

綜 説

Steroid hormone 研究の最近の動向

II 性-hormon

信州大学医学部生化学教室

藤 村 紫 郎

性-hormone と称するものは生殖腺の生成する hormone 及び生殖腺に直接に作用を及ぼす hormone である。此等の主なもの女性発情 hormone の Estrogen, 黄体 hormone の Progesteron, 男性-hormon の Androgen 及び之れに脳下垂体前葉の生成する Gonadotropin, Lutenotropin 及び後葉から分泌される Oxytocin 或は Pitocin 等も之に加へることが出来る。

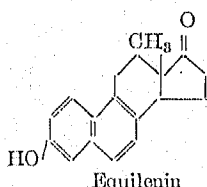
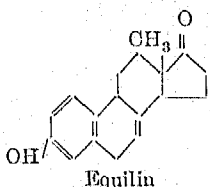
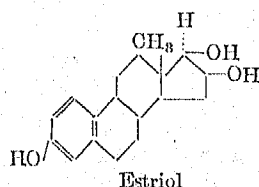
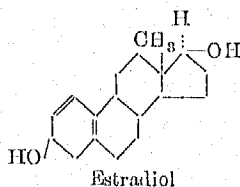
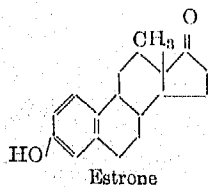
之等の中 Steroid hormone に属するものは Estrogen, Androgen 及び Progesteron で Gonadotropin, Lutenotropin は glucoprotein に属する化合物で本記述の範囲外の hormone である。

尙この他に合成的に得られ、天然の性-hormon 様の生理的作用を有する steroid 化合物の一群がある。

(I) Estrogen

雌性動物を発情させる作用を有する化合物を一般に Estrogee と云ふ。此等の中、卵巢の成熟卵胞膜内層成は妊娠時の胎盤で生成されるものを Estrogenichormon 又は卵胞-hormon と称する。之れは卵胞の他睾丸及び副腎皮質に於ても生成に関係がある。又天然には存在しないが Estrogenichormon と類似の生理的作用を有する化合物を合成発情物質と名付ける。Estrognichormon の中最も強い効力を有するものは Estradiol で豚卵巢、人胎盤、及び馬睾丸等から分離されて、更にその他妊婦尿、妊馬尿からも得られる。妊婦尿から分離されている Estrone, Estriol は及び妊馬尿から単離される Equilenin 及び Equilin 等の Estrogenichormon は何れも Estradiol の代謝産物と見做すべきものである。

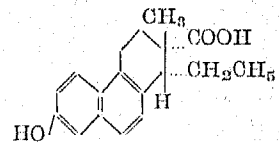
此等は各々次の様な化学構造を有する。



何れも Cyclopentanoperhydrophenanthren 核を有し、之に結合する一個乃至三個の -OH- 基を有する。

Estrogen は動物界のみならず植物界よりも分離せられる。即ち椰子実より Estron が又ヤマネコヤナギより Estriol が得られる。又 steroid 骨格を有しない diethylstilbestrol 系の化合物中にも多数の強力な発情性を有する物質がある。

Equilenin の D 環が酸化されて開いて一炭素酸となつた α -bisdehydro doisylonic acid (Fenoclylin) は最近 Miescher により合成された Estrogen であるが従来の Estrogen よりも遙かに効力が強く且その作用は永続し、又非経口的或は経口的に投与しても同一の効力が期待出来ると言ふ。次の如き構造を有する。



Estrogenichormon の化学

初めて卵胞 hormone を結晶形に得たのは Doisy, Butenandt (1929) で妊婦尿より分離し、之れに $C_{18}H_{22}O_2$ の分子式を与へた。之れを Estron と命名した。次いで Marrian (1930) が妊婦尿より分離した Estron に $C_{18}H_{24}O_3$ の分子式を与へた。此は Estron の hydrate で 3 個の OH- 基を有するため Estriol と命名された。

Estriol は $KMnO_4$ で減圧下で脱水すると Estron になる。又 Kali 溶融にて D-環が開いて二炭素酸になる。

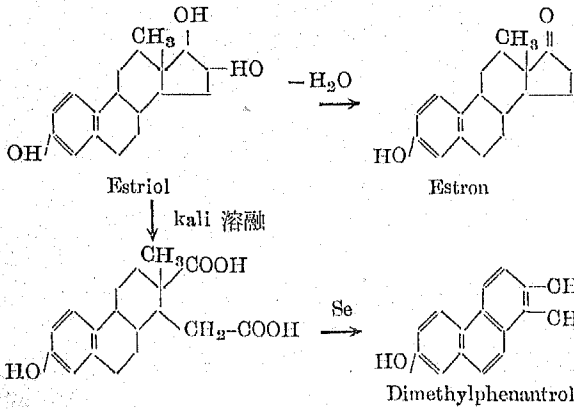
之は naphthalin と methyl 琥珀酸失水物とから合成的に得られたものと一致し、此の反応によつて Estron

が phenanthren 核を有すること、及びその分子中の -OH 基の位置も明瞭になつた。

Estrodiol は Cholesterin より Dehydroandrosteron を経て Androstandien 1,4ol-17on3 と

し、之を tetralin 中にて脱水剤の存在の元に $300^{\circ}C$ に加熱して methyl 基をとると出来る。

estron を中性或は alkali の溶液中にて接触還元するか或は natrium と alcohol で還元すると主として β -estradiol が得られる。nickel で還元すると α -estra-



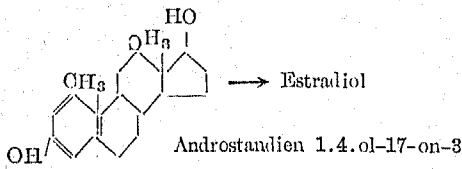
尿中の Estron は一部分は遊離のまま存在するが多くの結合して不活性として出て来る。主なものは Estron の硫酸塩である。故に尿から抽出するに先立つて之等を加水分解することが必要である。即ち尿に塩酸を一規定の濃度に加へ、一週間放置の後安息香酸-sodium を 150-200g% の割合に加へ生ずる沈澱より ether にて抽出する。

Estriol は妊婦尿及人胎盤より単離される。人にのみ

1, 2-Dimethylphenanthren

diol を得る。両者の分離は Gigitonin にて行ふ。

天然 β -estradiol の最も豊富な資料は牡馬尿で Levin は尿 1L より遊離 estradiol 5mg 当量を α -naphthone として単離している。

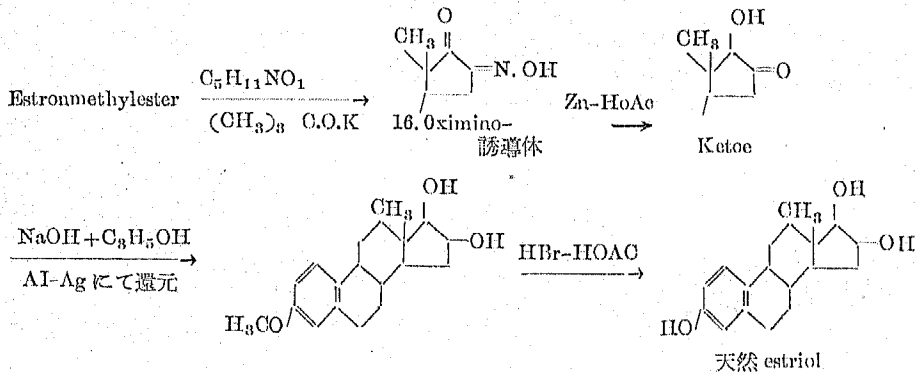


Estron は妊婦尿、妊馬尿、人男子尿、去勢馬牡尿、人胎盤、牛副腎等から得られる。この合成は16個の異性体が存在し天然 Estron と全一物を得ることは困難であつたが1948年に至り Anner, Miescher が天然 Estron の合成に成功した。

特有の Estrogen である。Estron は弱 alkali 性溶液より ether で抽出されるのに反し Estrol は ether では抽出々来ない。両者の混合物より Estriol は $N/100$ NaOH で Estron は INNaOH で抽出される。之は Estriol の方が Estron よりも親水性であることに基づくらしい。Estriol は Estron に比して皮下注射では遙かに効力は弱い、経口的では強い効力がある。これは溶解度が大きいためと考へられる。

Estriol は Doisy の方法により妊婦尿 1L から 1.3mg, Estron は 3.3mg 得られる。Estriol は尿中では glucuronide と結合して存在している。Cohn, Marrian は glucuronide を尿を分離した。

Estriol は Estron から次の如く合成される。その收量は 22-26% (Huffman), 或は 15% (Butenandt) と云ふ。



Estriol は Theelol と呼ばれ (Doisy) Estron 程分布は広くない。人体の他臓夷花にも含まれていると言ふ。

Estrogen の性状

Estrogen は何れも他の Steroidhormon と異り phenanthren 核に OH 基を有する為弱酸の性を有し alkali 性溶液に溶解する、その酸性度の強さは -OH 基に順じ、Estriol > Estradiol > Estron である。Estriol 及 Estradiol は Na_2CO_3 溶液に溶けるから Estron と分離出来る。之等は一般に石油 ether の他有機溶媒によく溶ける。

又何れも phenol に基く呈色反応を呈し、同一の吸収 Spector を示し 280m μ に最大の吸収を示す。次の様な種々の反応がある。

Bachmann の反応

Estriol に特有、磷酸中に於て p-toluol-sulfon 酸 Na と反応して安定な紫赤色を呈する。

Rober の反応

Estron, Estradiol 及 Estriol は phenolsulfon 酸及び硫酸と共に加熱しついで水を加へると赤色となる。phenl-sulfon 酸の代りに gua-jakolsulfon 酸を加へると一層この反応は鋭敏となり、この時 Estradiol のみは

呈色しない。

Ravidの反応

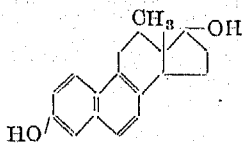
Estriol に特有な反応である。即ち硫酸及び砒酸と反応して青色を呈する。

Equilin及びEquilenin

Equilin は Estron 類似の物質で基-OH 一個と Ketn 基一個を有する、妊娠馬尿中に初期には Estron が排泄せられ次の時期には Equilin が最後の時期に Equilenin が多く排泄されると言ふ、Estron より不飽和で有機溶媒によく溶解する。効力は Estron の約 1/7 に相当する。

Equilin を窒素の気流中で脱水素すると Equilenin になる。此れは Estron の 1/12~1/20 の効力を有する。妊婦尿中には見出されない、Equilenin は Pierin 酸と結合して安定な化合物を作る故にこの性質を利用して Estron と分離することが出来る。空気中で 255°C に

17-dihydroequilenin



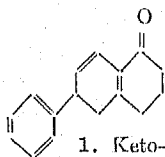
加熱すると赤色を呈する。此の呈色反応は Equilenin の検出及び定量に応用される。他の estrogenic hormon より酸性度強く、有機

溶媒に極めてよくとける。

Wintersteiner により発見されたもので、その安息香酸の monoester を chrom 酸で酸化すると Equilenin の安息香酸 Ester になる。生理的作用は Equilenin の約 1/2 である。Marker は Equilenin を Isopropylalcohol で還元して、此れを合成した (1937)。

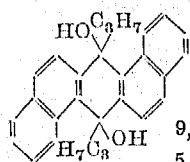
合成発情性物質

Dodds, Anner, Miescher 等は合成 phenanthren 誘導体の発情作用を検した。此等は何れもその発情作用は微弱である。例へば 1. Keto-1, 2, 3, 4-tetrahydrophenanthren は 50mg を用ひて始めて去勢鼠に対して生理的効力を認めるにすぎない。



1. Keto-1, 2, 3, 4-tetrahydrophenanthren

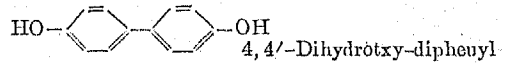
9,10-dioxy-9,10-di-n-propyl-1,2,5,6-dibenzanthracen はこれよりは効力は著しく 0.03mg で去勢鼠に発情作用を及ぼす。



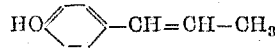
9,10. dioxy. 9,10-di-n-propyl-1, 2, 5, 6-dibenz-anthracen

Benzol 誘導体にも作用のあるものがある。この簡単な

ものは 4, 4'-Dihydroxy-diphenyl である。



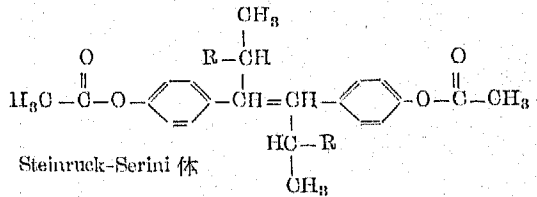
又 Parahydroxy-propenyl-benzol は Estron と殆んど全等の発情作用を呈する。



Parahydroxy-propenyl-benzen.

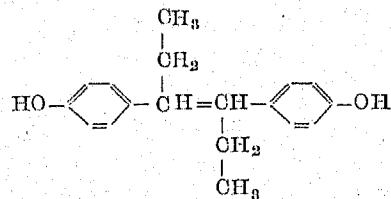
Hohlweg は此の物質の発情作用は上記物質自身によるものではなく、その不純物である縮合物質が活性の原因と出張している。

Steinruck 及び Serini は此の縮合物質の結晶母液より有効物質の分離に成功し、之れが次の物質であることを確めた。



Steinruck-Serini 体

此の実験から hint を得て Dodds は Stilben 誘導体の合成を行ひ、その発情作用を検し、4, 4' Dihydroxy- α, β -diethylstilben が天然の Estrogen と殆んど全様の発情作用を有することを発見した。

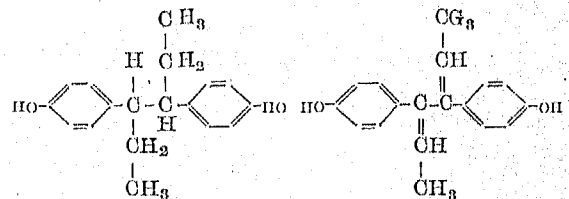


Diethylstilbestrol

(4, 4'-Dihydroxy- α, β diethylstilben)

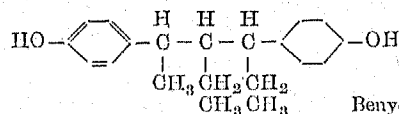
此等の合成発情物質は Estrogen と異り、嘔気、嘔吐などの副作用を伴ふものが多い。強い発情作用を有し、内服しても不活性化されない特徴がある。

この他化合物 Stilbestrol 誘導体の発情物質には次のものがある。

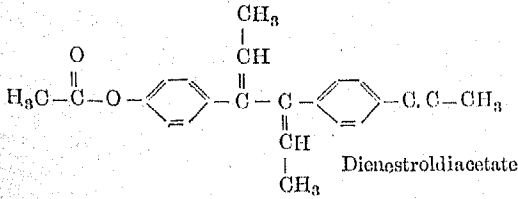
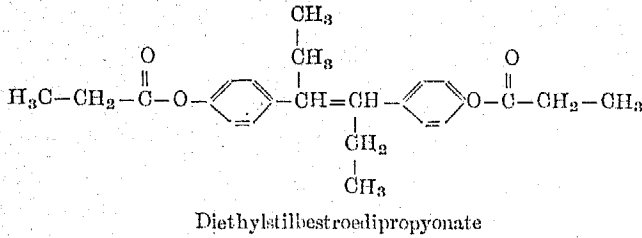


Hexestrol

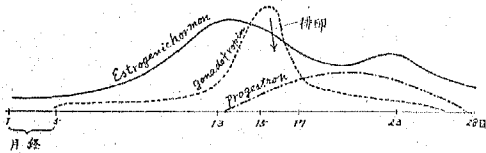
Dienestrol



Benyestrol



Estrogenichormon は卵胞液中に含まれているが granulosa cell, 及び theca interna に於ても生成されると考へられる。卵胞が卵胞刺戟 hormone の作用を受けて發育すると Estrogenichormon の生成が増加し、排卵が終ると一時血液中より減少する。黄体が形成されると再び増加する。黄体が退行すると共に急速に減少を示す。故に月経周期に伴ふ Estrogenichormon の消長曲線を検すると排卵前後に極大値を示す山が見られる。



妊娠時には胎盤絨毛で生成されることが確められている。その場所は合胞体 (Syntytium) と考へられる。妊娠中には月数の進むに伴つて胎盤が發育し、機能が亢進するため Estrogen の体液中の濃度は増加し、分娩によつて胎盤が排除されると急激に減少する。

卵巣で生成されるものは主として β -estradiol であるが、これは肝臓で変化を受けて Estriol 及び Estron となつて尿中に出る。馬では更に不飽和度の高い Equilin, Equilenin となつて排泄される。

生理的には Estrogen は尿中に現はれる時は大部分は遊離形ではなく結合型として存在する Estrone は硫酸塩として、Estriol は Na-glucuronide として排泄される。この結合も亦肝臓で行はれる。結合型のものは不活性である。排卵期及び分娩開始期には遊離型の排泄量が増加する。

Estrogenic hormone は安定な化合物である。通常の化学操作によつてはその作用を失はない。併し鼠等の肝臓では酵素によつて不活性化される。人、猿の肝による不活性化は著明ではない。Estrogen は又胆汁内にも排泄され、腸から再び吸収される。故に内服しては enterohepatic circulation によつて不活性化された

全一の結果になる。

Estradiol の C_{17} に ethinyl-基 ($-C\equiv CH$) を結合させた ethinyl-estradiol は内服しても効力が減少しないと云ふ。

Estrogenic hormone の生理作用

この作用は次の三つに大別出来る。

a). 性特異的作用

之は女性々器に及ぼす作用、第二性徴に対する作用及び、性衝動を起す作用等。

b). 内分泌に対する作用

特に脳下垂体前葉の Gonadotropin, Secretin に対する調節作用。

c). 一般作用主として上皮の Proliferation に対する作用。

雌性々器に対する著明な作用は、卵巣を除去した動物の子宮に見られる。Estrogen と脳下垂体前葉の Gonadotropin は幼若動物に与へた際全一の結果を来すが、之は Gonadotropin が幼若卵巣を刺戟して Estrogen の分泌を促進するためである。Estrogen がそれを分泌する卵巣自身に対して如何なる影響を呈するかを見るに、連続的に Estrogen を注射する時は卵巣の發育は阻害される。之れ過剰の Estrogen が脳下垂体前葉に作用して Gonadotropin の分泌を抑制する結果である。

成熟動物に短時間に比較的多量の Estrogen を注射すると黄体の發生することが報告されている。これも脳下垂体を経た第二次的の影響と考へられている。

David は Estrogen による乳腺に対する作用として乳嘴並に乳腺の小枝の發育が促進され、后者の場合には脳下垂体の存在が必要と言ふ。

卵巣摘出によつて起る他の内分泌器官の変化は Estrogen の投与により恢復する。即ち、去勢により脳下垂体前葉は変化するが Estrogen により正常に復する。成熟動物に Estrogen の連続投与によつて脳下垂体前葉及び副腎は共に肥大する。

Verzar, Arvay は Estrogen によつて雌鼠の基礎代謝量が 10~20% 増加すると言ふ。而してこの作用は子宮を摘出した動物又は雄には認められない。又 Estrogen により血液も Ca 量の増加を来したと言ふ。又血中 Cholesterin の増量も報告されている。

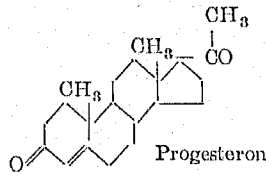
(II) Progesteron, 黄体 hormone

Corner-Allen の test が考案されて黄体に特有な hormone の存在することが明かとなつた。之を黄体 hormone と云ふ。Estrogens によつて予め發育している子宮粘膜を妊娠前期の状態にまで發育させる作用を有する物質を総称して黄体 hormone と云ふ。天然には Progesteron のみ知られている。Progesteron は豚卵巣黄体から Butenandt, Slotta, Allen 及び Hartmann により別々に結晶状に分離された。その後牛副腎 (Beall 1938)

及び鯨黄体 (Prelog 1950) からも分離されている。

Progesteron の化学

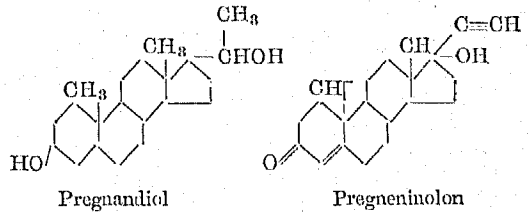
Progesteron は不飽和 diketon で、その二重結合の位置は吸収 specter の結果から Carbonyl-基に対して α, β の位置にあると考えられる (Slotta 1934)。又 X-線による研究により Progesteron は sterol の構造を有することが明かとなり、Slotta等 は Progesteron に対して次の構造式を提唱した。之は次いで Butenandt 等によつても確定された。



黄体 hormon は従来同一の分子式 $C_{21}H_{30}O_2$ なるものに二種の融点及び結晶形を有するものがあることから、之等に Lutesteoron C. 及び Luteosterone D なる名称が与へられたが、1935年 諸研究者により Allen の Progesteron なる名称に統一せられ、Prism 型融点 $128^{\circ}C$ のものを α -progesteron、針状型融点 $121^{\circ}C$ のものを β -progesteron 命名することに一致した。

Progesteron は黄体に外に胎盤、妊娠尿中にも存在するが、分離するには豚黄体が最も適している。なほ妊

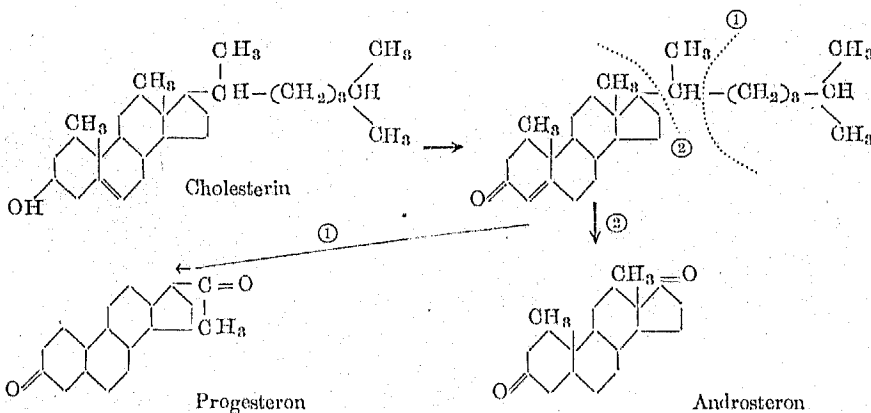
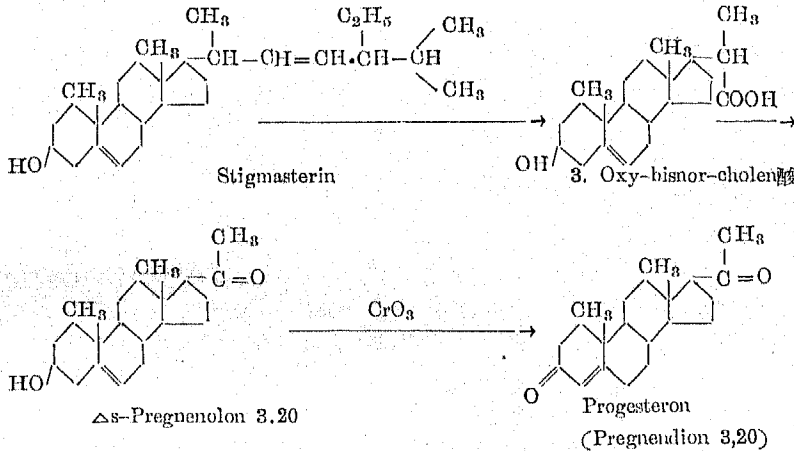
娠尿から生理的効力のないものとして Pregenandiol, Allopregenandiol, Pregenandiol 等が分離されている。



熱性 alcohol 溶液を徐々に冷却すると α -preguandiol が折出し、純乾燥石油 ether からは β -型が折出する。普通に得られるのは β -型である。両者の間に生理的差異は認められない。水に不溶、ether, benzene, 石油-ether, alcohol に溶ける。熱及酸に対して安定である。精製品は alkali にも安定であるが不純の状態では alkali に於て不安定である。

Progesteron は C_{17} に methylketon 基を有する allo pregnane を骨格とし、A 環に $\alpha-\beta$ 不飽和 keton を有する故に $240m\mu$ に最大吸収を認める紫外線吸収 specter を示す。

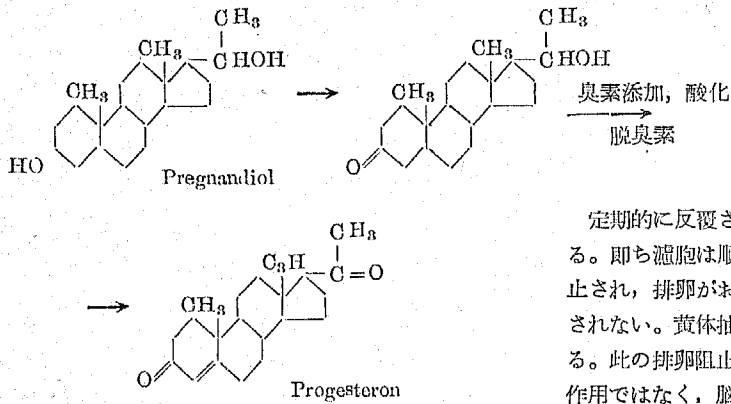
黄体 hormon は種々の方法によりその合成が成功している。



(a). Stigmasterin より製する法
Stigmasterin の側鎖を Ozon 酸化により分解し、diphenyl 化合物とし、Pregnenolon を経て Chrom 酸々化により diketon 即ち Progesteron が得られる。

(2) Cholesterin より発する法
Dirscher 及び Hanusch は Cholesterin より Cholesteron を得更に酸化により Androsteron と共に Progesteron を得た。

(3) 妊娠尿中の Preguandiol から製する法

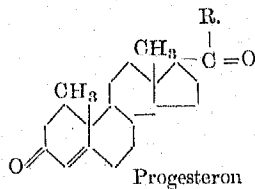


この他 Dehydroandrosteron, 17 Isoprogesteron などからも合成される。

Progesteron 類似物

質とその効力

Progesteron の種々の同族体を製し、そのhormon 効力が検されている。

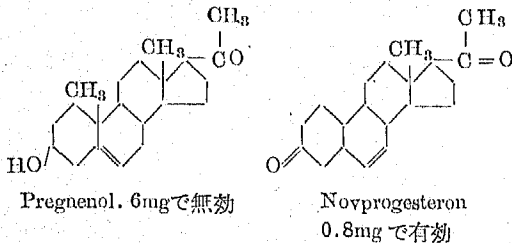


C₂₀に結合するRを種々の基で置換したもの、hormon 効力は次の通り、

| R | 効力 (mg) |
|--------------------------------|----------------------------|
| H | 1でも無効 |
| CH ₃ | =progesteron 1で有効 |
| C ₂ H ₅ | 5で有効 |
| nC ₃ H ₇ | 40でも無効 |
| CH ₂ OH | =desoxy corticosteron 6で有効 |

A環を飽和した dihydroprogesteron は効力著減し、50mgでも無効である。

又この二重結合の位置を変えることによつて効力に差を生じて来る。



Progesteron の生理的作用。

(1) 子宮の妊娠前期の増殖

Progesteron は Estrogen によつて増殖した子宮粘膜に卵子が着床する様に分泌期の粘膜を変化させる。之を妊娠前期増殖と云ふ。Corner 及 Allen の Progesteron の検定法はこの作用を目標とするものである。

(2) 脱落膜反応

黄体の生じる時期に子宮内膜を損傷すると脱落膜組織の増殖を来し、脱落膜腫を作り、子宮は肥大する。Progesteron を注射しても此の変化はおこる。

(3) 排卵抑制

定期的に反復される排卵現象は妊娠中に中絶される。即ち濾胞は順次発育するが完全に発育しないで中止され、排卵がおこらない。従つて新しい黄体も形成されない。黄体抽出液を注射しても、排卵を抑制出来る。此の排卵阻止作用は黄体 hormon の卵巢への直接作用ではなく、脳下垂体を經由しての第二次的作用と考へられる。

(4) 妊娠維持作用

卵子の子宮粘膜に着床する時期に Progesteron の必要なことは既述の通り、その後の妊娠後期に於ける Progesteron の必要なりや否やは動物の種類によつて相異なる。例へば人間に於て妊娠の初期に両側卵巢を摘出しても妊娠は持続し、分娩も行はれる。鼠では妊娠全期間を通じて必要で、之を除去すると流産を起す。かゝる動物に於て卵巢除去の後 Progesteron を注射すると妊娠は継続される。

人に於て去勢により妊娠中絶の起らないのは他の臓器殊に胎盤からの代償的 Progesteron の生成のためと考へられる。

(5) 乳腺に対する作用

Progesteron の注射によつて乳房が発達する。この作用には同時に Estrogen の存在が必要である。又妊娠中の黄体を除去すると乳汁分泌が障害を受け、之れに Progesteron を注射すると乳腺の機能を恢復する。

(6) 基礎代謝に対する作用

基礎体温に対して Estrogen は殆んど作用しないが、Progesteron は体温を上昇し、この為月経週期の卵胞期には低温相が起り、黄体期には高温相が起り、体温曲線は明かに二相性を示す。黄体期が妊娠に移行する場合には高温相は20日間以上続いても下降せず、妊娠5ヶ月になると次第に下降して Estrogen による低温相と全様になつて来る。妊娠後半期になると黄体が或程度退化するため、これが生成する Progesteron は減少するが、他方胎盤絨毛からの分泌が旺盛になるそれにも拘らず基礎代謝量が下降するのは全時に胎盤が生成する Estrogen が増加して Progesteron の発熱作用に拮抗するためであると説明されている。

(7) Pituitarin に対する子宮の反応

兎の子宮は妊娠中 Pituitarin に対する反応が消失する。之は Progesteron の作用によると云ふ (Kraus)。妊娠前期増殖を起す狭義の黄体-hormon の有する他の一つの作用と考へられる。Robson 等は黄体浸出液を

分割し、妊娠前期増殖を起す成分と、Pituiturin 反応の消失を来す成分とを区別するに至つた。Fremery も全様の結果を得て之れに Desensin と命名した。又 Fevold は結晶 Progesteron は Pituiturin の作用を抑制しないことを報告している。即ち、Progesteron 以外の hormone の存在が想像されるのである。

(8) Progesteron と脳下垂体前葉の Gonadotropin との関係

去勢による脳下垂体前葉の変化は Estrogen のみでなく Progesteron の投与により恢復される。去勢鼠は 1日に $\frac{1}{5}$ K.E. の Progesteron が必要である。多量の Progesteron は脳下垂体前葉の Gonadotropin 生成能力を抑制する。Selye によると一日 4mg の Progesteron の投与は卵巣の萎縮、脳下垂体の肥大を起すと云ふ。成熟雄鼠に、400mg の Progesteron を与へると睪丸の機能減退の見られる。一日 100r の Estradiol の投与は抗 gonadotropic に作用する。10r の Estradiol 又は 2~20mg の Progesteron は別々に与へる時は効力は認められぬが 10r の Estradiol 及び 2mg の Progesteron を同時に与へると 100r の Estradiol 単独と全一の効果が現はれる。Hohlweg は去勢雌鼠及び正常雄鼠に対する、estradiol 及び progesteron の単独投与或は同時投与の脳下垂体前葉の去勢による変化及び抗-gonadotropic の作用に対する影響を検した。その結果組合投与に於ても増強作用は認められず、又 Progesteron による Estradiol の作用の減弱も認められなかつた。

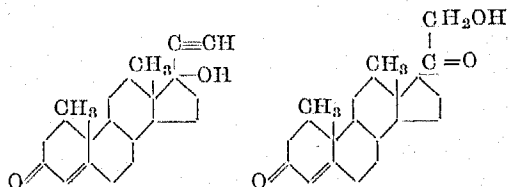
Progesteron の排泄

Progesterone を経口的に与へると Estrogen と同様に肝臓で不活性化を受けて効力を失ふ。之は又胆汁中に排泄されて肝腸循環を行ふ。体内の Progesteron は主として Pregnandiol と成り、之は水溶性の Glucuron 酸 Natrum 塩となつて尿に出る。閉経期後の婦人、及び幼女には Pregnandiol に排泄されない。成熟婦人に於て卵胞破壊後 24 時間に 3~6mg の Pregnandiol が排泄される。分泌期に於ては 1日中 50mg 前後の Pregnandiol が出る。受胎後にも Pregnandiol の排泄はつき、1日約 10mg 出る。最後の月経より、80~120 日後にて排泄量は増加を始め、150 日後に 50mg に達する。妊娠末期には一日尿中には 80mg の Pregnandiol を認める。分娩後この排泄量は急激に減少する。

Progesteron の Pregnandiol への変化は肝臓に於て行はれる。Vennin 及 Bronson 等の子宮内膜にて行はれるとの説は誤である。Buxton 等は男子に Progesteron を注射して尿中に Pregnandiol の排泄を見た。

尚 Progesteron の一種として Androgen から人工的に合成した Anhydroxyprogesterone がある (Pregnenalolone, Ethinyltestosterone と云ふ) 之は androgen たる Testosterone の C_{17} の H を ethinyl-基で置換したもの

に相当し、Ethinylestradiol に似て、内服しても効力が弱くならない特性がある。之は肝の不活性化作用に対して抵抗力が強いためである。



Anhydroxyprogesterone Desoxycorticosterone

又 Progesteron 作用のある副腎皮質-hormon に Desoxycorticosterone がある。之は Progesteron の C_{21} の H を OH 基で置換したものに相当する。

又副腎皮質の steroid 中には Progesteron も存在し、Desoxycorticosterone の作用と相まつて黄体を代替する作用を呈する。

(III) Androgen

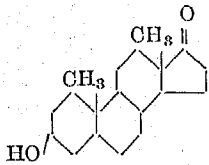
睪丸及び男子尿中に含まれ、男子発情作用を現はす hormone を男性-hormon と云ふ。これと同様の作用を有する種々の合成 steroid を総称して Androgen と呼ぶ。

Androgen の化学的研究は Butenandt が 1934 年男子尿より鶏冠反応の強力な結晶を分離したに始まる。即ち Butenandt は男子尿 100l より 25mg の hormone を分離し、之れに Androsteron と命名し、構造式も豫報したが、之は後に Ruzicka 等が合成的に誤のないことを確めた。其後 Butenandt 及び Dannenbaum は尿より方 trans-Dehydroandrosteron を分離し、更に 1935 年緒方氏等は睪丸より前二者と異なる男性-hormon を分離した。之はおそらく Androstanolion である。次いで David, Dingemans, Freud は睪丸から別の強力な男性-hormon を分離し、之を Testosterone と命名した。之等が今日迄天然から分離された男性-hormon である。

男性 hormone の物理的及化学的性質

Androsteron は何れも水に不溶であるが、脂肪溶剤即ち ether, chloroform, acetone, 石油-ether にはよくとける。熱に対しては安定で、酸及び alkali に対しても比較的安定である。又減圧中にて昇華する。この性質はその精製に利用される Estrogen と異なり中性物質なるため alkali には不溶、故にこれにて Estrogen と分離出来る。

化学的には sterin 核を有し、従つて sterin 胆汁酸、副腎皮質 hormone 等と化学的に密接な関係を有する。何れも $C_{19}H_{30}O_2$ に属し、酸素は OH、又は CO の状態で結合する。故に alcohol 及び koton の性を有する。OH 及 CO の位置は C_3 及 C_{17} である。OH の第二級 alcohol で酸化すると koton になる。

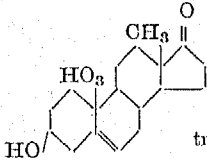


天然男性 hormon
(1) cis Androsteron

trans androsteron の立体異性体で人尿から分離される種々の化合物から合成出来る。此れの琥珀酸-ester は遊離のもとと畧同等の効力を有し、安息香酸は効力は著しく劣る。

(2) Transdeandrosteron

男子尿中より分離出来る又 cholesterolin 醋酸-ester 二臭化物を chrom 酸で酸化して合成出来る。又全様を stigmasterin 醋酸 ester よりも得られる。二重結合を一個有し水素添加によつて trans androsteron になる。



transdehydroandrosteron

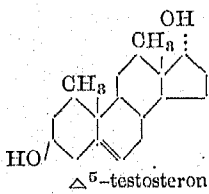
Androsteron は digitonin と不溶性の digitonid を造らないが、Dehydroandrosteron は造る。故にこの方法で両者を分離出来る。

(3) Δ^4 testosterone

睪丸から分離される。3-trans, 17-transandrosteron diol 醋酸 ester の部分水解により合成出来る。

之は最も強力な Androgen

で Androsteron の 7 倍の生理的作用を有する。此の外



Δ^5 -testosterone

Δ^5 testosterone, 17-cis testosterone が合成されているが効力は何れも弱く。cis Testosterone は Δ^4 testosterone の約 $1/25$, Δ^5 testosterone は $1/4$ に相当する。

(4) androstoandion

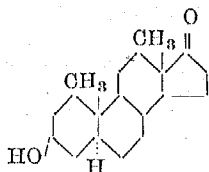
飽和の diketon で dis 及び cis androsteron の C_{17} に結合する基を注意して chrom 酸で酸化するか、又は Androstandiol の酸化により生ずる。之は Butenandiol 次いで Ruzika 等により合成されている。又睪丸からの分離にも成功している。

合成男性 hormon

(1) trans androsteron

之は Isoandrosteron とも呼ばれ Cis androsteron の約 $1/3$ の効力を示す。

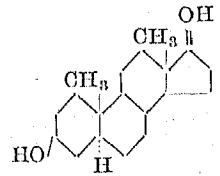
Allo-pregnanolon の酸化により合成出来る。又



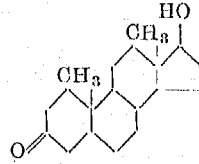
Dihydrocinchhol-醋酸からの合成も成功している。

(2) 3-trans-17-trans androstandiol

2 個の -OH 基を有するもので transandrosteron の C_{17} の CO を Na と alcohol 又は白金と水素で還元して合成出来る。



(3) 17-trans-oxy-androstanon-3.



飽和の Testosteron で, C_{17} の OH 基を酸化して keton とした後, C_{17} の ester を加水分解して得られる。又 Testosteron の ester 溶液を白金を用ひて水素添加を行ふと出来る。効力は Androsteron の約 5 倍に相当する。

Androgen の化学構造と効力との関係

C_{17} の位置に OH 基が cis に結合するものは trans よりも効力は勝る。例へば cis-androsteron は trans androsteron の 8 倍も効力がある。 C_{17} の OH 基は cis と trans では効力は相異し、一般に cis の場合は CO の場合より効力は劣るが OH- が trans の場合は反対に CO の場合よりも効力は大である。例へば trans Testosteron は Δ^4 -androstandion よりも 9 倍, androstan-3-cis-17-transdiol は Androsteron よりも 5 倍の効力を有する。

但し不飽和 trans-oxy 化合物は例外で trans dehydroandrosteron は飽和化合物より効力強大である。 C_{17} に OH の結合する場合, C_{17} に二重結合の有無は効力に影響はない。 C_{17} に CO のあるものは C_{4} に二重結合があるものの方が C_{17} にあるものよりも強力であり、即ち Δ^5 -testosteron より Δ^4 -testosteron の方が強力、又 17 に CH_3 と OH を有する場合と第二級の alcohol 基がある場合では効力に餘り差はないが、 $C_{2}H_5$ が 17 にあると効力は劣る。

Androgen の効力増強物質

Androgen は種々の物質の添加によつて其の効力が増強される。即ち脂肪酸、及び高級 alcohol 等の添加によつて効力が強くなる。睪丸の抽出物中にはかゝる Androgen 増強物質が存在し、之を X-物質と呼んでいる。此の物質は睪丸以外の組織及尿中にも含まれ、ester 化すると効力はなくなるが、鹼化すると再び効力が現はれる。X-物質単独では作用はないが Androgen と同時に動物に与へるとその増強作用が現はれる。おそらく、Androgen が体内で破壊されるのを防止するものと考へられる。

又 X-物質は androsteron 系男性 hormon に対しては効力なく、testosteron 系男性 hormon のみを増強する。Testosteron は paraffin, stearin 及び蜜蠟等によつて増

強される。Miescher 等によると、飽和及不飽和 oxy-酸は普通の脂酸よりも増強力大である。C₁₀の脂酸は最も効力少く。C₁₆が最大である之等は Testosteron, Methyltestosteron, 等に有効でcis及trans, Androsteron 及び Androstandion に対しては増強されない。alcohol 類では stearyl-alcohol が最も有効である。

男性 hormon の生理的作用。

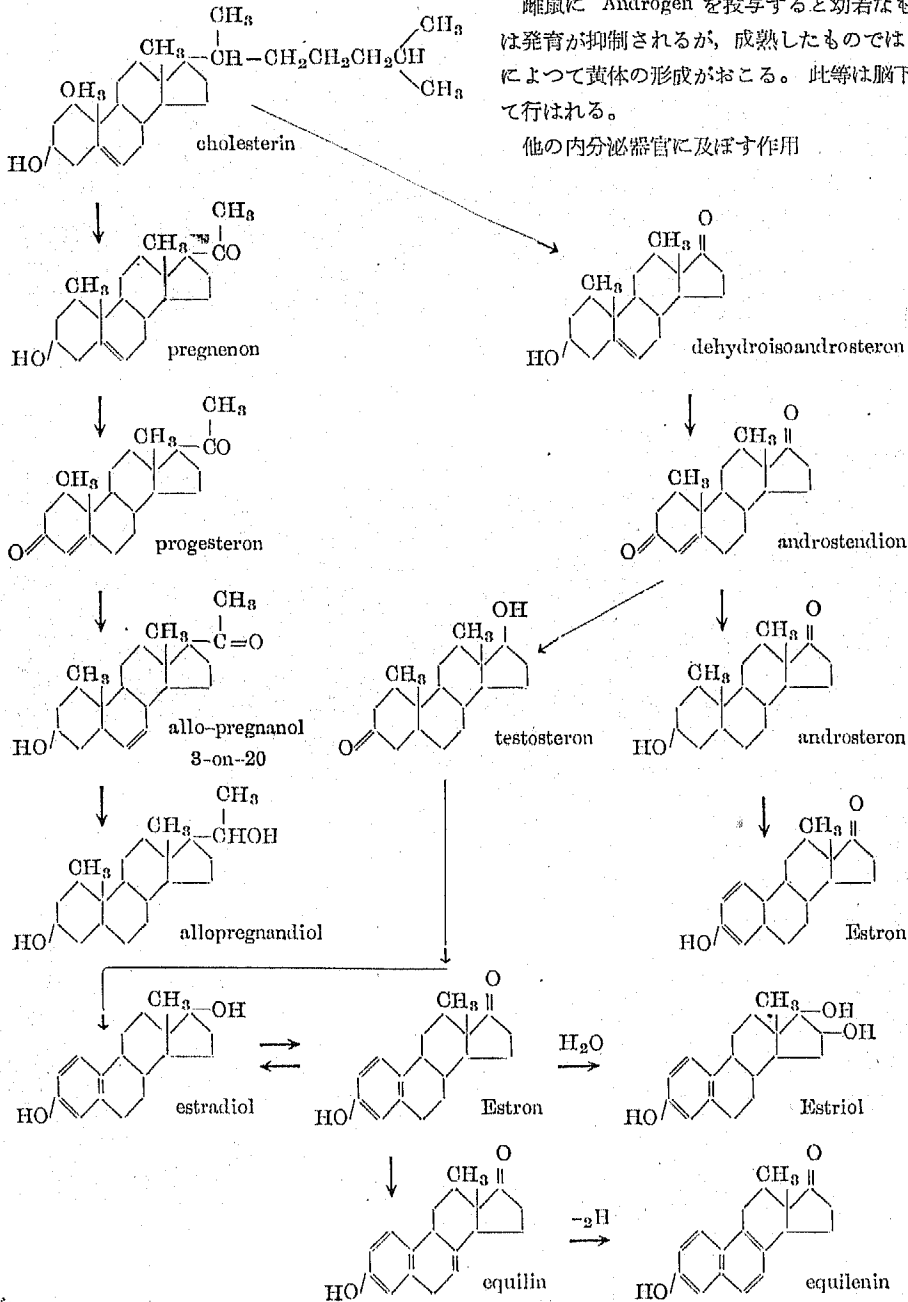
雄性副生殖器官の成長と機能を正常に営ましめ、第二性徴の発現と維持をはかる。

新陳代謝に及ぼす影響：去勢獣に於ける尿中窒素排

泄量の増加は Androgen により減少する。この窒素は主として尿素窒素である、家兎では去勢後 kreatinin の排泄量が著しく増加するが、Androgen の投与によつて正常に恢復する。比れは脳下垂体を通じて行はれる。塩類代謝にも関係を有し、Testosteron を与へると Natrium の排泄が減少する。又猫を脂肪の少い食餌で飼ふと雄は雌よりも多量の keton 体を排泄するが、若し、雄を去勢するところの雄雌の差異がおとくなる。之に Testosteron を与へると又 keton 体の排泄が増加する雌性動物に及ぼす影響

雌鼠に Androgen を投与すると幼若なものでは卵巣は發育が抑制されるが、成熟したものでは Testosteron によつて黄体の形成がおこる。此等は脳下垂体を通じて行はれる。

他の内分泌器官に及ぼす作用



Testosteron は多量に投与しても脳下垂体-hormon の分泌を抑制することは少い。

Testosteronpropionester は甲状腺に対して変化を及ぼす。即ち、雌鼠に対しては甲状腺は肥大するか雄鼠では減少する。

脳下垂体摘出幼若鼠では多量の Testosteronpropion Ester 酸を与えると副腎皮質刺激作用が認められる。

Estrogen とは反対に Testosteron 殊に Methyltestosteron は去勢鼠の腺臓摘出により糖尿病に対して促進的に作用する。

胸腺に対して Testosteron 及びその Ester は抑制的に作用する。

Androgen も脳下垂体前葉-間脳系に対して Estrogen と全般的な関係を有するため一般に持続的に投与すると、Gonadotropin の生成分泌を抑制する如く作用する。Testosteron は中枢作用を介してばかりでなく、睪丸そのものにも作用して精子形成を促進する。

又 Testosteron は Progesteron と分子核が一致し唯側鎖のみが異なるために子宮内膜作用即ち分泌相を起す作用に於ては Progesteron に類似している。併し Estrogen と異り子宮内膜を増殖せしめる作用はない。

女子に大量連続投与すると、男性化徴候が現はれて来る

(IV) 性-hormon の生成及相互関係

男女の性 hormone は Androgen, Estrogen 又は Progesteron に属し、化学的に極めて近似のものである。しかも両性 hormone は互に移行する。この相互関係は大體次の通り表はすことが出来る。

Gonadotropin 生殖腺刺激 hormone

之は steroid hormone ではないが脳下垂体前葉より分泌され卵巣及び睪丸に作用してその機能を調節し、性-hormon の分泌促進に重大な関係がある。

Zondek は Gonadotropin に二種の要素を假定し、卵胞の成熟を起すものを Prolan A, 黄体化を促進するものを Prolan B と命名した。米国にては卵胞刺激 hormone (FSH) と黄体形成 hormone (LH) とに分けている。

Gonadotropin の性周期による変動を見ると、周期の前半には少いが排卵期に相当して急に増大し、周期後半には又速かに減少する。即ち卵胞の發育期に増加し、排卵直前には極大値に達し、黄体期には減少して来る。

卵胞の發育に対しては FSH 及び LH の協同作用が必要と考へられる。卵胞の破綻即ち排卵の機序は不明であるが FSH と LH とが共に関係していると想像される。排卵した卵胞組織が黄体化するのには LH の作用であるが、之は黄体化が起る初期にのみ刺激を与えるか、又は黄体化の全過程に必要であるか不明である。

性腺の機能が生理的又は病的に終息している時期には下垂体前葉からは殆んど FSH のみが分泌されるに止まる。これは性-hormon が Gonadotropin の分泌抑制的に作用する為で、Gonadotropin と性腺 hormone とは内分泌的拮抗関係があると考へられる。

Estrogen が体液内に或程度減少すると Gonadotropin の分泌が高まり、反対に Estrogen が増加すると Gonadotropin の排泄は減少する。かくして卵巣及び間脳中枢との関係によつて性周期及び経周期が超る。更年期に於ては Gonadotropin に対する性腺の感受性が減少し、卵巣 hormone の生成の變調を来し、下垂体-間脳系に影響を及ぼし、そのために自律神経症を主徴とする代謝異常を起し、更年期症候群を訴へる。

睪丸に対しては FSH は精子形成に関係があり、LH は間細胞を刺激して Androgen の生成分泌を促す故に、LH を間細胞刺激 hormone (ICSH) とも呼ぶ。

抗-gonadotropin

Gonadotropin を異種の動物に長時期に亘つて注射すると、血清中に之に拮抗する物質が発生する。之を antigonadotropin と云ふ。血清中にこの両者は結合しているが尿中には gonadotropin のみが出る。antigonadotropin は一般の抗体とは相異し、種特異性臓器特異性は少い。

(参考文献省略)

小兒急性灰白髄炎自然感染時に於ける抗体産生について

C. A. Miller and H. A. Wenner.

Pediatrics, 14; 573, 1954.

急性灰白髄炎と臨牀的に診断された14人の患兒の中13人の血清が發病後2日で既に本症ウイルスに対し高い中和抗体価を示すことを組織培養法により証明した。抗体価はその後大きな變動なしに18ヶ月間保たれていた。7患兒の糞便の中I型ウイルスが6兒よりII型ウイルスが1兒より発見された。患者自身のウイルスに対する中和抗体価は、同じ原型ウイルスに対してとほぼ平行する抗体価を示すが、差異のあるときは患者自身のウイルスに対して、より高い抗体価を示した。中和試験は急性灰白髄炎の診断の一助にはなるが、これによつて診断を決定することは出来ない。

(信大小兒科 保 刈 抄)