

総 説

亜鉛と生殖

静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学研究室*

荒川 泰昭, 栗山 孝雄

Vitamins (Japan), 82 (10), 539-542 (2008)

Zinc and Reproduction

Yasuaki Arakawa, Takao Kuriyama

Department of Hygiene & Preventive Medicine, Faculty of Health Science, The University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 422-8526, Japan

Zinc is, "sex mineral" as the word goes, necessary for processes of growth, sexual maturation and reproduction. Deficiency of zinc results in short stature and delayed sex maturation in growing males and gonadal dysfunction in adult males, and results in fetal malformation, intrauterine growth retardation, and delivery complications in pregnant women.

Key words: Zinc deficiency, Delayed sex maturation, Gonadal dysfunction, Fetal malformation, Intrauterine growth retardation

(Received January 18, 2008)

1. 亜鉛と男性生殖機能

亜鉛の欠乏は精子形成や雄性の第1次および第2次性生殖器官の発育に影響する¹⁾。初期の組織病理学的研究によれば、亜鉛欠乏の雄性ラットでは、細精管の萎縮²⁾、睾丸、副睾丸、前立腺および脳下垂体の発育低下、睾丸胚上皮の萎縮などが観察されている³⁾⁴⁾。さらに、背側前立腺の生長発育の遅延がゴナドトロピンやテストステロンの投与により回復することから、補助生殖腺の発育低下は極度の亜鉛欠乏により引き起こされる二次的効果であり、ゴナドトロピンの生産抑制、アンドロゲンの生産量低下などホルモンと一連の関連を有していることが示唆される⁵⁾。また、睾丸の萎縮や精子形成能不全は亜鉛欠乏の直接の影響であることから、十分量の亜鉛が精子の成熟後期に精子中に高濃度に取り込まれることが、精子形成や胚上皮の生存には不可欠であると思われる⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

雄性生殖腺の発育および機能の低下は、他の動物においても観察される。第2次性徴の抑制に伴う性機能不全

は亜鉛欠乏症状の顕著な特徴であるが、雄性の仔ウシ⁸⁾、仔ヤギ⁹⁾、仔ヒツジ⁶⁾でも同様な性機能不全がみられる。雄性仔ヒツジの例では、睾丸の発育不全が顕著であり、低亜鉛飼料(2.4 ppm含有)の20~24週間飼育で精子形成の停止がみられる⁶⁾。また、亜鉛含量の異なる飼料(硫酸亜鉛:17.4 ppmと32.4 ppm)で2群に分けて飼育すると、明らかに亜鉛摂取量の多い群が睾丸の発育や精子の生産量が大きい。これらは亜鉛が雄性生殖腺の発育と機能に極めて重要であることを示している⁶⁾。また、精漿中のフラクトース含量は生殖腺のテストステロン生産量を知る1つの指標である¹⁰⁾が、この含量はラットの場合も仔ヒツジの場合も亜鉛の摂取量に左右されないことから、亜鉛欠乏下でもテストステロンの生産は正常に機能していることを意味している。また、これら亜鉛欠乏による種々の症状や睾丸の大きさ、形および精子生産量の異常は亜鉛の補給によって回復することから、組織そのものが損傷を受けたものではなく、可逆的である¹¹⁾。また、萎縮した睾丸の病理組織像をみると円形精子細胞の

*〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

elongation の過程が障害を受けていることが分かる¹²⁾。

亜鉛は性腺機能の発達に関与するばかりでなく、性腺成熟後においても大きく影響する。例えば、尿毒症末期¹³⁾やアルコール依存症¹⁴⁾の男性にみられる男性性機能の低下、特発性男性不妊症¹⁵⁾などは、いずれも亜鉛欠乏と関係する男性性機能の低下と言われている。また、尿毒症で男性性機能低下の血液透析患者(男性)に亜鉛を添加することによって、低下していた血清テストステロン値が正常化し、性機能が回復した¹³⁾。この亜鉛欠乏による血清テストステロン値の低下は精巣の Leydig 細胞の機能低下を反映したもので、動物におけるデータとよく一致する¹⁶⁾。すなわち、亜鉛はテストステロン合成に必須であり、欠乏すると精巣における精子形成が障害され、成人男性における精子減少症、血清テストステロン濃度の低下などを誘発する。さらに、亜鉛は前立腺や精巣に高濃度に含まれており¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、亜鉛欠乏になると他の臓器よりも顕著に低下し²⁰⁾、精巣萎縮を誘発する¹⁷⁾。しかし、この睪丸の萎縮は完全に萎縮した場合には、亜鉛投与によっても大きさや機能の回復は認められず、睪丸内の亜鉛濃度も上昇しない⁵⁾。この不可逆性のメカニズムについては不明である。また、亜鉛は精子の安定性と密に関係している。すなわち、精子中の亜鉛はクロマチンの三次構造を維持することにより核を安定化させ、成熟・放出の過程で自らがはずれることによって精子の運動能を獲得させるが、亜鉛欠乏になるとラットでは精子の尾部の変形と精子数の著減がみられる。ヒトでも精子数が減少する¹⁷⁾。

2. 亜鉛と女性生殖機能

ほ乳動物についてみると、雌性ラットの生殖に及ぼす亜鉛の欠乏効果は、その欠乏の度合、期間および時期によって異なる。離乳期から成熟するまでの期間における亜鉛欠乏では、生長が抑制され、発情周期に極度の異常がみられ、交尾をせず、完全な不妊症となる²¹⁾。交尾後の妊娠期間中における亜鉛欠乏では、胎児の半数は妊娠満期になっても未成熟であり、大半は極度の先天性奇形(胎児奇形)を示す。この中には、口蓋裂、下顎の欠失、四肢の異常など軽度のものから、脳奇形のような重篤なものまで含まれている。最も多いのは尾の奇形(72%)で、次いで合指症(64%)、肺の奇形(54%)などがみられ、水頭症、無脳症、外脳症などの脳奇形は47%の発生高率である²²⁾。奇形発生率は全妊娠期間(0~21日)を通じての亜鉛欠乏が最も高いが、期間を限定して亜鉛欠乏にした場合は、前期(0~6日)よりも中期(6~12日)における欠乏の方が奇形発生率は高い²²⁾。また、妊娠後の亜鉛欠乏の雌性ラットでは大半に胎盤の着床部での胎児の吸収胚(吸収胚)や奇形胎児の出産がみられる。これらの異常も胎児組織中の亜鉛欠乏が主因である。

さらに、亜鉛欠乏の親ラットでは分娩が極めて困難で

あり、大量の出血を伴う。また、出産速度など、出産行動にも著しい影響が現れる²³⁾。また、亜鉛欠乏の雌性ラットでは、内分泌機能の低下、とくに下垂体性腺刺激ホルモンの放出障害²⁴⁾²⁵⁾など性腺機能の低下がみられ、月経周期異常や無月経がみられ、卵胞の発育障害がみられる²⁶⁾。

他の動物における雌性の生殖に及ぼす亜鉛欠乏効果の比較研究は少ないが、亜鉛欠乏の雌性ニワトリでは、受精卵の孵化率が悪く、極度の生育不全と卵胚での死亡率が高い²⁷⁾。また、亜鉛欠乏の雌性ブタでは胎児が小型になる。ウサギの実験では、妊娠中は子宮の endometrium への亜鉛濃度が著しく高くなること²⁸⁾、胎盤への亜鉛の移行率が極めて高くなること²⁹⁾が報告されている。

ヒトにおいても、先天異常児を出産した母親の大半が亜鉛欠乏状態であったこと³⁰⁾やアルコール依存症の妊婦は血清亜鉛値が低く(50.7 vs 72.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、奇形発生率が高いこと³¹⁾が報告されている。妊娠中の母体の血清亜鉛濃度は正常値の約50%に低下する³²⁾³³⁾。母親の血清亜鉛³⁴⁾、血漿亜鉛³⁵⁾ならびに胎盤亜鉛³⁶⁾など、母親の亜鉛状態と出生児体重とは相関しており³⁷⁾、胎児への亜鉛移行も母親の血清亜鉛濃度に依存している³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾。また、ヒト羊水中の亜鉛濃度が妊娠後期では新生児の出生児体重とよく比例することが報告されている⁴⁰⁾。

3. 生殖器中の亜鉛濃度

臓器中、亜鉛濃度の最も高いのは前立腺である⁴¹⁾⁴²⁾。すなわち、前立腺では87 $\mu\text{g}/\text{g}$ 湿重量と最も高く、次いで骨に66 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、腎や筋に48 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、睪丸には13 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、卵巣には12 $\mu\text{g}/\text{g}$ である⁴³⁾。また、乾燥重量での測定では、少年の前立腺の亜鉛濃度は成人よりずっと低く120 $\mu\text{g}/\text{g}$ 乾燥重量であり、通常20~30歳男性では650 $\mu\text{g}/\text{g}$ 乾燥重量、30歳以上の男性では950 $\mu\text{g}/\text{g}$ 乾燥重量の濃度を保持している⁴⁴⁾⁴⁵⁾。前立腺における亜鉛の役割として精子形成への関与が考えられる。前立腺では亜鉛の局在性があり、組織化学的には尿道周囲組織ではなく、正常前立腺の側葉部(背側前立腺)に確認される。電顕的には亜鉛は細胞頂部に多く、また発達した分泌腔内に局在が認められる。ラット前立腺では、亜鉛は腺房細胞の口径辺に存在する⁴⁶⁾。

精液中には亜鉛は10~35 mg/dL と高濃度に存在している⁷⁾。しかもこの精液中の亜鉛量が精子数に有意に相関する($r=0.66, p<0.05$)⁴⁷⁾。雄性のヒツジ¹⁰⁾やラット⁴⁶⁾では、亜鉛は精子の尾部に濃縮されている。精液中と精漿中との亜鉛濃度は乾重量でほぼ同じである。子宮内膜中の亜鉛は増殖相(月経の10~12日目)で最も少なく、以後増加し、分泌相(25~27日目)で最も多くなる⁴⁸⁾。子宮頸管粘膜の亜鉛は排卵直後で794~939 $\mu\text{g}/\text{g}$ 乾重量である。

妊娠中の母体の血清亜鉛濃度は正常値の約50%に低下する³³⁾。また、母体の亜鉛必要量は妊娠後期において著

しく増大するが、これは胎児における胎生後期(30~40週)の亜鉛の著しい体内蓄積と一致している。また、胎児への十分な亜鉛の移行は正常な母体の血清亜鉛濃度に依存している³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾。胎児では、亜鉛は主として肝臓と骨に蓄積される。これらの亜鉛は出生後の急速な発育に利用され、生後の亜鉛不足を補っている。ちなみに、銅も妊娠後期において急激に体内蓄積し、半分は肝臓に蓄積され、亜鉛と同様に出生後の急速な発育に利用される。しかし、早産児や未熟児では、在胎後期の亜鉛や銅の体内蓄積が充分でないため、生後の急速な発育期において欠乏症状が発現しやすい³⁸⁾³⁹⁾。

(平成 20.1.18 受付)

文 献

- 1) Favier AE (1992) The role of zinc in reproduction, -Hormonal mechanisms-. *Biol Trace Element Res* **32**, 363-381
- 2) Follis RH Jr, Day HG, McCollum EV (1941) Histological studies of the tissues of 1 rats fed a diet extremely low in zinc. *J Nutr* **22**, 223-237
- 3) Mawson CA, Fischer MI (1953) Zinc and carbonic anhydrase in human semen. *Biochem J* **55**, 696-700
- 4) Millar MJ, Elcoate PV, Mawson CA (1957) Sex hormone control of the zinc content of the prostate. *Can J Biochem Physiol* **35**, 865-868
- 5) Millar MJ, Fischer MI, Elcoate PV, Mawson CA (1958) The effects of dietary zinc deficiency on the reproductive system of male rats. *Can J Biochem Physiol* **36**, 557-569
- 6) Underwood EJ, Somers M (1969) Studies of zinc nutrition in sheep. I. The relation of zinc to growth, testicular development and spermatogenesis in young rams. *Aust J Agric Res* **20**, 889-897
- 7) Hidioglou M, Knipfel JE (1984) Zinc in mammalian sperm. *J Dairy Sci* **67**, 1147-1156
- 8) Miller WJ, Blackmon DM, Gentry RP, Powell GW, Perkins HE (1966) Influence of zinc deficiency on zinc and dry matter content of ruminant tissues and on excretion of zinc. *J Dairy Sci* **49**, 1446-1453
- 9) Miller WJ, Pitts WJ, Clifton CM, Schmittle SC (1964) Experimentally produced zinc deficiency in the goat. *J Dairy Sci* **47**, 556-559
- 10) Mann T (1964) "The biochemistry of the Semen and the Male Reproductive Tract", 2nd ed. Butler & Tanner, London
- 11) Pitts WJ, Miller WJ, Fosgate OT, Morton JD, Clifton CM (1966) Effect of zinc deficiency and restricted feeding from two to five months of age on reproduction in Holstein bulls. *J Dairy Sci* **49**, 995-1000
- 12) Orgebin-Crist MC, Freeman M, Barney GH (1971) Sperm formation in zinc-deficient rats. *Ann Biol Anim Biochem Biophys* **11**, 547-558
- 13) Antoniou LD, Sudhaker T, Shalhoub RJ (1977) Reversal of uremic impotence by zinc. *Lancet* **2**, 895-898
- 14) McClain CJ, Van Thiel DH, Parker S (1979) Alterations in zinc, vitamin A and retinol-binding protein in chronic alcoholics: A possible mechanism for night blindness and hypogonadism. *Alcoholism Clin Exp Res* **3**, 135-141
- 15) Hartoma RJ, Nahoul K, Netter A (1977) Zinc, plasma, androgens and males sterility. *Lancet* **2**, 1125-1126
- 16) Lei KT, Abbasi A, Prasad AS (1976) Function of the pituitary-gonadal axis in zinc deficient rats. *Am J Physiol* **230**, 1730-1732
- 17) Apgar J (1985) Zinc and reproduction. *Ann Rev Nutr* **5**, 43-68
- 18) Underwood EJ (1977) Zinc in animal tissues and fluids. In Trace elements in human and animal nutrition. 4th ed. By Underwood EJ, pp.196-242, Academic Press Inc., New York
- 19) Diamond I, Hurley LS (1971) Testicular and esophageal lesions in zinc-deficient rats and their reversibility. *J Nutr* **101**, 77-84
- 20) Fujimoto S, Indo Y, Higashi A, Matsuda I (1986) Conversion of thyroxine into tri-iodothyronine in zinc deficient rat liver. *J Pediatr Gastro Nutr* **5**, 799-805
- 21) Hurley LS, Swenerton H (1966) Congenital malformations resulting from zinc deficiency in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* **123**, 692-696
- 22) Hurley LS (1980) Developmental nutrition. pp.209-214, Prentice-Hall, New York
- 23) Caldwell DF, Oberieas D, Prasad AS (1973) Reproductive performance of chronic mildly zinc deficient rats and the effects on behavior of their off spring. *Nutr Rep Int* **7**, 309-319
- 24) Henkin RI (1976) Trace metals in endocrinology. *Med Clin North Amer* **60**, 779-797
- 25) Millar MJ, Elcoate PV, Fischer MI, Mawson CA (1960) Effect of testosterone and gonadotrophin injections on the sex organ development of zinc-deficient male rats. *Can J Biochem Physiol* **38**, 1457-1466
- 26) Apgar J (1970) Effect of zinc deficiency on maintenance of pregnancy in the rat. *J Nutr* **100**, 470-476
- 27) Blamberg DL, Blackwood UB, Supplee WC, Combs GF (1960) Effect of zinc deficiency in hens on hatchability and embryonic development. *Proc Soc Exp Biol Med* **104**, 217-220
- 28) Lutwak-Mann C, McIntosh JEA (1969) Zinc and carbonic anhydrase in the rabbit uterus. *Nature* **221**, 1111-1114
- 29) McIntosh JE, Lutwak-Mann C (1972) Zinc transport in rabbit tissues. Some hormonal aspects of the turnover of zinc in female reproductive organs, liver and body fluids. *Biochem J* **126**, 869-876
- 30) Jameson S (1976) Effects of zinc deficiency in human reproduction. *Acta Medica Scand (Suppl)* **593**, 5-89
- 31) Flynn A, Miller SI, Galden NL, Sokol RJ, Villano BD (1981) Zinc status of pregnant alcoholic women: A determinant of fetal outcome. *Lancet* **1**, 572-574
- 32) Henkin RI, Marshall JR, Meret S (1971) Maternal-fetal metabolism of copper and zinc at term. *Amer J Obstet Gynec* **110**, 131-134
- 33) Prasad LS (1974) Zinc-Kurzer Uberblick *Pediatr Congr Int* 14th, Buenos Aires, pp.10
- 34) Mameesh MS, Hathout H, Safar MAAI, Mahfouz A, Al-Hassan JM (1985) Maternal plasma proteins, magnesium, zinc and copper concentration at term associated with birth size in Kuwait. *Acta Vitaminol Enzymol* **7**, 183-191
- 35) Atinmo T, Mbofung C, Osinusi BO (1980) Relationship of zinc and copper concentrations in maternal and cord blood and birth weight. *Int J Gynaecol Obstet* **18**, 452-456
- 36) Mbofung CMF, Subbarau VV (1990) Trace element (zinc, copper, iron and magnesium) concentrations in human placenta and their relationship to birth weight of babies. *Nutr Res* **10**, 359-365
- 37) King JC (2000) Determinants of maternal zinc status during

- pregnancy. *Am J Clin Nutr* 7 (suppl), 1334S-1343S
- 38) Kynast G, Saling E (1980) The relevance of zinc in pregnancy. *J Perinat Med* 8, 171-182
- 39) Jameson S (1983) Zinc nutrition and human pregnancy. Zinc deficiency in human subjects, pp.53-69, Alan R Liss Inc, New York
- 40) Favier M (1972) Les ions metalbiques dans le liquide amniotique au cours du troiseime trimestere de la gestation, relation, significative entre la concentration en zinc et le poids foetal. *Rev Fr Gynecol Obstet* 67, 707-714
- 41) Forseen A (1972) Inorganic elements in the human body. I Occurence of Ba, Br, Ca, Cd, Cs, Cu, K, Mn, Ni, Sn, Sr, Y and Zn in the human body. *Ann Med Exp Biol Fenn* 50, 99-162
- 42) Lindholmer C, Glauman H (1972) Zinc and magnesium in human male reproductive tract. *Andrologie* 4, 231-237
- 43) Henkin RI (1979) Zinc in humans. In Zinc, ed. by Henkin RI, Committee, pp.123-172, Univ Park Press, Baltimore, Maryland
- 44) Leissner KH, Fjelkegard B, Tisell LE (1980) Concentration and content of zinc in the human prostate. *Invest Urol* 18, 32-35
- 45) Marczynska A, Kulpa J, Lenko J (1983) Concentration of zinc in relation to fundamental elements in the diseased human prostate. *Int Urol Nephrol* 15, 257-265
- 46) Millar MJ, Vincent NR, Mawson CA (1961) An autoradiographic study of the distribution of zinc-65 in rat tissues. *J Histochem Cytochem* 9, 111-116
- 47) Madding CI, Jacob M, Ramsay VP, Sokol RZ (1986) Serum and semen zinc levels in normozoospermic and oligozoospermic men. *Ann Nutr Metab* 30, 213-218
- 48) Hagenfeldt K (1973) Trace elements in the human endometrium, 2. zinc, copper and manganese levels in the endometrium, cervical mucus and plasma. *Acta Endocrinol* 72, 115-126