

綜 説

Steroid hormone 研究の最近の動向

I. 副腎皮質 hormone に就いて

信州大学医学部生化学教室

藤 村 紫 郎

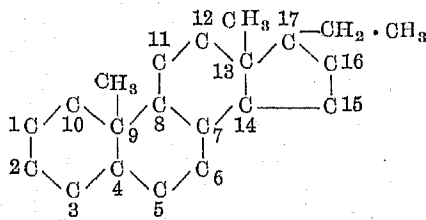
Hormone の研究は最近に著しい発達をとげて、生体内の化学反応機序の究明に大きい寄與をなし、医学の理論並びに治療への応用に対して著しい進歩をもたらしている。例へば脳下垂体 hormone は、それ自身直接に生体内の化学反応に影響を及ぼすのみでなく、他の内分泌腺に作用してその機能を調節することによって、代謝を正常に保つ作用を行ふ、即ち、甲状腺刺激 hormone、副腎皮質刺激 hormone、或は性刺激 hormone 等の分泌によつて、夫々の内分泌腺を刺激して、その hormone の生成を促し、代謝を平衡に保つことが明となり、hormone の応用及び理論は一段と進展した。又副腎については、従来その摘出によつて、起る種々の脱落現象は、副腎髓質 hormone たる adrenalin の欠如によつて起ると考へられていたが、Biddle の実験によつて、副腎皮質のみの摘出により、此脱落現象が著起されることが明白となり、以来多数の研究者の努力によつて、この副腎皮質有効成分の分離が成功し、その化学的本態が、数種の steroid であることが明かになった。

種々の性 hormone が steroid であることは既に明であるが、Butenandt, Allen, 及び Winterstein 等によつた生殖腺から androsteron, progesterone 等の性 hormone の抽出が行はれ、此等の化学構造と共に、副腎皮質 hormone との関係が明かとなつて、Steroid は生体内に於て、VitaminD, 胆汁酸等の前駆物質として重要であるのみならず、hormone の領域に於ても、益々重要であることが認められて来た。

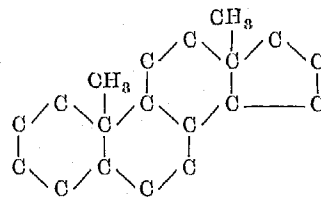
Steroid hormone について記述するに当り、本編にては先づ副腎皮質 hormone の最近の知見を概説し、次いで性 hormone に及ぼうと思ふ。

(I) 副腎皮質 hormone の化学

副腎皮質から現在約28種類の結晶性 steroid が分離されている。此等の steroid を一般に corticoid 又は corticosterone と言ふ。此等の内副腎皮質 hormone としての生理的作用を有するものは6乃至7で、その生理的作用は各々異り、又活性度の度合も相異なる。之等は次に示す allopregnane 或は androstane を基礎物質として出来ている。

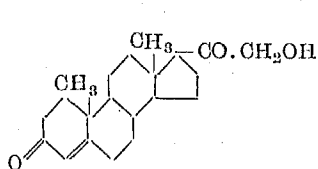


allopregnane
(=17ethyl androstane)

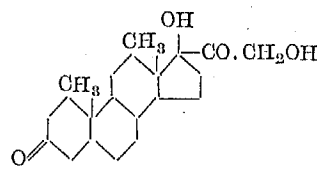


Androstane.

この中最も生理的作用の著明なものは corticosterone, 11-dehydrocorticosterone, 11-dehydro-17-hydroxy corticosterone, 17-hydroxy-corticosterone, 及び Desoxycorticosterone で、夫々次の様な構造を持つ。

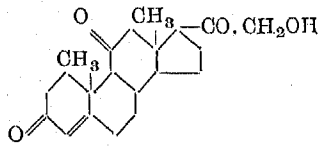


Desoxycorticosterone

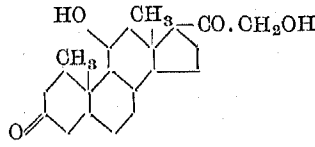


17-Hydroxydesoxycorticosterone

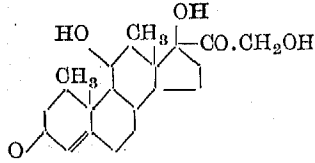
主要な副腎皮質 hormone の特異点は androstane に於て $C_4 \sim C_5$ に二重結合を有し C_3 が keto 基となり C_{11} は O 又は -OH 基と結合しているか、又は置換が起つていない。即ち副腎皮質 hormone 作用を代表する物質と考へられている Corticosterone 及び Dehydrocorticosterone は何れも C_3 は keto-基となり、 C_{17} に COCH_2OH -基を結合している。而して C_{11} は前者は OH 基を、后者は O を結合している。 C_{17} に COCH_2OH を結合すると、還元力が強増すると共に、hormone としての作



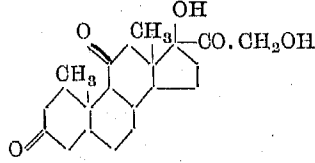
11 - Dehydrocorticosterone



corticosterone



17 - Hydroxycorticosterone



11 - Dehydro-17-hydroxy corticosterone (compound E)

用も著しくなる。

C₁₁ が keton 或は alcohol 基のものは糖質代謝に作用を及ぼす所謂 gluco-corticosterone の全部之に属し、置換の起つていないものは塩類代謝に関係のある mineralocorticosterone が之れに属する。

Kendall は副腎皮質抽出液より結晶性 steroid を除去した後の非晶性の割分にも尚ほ生命維持に対して相当重要な作用があると言ふ。同じこの部分には糖質代謝には効力ないと言ふ。

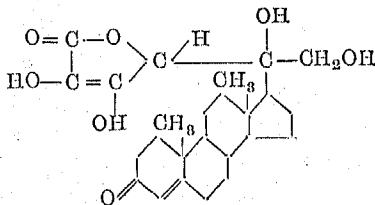
corticoid は人工的合成に成功している。steiger 等は植物性の sterol である stigmasterol を用ひ、之を 6-hydroxy-etiocholan 酸とし、次いで Desoxycorticosterone を得ている。

(II) 副腎皮質 Hormone の生成

生体内で他の Steroid 物質がさうである様に cortex-hormone も cholesterolin より生成されると考へられる。

副腎皮質は他の臓器及組織よりも steroid の含有量が遙かに多く、5%に達する。この大部分は cholesterolin で而かも Ester 型で存在する。ascorbin 酸も他の組織に比較して非常に多い。約 130mg% に及ぶ VitaminC の缺乏は副腎皮質の萎縮を起させる。Panthothemin 酸の缺乏も亦副腎皮質の作用を障害する。磷脂質含有量は 1.5% を示し又少量の中性脂肪を含む。

Lowenstein は水牛の副腎皮質より steroid と ascorbin-酸との結合物を分離した之は steroid の C₁₇ に ascorbin 酸が結合したものである。



之が如何なる意味のものか或は steroidhormone の母体であるか、全く不明である。sayer, Wilthe 及び Long 等は脳下垂体の、副腎皮質刺激 hormone を動物に注射すると、副腎皮質の cholesterolin 含有量が著明に増加することを認めた。又 steesoid の代謝は副腎皮質 hormone 及び性-hormon の注射により促進される。

steroid hormone が cholesterolin より生成されることを初めて実証したのは Bloch である。即ち、Deutero-cholesterin を投与した婦人尿より分離した Pregnandiol より多量の Deuterium を

検出した。

cholesterin が生体内で合成されることは schoenheimer 及 Bruch によつて実験されたが、同位元素を用ひて実証したのは Bloch, 及 Rittenberg (1942) に始まる。即ち、Deutero-醋酸 Natrium (CD₃COONa) にて廿日鼠を飼養すると、この醋酸が cholesterolin の Phenanthven 環の内にも又その側鎖にも入つて行くことを認めた。同氏等の実験により醋酸以外に Propion 酸、酪酸、琥珀酸等は何れも、cholesterin 合成には使用されないことが明かになった。

steroid-hormone の生成は Deuterium, C¹³ 等の同位元素を tracer とした実験の結果によると、副腎皮質 steroid は C 原子 3 個の糖質、例へば Dihydroxyacetone (CH₂OH.CO.CH₂OH), Glycerin aldehyd (CH₂OH.CHOH.CHO) 等の縮合及び還元反応により生ずると言ふ事実が、確実となつた。従来 Steroid の体内生成に関しては二つの説が行はれている。一は Cholesterolin を母体として、その側鎖の変化により生ずるとする説、一は比較的小分子の化合物から直接合成されるとする説、である。Rittenberg 等は後の説を支持するもので、副腎皮質 hormone のみならず cholesterolin、及び胆汁酸等の steroid は dihydroxyacetone、及び glycerin aldehyd の如き簡単な化合物より、合成されると想定している。Rittenberg は Deuterium を含む低分子化合物の投与実験により、廿日鼠の体内の cholesterolin はその分子中の 22 原子の水素が deuterium で占められていることを認めた。

更に一方は Bloch は妊婦に Deuterocholesterin を与へると、その尿から分離される Pregnandiol の 1/2 乃至 1/3 は Deuterocholesterin より合成されたことを確めている。

又犬に Deuterocholesterin を与へると、その胆汁中に Deuterium を含む胆汁酸の存在を認めた。

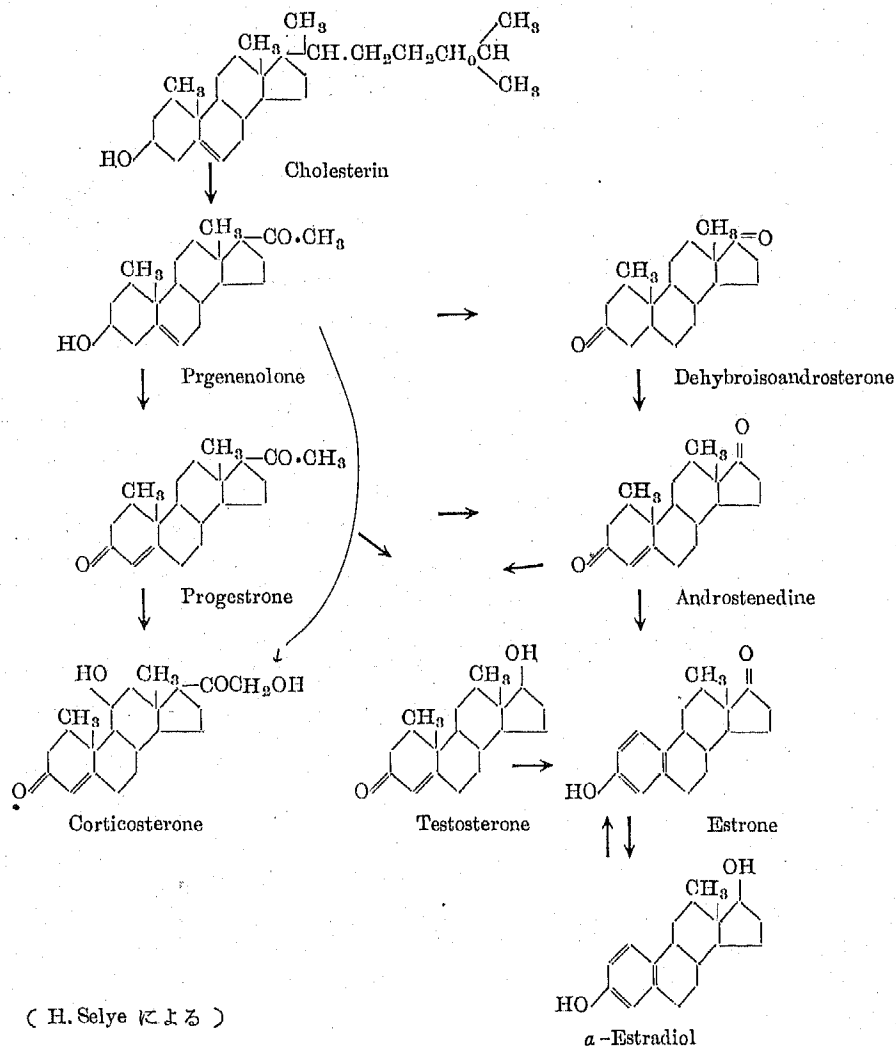
此等の実験を通して steroidhormon は上記両方の

経過を経て、体内にて合成されると考へられる。Selye も cholesterol の側鎖の変化からも亦小分子化合物 (C₉) から生成される。Pregnenolone を母体と考へ、このものから総ての steroid hormone が生成されると称へている。

此等の際に steroid hormone の生成は必づしも dihydroxyacetone, 或は cholesterolin 等の投与量に比例す

るものでなく、副腎皮質刺激 hormone, 及び性腺刺激 hormone の作用に影響を受け調節される。此等の刺激 hormone は steroid hormone の前階段物質である steroid の生産を高めるのみでなく、形成される steroid hormone の種類をも決定すると考へられる。

Pregnenolone より各 steroid hormone の生成される状況は次の通りである。



(III) 副腎皮質 hormone の生理的作用

副腎皮質は髓質と異り、生体の生命維持に不可欠の内分泌を行ふ。種々の実験動物について両副腎の全摘出を行ふと、何れも 1 乃至 2 週間で死亡する。Selye は副腎皮質 hormone をその作用から二つの群に分類している。一は体液中の Natrium 及び kalium の濃度を保持するもので、之を mineralocorticoid と呼び、一は糖質代謝に大きい影響を与へ、且つ生命維持により効力のあるもので glucocorticoid と云ふ Long, Katzin 等は C₁₁ に OH 基又は keton 基を有する皮質 st-

eroid 即ち Corticosteron, 11-Dehydrocorticosteron, 11-Dehydro-17-hydroxycorticosteron は他のものより糖質代謝に対しより大切であると云ふ。塩類平衡に主として作用する副腎 steroid は糖質代謝には効力はない。皮質 hormone の作用を水、電解質、及び糖質蛋白質代謝に及ぼす作用等に分けて概述する。

(A) 副腎皮質摘出による生体の変化

動物に於て副腎を摘出すると、食塩を多量に補給するとか、又はその動物が Progesterone を生成する胎盤組織を有していない限り、動物の種類、種々の生活

状態により相異はあるがおよそ1乃至2週間で死亡する。色々の脱落現象は副腎摘出後直ちに現はれるものではなく、摘出後4日目頃から発現する。即ち摘出後も、皮質 hormone が血液中或は組織より直ちに消失するのではなく、暫くは残存してその作用をつづけていることを示す。

一般症状：

副腎摘出による変化としては、水分及び体重の減少、体温の下降、血圧降下、筋無力症、食慾不振、排尿量の減少、嘔吐、口渴等が認められる。環境の変化に対して甚しく敏感となり、終には昏睡状態に陥つて死亡する。摘出後の生存日数は食物の種類によつて左右される。NaCl に富み Kalium の少い食物は生存日数を永くする。Kalium を多く与へるとか蛋白質の多い食物は死期を早める。Natrium を多く与へると色々の症状が軽快になるが、之は皮質 hormone の缺乏によつて起つた体内の NaCl の減少及び Kalium の蓄積に対する影響と考へられるが、又 NaCl の投与によつて肝臓における糖原生成に消費される副腎皮質 hormone の消失を防ぐことにも関係があると考へられる。

之等の症状は皮質 hormone の投与によつて恢復する。

体温：

副腎皮質摘出により体温は稍々低下する。同時に又体温調節作用も障害を受ける。殊に寒冷に対する抵抗性が著しく阻害される。正常白鼠を0°C 寒冷中に放置すると、その体温1°C 低下を見るに過ぎないが、副腎皮質摘出白鼠で同様の処置によつての12°C 低下を見る (Hartman)。而し、皮質摘出白鼠でも皮質 hormone を注射しておく、体温降下を3°C 以内に止めることが出来る。

基礎代謝：

副腎皮質の機能不全によつて各組織の酸素消費量は減少する。副腎摘出によつては一般に基礎代謝量は25乃至30%の減少を来す。此時組織の呼吸比は著しい変化はないか、又は稍々減少する。基礎代謝量の低下は Cortin 又は葡萄糖の投与によつて恢復し呼吸比も亦正常に復する。

甲状腺 hormone 及び脳下垂体 hormone の基礎代謝上昇作用は副腎皮質摘出動物に於ても現はれるので、之等 hormone の該作用は皮質を媒介として行はれるのではないことが明である。

副腎皮質 hormone の基礎代謝に対する作用は、脳下垂体及び甲状腺に直接に作用するか、又は脳下垂体を通して甲状腺に作用して行はれるものと考へられている。(Grollman)

(B) 電解質及び水代謝

副腎皮質摘出によつて Natrium 特に NaCl の尿中への排泄が増加する。之は腎糸球体濾液から Natrium を血液中に再吸収する腎機能がおとろへるために起る。これに伴つて、尿量が増加し血液の水分の減少が来る。血漿量が著しく減少し、摘出後数日にして約40%の減少を見る。又此れと同時に Kalium の尿中排泄が減少し体液中の Na:K の比は減少する。副腎皮質機能不全の症状の或るものは Kalium の投与によつて著明になる。この症状は Kalium の中毒に類似している。

血液、肝臓及び筋肉の Chlor も副腎摘出によつて減少する。犬に於て副腎を摘出すると、血球中の Kalium 及水分は増加し、Natrium 及 Chlor は減少する。

斯く、副腎皮質 hormone は電解質の代謝に著しい関係があると同時に、体内の水分の分布に重大な作用を及ぼす。副腎摘出により一般組織中々々中枢神経系の水分含有量が著しく増大する。此の現象は皮質 hormone によつて消失する。

副腎皮質摘出による脱水状態は主として細胞体外水分の減少によるもので、同時に血液中の Natrium, Chlor は速かに尿中に排泄されるが、Kalium は再吸収機能の増進によつて血液中に蓄積し、動物は Kalium 毒性に対して敏感となる。

細胞外水分の甚しい減少の理由は、副腎摘出後に軽度尿量が増加していることに依つて説明することは困難である。白鼠では摘出と全時に多量の NaCl を与へると尿量の増加を見るが、脱落現象が現はれると共に尿量は減少を来す。副腎摘出によつて水中毒を起し易いことは、多く認められているが、之は腎臓の水排泄機能の減退によるもので、之等の症状は皮質浸出液或は Desoxycorticosterone によつて恢復する。

此の Hormone の作用機転を見ると、腎臓に於ける濾過作用は副腎摘出後もおかさされず、細尿管の再吸収機能のみ変化を受けるとする学者と、Desoxycorticosterone の作用を腎臓以外の処に求める学者、更に Desoxycorticosterone を長期間注射すると筋肉内の Kalium が減少し Natrium にて置換されて麻痺が起る事実から、血管の透過性を変化するために諸種の症状を起すと考へている学者もあるが、現在では皮質 hormone の水及電解質代謝に及ぼす作用は、腎細尿管に於て、脳下垂体後葉 hormone の利尿 hormone と拮抗して、前者は Natrium 及 Chlor の排泄を抑制し、后者は之を促進し、又 Kalium に対しては両者共その排泄を促進すると考へている人が多い。

副腎摘出による NaCl の排泄増加及び尿量の増加は殊に白鼠の実験に於て著明である。同じ尿量の増加と細胞体外水分の減量とは必ずしも直接の関係があるとは言へぬ。即ち摘出後、尿量は増加しているに拘らず水を投与すると、水の排泄能力が甚しく障害されてい

ることが分かる。水投与を反覆すると典型的な水中毒症を起して来る。此の時副腎皮質浸出液或は高張食塩水を静脈中に注射すると、中毒を防ぐことが出来る。Swingle の実験によると Desoxycorticosterone 10mg/体重毎Kg 又は皮質浸出液 3cc/体重毎Kg, にて副腎摘出犬の中毒症を防止出来ると言ふ。

正常犬に Desoxycorticosterone を長期間投与すると著しい多尿及び多飲が起る。この多尿は尿崩症の場合とよく類似している。食餌に NaCl を添加するとこの作用は増強される。尿崩症の多尿と異なる処は Pitressin を多量に与へても尿量を減少せしめることは出来ない。副腎摘出により血液中の Na, Cl の減少と同時に NaHCO_3 の減少及び非蛋白性窒素の増量が見られる。従つて尿中の総窒素量は減少する。故に副腎摘出動物には NaCl と共に NaHCO_3 を与へると好い結果が得られる。

副腎摘出白鼠は NaCl 含有水を撰別的に飲用するが、之れに皮質 hormone を与へると NaCl に対する要求も減少する。又副腎摘出により腸よりの電解質の吸収が障害されていることが、白鼠及犬に於て実験されている。

記述の様に副腎摘出獣に NaCl を与へ、Kalium を摂すると症状は軽快するが、之は一時的の現象で、やがて他の症状即ち低血糖、代謝障害等が甚しくなり、外界の刺激に対して敏感となり、各種の感染に対する抵抗力が減少して遂に死亡する。斯くして斃死した動物の血液には NaCl は正常量に含有されている。又 Addison 氏病にて血液中 NaCl 量が正常でも死亡する例がある。この様な事実から Hartman は皮質浸出液の Natrium 代謝に関する作用は独立のものとの等の元 Natrium で代謝に作用を有する因子を生命維持に必要な因子と分離し前者を Natrium 因子、后者を Cortin と名付けている。

副腎摘出動物の血液中の Natrium 量は投与した Natrium 因子と比例し Cortin は Natrium 因子の作用を補給する。Na-因子は血液中の尿素量を増加せしめるが、Kalium 及び血糖量には作用を有しない。

副腎皮質機能不全時には血中の Natrium が減少していても腎糸球体濾液から Natrium を再吸収することは不可能らしく、又細尿管は血中 Kalium が増加していても之を排泄することが不可能となる。

Steroid hormone の中で Natrium 代謝に効力のあるものは Desoxycorticosterone で、Hartman は之が Na-因子と考へている。corticosterone, 11-Dehydrocorticosterone, は Desoxycorticosterone の約半の効力しかない。 α -Estradiol 及び Progesterone も亦 Na-因子となるが、17-Hydroxy-11-dehydrocorticosterone (cortisone), 17-Hydroxy corticosterone は反対の作用を示し

Natrium の排泄を促進すると言ふ。

皮質摘出による血中 Kalium の増加は犬にては摘出後48時間目には50%の増加を認める。此の時 Magnesium も増量するか Calcium は変化がない。この現象は細尿管より Kalium の再吸収が増加しているためである。正常動物に皮質 hormone を与へると KCl に対する耐毒性が増大する。

Kalium 代謝に有効なのは Desoxycorticosterone acetate (DOCA) である。Corticosterone, 及び 17-Hydroxycorticosterone も全様に Kalium 及び窒素の排泄を増加せしめる作用があるが全時に DOCA と反対に NaCl の排泄をも増加する。正常犬に毎日25mg の DOCA を連続与へると、血中の Kalium 量は正常の半位に低下し、尿量も増加し、全時に筋無力症になる。これに適当量の KCl を与へると恢復する。この筋麻痺は筋肉中の Kalium が Natrium で置換されることに基づく。

(C) 糖質代謝

副腎皮質 hormone の糖質代謝に対する作用は、一は筋肉による糖酸化を抑制し、二は肝 Glycogen の生成特に蛋白質よりの生成を促進することである。副腎が糖質代謝に関係のあることを初めて明かにしたのは Bierrg 等で、1908年頃既に、犬に副腎皮質を摘出すると血糖が著しく低下することを実験し、ついで白鼠に於て副腎を摘出すると、肝臓-Glycogen も減少することを認めた。之の現象が副腎髓質 Hormon の欠如によるものでなく、皮質 Hormone の欠乏に帰因すると言ふことは、Houssay の実験における様に medullation を行つただけでは低血糖を来さなしこと、及び Adrenalin を与へつゝ副腎摘出を行つても、上記の現象が起ることから確かである。

副腎摘出獣は肝臓 Glycogen が充分に存在するか、NaCl 及び葡萄糖を多量に与へると正常を保ち得るが、Insulin, その他血糖に変化を与える外因に対して非常に敏感で、血糖値が不安定である。

筋肉 Glycogen は副腎摘出により著しい影響を受けない。副腎摘出獣は皮質浸出液の投与によつて血糖上昇、肝臓 Glycogen の保持は出来るが NaCl の投与のみではその効果なく、且つ又正常動物に見られる adrenalin 投与による血糖上昇は認められない。又食餌の投与を充分にし、NaCl を適量に与へると血糖量は正常に保ち得るし、肝 Glycogen も著しくは低下しない。併し、饑餓に対しては敏感で糖の供給がおくると、血糖は甚しく低下する。

副腎摘出獣につき各種の Glucocorticosteron の肝-Glycogen 生成機能を検すると、17-Hydroxycorticosterone が最も有効である Compound E (11-dehydri. 17hydroxycorticosterone) 11-Dehydrocorticosterone

teron が之れにつゞく。Corticosterone と 17-hydroxycorticosteron を併用すると効力は増強する。皮質浸出液が比較的効力が強いのはこの二者の増強作用によると考へられる。動物の種類では豚の皮質浸出液が最も強く、牛の約倍の効力を示す。Addison 氏病に対しては Compound B は Corticosteron よりも糖代謝に対する作用強く、DOCA は弱い。正常動物にては肝 Glycogen 生成作用は Estrogen 或は合成品たる Diethylstilbestrol も全様な作用を示す。併し之等は副腎摘出動物には効を奏しないから、副腎を通じて作用するものと考へられる。

猫の摘出肝臓の灌流試験に於て、灌流液に副腎浸出液を加へると glycogen の生成は15分間に 50 乃至 100% 増加することが見られる。DOCA にはこの作用は認められない皮質 hormone の欠如によつて腸からの糖質の吸収も障害を受ける。この場合も NaCl 投与により或程度まで吸収を促進することが出来る。糖吸収に対するに皮質 hormone の促進作用は糖の Phosphorisation を促進して吸収の第一階段を行ふものと言はれる。

他方又皮質 hormone の欠如によつて体内の糖酸化が増進している。之の作用は皮質 hormone が脳下垂体前葉 hormone が組織の Hexokinase の作用を阻止することを促進することに基づくと考へられる。即ちこの点に於ては皮質 hormone は Insulin の作用に拮抗するものである。従つて副腎摘出後には呼吸比は上昇し、皮質 hormone の欠如によつて、糖の酸化が促進されていることを示す。

副腎皮質浸出液或は Corticosterone の投与によつて呼吸比は低下する。又正常白鼠を食餌性過血糖を起さない程度に多量に糖質食で飼育し、之れに一定量の 17-Hydroxycorticosteron 或は Compound B を投与すると、著明な糖尿病を起す。之は相当量の Insulin を与へても治癒することが出来ない。此の時尿中の窒素及び糖の排泄量を計算すると、体内にて蛋白質にて生成されたと考へられる以上の糖が排泄されていることを知る。即ち皮質 hormone によつて、糖酸化が阻害されていることを知る。肝組織切片による試験にても之に副腎皮質浸出液を添加すると Glycogen の分解が減少する事実が見られる。

glucocorticoid は主として肝-glycogen に作用し筋 glycogen に対してはその作用はおそい、葡萄糖が Glycogen になる反応は皮質 hormone の存在によつて促進される。副腎摘出後48時間の犬に葡萄糖を経口投与しても全時に皮質 hormone を注射しておかないと、肝 glycogen の増加はおそいし、又腸からの吸収も悪くなる。正常動物にては運動後筋肉の glycogen 量は速に恢復するが、副腎摘出獣にては甚たおそくなり、筋

Glycogen の減少が長時間残る。

glucocorticoid が如何なる作用機序にて glycogen の生成に影響を及ぼすかは不明であるが、Corticoid による glyconeogenesis の他に全時に糖酸化の抑制機序の行はれていることも考へねばならぬ。又副腎摘出によつて低血糖も亦皮質 hormone による糖酸化の抑制がなくなつていることに基づく、故に脾臓摘出によつて高血糖を起している動物に副腎摘出を行ふと高血糖が緩和され、逆に又脾臓摘出又は Alloxan 投与による糖尿病は皮質 hormone の投与によつて重篤になる。

(D) 蛋白質代謝

副腎皮質の蛋白質代謝に及ぼす作用は、蛋白質の異化促進と、同化抑制の二作用で、殊に后者の方が重要現されている。

Hoberman は副腎摘出動物に N^{15} -glycin を与へると、対照動物よりも蛋白質の体内合成が盛んに行はれていることを認め、又 Marshall は C^{14} -glycin を正常動物に与へ、全時に脳下垂体 hormone である副腎皮質刺激性 hormone を与へると、組織蛋白質の合成が減少を来すことを報じている。

動物に副腎皮質浸出液を投与すると、体内に糖が増量することは前項に述べたが、この際に、尿中窒素の排泄量が増加していることは蛋白質の分解が皮質 hormone によつて増進していることを示す。この時呼吸比は著しい変動はない。

副腎摘出動物に Phlorizin を注射すると尿中への葡萄糖及び窒素の排泄が著明に減少する。compound B 及び副腎皮質浸出液はこの変化を恢復するが、DOCA は此作用を示さない。即ち前二者は蛋白質を分解して葡萄糖に変化する作用を促進するのである。甲状腺と副腎を同時に摘出した動物では Thyroxin を全時に投与しないと、compound B は効力はない。併し脳下垂体摘出動物では compound B だけでも効力を呈する。

外傷或は手術后には多くの場合、負の窒素平衡が起る。即ち体蛋白質の崩壊が亢進し、窒素の消失が盛んになる。之れは外傷或は手術により副腎皮質が刺激を受け、肥大を来し、その hormone の生成が増大することに基づくものと思はれる。

Albright に依ると体蛋白質の崩壊は主として副腎皮質 hormone の急激な増加によるとされている。之は直ちに尿中 Corticoid の排泄増加となつて現はれるから Corticoid の尿中排泄量と窒素排泄量との間には平行関係が見られる。

副腎皮質動物では正常動物に比して amino 酸の脱 Amino 基作用が減退している。従つて種々の glucoplastic の amino 酸からの葡萄糖への変化は障害を受けている。

副腎皮質 hormone が脱 amino 基作用に関係している多くの事実が実験上認められている。副腎除去により、尿中 ammonia 及び尿素の排泄量が減少する。此の時副腎皮質浸出液を投与すると、脱 amino 基作用は亢進し、尿中の ammonia 殊に尿素の排泄量は増加し、葡萄糖の生成が増加する。

組織切片を用いた実験に於ても皮副 hormone が明かに脱 amino 基作用に関係していることを示す。副腎摘出猫の腎臓切片は正常猫の腎臓切片に比して、脱 amino 基作用は低下している。腎臓切片をとる前に予め皮質浸出液又は DOCA を注射しておく、脱 amino 作用は正常に復している。肝臓の脱 amino 基作用は、腎臓に於ける程は障害を受けていない。又副腎摘出動物に glucoplastic の amino 酸である alanin を与へても肝 glycogen は増加しないが、全時に皮質浸出液を与へるとその脱 amino 化が盛んとなり、glycogen への変化も見られる。

Amino 酸が脱 amino 基作用を受けて生じた L-keto 酸 (RCO·COOH) が葡萄糖になる反応に対しても、皮質 hormone が之を促進させると言ふ報告が多数行はれている。副腎皮質機能の不全の時には乳酸の生成も阻害を受け、又磷 creatine の合成も抑制されている。此の時期に乳酸を与へても正常動物に於ける如く之から glycogen になる反応は行はれ難い。全様に焦性葡萄糖から葡萄糖への移行も阻止されている。この障害は、副腎皮質浸出液或は Compound E の投与によつて恢復するが、DOCA には恢復出来ない。

副腎摘出動物の肝臓切片による試験に於ても、正常動物の肝臓切片に見られる如き乳酸或は焦性葡萄糖からの葡萄糖の生成は起らない。予め皮質浸出液を与へておくと正常動物切片における如く葡萄糖の生成が見られる様になる。

以上の如く皮質 hormone は amino 酸の脱 amino 基作用並びにその生成物である α -keto 酸から葡萄糖への変化をも促進する作用を有すると考へられる。

Albright は氏の命名してある S-hormone (Selye の分類による Glucocorticosterone) は蛋白質に対する異化作用よりも、むしろその同化抑制作用が著明な作用と考へている。併し、他の学者は此両作用の発現の度合は、その時の条件によるものとしている。即ち、Ingle 等は一定量の副腎皮質浸出液の投与は皮質抽出白鼠に対し尿中窒素の排泄を減少させるが(同化作用亢進)大量投与にては窒素排泄量が増加することを認めている(異化作用亢進)。

肝臓が障害を受けた時は、その再成機転は副腎皮質の機能に負ふことが多い。即ち副腎摘出の動物では正常動物に比して、障害を受けた肝組織の再生に要する時間は著しく長くなる。此れは皮質の機能不全により

蛋白代謝が障害を受けている結果と考へられる。

副腎摘出の後に尿中の尿素、creatinine、硫酸化合物の排泄は増加するが ammonia 及び尿酸の排泄は不変である。葡萄糖：窒素の比は低下する。此等総ての症状は compound E、及び副腎皮質浸出液で恢復するが、DOCA は無効である。

近來皮質 hormone は血液中の γ -globulin 量を高めると言ふ報告があるが、未だ確定された事実ではない。

(E) 脂質代謝

副腎皮質 hormone の脂質代に及ぼす作用は皮質 hormone の直接の作用と考へるよりも間接の作用と見做すべきものが多い。

副腎摘出によつて肝脂肪は減少すると言ひ、又饑餓動物に脳下垂体前葉浸出液を注射すると肝脂肪浸潤が起るが、之は副腎を摘出して防ぐことが出来る。一般に皮質 hormone は脂肪をその貯蔵場所から身体各所へ運搬するに必要なものと云ふ。

(IV) 副腎皮質と他の内分泌腺との関係

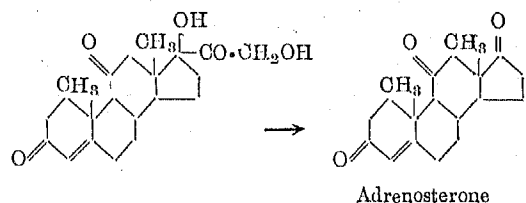
(A) 生殖腺

副腎皮質と生殖腺と関係のあることは、そのいつれの Hormon も Steroid 誘導体であることから容易に想像される。此の方面の研究は近年可成多数行はれているが特に第二次性徴との関係が追及されれている。皮質からは性 hormone 作用のある Androsterone がだされ、又第二次性徴作用を有する Anbrogen が動物に副腎皮質刺激 hormone を投与した時に、皮質中に生成されることが証明されている。

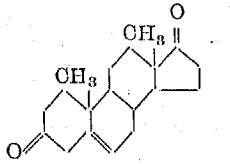
副腎摘出を行ふと一般に生殖腺機能は抑制を受ける。これに皮質 hormone を注射すると抑制作用は消失する。

又一方形 hormone の或るものは副腎皮質 hormone の作用を代償する。特に Progesterone はその作用が著明である。

副腎皮質は或種の androgenic 及び estrogenic steroid を分泌する故に皮質の機能不全によつて abrenal virilism を起す。此は雄性動物に多い。即ち雌性化が起り、乳腺の肥大、生殖器の萎縮を来す。皮質より分離された androgens の一つたる adrenosterone は androsterone の約 $\frac{1}{5}$ に相当する効力を有する。adrenosterone は化学的には 11-dehyro-17-hydroxycorticosterone より合成される。



悪性副腎皮質腫瘍の時には androgens 及び estrogens の分泌が増大する。尿から分離される Dehydroisoandrosterone は生殖腺よりも、むしろ副腎皮質より生成されるものと考えられる。男女の尿中に少量つゞ排泄される。正常動物の尿中に排泄される androgens の



Dehydroisoandrosterone

総てが生殖腺に発するものではなく、或るものは、この様に副腎皮質から分泌されて排泄される。このことは去勢した雌雄の動物の尿に尚ほ androgens が含まれていることから明である。

去勢雌及雄性動物の尿からは、estrogen が分離されている。之は主に esterone 及び theelin である。

此等の副腎皮質で生成される androgen 及び estrogen が皮質 hormone 生成の際の副産物であるか、又は生殖腺の機能を調節する正常の経路であるか不明である。

副腎皮質 hormone は生殖腺と関係があると全時に又乳汁分泌作用にも影響を持つ、Nelson 等は脳下垂体摘出モルモットの乳汁分泌につき実験し、Prolactin と共に副腎皮質浸出液を投与すると初めて乳汁の分泌が促進されると言ふ。皮質浸出液の代りに compound B にても副腎皮質刺激 hormone にても有効である。皮質から直接に乳汁分泌に関する hormone を分離したと言ふ報告もあるが、確かでない。

尚ほ又副腎摘出に対しては正常動物よりも、妊娠中の動物の方が抵抗が強いと云ふ。

Corey は Progesteron は血糖及び肝 glycogen 量に対しては著しい影響はないが、副腎摘出を行つた雄猫或は去勢雌猫の生命を延長する作用があると言ふ。或種の性 hormone は糖質代謝並びに塩類代謝に対して皮質 hormone と類似の作用を示す。

(B) 脳下垂体前葉

脳下垂体の前葉を摘出すると副腎が萎縮することは Allen, Smith 等により実験されている。此時脳下垂体を移植すると副腎の萎縮は恢復する。この前葉中の有効成分は副腎皮質刺激 hormone (ACTH) で、この分離に成功したのは Evans, Simpson 等である。

副腎の一方を除去すると他方のものは代償的に肥大するが、脳下垂体前葉を予め摘出して置くとこの代償性肥大は起らない。又副腎皮質の再生は皮質浸出液により抑制される。正常動物に大量の皮質浸出液を連続投与すると、皮質は萎縮する。併し、之れと全時に前葉の副腎皮質刺激 hormone を与へるとその萎縮をまぬかれる。

脳下垂体除去による副腎皮質萎縮は前葉の移植又は ACTH の投与によつてのみ防ぐことが出来る。又通

常の皮質肥大を起す種々の Stress を加へても脳下垂体を予め除去しておく、皮質の肥大は起らない。この様なことから推察して脳下垂体の皮質支配が考へられる。而してその有効因子は ACTH であることが証明される。

生体の種々の状態により副腎皮質 hormone が必要とされる時には、その分泌を盛んにする為、脳下垂体より ACTH の生成が旺盛となり、皮質機能を刺激する此の一連の反応構造を脳下垂体前葉—副腎皮質系と呼ぶ。皮質機能が脳下垂体の ACTH にて支配されるとすると、この ACTH の分泌は如何なる分泌機能によつて調節されるか問題となる。併し ACTH により分泌が促進されるのは皮質 hormone 中でも glucocorticoid のみで、之は皮質の内層である zona fasciculata より分泌され、mineralocorticoid は皮質の外層をなす zona glomerulosa より殆んど神経乃至他の hormone の作用を受けずに自発的に分泌されると言はれる。これに対する実験的根拠としては、脳下垂体を摘出すると副腎皮質の zona glomerulosa は動物が死亡するまで萎縮することなく、むしろ一時的に機能の亢進することが認められるが、大きな変化はない。反之 zona fasciculata は摘出後速かに萎縮し然も可成長期間生存することが報告されている。

脳下垂体前葉—副腎皮質系の分泌調節の問題に対する一つの説は、組織が hypocorticism になるとその為起る種々の現象が脳下垂体前葉の刺激となつて ACTH の分泌が高まり、その結果皮質 hormone の分泌が促進される。組織が hypercorticism によつて皮質 hormone に対する要求が満たされると前述の刺激の消失と共に前葉の分泌が低下する。かくして皮質 hormone の消費と生産が平衡に達した所謂 eucorticism の状態に於てその変動が最も少いと考へられると言ふ。