

卵胞ホルモン抑制物質に関する文献的考察

冲 永 莊 一

人体で生理的に産生される Steroid estrogen のお互いがどのような相互関係を示すか例えば協力的に作用し常にその働きは生理的にプラスの働きとなって現象として現われるのか又同列の同じ Estrogen でありながら競合的に抑制し合うのかと言った問題は興味のあるものである。この点に関し Hisaw, Velardo, & Goolsby は 1954 年に次の如き発表をした。(1) 即ちすでに Pearlman & Rakopf(2) が人体に於て Estrogen の代謝過程は Estradiol \rightleftharpoons Estrone \rightarrow Estriol の如く行われると言う関係が明かにされていたがこれら三つの Estrogen は去勢ラットの子宮重量に対しどの様に作用しどのような相互関係を有するかをしらべ Estradiol-17 β が最も強力に子宮重量を増加せしめ次に Estrone, 最も弱いのが Estriol であると言う事, 更に Estradiol-17 β 0.1 γ 又は Estrone 0.88 γ に対し同じ Estrogen の一つである Estriol 1.0 γ をそれぞれ同時に 3 日間連続皮下に投与すると著明に Estradiol-17 β 及び Estrone のそれぞれの子宮重量増加作用を抑制することがみられ然も Estriol が比較的少量でその効果のおこる事, 0.1 γ Estradiol+0.1 γ Estrone の混合投与群に対し種々の量の Estriol を同時に 3 日間連続投与しても同じ様に抑制効果のおこる事, 然るに Estradiol 0.1 γ に対し Estrone は上記投与方法と同じ方法を行っても抑制作用のないこと, 然るにこれら二つの Estrogen を同時投与しても単独投与のみに現われる子宮重量増加作用よりも少いことを明かにした。上記実験は 3 日間連続投与方法で

行われたのであるが 3 日間投与によって得られる子宮を最大にする量よりも少い量の Estradiol を 15 日間連続投与すると 3 日までに estrogen 投与期間中に得られる子宮重量に達しその後は同じ重量を維持する事, 0.1 γ Estradiol に 1.0 γ Estriol を投与すると Estradiol の子宮重量増加作用を Estriol が抑制し然も 15 日間 Constant に行われる事を示し, この事は Estrogen を少量ずつ長い期間注射すると結局大量を一度に注射した子宮重量に達し得ない事と又 3 日以後は同じ重量を維持する事から 3 日間投与方法の正しさを証明した。

上記の実験は子宮の wet weight についてであるが乾燥子宮重量に於ても子宮重量は Estrogen 投与によりて増加し又 0.1 γ Estradiol の子宮増加作用を 1.0 γ Estriol が抑制することを示した。これは水分の増加が子宮重量を増加せしめたのではなく子宮実質そのものの増加及び抑制作用を意味している。

次に Huggins & Jensen(3) (1955年) はこの観察をさらにくわしくしらべ次の如き発表をしている。即ち下乗体剔除ラットを使用し多くの Estrone 分子の誘導体についてその子宮重量に対する影響をしらべた。

これらの Estrone 誘導体の内で投与量が閾値をこえると急に子宮重量を増加せしめ次に最大子宮重量になるまでゆっくり上昇させる投与性質をもった Estrogen 群のことを Unimpeded Estrogen と名づけ, 急な子宮重量のおこらなくなる所を terrace point と名づけた。これに反しある Estrogen 群は急

な子宮重量の上昇をおこさず、Estrogenの投与量を増すに従って順次増加し、Unimpeded Estrogenの子宮重量増加作用を抑制するものをimpeded Estrogenと名づけた。Estradiol-17 β , EstroneはUnimpeded estrogenの代表的なものでありEstradiol-17 β が子宮重量増加作用に於て最強力である。impeded estrogenはketone groupをC₆にもつか、hydroxyl groupをC₁₆にもつかいずれがである。Impeded estrogenのEstroneに対する抑制効果は乾燥重量に於ても総窒素量に於ても抑制効果がみられるがこの抑制作用のおこるのは抑制物質のある投与量の範囲内でおこりそれ以上の投与量になるとこの抑制効果はなくなる。一方Unimpeded estrogenの相互間には抑制効果はないことが明かにされた。この実験に於てimpeded estrogenによってVaginal Smearを指標にした場合には抑制効果は認められなかった。

16-Epiestriolは1955年にMarrian & Bauld⁽⁴⁾によって妊娠婦人の尿に見出されたものであるがVelards & Surgis⁽⁵⁾は1955年に去勢ラットの子宮重量を指標として16-EpiestriolはEstradiol-17 β に対し抑制効果のあることを注射により証明した。この際estradiol 0.1 γ をそのままの重量でも乾燥重量でも5 γ 以上の16-Epiestriolにより有意義に抑制効果が認められた。

16-Epiestriolの量を増すと抑制効果は増加するが16-Epiestriol 10 γ 以上に量を増しても抑制効果は増加しない。Vaginal Smearに対してはこの場合この量に於て抑制効果は認められなかった。

1956年にWicks & Segal⁽⁶⁾は未熟ラットを使用し3日間注射法により次の如き発表をした。即ち種々の量のEstradiol (0.01 γ より3.0 γ まで)に対し種々の量のEstriol (0.1 γ より5.5 γ まで)を同時に投与すると0.01 γ Estradiolの所を除いて総てに抑制効果がみられEstriolの量を増すと抑制効果が

増して来る。乾燥重量に於ても同様の関係がみられた。この場合両ホルモンをプラスした量が極量を超えたためかえって抑制効果を起こしたのではないかという考えに対しEstriolを増加せしめるとかえって抑制効果の増加すると言う事で否定せられた。このような作用はEstradiol Estriolとの吸収速度や作用発現の時期が異なるための現象ではないかという考え方に対し彼等の用いた日間投与法のいずれの日にもそれぞれ抑制効果のみられることから上の考え方は否定せられた。

1960年にEdgren Calhoun⁽⁷⁾はこの関係をさらにくわしく3日間注射法により去勢ラットを使用してしらべた。即ち大量のEstriolが種々の量のEstroneと同時に投与せられたとき得られる子宮重量はEstriolのみより得られた子宮重量とあまり変わらず、又低いEstrone量の範囲では中等量のEstriolの示す値とほとんど同じであるが高いEstrone量ではEstriolの効果はなくなる。比較的少量のEstriolをEstroneと同時に投与すると少量のEstroneの範囲ではEstriolのみの投与量とほぼ同じ反応を示しEstroneのみの子宮重量よりも重い反応を示すが中等量のEstroneの範囲に於ては著明にEstroneの作用を抑制することが判明した。大量のEstrone量になるとEstriolの抑制効果はなくなる。

即ちこのことは低い量のEstroneの所ではEstriol協力的にそれよりEstroneの量が増加すると抑制的に働く。この事はEstriolはより強力なEstrogenに対しあたかもBuffer的に働いている事を示している。

一方EstrogenとProgesteroneの作用に関してはHisaw⁽⁸⁾は去勢ラットを使用しEstradiol-17 β の0.1 γ に対し種々の量のProgesteroneを注射し0.05~0.75 mg Progesteroneの範囲内では子宮重量を指標として注射法により抑制効果が認められた。然し大量のProgesteroneに於ては抑制効果は認められなかった。

Maekawa は Estrogen に対し Progesterone 及び 19-Nortestosterone は去勢ラットの子宮重量及び Vaginal Smear を指標としていずれも抑制効果が認められた。(9~13)

Huggins⁽²²⁾ は 1956年に Estriol に対し Progesterone は Estriol が少量のときは協力的に大量のときは抑制効果をもたらす事を発表している。

その他 Estrogen を抑制する物質に関する研究には次の如きものがあげられる。即ち子宮重量を指標として Estrogen を Progesterone が抑制することをマウス、モルモット、ニワトリ等にも認められる。(14~16)

マウスに於ても Estradiol を Estriol が子宮重量法に於て抑制効果が認められた。又去勢マウスの Vaginal Swear を指標として estrone を Progesterone, Desoxy Corticosterone 及び testosterone propionate は抑制効果を示す事が明かにせられた。(17)

メス去勢ラットを使用しての子宮重量法に於て estradiol-17 β を testosterone 及び desoxy corticosterone は抑制する。(18,19) 又 ACTH は去勢ラットの子宮重量を指標として estradiol-17 β を抑制する作用がある。(20,21)

non-steroid estrogen たる stilben 系の Estrogen 抑制に関する研究には次の如きものがある。即ち estradiol 及び estrone を dimethyl stilbestrol, と n-propyl stilbestrol が intravaginal に両者を一しょに同時投与したとき前者が後者を Vogliol Swear を指標したとき抑制を示す。(23,24) これは Estradiol, Estrone を Estriol が intravaginal に投与せられたとき抑制効果を Vaginal Smear を指標としたとき起すのと同様である。(25)

Triphenyl ethanol の誘導体である MER-25 は子宮重量法に於て Estragen の示す増加作用を抑制し又人胎盤中の PH (4.1) -phospho monoesterase 活性を estradiol, estrone, estriol が酵素阻害作用をなすがこの作用を低下せしめる。即ちこの三つの estrog-

en に対し抑制作用が認められた。(27,28)

酵素を示指としたこの関係に関する研究に関しては Bever⁽²⁹⁾ (1956) が latic dehydrogenase DPNH oxidase に於て 0.1 γ Estradiol-17 β のひきおこすラット子宮の homogenate 中の Enzyme activity を Estriol が抑制することを発表している⁽²⁹⁾ 又この酵素に於て Progesterone は Estradiol に対し抑制効果がある^(30~32)

1957年に Vilee & Hagerman は人胎盤のホモジネートに含まれる isocitric dehydrogenase 活性を Estradiol-17 β が著明に上昇せしめるが Estriol を同時に投与すると抑制されることを見出している。⁽³³⁾

1950年に Hollander etc⁽³⁴⁾ がラットの子宮のみに含まれその活性は投与された estrogen に比例する Phenol Stimulated DPNH oxidase を発見したがその酵素を指標として 1964年に estrogen 相互間に於て estrone が少量のとき estriol は協力的にその活性を増加せしめ estrone の量が増加すると抑制的に働くこと。又 Progesterone は Estrogen に対し抑制効果のあること又それらの抑制、協力効果のおこる所は生理的な範囲にとどまり、あまりに大量の Estrogen の投与の範囲ではおこらない事を示した。^(26,35)

以上のことから言える事は Estradiol \rightleftharpoons Estrone \rightarrow Estriol と言う代謝過程に於ける産物なる Estriol は前二者が少量のときは協力的にさらに量が多くなるときは抑制的に働くと言うことは人間以外の動物の大多数に於て証明せられるところである。

この Buffer 作用は生体内に於て estradiol が大量に出たとき間脳下垂体を介し Progesterone による抑制と同時に代謝過程のものに抑制効果を発現せしめ急激なホルモン変化による変化から生体に現出せしめない様にする生体防衛反応として重大な意味が存すると思われる。

参 考 文 献

- 1) Hisaw, E. L., Velardo, J. T. Goolsby, CM : J. clin. Endocrin. 14. 1134, 1954
- 2) Pearlman, W. H., Pearlman M. R. J., Rakoff A.E. : Second International Congress of Biochemistry, Paris (July) 1952, p 135.
- 3) Huggins C., Jensen E.V. : J. Exp. Med. 102, 335, 1955
- 4) Marrian, G. F., Bauld W. S. : Biochem, J. 1955, 59, 136.
- 5) Velardo, J. T., Sturgis S. H. : Proc. Soc Exp. Biol. N. Y. 90, 609, 1955.
- 6) Wicks, A. E., Segal, S. J. : Proc Soc. Exp. N. Y. 93, 270, 1956
- 7) Edgren, R. A., Calhoun, D. W., J Endocrin 20, 325, 1960
- 8) Velardo, J. T. : Endocrinology of Reproduction 183, 1959
- 9) Maekawa, K : J. Fac. Soc. Univ. Tokyo. Sec, 4, 7, 455, 1955
- 10) Maekawa K. : Endocrin. Japon. 6. 161, 1959
- 11) Maekawa K. : Annat. Zool. Japon. 33, 1960
- 12) Maekawa, K. : Endocrin. Japon. 7, 91, 1960
- 13) Maekawa, K., Ito. U., Ikeda. Y., Zool Mag. 68, 335, 1959
- 14) Maekt. D. I., Stickels A. E. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 28, 801, 1951
- 15) Mardones, E., Igleias, R., Lipschuz A, : Experimentio 9, 303, 1953
- 16) Hentz, R., Tullner, W, W, Ann. N. Y. Acad. Sci 52, 1260, 1950
- 17) Edgren, R. A. Trans, Am. Microscop. Soc. 79, 33, 1960
- 19) Velardo. J. T., Hisaw. F. L. Annet Rec. 117, 552, 1953
- 19) Velardo, I. T., Hisaw F. L., Bever, A. T, Endocrin 59, 165, 1959
- 20) Velardo, J. T. Stwgis. S. H.; J. clin. Endocrin & Metab 15, 859, 1955
- 21) Velardo, J. T., Stvrgis S. H.; Surgical, Forum. 6, 457, 1956
- 22) Huggins, C. Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y. 92, 304, 1956
- 23) Emmens, C. W., C. W., Cox, R. I. J. Endocrin 17, 265, 1958
- 24) Emmens C. W. Cox. R. I. J. Endocrin 18, 372, 1959
- 25) Edgren, R. A., Elton, R. L., Calhoun, D. W. J. of Reprod. & Fert. 2, 98, 1961.
- 26) 中山等 : ホルモンと臨床 9 卷 11 号 797, 1961
- 27) Lerner, L. J., Holthous, F. J., Thompson, C. R, Endocrin 63, 295, 1958
- 28) 加藤和哉 日産婦誌 12 卷 9 号 1369. 昭 25
- 29) Bever, A. T., Velardo J. T., Hisaw F. L., : Endorin 58, 512, 1956
- 30) Bever, A. T., Velardo J T., Hisaw. F. L. : Fed Proc. 12, 15, 1953
- 31) Beuer, A. T., Velardo, J. T., Hisow. F. L. : J. Clilo. Endocrin & Met. 13, 835, 1953
- 32) Bever, A. T., Velardo J. T., Hisow F. L., Annat. Rec. 117, 554, 1953
- 33) Villee, C. A., Hagerman, D, H.; Endocrin 60, 552, 1957
- 34) Hollander V. P., Stephans, M. L. : J. of Biol. Chem. 234, 7, 1901, 1959
- 35) 抽稿 : 日産婦誌第 16 卷第 5 号 282 昭 39