

| | |
|--------------|---|
| Title | Hydrocortisone代謝に及ぼすEstradiol-17 β の影響 |
| Author(s) | 西野, 和彦 |
| Citation | |
| Issue Date | |
| Text Version | none |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/28291 |
| DOI | |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 44 】

| | |
|---------|---|
| 氏名・(本籍) | 西野和彦 にし の がず ひこ |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 183 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 36 年 3 月 23 日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当 |
| 学位論文題目 | Hydrocortisone 代謝に及ぼす Estradiol-17 β の影響 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 堂野前維摩郷 (副査) 教授 須田 正巳 教授 岡野 錦弥 |

論文内容の要旨

目 的

最近、副腎皮質に及ぼす性ホルモンの影響が、臨床的にも重視されて来ているが、副腎皮質ホルモンの代謝に及ぼす estrogen の影響を検討せんとした。即ち、steroid hormone が肝臓で代謝される場合、各 steroid 間に代謝拮抗現象が存在することは、既に我々が明らかにしている如く、ラット肝ホモジネートを用いた in vitro の実験に於ては DOC, methyl-testosterone その他の steroid を添加した場合 hydrocortisone (以下 F と略す) 代謝は著明に抑制せられる。又犬に静注した F の血中よりの消失速度も、これら steroid を同時投与した場合、遅延することを認めた。ところが 例外として、比較的少量の estradiol-17 β (以下 ED と略す) を添加すると、逆に F 代謝を亢進させる事実を認めた。

この事は、estrogen 投与の際にみられる副腎皮質肥大や機能亢進と、何等かの関連があるのではないかと考え、以下の如く、種々の条件下で、ED が in vitro の F 代謝に及ぼす影響を検討し、その作用機序を明らかにせんと試みた。

実験方法

体重 150gm 前後の Wistar 系雌性ラットを使用した。酵素としては、肝ホモジネート、0.25M sucrose を用いた超遠心法による microsome-supernatant (24,000 \times g, 30分間)、及び microsome (100,000 \times g, 60分間) を用いた。

ホモジネートの場合は、肝煮沸上清液を、co-factor として添加し、その他 0.1M citrate, phosphate-buffer (PH7.4), F250 μ g 及び種々の濃度の ED を加え、37°C で 30 分間 incubate した。その他の場合は、酵素液の他に、1 μ M TPN, 5 μ M 葡萄糖-6-リン酸 (G-6-P), 0.5K unit 葡萄糖-6-リン酸脱水素酵素 (G-6-PD), 10 μ M MgCl₂, 1 μ M KCl, 10 μ M phosphate-buffer (PH7.4) F 250 μ g, 各種濃度 ED を加え、同様に incubate した。TPNH を用いた場合は 1 μ M を、d¹-aldosterone は 250 μ g を加

えた。37°C, 30分間 incubation 後, 冷水を加えて反応を止め, 直ちにクロロホルムで F を抽出した。F の A 環還元率は INH 反応, 及び紫外部240m μ の吸収により測定した。estrogen はエーテルで抽出後, Duolite CS-101を用いたカラム・クロマトグラフィーで各分画に分け, 硫酸蛍光法により定量した。

実験成績

ED の F代謝亢進作用は F:ED が一定の濃度比の場合に最も著明で, 例えば, F250 μ g に対し, ED 100 μ g の場合, 50%の亢進率が認められ, EDの濃度がそれより高くても, 低くても亢進率は低下した。しかも, F の代謝条件の悪い場合に, 特に亢進作用が強い。

たとえば, 0.01M KCN 添加や嫌気条件で, F 代謝は抑制されるが, これらの抑制効果は, ED 添加により消失する。かかる ED 添加によるホモデネートでの F 代謝亢進の作用機序を明らかにするため, microsome-supernatant を用いて実験した結果, TPNH-generating system 即ち, G-6-P, G-6-PD 及び TPN を添加しない場合には, F は代謝されないが, この系がなくても, TPN と ED を添加すれば, Fは代謝される。この事は, ED が G-6-P 系の代りに H-donor として働き TPNH が出来る結果, F が代謝されるものと考えられる。事実, TPNH を添加した実験においては, EDを添加しても, もはや F 代謝亢進作用は全く認められなかった。

ED のかかる作用は, F代謝のみならず, substrate として aldosterone を用いた場合にも同様であった。

ところで, ED が H-donor として働き, F代謝を亢進させているとすれば, ED より代謝された estrone (EO) の産生の増加を証明しなければならない。そこで, 各群での EO 産生量をカラムにより分離した後, 定量した結果, EDの代謝系に TPN を添加しない対照群では, EO は殆んど産生されず, 従って, EO/ED 比も低い。一方, TPN と F を同時に添加した場合, EO 産生量は最も大で, TPN のみ添加した場合の3倍であった。

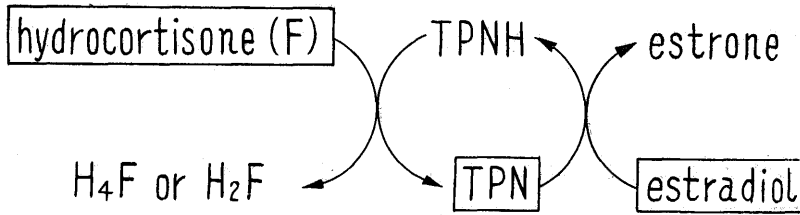
総括

ラット肝ホモデネートにおける in vitro の hydrocortisone 代謝は, 一定量の estradiol-17 β の添加により亢進することを見出した。この亢進作用は, KCN 添加や, 嫌気条件下で著明に認められた。更に microsome-supernatant を用いた実験により, estradiol-17 β 添加は, G-6-P 系がなくとも, TPN のみの存在下で, hydrocortisone 代謝を正常に行わしめることが認められた。しかし, TPNH が充分量存在する場合には hydrocortisone の代謝は良好であり, これ以上 estradiol-17 β を添加しても, hydrocortisone の代謝には無影響であった。hydrocortisone と同じく aldosterone でも, estradiol-17 β は代謝亢進作用を有することが分った。

ラット肝 microsome での estrogen 代謝を検討した結果, TPNを添加しない場合は, estradiol-17 β は殆んどestrone に代謝されなかった。microsome に TPN を添加すれば, estradiol-17 β からの estrone の産生は認められたが, TPN と一緒に hydrocortisone を添加すると, estrone の産生量は, TPN のみの場合に比し, 3倍に増加した。

以上の実験結果より, estradiol-17 β の hydrocortisone 代謝亢進機序は, estradiol-17 β が, H-donor として働き, TPN を還元して TPNH 量を増す結果, hydrocortisone 代謝が亢進されるものと考えられる。

この関係は、以下の如く模式的に書き表わすことが出来る。



論文の審査結果の要旨

本論文は steroid hormone の相互間の作用面や代謝面の相互関係に関する研究の一端として行われたものである。特に estrogen の副腎皮質に及ぼす影響が、最近注目されているので、この点の機序を明らかにする目的で行った実験の一つである。

先づ、西野等は(参考論文) hydrocortisone の肝における代謝は、他の steroid hormone 投与又は添加により抑制せられ、steroid hormone 間に代謝拮抗現象の存在することを認めた。ついで、西野はその例外として、ラット肝ホモネートでの hydrocortisone 代謝が一定濃度の estradiol-17 β の添加により却って促進されるという新事実を見出したので、その代謝亢進作用の機序を詳細に検討している。

即ち、先づ KCN 添加や嫌気性条件下による hydrocortisone の代謝抑制を estradiol-17 β 添加により正常化し得る事を認め、この事実から、上述の代謝亢進作用は補酵素即ち TPNH の生成過程に関係あることを推察した。そこで、TPNH-generating system につき、ラット肝ミクロゾームを用い、hydrocortisone 側と estradiol 側との両面より、その代謝様相を詳細に検討した結果、estradiol-17 β が hydrocortisone 代謝を亢進させるのは、estradiol から estroneへ酸化的に代謝される過程と hydrocortisone の還元代謝とが TPN を介して結びつき、estradiol が水素供与体となって TPNH 量を増す結果であると考えている。

天然 estrogen 投与は副腎重量を増加せしめ、また肝での corticoid 代謝を昂めることは、既に知られていた事実であるが、本研究は in vitro での代謝面より、estrogen と corticoid との密接な相互関係を認め、且つその機序の一端を明らかにしたものであり、内分泌学上興味ある業績であると認める。