赤血球	30,000	1Zn
サーモリシン	Zn	桿菌	34,600	1Zn, 4Ca
アルドラーゼ	Zn	酵母菌	80,000	2Zn
アスパラギン酸トランスカルバミラーゼ	Zn	大腸菌	310,000	6Zn
グルタミン酸デヒドロゲナーゼ	Zn	ウシ肝	1,000,000	2-6Zn
リンゴ酸デヒドロゲナーゼ	Zn	ウシ心	40,000	1Zn
RNAポリメラーゼ	Zn	大腸菌	370,000	2Zn
DNAポリメラーゼ	Zn	大腸菌	109,000	2Zn
ホスホマンノースイソメラーゼ	Zn	酵母菌	450,000	1Zn
プロテアーゼ	Zn	蛇毒	26,000	1Zn, 2Ca
5-アデノシンモノホスフェートアミノヒドラーゼ	Zn	ラット菌	290,000	2Zn
ジペプチダーゼ	Zn	ブタ腎	47,000	1Zn
メルカプトピルビン酸スルホトランスフェラーゼ	Zn	大腸菌	23,800	1Zn
ロダナーゼ(スルホトランスフェラーゼ)	Zn	ウシ肝	37,000	2Zn
メチルマロニル-CoAイソメラーゼ	Co	ラット肝	不明	不明
メチルテトラヒドロ葉酸-ホモシステイントランスフェラーゼ	Co	ニワトリ	不明	不明
グルタチオンペルオキシダーゼ	Se	ヒツジ赤血球	89,000	4Se

貧血患者の血液中の鉄含量は健康者よりも低いことが確認され、理論的な基礎が固められた。

人体中にある鉄の総量は3~5 g, 正常な成人の男性は4.5 gといわれている。亜鉛の約2倍、銅の20倍以上である。体内の鉄のほとんどがタンパク質と結合した複合体(錯体)として存在する。すなわち、主としてヘモグロビンやミオグロビンのようなポルフィリンやヘム化合物として、またフェリチンやトランスフェリンのような非ヘムタンパク質結合体として存在する。約75%が血

色素として存在し、その他残りの20%程度が肝臓、脾臓および骨髄に貯えられている。この貯蔵鉄はほぼ1gあるが、その代替は約1mgであり、赤血球が主として脾臓で破壊されて血漿中に放出されたあと再び造血に利用される。

鉄の食餌からの吸収量は1日約1mgであり、造血に利用される鉄量は20~25mgであるので、鉄を上記のように再利用しなければただちに貧血を起こす。一般に鉄の体外への排出量はかなり制限され1日約1mgであり、鉄吸収量と排出量とのバランスはとれている。この場合、体内での調節は、胃腸管からの吸収によっている。すなわち、体内で鉄が欠乏すれば、鉄を胃腸管から吸収し、十分量の鉄が存在するときは吸収しないような調節機構が作用している。鉄は胃・小腸の全域で吸収されるが、そのなかでも十二指腸がもっともよく吸収し、小腸の下部では吸収能力は低下する。

鉄には二価と三価の鉄があるが、二価鉄のほうがよりよく吸収される。したがって、ビタミンC(アスコルビン酸)のような還元性物質があれば鉄は二価に還元されて吸収は促進される。リン酸は鉄と結合して不溶性の塩を形成するので、逆に鉄吸収を阻害する。

2) 鉄の欠乏症

鉄欠乏はヒトにおける欠乏症としてもっとも頻発するものである。成人の男性および月経閉止後の女性においては、なおも原因は、感染や悪性疾患、出血性潰瘍および十二指腸虫感染などによる慢性の血液損失である。鉄欠乏性貧血は男性よりも女性のほうに多い、その理由は、生殖年齢の女性は、妊娠および授乳などによる鉄の損失が加わるからである。

ヒトの成人の鉄欠乏症状は臨床的には、疲労感および倦怠感、力仕事をすると動悸がすること、ときには舌がもつれる。またしつこい口内炎、嚥下困難などの症状としてあらわれる。

4.2 銅

1) 銅の生理作用

銅の哺乳動物に対する必須性の決定的証明は、乳貧血にかかったラットのヘモグロビン再生の研究から明らかになった。これらのことから造血作用が銅の生理作用のおもなものと考えられていたが、その後大動脈のエラスチン形成に、造血作用以外にも重大な役割を演ずることが明らかになった。

銅が哺乳類の必須金属と認められる以前に、種々の腹足類、節足類、海産動物などの血中タンパク質と結合して存在することが知られていたが、その後銅含有色素(ヘモシアニン)が呼吸系化合物として働くことが発見された。銅がラットに必須であることが明らかになって間もなく、放牧されているヒツジやウシに自然発生する病気が飼料中の銅欠乏によることが明らかとなり、銅投与によってその症状は回復することがわかった。

健康な成人の体内の銅の総量は100~150mg程度とされているが、新生児では体重の単位当りの銅量はかなり多い。肝臓中で最も多く、ついで脳組織に多い。血漿中の銅は主に二つの形で存在している。一つはタンパク質に強固に、もう一つはゆるく結合している。前者はセルロプラスミンとよばれる青色銅タンパク質で、分子量は151,000の α_2 -グロブリンであり、1分子当り8原子の銅を含んでいる。ヒトでは血漿銅の約80%がこのセルロプラスミンとして存在している。セルロプラスミンは多くのポリフェノールやセロトニンなどの生物活性物質を含む種々の基質を酸化触媒する酵素である。

セルロプラスミンとして存在しない血漿銅は「直接反応し得る」銅として知られている。それはジエチルジチオカルバミン酸と直接反応し、非透過性で、タンパク質おそらく血清アルブミンとゆるく結合している。このアルブミン結合血漿銅が実際の輸送銅を構成していると考えられて

いる。

ヒト血漿中の銅含量は正常値で男性で血漿100ml中 $105.5 \pm 5.03 \mu\text{g}$ 、女性で $114.0 \pm 4.67 \mu\text{g}$ である。

銅はヒトでは主として十二指腸から吸収され、ラットでは小腸と胃から同程度吸収される。フィチン酸やアスコルビン酸は銅の吸収を減少される。また、亜鉛とモリブデンも銅の吸収を抑制する。

銅代謝の主要臓器である肝臓に達した銅はその実質細胞のミトコンドリア、ミクロゾーム、核、可溶分画にとり込まれる。銅はこのような部位に貯蔵されるが、エリスロクプレイン(赤血球)、セルロプラスミン(血漿)、また細胞の種々の銅含有酵素などの生成のために遊離する。

肝臓中の銅はまた胆汁中に分泌され、胆管経路を経て排泄され腸内物質のところに戻る。少量の銅が直接に血漿から尿中に、あるいは腸壁を通じて排泄される。

銅のヒトの1日の必要量は約2 mgである。

2) 銅の欠乏症

一般の哺乳動物に銅の欠乏症がみられる。銅の欠乏症としては、貧血、成長障害、胃の異常、毛髪や羊毛の脱色素症、異常な羊毛成長、新生児の運動失調、繁殖力の低下、心機能不全、心血管の奇形、胃腸障害などを含んでいる。銅欠乏により多くの動物は貧血にかかりやすいが、ヘモグロビンの合成低下は、プロトポルフィリンやヘム、あるいはグロビンの生合成における異常、ないしは鉄代謝の異常から生ずる。

ヒトに関しての欠乏症は、食餌中の銅の不足はほとんどない、セルロプラスミン合成の欠陥、吸収の減退、排泄の過多、あるいは疾病と関連した障害によるものである。クワシオルコルでの銅不足血症は食餌中の銅量もしばしば低いが、タンパク質摂取量の不足もその原因である。

4.3 亜鉛

1) 亜鉛の生理作用

亜鉛はクロカビの必須金属として認められ、その後ラットでも必須性が認められたが、1939年には炭酸脱水酵素に亜鉛が0.33%含まれていることが明らかにされ、亜鉛の代謝的役割が見いだされて、亜鉛の必須性が確立された。亜鉛はヒト体重70kgで総量1.4~2.3g含まれると推定されている。この量は鉄の1/2、銅の10~15倍、およびマンガンの100倍以上にあたる。

ヒトや脊椎動物の器官には10~200 $\mu\text{g/g}$ 湿重量組織の亜鉛を含んでいるが、一般には20~30 μg である。非常に多いのは前立腺でヒトは102 μg 、ラットでは223 $\mu\text{g/g}$ 湿重量である。毛髪、毛皮あるいは羊毛でおおわれている動物では、かなりの量の亜鉛が毛や皮の部分にある。

膵臓中の亜鉛は*in vivo*におけるインシュリンの生産や機能に関与しているので重要である。ラットやモルモットでは膵臓中の亜鉛はほとんどランゲルハンス氏島に濃縮されている。さらに膵臓の亜鉛濃度はこのランゲルハンス氏島の細胞の機能状態によって変化すること、また亜鉛がインシュリンを生産する β 細胞の機能に一役かっていることを示唆している。

亜鉛の吸収は小腸とくに十二指腸からである。ヒトは1日10~15mgの亜鉛を吸収する。亜鉛の吸収を左右する因子としてカルシウムがあげられる。ブタ、イヌでは高濃度のカルシウムを摂取すると亜鉛欠乏症を起こす。そのほか、銅、カドミウムは亜鉛欠乏を促進する。亜鉛は大部分糞便として排泄される。

ヒトの血液中には、亜鉛の75~85%は赤血球、12~22%は血漿中、3%は白血球中に含まれる。白血球1個中には赤血球中の25倍もの亜鉛が含まれる。

ヒトの血漿中の亜鉛量は男 $93.9 \pm 4.0 \mu\text{g}/100\text{ml}$ 、女 $77.9 \pm 4.0 \mu\text{g}/100\text{ml}$ 、赤血球 $14.1 \pm 2.7 \mu\text{g}/\mu\text{l}$

である。

血漿中の亜鉛は二つの形でタンパク質と結合している。強く結合しているタンパク質(metallo-protein)が34%, ゆるく結合しているタンパク質(metal-protein complexes)が66%である。

赤血球中の亜鉛はすべて炭酸脱水酵素中に存在する。

2) 亜鉛の欠乏症

動物(ラット, マウス, ブタ, 犬, サルなど)の一般的亜鉛欠乏症を臨床的にみると, 生長の抑制あるいは停止, 皮膚およびその附属器官の障害, 生殖機能と発育不全, 骨格の異常, 食欲不振である。

a) 生長の抑制

亜鉛欠乏の主要な特長である成長期の生長阻害の例としては, 仔ヒツジに亜鉛の欠乏食を与えた実験では, 体重増加は急速にとまり, 2週間以内に生長は停止した。典型的な皮膚病変が起こり, 数週間後には生長も食欲も顕著に低下した。生長阻害は一つには食餌量が減少したことと, また一つには食餌の利用効果が損われたことによる。この利用効率の低下はタンパク質の合成速度の低下とも考えられている。亜鉛欠乏はDNA複製を抑制し, 細胞の核分裂と生産を阻害する。その結果タンパク質合成はかなり阻害を受ける。また, DNAの合成に亜鉛が必須であるいくつかの事実が見いだされている。キレート剤であるEDTAはチミジンのDNAの結合を阻害し, 亜鉛を加えることによって特異的に回復することが報告されている。なお, *E. coli* とウニのDNAポリメラーゼが1分子あたりそれぞれ2および4原子の亜鉛を含むことから, 亜鉛がDNA合成に特異的な効果をもっていることを推定している。

さらに, RNAポリメラーゼは1分子あたり2原子の亜鉛と結合していることが見いだされている。

b) 皮膚および附属器官の障害

亜鉛の欠乏によりブタの皮膚角化症が最も顕著にあらわれるが, ラットやマウスでは脱毛症をひきおこし, 次いで上皮, とくに皮膚に著しい病変をおこす。これは組織的には一種の角化症である。このような症状より, 亜鉛は正常な皮膚の形成に欠かせないものと考えられる。これらの原因として, 亜鉛は皮膚タンパク質の生合成に何らかの役割を果たしている可能性があり, これを支持する研究があるので紹介する。

皮膚タンパク質へのcystein-³⁵Sのとり込みは, 亜鉛欠乏ラットでは皮膚への³⁵Sのとり込みが, 亜鉛供給コントロールラット比較して顕著に減少していた。すなわち, 亜鉛欠乏群の皮膚タンパク質中の4時間後のとり込みは, コントロール群の1/7であった。また他の必須アミノ酸においても亜鉛欠乏群ではそのとり込みは減少しているので, アミノ酸の利用に共通した欠陥をもつものと推定される。

さらに, コラーゲンの前駆アミノ酸であるグリシンとプロリンの亜鉛欠乏ラット皮膚タンパク質へのとり込み低下現象は, 亜鉛がコラーゲン合成に関与していることを示している。

また, 皮膚における亜鉛含有量は亜鉛欠乏ラットにおいて低値を示している。さらにDNA合成能も低下している。亜鉛が創傷の回復にきわめて効果的であることが見いだされているが, この回復のメカニズムはタンパク質合成やDNA合成と関連づけて説明されよう。

c) 生殖器の欠陥

亜鉛欠乏は, 精子形成や雄の第1次および第2次生殖器官の発達に影響する。

また雌では, 発情から分娩までの生殖過程にことごとく影響を与える。

睪丸の萎縮や精子形成能は亜鉛の直接的な効果で, 十分量の亜鉛が精子の成熟後期に精子中

にとり込まれることが精子形成や胚上皮の生存には不可欠であると思われる。

d) 骨格の異常

亜鉛欠乏の仔ウシは、後脚の彎曲や関節附随をひきおこす。また亜鉛欠乏ラットから生まれた胎児では骨格に奇形を生ずることが多い。こうした症状のものに亜鉛を投与すると症状は急速に回復する。

生長中の鳥類において、骨格の異常は必ずといってよい程亜鉛欠乏によって起こるのが特徴である。

4.4 その他の微量金属の生理作用¹⁻³⁾

鉄、銅および亜鉛の主要な微量金属の生体内作用について述べたが、他の微量金属の生理作用について概説する。

1) コバルト

ヒトを含む哺乳動物の生体におけるコバルトの役割は、ビタミンB₁₂中に存在する場合に限られている。ビタミンB₁₂は悪性貧血症に有効であり、また多くの微生物の育成因子でもあるが、最近補酵素としての役割が明らかになってきている。

2) モリブデン

モリブデンの生体内作用は、モリブデン酵素として酸化還元反応を触媒することであり、キサンチンオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ、サルファイトオキシダーゼおよびニトロゲナーゼなどの酵素が知られている。

モリブデンの生物学的役割は、モリブデンが窒素菌の成長にとって必須であることが見いだされたことが最初である。

a) キサンチンオキシダーゼ

酸化還元酵素であるキサンチンオキシダーゼはモリブデンを含有し、その活性がモリブデンに依存することが明らかとなっているが、本酵素はフラビン酵素でもあり、タンパク質1分子あたり2個のモリブデン原子、2個のフラビンアデニンヌクレオチド(FAD)分子、8個の非ヘム鉄原子を含んでいる。キサンチンのC-8位を水酸化し、尿酸を生成する作用を有する。本反応は、基質を2原子酸化するとともに、分子状酵素が2電子還元され、過酸化水素を形成する。

酵素の活性中心を占めるモリブデンを酵素から除くと、活性は失われ、他の金属で置換しても活性は回復しない。

b) アルデヒドオキシダーゼ

アルデヒドオキシダーゼもまたキサンチンオキシターゼと同様な酵素であり、タンパク質1分子あたり、2個のモリブデン、2個のFAD分子、8個の鉄原子を含むが、さらに2分子のコエンザイムQ₁₀を含んでいる。本酵素は、アセトアルデヒド、サルチル酸アルデヒドなどのアルデヒド体をそれぞれ酢酸、サルチル酸などに酸化する能力を有するが、キサンチンは酸化しない。

c) サルファイトオキシダーゼ

サルファイトオキシダーゼは、酵素1分子あたり2個のモリブデン、2個のヘムを含むが、FADなどのフラビンは含まないし、FADやFMNなどを添加しても活性に影響を与えない点、上記のキサンチンオキシダーゼやアルデヒドオキシダーゼとは異なっている。

3) マンガン

マンガンはマウスの生長、またはマウスやラットの卵巣の機能を正常に保つために必要である

ことが発見され、動物に必須であることが証明された。さらに、マグネシウムイオンを必要とする酵素の活性剤として一般に非特異的な作用を有することが古くから知られている。

a) ムコ多糖類の合成と糖代謝

マンガンの欠乏は、動物の成長に対して亜鉛などの必須微量元素ほど顕著な影響を示さないが、軟骨のムコ多糖類の合成に対しては、マンガンが特有の作用をもつことが示されてきた。すなわち、マンガン欠乏によりコンドロイチン硫酸の含有量の低下が見いだされている。なお、マンガンは多糖類の形成段階に作用する酵素ガラクトシルトランスフェラーゼに必要なことが見いだされている。またマンガンは肝臓の糖新生に関与し、正常の糖代謝に役割を果たしている。ミトコンドリア中のピルビン酸カルボキシラーゼは、ピルビン酸のカルボキシル化を触媒し、オキサロ酢酸を生成する酵素であるが、本酵素はマンガン含有酵素であることが明らかとなっている。

b) アルギナーゼ

肝臓のアルギナーゼ活性の著明な低下が、マンガン欠乏のラットやウサギなどで観察されている。本酵素はマンガン含有酵素であるが、マンガンをコバルトに置換しても活性化される。すなわち、EDTAを用いて透析を行いマンガンを除去し、これにコバルトを加えて活性化させることができる。

4) クロム、バナジウム、ニッケル

a) クロム

クロムのおもな生理作用としては、ヒトおよび動物の糖の利用を促進し、血糖を低下させて正常な糖代謝を維持する作用を有することがあげられる。すなわち、3価のクロムは耐糖因子(glucose tolerance factor, GTF)の成分であることが報告され、クロムの欠乏は糖の利用を低下させ、血糖を上昇させることが明らかとなった。このGTFは、インシュリンの効果をひきおこすのに必要であり、インシュリンとクロムとは細胞膜のインシュリンレセプターで ternary complex を形成することが考えられている。

さらに、クロムはタンパク質分解酵素の一成分として欠かすことができないといわれている。また、クロムは血清コレステロールの恒常性に役割を果たしていることも示唆されている。

このように、クロムの欠乏はグルコース、脂質およびタンパク質代謝などに障害を与える。

b) バナジウム

バナジウムの必須性はニワトリやラットを用いた実験により明らかにされた。10ppbより低い含量の飼料でニワトリでは、翼と尾の羽根の生長が抑制されるという障害があらわれた。また一方、30ppb含量飼料でもニワトリやラットで認められている。10ppbの低バナジウム飼料でラットに妊娠および生殖作用に影響が認められている。

またバナジウムがコレステロール合成を抑制することは古くから知られており、この作用部位の検討の結果、メバロン酸や酢酸からのコレステロール合成を阻害するが、スクワレンの合成は阻害しないことが明らかにされた。

c) ニッケル

全プラスチック製の調節された環境系で飼ったニワトリに40ppbの低ニッケル飼料を与えたところ、3週間以内に足の構造の異常や皮膚炎があらわれたり、また淡黄～褐色の足の色が、明るいオレンジ色になったり、また肝臓が碎けにくくなったりした。

またニッケル欠乏群では、プロテアーゼ活性は脾臓において約60%低下していることが見いだされ、その必須性が明らかにされた。

5. 温泉の微量成分の分析の重要性

温泉の含有成分による治療効果は、一般には泉質を決定する含有主成分であるが、その中の微量金属も無視できない問題であると提案した。

治療と含有成分との相関を求める際、主成分のみでなく、微量成分とくに微量金属を考慮に入れる必要があると思われる。その理由は先にのべたように、生体にとって非常に微量の金属が、生体の正常な発育、健康に重要であるからである。温泉はこれら微量金属の供給源となる可能性がある。

したがって、温泉の成分の分析には、含有されている微量金属の把握が必要になってくる。この微量金属の存在と治療との関連を追及することによって、更に成分と治療効果との関連性が密になるとと思われる。

最近、分析化学の進歩により、温泉中の微量金属の分析が比較的容易になったので、この面の研究が進まれることを希望する。

6. むすび

温泉療法には幾多の方法があるが、日本では最も一般的に入浴療法が多い、この浴療法の治療メカニズムは温熱作用、水圧と浮力の作用の機械的作用、湯あたりの作用といわれる非特異的の変調作用および含有成分の作用すなわち化学的作用があげられる。このうち、泉質による治療効果の主なものは、化学的作用であると思われる。

泉質を支配している主成分の生体作用は大きいウエイトを占めていると思われるが、主成分でない微量成分によっても生体作用が現われることが推定される。

本論文は、この微量成分に着目し、温泉と治療との関連性について、その生化学的基礎を述べた。微量金属も生体にとって不可欠のものもあり、その欠乏が生命の保持に大きな影響を与えることがある。

したがって、温泉の治療効果はこの必須微量金属の影響を受ける可能性があるので、今後の治療と含有成分との関連を検討する場合に、微量金属の影響を考慮に入れるべきであろう。

また、この微量金属の中には、カドミウム、水銀、ヒ素などの有害金属もあるので、治療面の有用性のみでなく、その有害性も考慮に入れて、とくに飲泉の場合は注意が必要である。

温泉の治療面と微量金属との関連をのべたが、医学と分析化学の面との密なる連携により、温泉科学がますます発展することを願うものである。

参考文献

- 1) 杉山 尚：温泉医学提案，77 (1983)，日本温泉気候物理医学会篇。
- 2) 大島良雄：温泉医学提案，66 (1983)，日本温泉気候物理医学会篇。
- 3) 八田 秋：温泉はどうして効くか，13 (1966)，金原出版。
- 4) 山根靖弘，田中 久，喜谷喜徳共編：無機生物化学，10 (1980)，南江堂。
- 5) 山根靖弘：保健物理，25，269 (1990)。