

83 アロマターゼ自殺基質剤 14 α -hydroxy-4-ene-3, 6, 17-trione (14OH-AT) およびその誘導体の産婦人科臨床応用の可能性に関する基礎的検討

京都府立医大, 雪印生物科学研究所*

福岡正晃, 北脇 城, 山本 宝, 吉浜 誠*

岡田弘二

【目的】近年いくつかの androstene-3, 17-dione (AD) 誘導体が胎盤アロマターゼ活性に対して自殺阻害することが報告されている。これらは子宮内膜癌・子宮筋腫・出血性メトロパチーなどエストロゲン分泌異常が考えられる疾患の末梢のエストロゲンレベルの調節に対しての使用の可能性が期待される。本研究においては、微生物変換によってADより合成された14OH-ATおよびその誘導体2種類につき *in vitro* にて、エストロゲン合成に関与する胎盤・卵巢・子宮筋腫・子宮内膜癌・および乳癌の組織におけるアロマターゼ活性阻害程度につき比較検討を加えた。

【方法】各種組織の800 $\times$ g上清を用い、試量濃度0.1, 1, 10 μ Mにおけるアロマターゼ活性阻害程度を調べた。またヒト胎盤組織において上記3物質およびaminoglutethimide (AG) につきKi値を求めた。なおアロマターゼ活性は[1 β -³H]-ADを用い、³H-water assay法により算出した。

【成績】14OH-ATおよびその誘導体はいずれも胎盤、卵巢のアロマターゼ自殺基質剤であることが明らかとなった。またヒト胎盤組織における14OH-ATおよびその誘導体のKi値は0.75~1.0 μ MでありAGのKi値は2.3 μ Mであった。ヒト乳癌組織における50%アロマターゼ活性阻害濃度は、ほぼ0.8~1.0 μ Mであり、他の組織においても活性阻害効果が見られた。

【結論】AGに比べ14OH-ATおよびその誘導体はより強力なアロマターゼ阻害剤である可能性が示唆された。

84 ゲストリノンの抗エストロゲン効果
発現機構の検討

京都府立医大

北川一郎, 大野洋介, 田村秀子, 藤本泰子,

岡田弘二

【目的】我々はすでに、ウサギ子宮核分画においてエストロゲン・タイプII結合部位の存在を確認し、同時にエストラジオール・核エストロゲンタイプII結合に対するゲストリノンの低濃度での阻害効果についてもすでに明らかにしている。今回、我々はヒト子宮内膜を用い、エストラジオール・核タイプII結合に対するゲストリノンやその他のステロイドの *in vitro* における影響について検討した。

【方法】ヒト子宮内膜核分画をもちい[³H]-エストラジオールの核タイプIおよびタイプIIエストロゲン結合部位への結合に対し、ゲストリノンやその他のステロイドがどのような影響を及ぼすのかを *in vitro* で検討した。

【成績】*in vitro* においてゲストリノンは低濃度(40nM未満)の添加にて[³H]-エストラジオール・核エストロゲンタイプII結合を阻害したがこれは他の薬剤では見られなかった。この傾向は特に排卵期周辺内膜で著明で阻害率は40%にも達した。

【結論】我々はすでにウサギ子宮核分画においてゲストリノンが低濃度にて[³H]-エストラジオール・核エストロゲンタイプII結合を阻害することを確認したが、今回の実験よりヒト子宮内膜においてもゲストリノンには同様の効果がみられた。このことよりゲストリノンの子宮内膜萎縮効果は子宮内膜に対する直接作用によっても発揮されることが示唆された。