

を分離、乾固後、TLC で展開 gas flow scanner で各分画の radioactivity を確認し、各 17OHCS 分画をできるだけ正確に薄層より搔取り、一部は parten-silber-chromogen として、一部は liquid-scintillation counter (LSC) で radioactivity を測定した。次に THF の比活性度を求め cortisol 産生量を算出した。また、cortisol の尿中代謝産物への distribution rate は 17OHCS 各分画の radioactivity を百分率で表わした。cortisol 産生量は正常人 10 例の平均では 19.08mg/day であり、Cushing 症候群、甲状腺機能亢進症で高値を、甲状腺機能低下症および慢性肝炎では低値を示した。cortisol の尿中代謝産物への distribution rate は甲状腺機能亢進症では THE, cortol, cortlone 分画比の増加が、また cushing 症候群では cortisol および THF 分画比の増加がみられた。cortisol dynamic analysis は経時的に採取した plasma に ^{14}C (または ^3H) cortisol を入れ CH_2Cl_2 で抽出し、TLC で cortisol を分離し、LSC で $^3\text{H} \cdot ^{14}\text{C}$ を同時計測した。次に ^3H (または ^{14}C) の radioactivity を算出し、片対数グラフに cortisol の減衰曲線を描き two compartmental model で解析を行なった。mixible space は慢性肝炎で大きく、甲状腺機能亢進症では幾分小さい傾向があった。metabolism rate および metabolic clearance rate は甲状腺機能亢進症で促進が、また cushing 症候群および各種肝疾患では遅延の傾向がみられた。

次に in vitro の cortisol 代謝を犬の肝および腎の homogenate およびその subcellular fraction で検討した。subcellular fraction の分離は Hogeboom and Schneider の方法に準じて行なった。分離した各分画は Krebs-Ringer phosphate buffer に溶かし ^{14}C -cortisol を加え 38°C 4 時間振動を加えながら incubate した。 CH_2Cl_2 で抽出し乾固後、TLC で両面に展開し、cortisol 代謝産物を分離、gas flow scanner にて radioactivity を確認した後 silica gel を搔取り、LSC にて測定した。その結果、腎の homogenate およびその mitochondria 分画では cortisol は cortisone, Reichstein's E, Reichstein, S U へは代謝されるが tetrahydro 型にはほとんど代謝されなかった。また、microsome および supernatant 分画では Reichstein's E および U の検出はできなかった。肝の homogenate および subcellular fraction では腎の場合と異なり、主として tetrahydro 型に代謝されており、20位の還元型代謝物はほとんど認められなかった。

*

3. 内科領域における放射性ステロイドホルモンの代謝

河野 剛 吉見輝也 山田重樹 大迫文磨
(京都大学 第 2 内科)

合成 glucocorticoid と男性ホルモンの成人における代謝について研究した成績の一部を報告する。正常男子の 1 例に H^3 -prednisolon を経口投与後の 24 時間尿中の総 H^3 は投与量の 52.6% で、Cope and Black¹⁾ の報告した H^3 -cortisol のそれより低く、また遊離および glucuronide 分画中の H^3 はそれぞれ 13.1% および 10.2% で、 C^{14} -cortisol 静注後の場合に比べてそれぞれ高値および低値を示した。別の正常男子の 2 例に C^{14} -paramethasone を経口投与後の 24 時間尿中の遊離および glucuronide 分画中の C^{14} は投与量のそれぞれ 8.23, 7.05% および 19.9, 25.6% で、 C^{14} -cortisol 静注後の場合に比べてそれぞれ高値および低値を示し、また門脈・大静脈吻合術をうけた肝硬変症の 1 例に C^{14} -paramethasone を経口投与した場合には、これら分画中の C^{14} はそれぞれ 16.43% および 16.4% で、それぞれさらに高値および低値を示し、投与後の血漿中放射能の減衰も正常男子の 1 例より遅かった。以上の成績から、合成 glucocorticoid は恐らく肝にその特異的代謝酵素系を持たず、非特異的代謝酵素系によって代謝されるため、前者を有する cortisol よりも代謝が遅く、ホルモン活性も強くなり、また肝における代謝効率を減弱させた場合には、一層代謝が遅れると思われる。

次に各 1 例の正常男子にそれぞれ H^3 -androstenedione および H^3 -dehydroepiandrosterone (DHA) を静注した。その血漿中減衰曲線からえた体重 kg 当りの分布容積はそれぞれ 0.656 l および 0.583 l で、metabolic clearance rate (MCR) はそれぞれ 2250 l/day および 1326 l/day であった。また正常男子 3 例に H^3 -DHA sulfate (DHA-S) を静注した場合には、体重 kg 当りの分布容積は 0.062~0.093 l で非常に小さく、MCR も 1.72~2.96 l/day と、極めて遅い代謝を示した。前者の値は Wang ら²⁾ の正常女子の値と類似するが、後者の値はこれよりも低い。この代謝の遅い原因と考えられる DHA と DHA-S の相互転換をしらべるため、 H^3 -DS と DS-S³⁾ の混液を静注後の血漿 DS の H^3 /DS 比をしらべると、正常人、甲状腺機能亢進症および肝硬変症の各 1 例で、この比は時間とともに増加し、体内の非放射性 sulfate pool が大きいことを示したが、肝硬変例ではこの増加はわずかで、本症においては $\text{DHA-S} \rightarrow \text{DHA}$ に働

らく sulfatase の活性に対して DHA→DHA-S に働らく sulfokinase の活性が比較的著しく低下している可能性を示した。

次に C¹⁴-testosterone 静注後の 48 時間尿中の放射性 androsterone (A) / etiocholorone (E) 比を正常人と患者についてしらべた。正常人 (6 例) の放射性 A / E 比に比して、甲状腺機能亢進症 (3 例) では有意の増加 (P < 0.01) を、甲状腺機能低下症の 1 例および副腎腺腫性 cushing 症候群の 2 例においては低値を示し、肝硬変症 (3 例) および慢性肝炎 (3 例) においては有意の変化を示さなかった。これは testosterone から転換生成された androstenedione の 5 α -hydrogenation の 5 β -hydrogenation に対する比率が、正常人に比して、甲状腺ホルモン過剰時に比較的優勢となり、甲状腺ホルモン欠乏時および glucocorticoid 過剰時に比較的劣勢となり、肝障害時にはこの比率に大した変動がないためと考えられる。

文 献

- 1) Cope, C.L. and Black, E. : Brit. M.J., No. 5078 : 1020, 1958. 2) Wang, D.Y., Bulbrook, R.D., Sneddon, A. and Hamilton, T. : J. Endocr., 38 : 307, 1967.

*

4. 睾丸におけるステロイド代謝の研究

大島博幸

(東京医科歯科大学 泌尿器科)

睾丸におけるステロイド代謝の *in vitro* における研究は同位元素を利用した追跡実験法の導入により発展した分野の一つである。その実験の実行にあたっては微量の標識化合物を用いる関係上、基質とするステロイドの純度の検定、更に生成物の同定は実験上のもっとも大切な点となる。同定にあたってはマイクロメソッドによる化学反応とクロマトグラフィーを組合せて利用し、最終的には標品と再結晶を行ない、比放射能を測定してその一定なことによって決定するが、その実例を人睾丸よりえた 16 α -ヒドロキシプロゲステンについて示した。代謝生成物の同定を確実にすれば、その放射能を測定することにより定量ができ、酵素活性などの測定が可能となる。一方基質とするステロイドは水に不溶であり、その酵素も可溶化できないものが多い。しかしそのような基質と酵素の間でも酵素反応の定量的取扱いが可能であることをステロイド・4 1 -5 α -ヒドゲナーゼについて示した。

一方睾丸におけるアンドロゲン生成部位は間質細胞と考えられているが、酵素の細胞内分布について調べるとコレステロールからプレグネノロンに至る間に関与する諸酵素はミトコンドリアに、プレグネノロンからテストステロンに至る代謝を行なう酵素群はミクロゾームに局在する。更にアンドロゲン代謝に関係があると考えられる 16 α -ヒドロキシラーゼ、4 1 -5 α -ヒドロゲナーゼはミクロゾームに、20 α -ヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼ、3 α -ヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼは可溶性成分に局在する。これらアンドロゲン代謝に関与する諸酵素は外来ホルモンにより影響をうけ、ラットでは性ホルモン投与により、17 α -ヒドロキシラーゼ、17 β -ヒドロキシステロイド・テヒドロゲナーゼが著明に抑制をうけるが、この際与味あることに、ヘキサステロール投与により 4 1 -5 α -ヒドロゲナーゼの活性が顕著に現われる。人ではヘキサステロール投与により 17 α -ヒドロキシラーゼ、側鎖切断酵素 (C-17-C-20) の抑制が著明である。睾丸におけるステロイド代謝は個体の一生の間に大きく変動するが、ラットでは思春期の開始と共に 4 1 -5 α -ヒドロゲナーゼの活性が著明となり、この活性が抑制されて、本来のアンドロゲンであるテストステロンの生成に代謝が向かうためには、その生成物たるテストステロンが必要であることを示した。また人では高令になると睾丸の 3 β -ヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼの活性が低下し、アンドロゲンとなるため基質が供給されなくなると共に、側鎖切断酵素 (C-17-C-20) の阻害剤である 20 α -ジヒドロプロゲステロンの生成が増加してくることを示した。

*

5. 胎児—胎盤系における Steroid 代謝

前山昌男

(奈良県立医科大学 産婦人科)

妊娠時、とくにその後半期に多量に産生される estriol の胎児胎盤系における産生機構について以下の 3 つの実験方法により研究した。(1) 正常ならびに異常妊娠後期婦人に ACTH, metopirone および dexamethasone を投与して、その副腎機能を刺激あるいは抑制による尿中 estriol, 17-OHCS の排泄量の消長、(2) 無脳児における *in vivo* および *in vitro* での labeled pregnenolone の代謝、(3) 胎盤 homogenate による labeled dehydroepiandrosterone (DHA) の incubation 実験。

正常妊娠では ACTH あるいは metopirone 投与によ