Biosynthesis and Metabolism of Androgens

Kyoichiro OCHIAI and Hiroyuki OSHIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Cellular elements of testicular tissue consist of three major components, namely spermatogenic cells, Sertoli cells and interstitial cells. Any definite evidences that spermatogenic cells produce androgens have not yet been obtained. Electron-microscopic studies in our laboratory revealed that interstitial cells were rich in mitochondria and endoplasmic reticulum which are indispensable for steroid hormone production, in contrast to poor development of those in Sertoli cells. Also, the activity of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, which biotransforms Δ^5 - 3β -hydroxysteroids to Δ^4 -3-ketosteroids is demonstrated to be localized only in interstitial cells of fetal as well as mature testes. From these facts and other many experimental findings in literature, it is reasonably concluded that testicular androgens are produced in the interstitial cell.

Enzymes related to biosynthesis of testosterone from pregnenolone are 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -DHG), 17α -hydroxylase (17α -OHase), 17α -hydroxypregnene C_{17} - C_{20} lyase (C_{17} - C_{20} lyase) and 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -DHG). These enzymes are demonstrated to be localized in microsomal fraction, when the homogenate of testicular tissue is divided into subcellular fractions by conventional differential centrifugation, and require NADPH as cofactor except 3β -DHG, which requires NAD^+ as hydrogen receptor. When testicular microsomes of aged men (five cases) were incubated with pregnenolone- 4 - ^{14}C , no metabolites other than Δ^4 -3-ketosteroids were obtained, while 3β -DHG showed low activity and others above described were highly active (particulars will be published elsewhere). From these results, *in vitro* biosynthetic pathway of androgens in human testes is considered as follows; pregnenolone $\rightarrow$ progesterone $\rightarrow$ 17α -hydroxyprogesterone $\rightarrow$ Δ^4 -androstenedione $\rightarrow$ testosterone. This metabolic pathway is also ascertained in the same experiment with homogenates of mature rat testes.

There are some other enzymes related to androgen bioconversion in testes. 1) 20α -Hydroxysteroid dehydrogenase in human testes converts progesterone to 20α -hydroxypregn-4-en-3-one and 17α -hydroxyprogesterone to 17α -, 20α -dihydroxypregn-4-en-3-one, which inhibits the activity of C_{17} - C_{20} lyase and furthermore, is unsuitable for C_{17} - C_{20} lyase. 2) 16α -Hydroxylase shows substrate specificity for progesterone, but the meaning in testes remains unexplained. 3) Δ^4 - 5α -reductase and 3α -hydroxysteroid dehydrogenase are highly active in testes of immature and hexestrol-treated rats. As a result of high activities of these enzymes, 5α -saturated and 3α -hydroxylated steroids are mainly produced in these testes *in vitro*.

When male animals were treated with androgens or estrogens, androgen production

in testes is lowered by feed-back mechanism. By incubation studies of animal and human testicular tissue with appropriate precursor steroids, it was found that 17α -OHase, C_{17} - C_{20} lyase, 17β -DHG and 16α -OHase were significantly inhibited by the treatment, whereas 3β -DHG was not affected. Human testes were affected by hexestrol administration as above stated. But, in rat testes treated with large doses of hexestrol, peculiar changes of steroidal metabolic pathway were observed: Enzyme activities related to androgen biosynthesis were inhibited and Δ^4 - 5α -reductase and 3α -hydroxysteroid dehydrogenase were significantly activated. The results suggest the direct effect of exogenous synthetic estrogen upon testes.

Androgen biosynthesis *in vitro* was proved in human adrenals. 17α -OHase in human adrenals is highly active, but C_{17} - C_{20} lyase and 17β -DHG are poorly active, resulting in low conversion of C_{21} to C_{19} steroids and high value of Δ^4 -androstenedione/testosterone ratio.

The produced androgens are mainly metabolized in liver and kidney is known to metabolize steroids. But there are only hydroxysteroid dehydrogenase and glucuronyl transferase, and activities of 5α - and 5β -reductase, and Δ^4 - Δ^5 isomerase are not demonstrated in human kidney. Considering the results above described, human kidney is thought not to be the main organ for steroid metabolism. (pp. 851~857)

シンポジウム III 性ホルモンの代謝

3. 睪丸性 androgens の生成と変換

(附：ヒト副腎における androgens の生成)

東京医科歯科大学泌尿器科教室

落合京一郎, 大島博幸

(I) 睪丸における testosterone の生合成

生体でつくられる androgens のうち, testosterone が最も重要なもので, 睪丸がその主たる生成部位であることは, いろいろな実験から確かといつてよい. この testosterone が睪丸のどの部分で, どのような前駆物質からどのような経路あるいは過程でつくられるか, これについては最近における実験方法の長足な進歩によつて漸次明らかにされつつある.

(a) 睪丸における testosterone 生合成の部位

これはいろいろなデータから Leydig 細胞と考えてよい. われわれはヒト睪丸の Leydig 細胞につき詳しい光顕的, 電顕的検索を行なつたが, 成熟型のものの電顕所見は均等の大きさの滑面小胞体が ectoplasm に多数に存在, Golgi 体もよく発達しているが, RNA は比較的少ないのが特有で, これは活動型の副腎皮質細胞のそれと全く酷似している (Hatakeyama, S.: Acta Path, Jap., 15, 155, 1965). しかし, Sertoli 細胞の電顕的所見は極めて単純な構造を示しており, 少なくともステロイド分泌能の存在は考えられない. また, 胎児から考人に至る年令層の睪丸について各種の酵素活性を組織化学的に検索したが, とくにステロイド代謝に関係の深い 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -Ol DHG, Allen 染色法) の活性は Leydig 細胞のみに証明され, その活性度は睪丸の androgens 分泌能の消長とよく一致している (Sengoku, K.: Bull. Tokyo Med. & Dent. Univ., 14, 51, 1967). この 3β -Ol DHG は生理作用のつよい androgens や皮質ホルモンに共通した 4^4 -3-keto 体という key compound の生成に重要な酵素で, この所見は睪丸における testosterone 生成が Leydig 細胞内で行なわれていることの 1 つの傍証と見ることができる.

(b) 睪丸における testosterone 生合成の経路と酵素系

睪丸の homogenate は分別遠沈法によつてミトコンドリア, ミクロゾームおよび可溶性分画に分けることができる (Tamaoki & Shikita: Steroids Dynamics, ed. Pincus, Acad. Press, 1966). このようにして得られた各分画について, ^{14}C でラベルした pregnenolone, progesterone, 17α -OH-progesterone, 4^4 -androstenedione などをそれぞれ基質として incubate し, その生成物を分離同定したのち定量した. これらの成績をもとに, 睪丸における androgens の生成や変換を追求するとともに, これに参与する酵素群の種類, 細胞内の分布などを検索した. まず cholesterol から pregnenolone への変換にはたらくものとして cholesterol- 10α -hydroxylase, 22R -hydroxylase, $\text{C}_{20}\text{-C}_{22}$ lyase などがあり, これらはいずれもミトコンドリア分画に存在する. pregnenolone から testosterone が合成されるのに必要な酵素としては 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -Ol DHG), 4^4 - 4^4 -isomerase, 17α -hydroxylase, $\text{C}_{17}\text{-C}_{20}$ lyase, 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -Ol DHG) などがあり, これらはミクロゾーム分画に存在する (これら酵素の細胞内分布はマウス, ラット, サルのみならずヒトでも共通).

すでにラット睪丸の in vitro 実験からは, pregnenolone→progesterone→ 17α -OH-progesterone→ 4^4 -androstenedione→testosterone という主たる生合成経路が考えられる (Shikita et al.: Steroids, 4, 521,

Table 1 In vitro biosynthesis of testosterone in human testis
(^{14}C -Pregnenolone $10\mu\text{g}$, microsomal fractions of testis)
% conversion of substrate

Age	Preg.	Prog.	17 α -OH- Prog.	A-dione	T.	17 α -OH- Prog.	DHA
56	85.6	1.3	0.4	1.0	0.8	n. g.	n. g.
59	89.4	3.1	0.6	0.6	1.4	n. g.	n. g.
68	90.9	1.3	0.3	0.4	0.7	n. g.	n. g.
69	96.1	0.6	0.4	0.5	0.7	n. g.	n. g.
71	77.9	0.6	0.5	0.4	0.6	n. g.	n. g.

n.g. : negligible

(Oshima, 1968)

1964). 5例のヒト睾丸について ^{14}C -pregnenolone を基質としたわれわれの in vitro 実験でも, ラットと同じ合成経路が証明され, 17-OH-pregnenolone や DHEA は negligible にしか得られなかった (大島: 実験法については王璽, 大島などの原著を参照, Table 1). In vitro 実験でもサルでは pregnenolone $\rightarrow$ 17 α -OH-pregnenolone $\rightarrow$ DHEA $\rightarrow$ Δ^4 -androstenedione $\rightarrow$ t. が主経路だという報告もあり (Hoschoian & Brownie: Steroids, **10**, 49, 1967), in vivo 実験でもこの経路が主だという発表 (Lucis et al.: Canad. J. Biochem., **45**, 1213, 1967 など), あるいは Δ^5 -androstenediol $\rightarrow$ t. という経路の存在も指摘されている. 睾丸における t. 合成経路が in vivo ではどれが主としてはたらいっているか, またこれには種属によるちがいがあのかどうか未定であるが, われわれの実験ではヒトもラットも同じ合成経路と考えてよい. おそらく Δ^5 - Δ^4 -isomerase がどこにはたらくかなどもよると考えられるが, 少なくとも睾丸には上述のどの経路も存在するとみてよい.

なお, このヒト睾丸の実験では pregnenolone $\rightarrow$ progesterone への変化が弱い, これは年長者の睾丸だからと考えられるもので, ^{14}C -progesterone を基質とした実験では t. への変化はかなり円滑に進行することを認めている (大島). そこでさらに, ^{14}C でラベルした pregnenolone, progesterone, 17-OH-progesterone, Δ^4 -androstenedione をそれぞれ基質して incubate し, 各酵素の活性をしらべた (Table 2). これに

Table 2. Enzyme Activities Related to Androgen Biosynthesis in Human Testis.

Age	3 β -ol DHG	17 α - Hydroxylase	C ₁₇ -C ₂₀ lyase	17 β -ol DHG	Urinary G.
56	17.7 *	287.5	96.1	441.7	6**
59	34.8	204.9	154.1	525.8	6
68	26.7	191.7	91.7	210.6	24
69	8.8	136.6	62.1	364.4	24
71	6.1	87.2	20.4	278.8	12

* $10^{-5}\mu\text{moles}$ of the products/mg of protein

**m.u.u./day

(Oshima, 1968)

よると, 老人睾丸では明らかに 3 β -Ol DHG (Δ^5 - Δ^4 -isomerase) 活性はかなり低く, C₁₇-C₂₀-lyase も多少低下を示しており, この後者については 20 α -Ol DHG という酵素の関与も推定される (後述). 3 β -Ol DHG の活性低下と尿の gonadotropin 排泄値との間にははつきりした相関関係は認められなかった (Table 2). ラットの未熟な睾丸では 3 β -Ol DHG と 17 β -Ol DHG の活性が弱い, 前者は g. の投与によつて著明に活性化される. ところが, 未熟睾丸ではこのほか, 特異な代謝経路の存在が証明されている (Inano & Tamaoki: Endocrinol., **79**, 579, 1966). すなわち, 17-OH-progesterone や Δ^4 -androstenedione のところで, 正常な t. 合成経路からはずれた代謝が活発にはたらいっており, t. にならずに androsterone や

epiandrosterone となつてしまう。ごく少量は t. になるが、すぐ dihydroxytestosterone を経て androst-
erone などに代謝されてしまう。ここで主としてはたらいっているのは Δ^4 -5 α -reductase であるが、ラットの
未熟睾丸内においてもすでに一種の代謝変換の行なわれていることは興味がある。しかし、ヒトの未熟睾丸
でも同じかどうかは未定である。

(II) 睾丸における androgens の変換と酵素群

上述の Δ^4 -5 α -reductase もその一つであるが、androgens の睾丸内変換に参与する酵素には次のものなど
がある。

(a) **20 α -hydroxysteroid dehydrogenase** : ラット睾丸の可溶性分画には 17 α -OH-progesterone を特
異的に基質とする酵素が存在、NADPH の存在で 17 α , 20 α -dihydroxy-pregn-4-en-3-one をつくる。とこ
ろが、ミクロゾーム分画に存在する C₁₇-C₂₀ lyase は共通の基質 17 α -OH-progesterone にはたらいてその
側鎖を切断するが、これは条件のちがいにすることが明らかにされている (Inano et al. : BBA, **137**, 540,
1967)。好気的および嫌気的条件下で 17-OH-progesterone を基質としてラット睾丸 homogenate を incu-
bate した生成物をしらべると、嫌気下では C₁₇-C₂₀-lyase 活性は低下し 20 α -OH DHG 活性が強くはたらい
て 17 α , 20 α -dihydroxy 体の生成が著明に増加している。次に ³H-17 α -OH-progesterone と ¹⁴C-17 α , 20 α -
dihydroxy 体をつかつかつて C₁₇-C₂₀ lyase 活性への作用を検索すると、この dihydroxy 体は C₁₇-C₂₀ lyase
に拮抗的 (抑制的) にはたらくことが確かめられた。ヒト睾丸でもこの 17 α , 20 α -dihydroxy 体が比較的多く
生成されるが、これでは基質として progesterone と 17-OH-progesterone の両方が利用され、好気的条
件下でも嫌気下ほどではないがこの酵素ははたらいっている (大島, Table 3)。またこの酵素活性は estrogens 投
与によつてもほとんど抑制をうけない (大島, Table 4)。このヒト実験で dihydroxy 体が多く生成される
のは材料が老人睾丸からかも知れないが、次の可能性を示しているともいえる。たとえば睾丸動脈の老人性

Table 3. Metabolism of progesterone in vitro by homogenates of human testis
(% Conversion of Substrate)

Age	17 α -OH- Prog.	A-dione	T	20 α -OH- p-3-one	16 α -OH- Prog.
56	25.8	1.0	2.4	6.8	15.4
59	4.3	0.3	13.4	31.1	22.4
68	20.5	0.3	3.7	11.0	11.8
69	39.6	0.6	9.0	23.4	12.5
71	31.3	0.5	1.7	3.0	13.0

(aerobic condition)

(Oshima, 1968)

Table 4. 20 α -Hydroxysteroid dehydrogenase activity in soluble
fractions of human testis
(10⁻⁵ μ moles of metabolite/mg of protein)

Substrate used	Progesterone		17 α -OH-Prog.	
	Control	with Hexestrol	Control	with Hexestrol
58 yrs.	—	—	21.3	18.8
59 yrs.	—	—	21.9	22.5
68 yrs.	—	—	47.2	43.5
69 yrs.	40.2	36.5	21.2	28.6

(anaerobic condition)

(Oshima, 1968)

変化により O_2 供給不足が生じており, この条件下では 20α -OH DHG がより強くはたらいで dihydroxy 体が多く生成されるため C_{17} - C_{20} lyase 活性は低下する. 一方, この dihydroxy 体は 17 -OH-progesterone に逆変化し得るという報告もあり (Dominguez : Steroid, **7**, 433, 1966), dihydroxy 体が多くつくられてプールされておれば, これが動員されて不足した 17α -OH-progesterone を補給する機構, つまり条件に応じて辜丸内でも androgen の代謝に一種の調節が行なわれるということが想定される. いずれにしろ, このように 2 種類の酵素が共通の基質をとりこんで, それぞれちがつた生成物をつくる経路を進行させ得るという現象は極めて興味深い. どちらの方向の代謝経路をとるか, それを決定する条件とか原因の追求は, 辜丸におけるステロイド合成代謝の動態を知るのに重要な手がかりにもなるからである.

(b) Δ^4 - 5α -reductase : ラットの未熟辜丸における特有な androgens 代謝にも関与しているが, この酵素は成熟ラットへの estrogens 投与によつても活性が強められる. 合成発情物質の投与によつて辜丸の t. 生合成は抑制されるが (Oshima et al. : BBA, **137**, 356, 1967), このほか異化方向ともいべき別の代謝経路が促進される (Fig. 1). すなわち progesterone から 5α -pregnan-3,20-dione $\rightarrow$ 3α -hydroxy- 5α -pregnan-

Fig. 1 Exogenous estrogen upon androgen biosynthesis

20-one というホルモン作用のないステロイド生成への異化が生ずる. この方向を決定づける因子は estrogens である. しかし, ヒト辜丸では estrogens 投与によるこの異化経路の発現は確認されなかつたが (大島, Fig. 1 参照), これは種属のちがい投与量も関係しているのかも知れない. なお, ラットではこの Δ^4 - 5α -reductase は基質として 17α -OH-progesterone, androstenedione, t. をも利用できる (Inano & Tamaoki : Endocrinol., **79**, 579, 1966).

(c) 16α -hydroxylase : この酵素は副腎, 卵巣, 胎盤や肝などに存在し, とくに副腎では活性が高い. ヒト辜丸にもこの 16α -hydroxylase が存在し (ミクロゾーム分画), その活性はかなり高く progesterone そのものの10~20%はこれによる代謝を受けている (Oshima et al. : J. Clin. Endocrinol., **27**, 1249, 1967). 基質特異性の検索では, progesterone だけから有意の差で 16α -OH-progesterone が収量されており, progesterone に特異性をもつと考えられる. 20α -OH DHG とちがい, estrogens 投与によつて強く抑制される (Table 4). ただ現在のところ, 16α -hydroxylase が辜丸における androgens の代謝にどのような役割りをもっているかはまだはつきりしない.

(III) 外因性ホルモンの辜丸の androgens 合成への影響

(a) 外因性 estrogens : ラット辜丸では estrogens 投与によつて前葉の LH 合成能抑制と酵素活性の抑

制のほか、特異の異化方向への代謝が促進されて結局は t . 生合成は減少するが、ヒトではこの異化経路は確認できず、また酵素活性の抑制パターンも多少ちがつている。4例のヒトにおいて *estrogens* 投与前後に片側ずつ剔出した辜丸について、各酵素活性を検索比較した成績によると、 3β -Ol DHG はあまり抑制されないが、 17α -hydroxylase は最も強く C_{17} - C_{20} lyase もかなり強く抑制されるが、 17β -Ol DHG はわりあいに抵抗が強い (大島, Fig. 1)。

(b) 外因性 *androgens*: ラット辜丸ではある量以上の *androgens* 投与によつても明らかに t . 生合成は抑制されるが、*estrogens* とちがい異化方向への代謝路の促進は認められなかつた (Oshima: *Endocr. Jap.*, **14**, 75, 1967). 各酵素群の抑制も *estrogens* 投与のパターンと本質的に異なるところはないといえるが、これでは 17α -hydroxylase と 17β -Ol DHG, とくに前者の活性が著明に抑えられ、投与中止後の恢復は後者が最もおそい。

外因性の *androgens* や *estrogens* 投与によつて前葉の LH 合成能が抑えられる feed-back 機序は動物実験で確められている (anti-LH-NIH-S₈ で分離した LH 分画への ¹⁴C-leucine のとり込み実験, Wakabayashi & Tamaoki: *Endocrinol.*, **79**, 477, 1966; Oshima et al.: *BBA*, **137**, 356, 1967). しかし, gonadotropin が cholesterol あるいは pregnenolone から t . への生合成経路のどのリンクに主として作用しているか、この点はまだ完全には判つていない。上述した一連の実験成績から考えると、少なくとも未熟辜丸ではこれによつて 3β -Ol DHG が活発化されること、一たん成熟した辜丸では 3β -Ol DHG はわりあい反応性が強くないこと、そのほかの酵素も gonadotropin 反応性に差があると考えられるが、むしろある量以上の *estrogens* あるいは *androgens* は直接に酵素活性にはたらく可能性も推定される。

(IV) ヒト副腎皮質における *androgens* の生成

2例の先天性副腎過形成 (congenital adrenal hyperplasia), 2例の Cushing 症候群 (過形成, 腺腫各1例), *estrogens* 長期大量投与の前立腺癌1例の剔出副腎につきステロイド生成を incubation 実験を行ない、対照例 (41才男, 高血圧) のそれと比較検索した (詳細は近く皿田が原著として発表の予定, Table 5, Table 6). (i) CAH では 17α -OH-progesterone の生成は増加しているが、皮質ホルモン (corticosterone, cortisol) は生成されず、DOC も negligible であるのに対し Δ^4 -androsterdione, t . は年令に比してかな

Table 5. Bioconversion of progesterone-¹⁴C by human adrenal homogenates

Disease Age, Sex	Control 41m	CAH 14 f	CAH 4 f	Cushing 15 f	Cushing* 28 f	Cushing* 28 f(ad)	E. treated 57m
Progesterone (recovered)	17.4**	2.3	17.7	4.9	4.1	8.3	8.8
17α -OH-Prog.	17.5	23.8	25.9	17.4	22.6	24.5	17.0
11-Deoxycortisol	3.7	n. d.	n. d.	6.7	8.9	7.7	14.6
Cortisol	1.0	n. d.	n. d.	0.4	0.8	0.6	4.2
DOC	n. g.	n. g.	n. g.	2.3	1.5	1.4	n. g.
Corticosterone	2.6	n. d.	n. d.	1.2	2.5	2.1	7.5
Δ^4 -A-dione	1.5	3.9	1.0	0.9	0.7	0.3	1.1
Testosterone	1.0	0.5	0.6	0.6	0.3	0.6	0.5
16α -OH-Prog.	9.2	15.1	11.3	0.8	15.3	14.3	9.5
$17\alpha, 20\alpha$ -Diol-p-3-one	3.6	9.9	4.4	1.0	0.5	0.4	2.3
$17\alpha, 20\beta$ -Diol-p-3-on1	n. g.	6.3	1.3	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Not identified Products	4.9	4.3	3.1	n. g.	1.7	1.9	3.9

n.g.; negligible, n.d.; not detected

(Sarada, 1968)

** 10^{-2} μ moles of the product/gm tissue * Same patient

Table 6. Enzyme activities related to steroid biosynthesis in adrenal

	Control	CAH	CAH	Cushing	Cushing**	Cushing** (adonoma)	E. treated
21-Hydroxylated Products*	7.2	—	—	10.6	13.7	11.8	26.3
17 α -Hydroxylated Products*	28.3	44.4	33.2	27.0	33.8	34.2	39.7
11 β -Hydroxylated Products	5.3**	2.6**	2.7**	5.5**	8.2***	7.0***	26.2**

* Progesterone as substrate (10⁻² μ moles of products/gm tissue)

** DOC as substrate (Sarada, 1968)

***11-Deoxycortisol as substrate

** Same patient

り多量に生成されている。(ii) Cushing では 17 α -OH-progesterone はやや増加しているほか, 11 β -deoxycortisol および DOC ははつきり増加を示しているが, androgens 生成には有意の増強は認められない。なお, 28才女の第2例は過形成の部分と腺腫について検索したが両者の間にはステロイド生成にちがいは確認できなかつた。(iii) estrogens 投与例では 11 β -deoxycortisol, corticosterone のみならず cortisol の生成増強を認めたが androgens 生成はあまり変化を認めない。さらに ¹⁴C でラベルした DOC および 11 β -deoxycortisol をも基質として各酵素群の活性を検索した (Table 6)。(i) CAH では 21-hydroxylase 活性は認められず 11 β -hydroxylase 活性も低下を示している。(ii) Cushing および estrogens 投与例では 17 α のみならず21-および 11 β -hydroxylase のいずれの活性も増強を示している。なお, ¹⁴C-pregnenolone を基質とした in vitro 実験をも併施したが, 17 α -OH-pregnenolone および DHA は negligible 程度にしか得られなかつた。これは実験方法にもよるためと考えられるが, 少なくともヒト副腎の in vitro 実験では pregnenolone→progesterone→17 α -OH-progesterone→という合成経路もはたらいっていると考えてよい。

(V) ヒト腎における androgens の代謝

腎における androgens の代謝に関してはまたあまり検索されていない。われわれはヒト腎の homogenate について, 4⁴-3-keto の還元, 17 β -OH の酸化, 抱合体の生成などに重点をおいた異化代謝を実験した (詳細は大島が発表予定)。¹⁴C でラベルした progesterone, DHA および 4⁴-androstenedione を基質とし, 腎皮質および髄質について検索比較した。その結果, progesterone から 20 α -hydroxy-pregn-4-en-3-one, DHA から androst-5-ene-3 β , 17 β -diol, 4⁴-androstenedione からわずかながら t. の生成を認めた。皮質と髄質とでは有意の差はない。4⁴-5 α -reductase 活性は証明せず, ただ ¹⁴C-DHA を基質としたものでは 4⁴-androstenediol のほかに, 別の生成物が分離されたが, CrO₃ で酸化されず, 無水酢酸でアセチル化されず, β -グルクロニダーゼで遊離の DHA が得られ, solvolysis では不変なことから sulfate 抱合体ではなく DHA-glucuronide と考えられるもので, 腎はグルクロン酸抱合能をもつていると推定できる。結論は保留するが, 以上の成績から腎は androgens の代謝, とくに異化代謝の主たる臓器とは考えられない。

本研究に協力された放射線総合医学研究所の玉置, 色田, 若林, 稲野, 中野博士に深謝する。

質 問: 京府医大 吉田 秀雄, 性ホルモンの作用は生殖作用と第二性徴であると思うが, 種属保存の立場は除外して, 一方老人になると性ホルモンの衰退が来る。老人の固体保存の立場から性ホルモンの使用が良いのか, 悪いのか, 無関係なのか男性を対象としてお教え願いたい。

応 答: 東京医歯大 落合京一郎

男性に対する androgen, とくに testosterone の投与の適応はその不足への補給というのが本筋である。老人でも睾丸性男性ホルモンの分泌低下があり, 当然補給療法の適応症の一つといえないことはないが, 老化という現象が性ホルモン不足を主因とするものとは考えられないので, 老化の進行遅延あるいは恢復を目的としての投与は本筋とはいえない。

成績の解釈については in vitro 実験という一つの制限を考えねばならない, われわれもこの data から得られたあるステロイドの合成代謝経路が in vivo でも主たるものとは考えておらず, ただそのような経路も存在するということを示したものである。自律神経の関与の点は十分考慮すべきところであるが, 現在われわれはこれに関する成績をもち合わせていない。ただこの関連はむしろ副腎における皮質および髄質との関係などがまず手がかりになるかも知れない。