

余等分離ノ男性「ホルモン」ニ就イテ

(第1報 第2編)

金澤醫科大學小兒科教室

教授 泉 仙 助
醫學博士

醫學博士 村 田 祥 一 郎

醫學士 山 田 義 孝

(昭和11年11月3日受附)

第1項 分離物質ノ本態ニ就テ

余等ハ前編ニ記述セル如ク、牛睪丸ヨリ男性「ホルモン」様作用アル物質ニシテ然カモ在來知ラレタル「ホルモン」トハ異リタル物質ヲ略純粹ニ分離スルコトヲ得タリ。

但シ以上ノ物質ハ假令顯微鏡下ニ單一ナル結晶形ヲ示ストモ直ニ之レヲ以ツテ有効物質ソレ自身ナリトハ斷ズルコト能ハズ。彼ノ「ヴァイタミン」D發見ノ歴史等ヨリ考フルモ之ノ結論ハ慎重ナルヲ要ス可シ。

勿論余等ノ場合ニアリテハ幾度トナク再結晶法ヲ行ヒタルモノニシテ再結晶法ニヨリ却ツテ其ノ有効度ノ増加スルガ如キ感ヲ與ヘ少クトモ其ノ作用ノ減弱或ハ消失ヲ見ザルヨリ考フレバ此ノ物ガ有効物質ソレ自身ニ非ザルナキヤヲ思ハシムルモノアリ。然レドモ最後ノ解決ハ化學的性状ニ基ヅク研究ニヨル可ク又化學的構造ヲ明カニシテ始メテ其ノ本態ヲ明瞭ニシ得ベキナリ。

以上ノ見解ノ下ニ余等ハ更ニ本物質ノ闡明ニツトメ、此等物質ノ精細ナル検査ヲ行ハントセルモ余等ノ微力元ヨリ之レヲ能クセザルヲ以ツテ適當ナル化學者ノ援助ヲ求メントセリ。幸本學附屬藥學專門部教授淺野三千三博士ハ此等物質ニ類似ノ類脂體或ハ「ステリン」ノ化學ニ精通セラル、ニヨリ、就イテ此ノ分析ヲ依頼セリ。然ルニ淺野博士ハ自己ノ教務並ニ研究ノ多忙ナルニ拘ラズ、之レヲ快諾セラレ僅ニ20數日ニ過ギザル物質ヲ以ツテ其ノ分析ニ從事セラレ、結果余等ニトツテ驚ク可キ成績ニ到達セラレタリ。即チ其ノ分析結果ヨリスレバ本物質ハC.H.Oノ3元素ヨリ成リ其ノ化學組成ヨリ見レバ「ステアリン酸」ノ「グリセリド」ニシテ之レヲ要スルニ「トリステアリン」ニ外ナラズトノ事ナリキ。

斯ノ如キ微量ノ物質ヲ以ツテ能ク其ノ組成ヲ明カニセラレタル同博士ノ熱心ト學識技術ニハ唯敬服ノ感アルノミナレドモ此ノ成績ヲ聞キ得タル當時余等ハ唯呆然タルノミナリキ。余等ガ數年ノ時日ヲ費シ苦心慘愴ニ特殊ノ物質ヲ分離シ得タリトシテ竊ニ得意ナリシ物質ハ豈計ランヤ單ニ動物「ステアリン」ニ過ギズトノ結論ヲ得タルナリ。「ステアリン」ガ動物及人體ノ組織脂肪ノ主成分タルコトハ勿論周知ノ事實ニシテ彼ノ皮下脂肪ノ如キ其ノ大部分ガ此

ヨリ成ルコトハ既ニ知ラル、處ナルヲ以ツテ彼此合セ考フル時ハ余等ノ苦心分離ハ單ニ鞏丸ノ組織脂肪ヲ分離セルニ過ギザル結果トナル。此ノ成績ハ余等ヲ落膽セシムルコト甚シク幾日カ唯悶々ノ情ヲ禁ズルコト能ハザリキ。

然レドモ此ノ間又沈思熟考ヲ重スルニ余等分離ノ物質ノ純度ニハ相當ノ自信アリ、其ノ生物作用モ反覆實驗證明ヲ經タル處ノモノニシテ若シ分析結果ヲ眞ナリトスレバ動物組織ヨリ分離セル「ステアリン」ソレ自身ニ斯ノ如キ特殊作用アリトノ結論ニ到達セザル能ハズ。ヨツテ進ンデ此ノ點ヲ明カニセントシ先ヅ純粹ナル「ステアリン」ニ就キ其ノ作用ノ存在ノ有無ヲ試ミント企圖セリ。

幸淺野博士ノ好意ニヨリ同氏ヨリ同氏ノモトニ於テ「オレイン」ヨリ水素附加ニヨリ合成セラレタル純「ステアリン」ヲ分譲セラレタルヲ以テ之レヲ以ツテ同様余等ノ半去勢雞ニ就キ實驗ヲ行ヒタルニ其ノ作用稍々緩ナレドモ同ジク成績陽性ナルヲ見タリ。ヨツテ更ニ自ら蠟燭ヨリ分離シ精製セル「パルミチン」ヲ以テ試験ヲ試ムルニ又同様成績陽性ニシテ而カモ「ステアリン」ニ比シテ更ニ強力ナルカノ感アリ。

此處ニ至ツテ始メテ余等ハ此等脂肪ノ有効ナルコトノ確證ヲ得ルニ至レリ。

第2項 脂肪酸ヲ以ツテ生物試験

以上ノ如ク「ステアリン」及ビ「パルミチン」ノ有効ナルコトハ知ラレタルガスノ如ク二者同一ノ作用ヲ發揮スルノ點ハ興味ナキニ非ラズ。其ノ作用機轉ヨリ考フレバ其ノ構成分子ノ共通ナルモノガ其ノ作用ヲ發揮スルモノト考フルヲ至當トス可シ。今是等物質ノ組成ヲ考フルニ此等脂肪ハ勿論「ステアリン」酸或ハ「パルミチン」酸ノ「グリセリド」シテ兩者共通ナル分子ハ「グリセリン」ナリ。依ツテ「グリセリン」ニツキ其ノ作用ノ有無ヲ檢スルニ豫期ニ反シ成績陰性ナリ。ヨツテ更ニ「ステアリン」酸ニツキ試験ヲ試ムルニ果然成績陽性ナリ。愈々勇氣ヲ得テ「パルミチン」酸ヲ試ムルニ之レ又同様陽性ノ成績ヲ得タリ。

以上成績ヨリシテ余等ハ遂ニ「ステアリン」、「パルミチン」等ノ脂肪ト同様斯カル脂肪酸ノ「ホルモン」様性状ノ存スルコトヲ知ルヲ得タリ。

而シテ此等脂肪酸ノ有効ナル事實ニ立脚シ種々思ヒヲ廻ラスニ其ノ化學構造式ヨリ推論シテ類似ノ構造式ヲ有スル一般飽和脂肪酸ノ同様有効ナル可キコト推察セラル、處ナルヲ以ツテ以下ニソレ等各種脂肪酸ニ就キ試験ヲ行ヒタルニ豫想ノ如ク何レモ有効ナルヲ知ルヲ得タリ。

今其ノ成績ヲ一括表示スレバ次ノ如シ。

飽和脂肪酸 ($C_nH_{2n}O_2 = C_nH_{2n+1}CO_2H$) 成績表

酸名	分子式	熔融點	成績
蟻酸	$C_2H_2O_2$	+8,3°C	?
醋酸	$C_2H_4O_2$	+16,5°	?
プロピオン酸	$C_3H_6O_2$	-22°	±

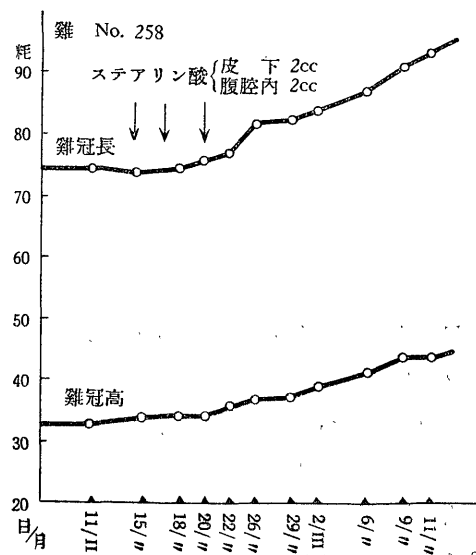
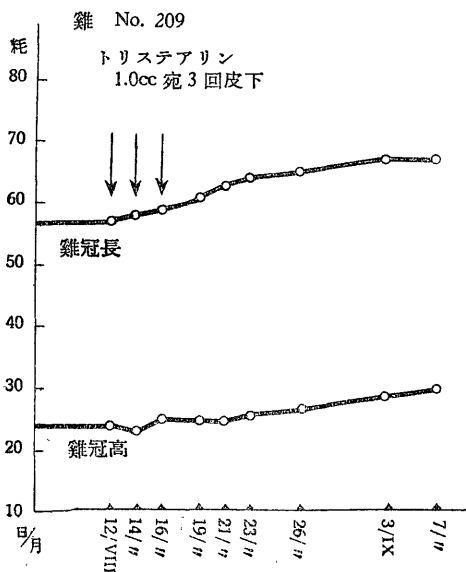
酪酸	$C_4H_8O_2$	$-7,9^\circ$	+
纈草酸	$C_5H_{10}O_2$	$-58,5$	+
イソ纈草酸	$C_5H_{10}O_2$	-51°	+
カブロン酸	$C_6H_{12}O_2$	$-1,5^\circ$	+
ヘプチール酸	$C_7H_{14}O_2$	-10°	/
カプリール酸	$C_8H_{16}O_2$	$16,5^\circ$	+
ノニール酸	$C_9H_{18}O_2$	$12,5^\circ$	/
カプリン酸	$C_{10}H_{20}O_2$	$31,4^\circ$	+
ウンデチール酸	$C_{11}H_{22}O_2$	28°	/
ラウリン酸	$C_{12}H_{24}O_2$	44°	+
トリデール酸	$C_{13}H_{26}O_2$	$40,5$	/
ミリスチン酸	$C_{14}H_{28}O_2$	54°	+
ペンタデチール酸	$C_{15}H_{30}O_2$	51°	/
ベルミチン酸	$C_{16}H_{32}O_2$	$62,6^\circ$	+
マルガリン酸	$C_{17}H_{34}O_2$	60°	/
ステアリン酸	$C_{18}H_{36}O_2$	$69,3^\circ$	+
アラヒン酸	$C_{20}H_{40}O_2$	77°	/
ベーヘン酸	$C_{22}H_{44}O_2$	84°	/
リグノセリ酸	$C_{24}H_{48}O_2$	$80,5^\circ$	/
セロチン酸	$C_{26}H_{52}O_2$	$78,5^\circ$?

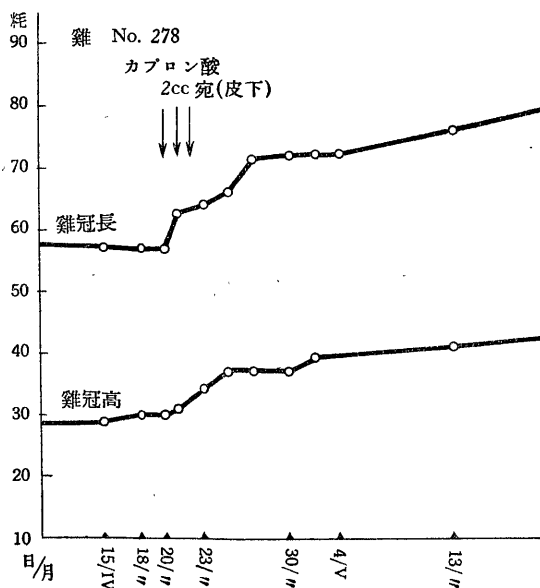
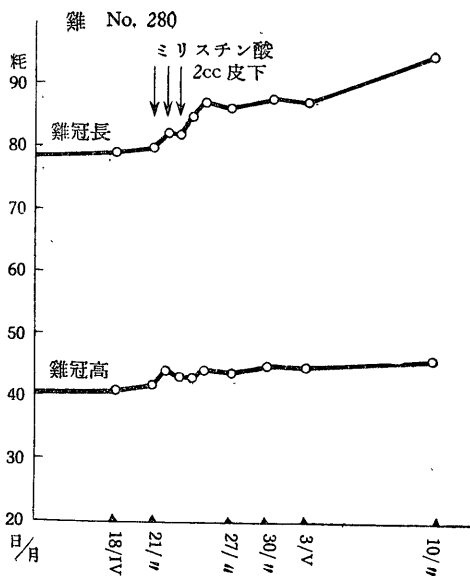
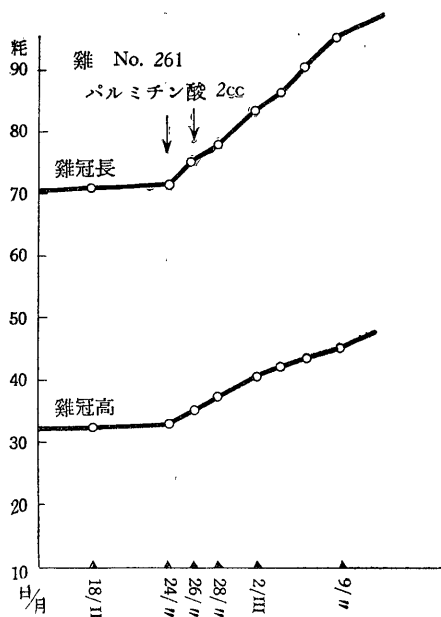
不飽和脂肪酸 ($C_nH_{2n-2}O_2$) 成績表

油酸	$C_{18}H_{34}O_2$	14°	-
----	-------------------	------------	---

附記 十ハ成績陽性ナルモノ / ハ成績陰性ナルモノ ? ハ疑ハシキモノ / ハ試験ヲ行ハザリシモノ

附圖 1 脂肪酸注射ニヨル鶏冠増大ノ狀ノ2—3ヲ示ス





但シ飽和脂肪酸ト雖モ低級ナルモノニ至ルトキハ其ノ酸性度強キ爲メカ雞ハ疼痛ヲ感ズルモノノ如ク時ニ元氣ヲ失ヒ食慾ヲ減ジ雞冠ヲ肥大擴張ハ不著明ナルヲ見タリ又最モ低級ナル「プロピオン酸」ノ如キハ殆ンド作用現ハレズ、醋酸、蟻酸等ハ元ヨリ刺戟強クシテ之レヲ皮下ニ應用スルヲ得ザリキ。

大體ヨリ云ヘバ餘リ高級ナルモノ或ハ餘リニ低級ナルモノハ作用弱ク「パルミチン酸」前後ノモノ最モ強クナリ。之レ餘リニ高級ナルモノハ其ノ溶解性少ク從ツテ吸收悪シク又低級ナ

ルモノハ其ノ刺戟強ク動物ノ衰弱ヲ來ス爲メナラン。

尙興味アル事實ハ以上飽和脂肪酸屬ノ何レモ有効ナルニ對シ不飽和脂肪酸ニ於テハ此ノ作用ノ存セザルモノノ如ク少クトモ「オレイン酸」ニアツテハ全く其ノ作用現ハレズ。此ノ事實ハ始め記述セル如ク純「オレイン」ヨリナル杏仁油ニ其ノ作用ナキ事實ニ一致ス。

余等ハ以上ノ如ク迂餘曲折ヲ經タレドモ結果飽和脂肪或ハ其ノ組成ヲナス飽和脂肪酸屬ニ「ホルモン」様作用ノ存スルコトヲ證スルヲ得タリ。但シ當時未ダ他ニ一モ文献ナキ時代ナリシヲ以ツテ實ハ余等ハ唯不思議ナル現象ヲ發見シ得タリトノ感ヲ抱クノミニシテ尙半信半疑ノ域ヲ脱スルコト能ハザリキ。

斯ノ如キヲ以ツテ余等ハ更ニ之ノ事實ヲ各方面ヨリ確證セントシ之レヲ去勢セザル普通動物或ハ人體ニ應用セバ如何トノ考ヘノモトニ先ヅ幼若ナル雄性ノ白鼠或ハ幼雞ニ注射ヲ試ムルニ何レモ成績陽性ナルカノ觀アリ。少クトモ體重他ニ比シ著シク増加シ元氣モ増シ雞ニ於テハ對照ニ比シ早く雞冠ノ肥大ヲ來スヲ見タリ。由ツテ更ニ人體應用ヲ企テ先ヅ雞其ノ他ノ動物ニ連續多量ノ注射ヲ行ヒテ認ム可キ副作用ナキヲ證シタル後更ニ研究者等自身注射ヲ試ミテ其ノ毒性ノ存セザル事ヲ確メ然ル後希望ノ者ニ分讓其ノ試驗ヲ乞ヘリ。

幸當時余等ノ第1報告ノ新聞ニ轉載セラル、ヤ其ノ試用ヲ希望スルモノ多カリシヲ以ツテ其ノ適當ナル人々ニ試用ヲ乞ヒ、何レモ此等脂肪酸ヲ油ニ溶解セルモノヲ隔日或ハ1週間1—2回ノ間隔ヲ以ツテ皮下ニ注射ヲ行ヒタリ。

其ノ成績ヨリスレバ高齢ナルモノヲ除キ注射ニヨリ多クハ多少トモ性欲ノ亢進ヲ來シ性器ノ勃起力強盛トナリ且ツ疲勞感モ減退シ神經衰弱様氣分解消、食慾モ増シ、睡眠可良トナルト云フ。

但シ陰萎患者ニ於テハ作用不充分ナルモノアリ。又血壓ハアルモノハ低下シ或ルモノハ變化ヲ認メズ。28歳ニ至ルモ睪丸ノ發育不良ニシテ性交不完全ナリシモノ長期連續使用ニヨツテ睪丸ノ發育良好トナリ尋常ニ至レルモノアリ。精神力モ可良トナレリト云フ。而カモ殆ンド隔日注射略々1ケ年ニ亘ルニ拘ラズ何等ノ副作用ヲ認メズ今日モ尙使用ヲ繼續中ナリ。

斯ノ如ク余等ハ次第ニ本物質ノ生物作用ニツキ確信ヲ得ツ、アルトキニ際シ偶々瑞西「パエゼル」化學工業會社「ドクトル」ミーシエル氏ノ同様脂肪酸有効説出デ、余等ノ成績ノ決シテ誤ニ非ラザルコトヲ知ルヲ得タリ。

同氏等ハ去勢セル白鼠ヲ使用シ之レニ男性「ホルモン」、「テストステロン」ト「パルミチン」酸トヲ同時ニ注射スル時ハ其ノ白鼠ノ攝護腺及ビ精囊ガ「テストステロン」ノミヲ注射セル時ニ比シ其ノ肥大率ノ大ナル事實ニ立脚シ各種脂肪酸ヲ試驗セル結果何レモ此等脂肪酸ガ著シク「ホルモン」ノ作用ヲ増強スル事實ヲ發見シ且ツ進ンデ此等作用ハ此等脂肪酸ガ「ホルモン」ト結合シ其ノ作用ヲ増強セシムルモノナルコトヲ證明セリ。

其ノ作用方法ノ如何ハ暫ク置キ其ノ成績ハ殆ンド余等ノ成績ニ一致スルモノニシテ實驗方法ノ異ルニ拘ラズ東西殆ンド一致セル成績ニ到達セルハ興味アリト可シ。

又余等ノ實驗ヨリスレバ脂肪酸ト「アルカリ」トノ化合物即チ石鹼化セラレタルモノハ其ノ

作用ヲ失フコトヲ知ルヲ得タリ。此ノ事實ハ本物質ノ經口ノ應用ノ不可能ナルヲ考ヘシムルモノニシテ理論上ヨリモ實地應用上ヨリモ重要ナルモノノ一ナリトス。

第3項 脂肪酸ノ作用方法ニ關スル考察

前述ノ如クミーシエル氏ハ去勢白鼠ヲ使用シ脂肪酸ノ同様に効ナルヲ證明シ、且ツ此ノ際男性「ホルモン」ヲ併用スル時ノミ作用ノ發現スルヨリ見テ、脂肪酸ノ作用ヲ以ツテ、「ホルモン」トノ共同作用ニヨリ「ホルモン」ガ其ノ作用ヲ增強スルモノナラントシ、更ニ此等脂肪酸トノ「エステル」ヲ合成之ノ事實ヲ實驗的ニ證明スルニ至レリ。

之レニ由ツテ是レヲ觀ル時ハ此ノ事實ハ今日疑フノ餘地ナキガ如シ。

然レドモ余等ノ實驗ヨリ見ルトキハ之ノ事實以外此等物質ガ直接睾丸ヲ刺戟シテ、其ノ機能ヲ増進セシムル作用モ存スルガ如ク考ラル。即チ本物質ハ完全去勢雞ニハ作用全ク現ハレズ且ツ前報ニ記述ノ實驗成績ヨリ明カナル如ク、一度肥大ヲ始メタル雞冠ハ、1年或ハ數ヶ月ヲ經過スルモ縮少スルコトナク増大シ又其ノ儘存在ス。

若シ「ホルモン」ト「エステル」形成ノミニヨルモノトスレバ、注射セル脂肪酸ノ消失スル時ニハ、雞冠ハ又再ビ縮少ヲ來ス可キ理ナリ。

蓋シ在來ノ「ホルモン」研究者ノ證明スル處ニヨレバ在來知ラル、「ホルモン」作用ハ一般ニ、一過性ニシテ之レガ補給ヲ中止スル時ハ雞冠ハ旬日ヲ出デズシテ速ニ縮少ヲ來ス元則トスルヲ以ツテナリ。

尤モ注射溶媒ガ可ナリ永ク皮下ニ殘存スル事ハ既述ノ如クナレド數ヶ月1ケ年ニ及ンデ猶存在スルコトハ勿論無ク皮下ヲ開キテ檢スルコトニヨリ容易ニ之レヲ證スルコトヲ得ベシ。

尙余等ハ此等關係ヲ證スル爲メ斯ノ如ク陽性ノ成績ヲ得タル雞ニツキ一定ノ時期ノ後其ノ腹腔ヲ開キテ殘存セル睾丸ヲ摘出シ其ノ組織的檢査ヲ行ヒ同時ニ注射セザル對照半去勢雞ニシテ雞冠ノ増大セザルモノノ殘存睾丸トノ比較ヲ行フニ兩者ノ間ニ相當ノ相違アリ。

注射雞ニ於テハ何レモ睾丸ノ機能充進ニ一致スル像ヲ認メ肉眼ニテ既ニ分布血管ノ努張、充血ヲ認メ組織檢査ヨリハ盛ナル精絲產生ヲ見ルニ反シ對照雞ニ於テハ多ク萎縮變性ヲ見ルコト多キヲ經驗セリ。

但シ興味アル事實ハ對照トシテ唯溶媒タル杏仁油ノミヲ注射セル場合ニ於テモ輕度ナレドモ尙多少ノ變化ヲ認ムルコトアリテ、例令ヒ雞冠ソレ自身ニハ其ノ作用現ハレザルモ此ノ植物油ニ何等カ刺戟作用ヲ有スルモノナルヤモ知ル可カラザルヲ思ハシム。

何レニスルモ以上成績ヨリ考フルトキハ此等ノ脂肪或ハ脂肪酸類ガ「ホルモン」作用ヲ增強セシムル外一面ニ於テ睾丸ソレ自身ヲ刺戟シテ其ノ機能ヲ増進セシムル作用ヲ有スルモノト考フルヲ至當トス可キカ。

此等ニ關スル動物實驗成績ニ就イテハ何レ更ニ精査ノ上項ヲ改メテ報告スル處アル可シ。

但シ此ノ場合ニ於テモ此等物質ガ果シテ睾丸ソレ自身ニ直接作用スルモノナリヤ或ハ他内分泌腺ニ作用シテ間接ニ作用スルモノナリヤ、等ノ問題ニ至リテハ今俄ニ知ルコトヲ得ズ。

泉・村田・山田論文附圖

附圖 2 成績陽性ナル實驗雞々冠投影寫眞(實物大)其ノ1例ヲ示ス

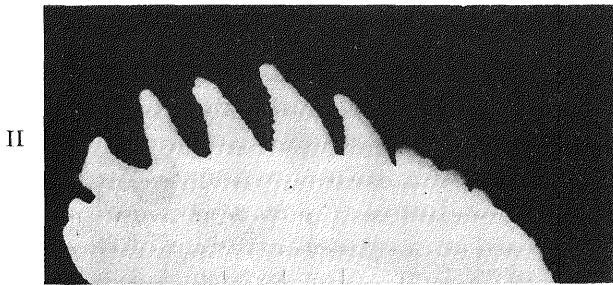
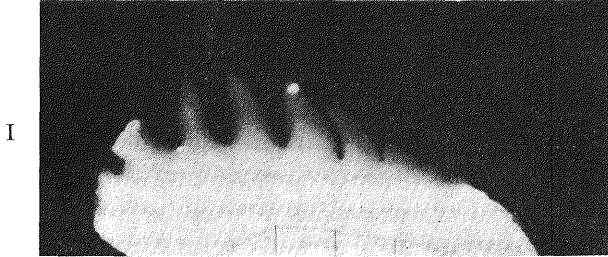
雞番號 No. 262號

注射量 「パルミチン」酸 2 ccヅ、隔日 3 回

I 注射直前

II 第 1 回注射後 8 日日

III 注射後 77 日日



將來ノ研究ニ俟ツ可キモノトス。

第4項 總括的考察

余等ハ以上記述ノ如ク「ホルモン」様物質ノ分離ニ成功シ且ツ其ノ物質ノ脂肪或ハ脂肪酸ニ外ナラザルコトヲ知ルヲ得タリ。唯余等ハ早ク此ノ事實ヲ知ルヲ得タルニ拘ラズ瑞西ミーンエル氏ニヨツテ先ニ報告セラル、處トナリタルハ余等ニトツテ多少遺憾ノ感無キニ非ラザレドモ其ノ事實ハ愈々確證セラレタルモノトス可ク余等モ又此ノ點ニ於テ満足トスル處ナリ。

其ノ作用方法ノ點ニ就イテ實驗方法ノ相違ヨリシテ多少ノ見解ノ相違ノ無キニ非ラザルモ其ノ生物作用ノ成績ニ至ツテハ兩者殆ンド一致セルハ誠ニ奇トス可キカ。

尙本物質ハ其ノ性狀ヨリ明カナル如ク眞正ノ意味ノ「ホルモン」ニハ非ラザルコト勿論ニシテ動植物界ニモ廣ク存在スルヨリ見レバ寧ろ性「ビタミン」ノ一種ト解可キヲ至當トス可シ。

終リニ臨ミ余等ノ實驗ヲシテ今日アラシメタル淺野教授ニ對シ深ク敬意ト感謝ノ意ヲ表シ、尙組織像ノ所見ニツキ示教リ賜ハリタル病理學教室中村教授並ニ本實驗ニ種々便宜援助ヲ與ヘラレタル本院藥局長塚本博士ニ對シ深厚ナル謝意ヲ表ス。

文 獻

- 1) K. Miescher, A. Wettstein und E. Tschopp: Über Aktivatoren männlicher Sexualhormone, Schweizerische medizinische Wochenschrift, Nr. 13, 1936.
- 2) K. Miescher, A. Wettstein und E. Tschopp: Über hochwirksame Ester des Testosterons, Schweizerische medizinische Wochenschrift, Nr. 32, 1936.