

Ditesteroxydimethylsilane の雌性ラットにおける 代謝と実験的マウス子宮発癌におよぼす影響

The Metabolism of Ditesteroxydimethylsilane in Female Rats and its Influence on the Experimental Uterine Cancer of Mice

鹿児島大学医学部産科婦人科学教室(主任: 森 一郎教授)

池 田 友 信 Tomonobu IKEDA

概要 Steroid hormone を種々の形の誘導体にするることによつて、各組織へのとりこみ率や代謝、さらに生物学的活性を変化させることが可能である。Testosterone (T) に silicon ether の側鎖を導入して2つのT分子を結合させた ditesteroxydimethylsilane (DTDMS) は生物学的にも、また生化学的見地からもTとはいささか異なつた態度を示す。そこで DTDMS の作製法を述べるとともに、以下の諸点について検討してみた。(1) 赤外吸収帯による比較法で, aroxysilane に特徴のある吸収帯を認めた。(2) 水, alcohol 中では徐々に水解されてTに転換するが, acetone や benzene などの有機溶媒中では安定であつた。(3) DTDMS の生物学的活性はTのような強い androgenic ないしは anabolic な作用を示さず、また(4) ラットを用いた急性毒性試験では $LD_{50} > 1.0 \text{ g/kg}$ であり、亜急性毒性試験でも、体重減少をはじめ前立腺、精囊腺の肥大ないしは卵巣の polycystic な変化がみられたほかは、肝、腎その他の器官に著しい影響が認められなかつた。(5) 雌ラット諸臓器組織へのとりこみ実験で、子宮頸部では DTDMS はTよりもとりこみ率が高く、一方、脳下垂体や肝組織では逆の傾向を示した。(6) DTDMS の代謝は肝、副腎で著しく、卵巣においても若干の estradiol-17 β への転換が認められた。(7) マウスの実験的子宮頸癌組織へのとりこみでは、DTDMS はTよりも大きく、また正常子宮頸部組織へのとりこみに比較して高い傾向がみられた。(8) マウス子宮頸部の実験的発癌過程において、DTDMS はTよりもやや強い抑制効果を示した。

Silicon steroid のような誘導体化は、Tのほかに estradiol-17 β のような 17-hydroxy steroids には容易に応用できるので、steroid hormone の生体への投与形式の一つとして、臨床的意義をもつものと考えている。

緒 言

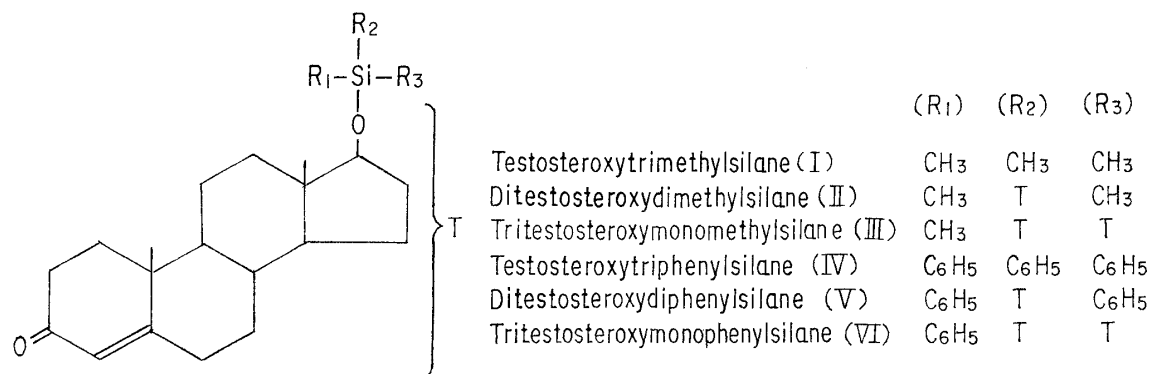
Huggins (1941) らの偉大な業績をはじめとして、ホルモンが標的臓器の腫瘍発生におよぼす影響について論じた報告は枚挙に暇がない。

それらによると、多少の異論はあるが、マウスの子宮に発生する実験腫瘍で、estrogen は発癌機構に対して促進的に作用し、一方 estrogen に拮抗する androgen や gestagen は抑制的に作用するという説が一般的である。ところが、このような抑制効果をあげるには、androgen や gestagen の大量投与が必要なことは周知のとおりである。大量の投与を行なえば、他臓器への影響が甚大なことはいふまでもない。すなわち、少量の投与で最大

の効果をあげるためには、標的臓器にいかにしてこれらを大量に、しかも活性の形でとりこませるかが問題になる。

一方、Rochow (1951) や Kriebel (1947) によると、silicon ethersは、一般に脂肪に易溶性であつて、徐々にその一部が水解され、free alcohol に変化するといわれている。したがつて図1に示すような、Chang (1966) によつて合成された steroid alcohol に silicon ether の側鎖を導入した一群の物質を投与した場合には、testosterone (以下、Tと略す) の投与に比べ、諸臓器へのとりこみは勿論、それ自体や徐々に分解、生成される少量のTによる生物学的作用も異なつてくるこ

図1 Testosteroxysilane の構造式



とが想像される。

そこで著者は, testosteroxysilane のうち, ditesteroxydimethylsilane (以下, DTDMS と略す) を作成し, 以下に述べるような実験を行なった。

実験方法

A. DTDMS および R I 標識 DTDMS の製法

T 5.0 g をよく精製された 1.39 g の pyridine と benzene 7.50 ml の混合溶媒に溶解し, さらに dimethyldichlorosilane 1.16 g を加えた benzene 10.0 ml に溶解する。攪拌後濾過し, 濾紙を 10.0 ml の benzene で濯出する。1 時間放置したのち, 次第に reflux temp. (80°C) まで加温し, 冷却溜流しながら, 5 時間 80°C に保つ。ついで室温に放置し, 冷却するのをまつて濾過した後, シロップ様物質になるまで濃縮する。50 ml の acetone を加え室温に 30 分放置したのち, さらに acetone 50 ml を加えて 1 夜冷所に保存する。翌朝 acetone を蒸発させ粗 DTDMS 結晶をうる。精製法としては, chloroform: ethyl acetate (5:3)/silica-gel を用いた T L C を応用した。

R I 標識 DTDMS 作製にあたって, 著者は New England Nuclear Co. に特注して, 85 mCi/mM および 120 Ci/mM の比放射能をもつそれぞれ T-4-C¹⁴ および T-1,2,6,7-H³ を入手し, これらを用いて, 上記 non-radioactive DTDMS の製法に準じた。

B. DTDMS の化学, 物理, 生物学的性状

1. 赤外吸収スペクトル

0.03 M 濃度の DTDMS/CCl₄ および C S 溶液を作成し, Hilger H-800 赤外分光器を用いた。試料セルは 10 μ 以下では岩塩製を, 10 μ 以上ではプロムカリ製のものを用いた。

2. 溶液中での安定性

生化学的見地からみた場合, 加水分解によつて他の物質に変化するかどうかを検討することはきわめて重要である。C¹⁴-DTDMS を水, ethanol, methanol その他有機溶媒と 37°C で 24 時間インクベートしたのち, methylcyclohexane/ethylene glycol 系 P P C で分離し, 遊離した C¹⁴-T および残存した C¹⁴-DTDMS の比を Nucleac Chicago 720 型液体シンチレーションカウンタで測定した。

3. 生物学的活性

DTDMS の androgenic な活性をみるために, 1 回量 100 μg/benzene 0.2 ml の DTDMS および T を 1 日 1 回, 7 日間投与して, Eisenberg-Gordan (1950) の方法に従つて, ラット前立腺・精囊腺重量試験を, また anabolic な活性をみるために体重および肛門挙筋重量の測定を行なった。

4. 毒性試験

(1) 急性毒性試験

Wistar 系ラットならびに ddY 系マウスの各々雌雄 10 匹を 1 群として, 1.0 g/kg (体重) の DTDMS を皮下ならびに腹腔内に投与して LD₅₀ をしらべた。

(2) 亜急性毒性試験

Wistar 系ラット雌雄各10匹を用いて、0.2 g/kg (体重) の DTDMS を30日間皮下投与した。実験ラットはすべて恒温室で飼育した。

C. DTDMS および T の雌ラット諸臓器組織へのとりこみ

5 μ Ci/0.2ml の H^3 -DTDMS および H^3 -T の benzene 溶液を生後21日の Wistar 系雌ラット5匹1群として、頸背部皮下に投与した。投与後一定時間を設定して絞殺した。まだ心拍動の残存している間に、切断した大静脈から 0.5ml の血液を採取し、生食水を大動脈弓に注入、10—15分間灌流して、体内の血液を可及的に流出させた。その後、対象とする各組織の一部または全部を摘出し、湿重量測定後 10ml の acetone 中で截断・ホモジナイズした。Acetone で充分に抽出したのち、n-hexane 10ml/70% methanol 10ml で脂肪分を除去し、乾固した。各検体の半量を POPOP, PPO/toluene 系シンチレーターを用いて、放射能を測定した。とりこみ率については組織 1 g (湿重量) に換算した際の回収放射能 (dpm) の投与放射能 (dpm) に対する百分率 (Rec. rate per g) で示した。

Rec. rate per g (%) =

$$\frac{\text{回収放射能} \times 2}{\text{組織量 (g)}} \times \frac{100}{\text{投与放射能}} \times \frac{100}{\text{回収率}^*}$$

*実験操作過程における回収率 (DTDMS 77.0%, T : 79.1%)

D. DTDMS の代謝

1.0 μ Ci の C^{14} -DTDMS を生後21日の Wistar 系雌ラットの頸背部皮下に投与して、2時間後の各組織における代謝をしらべた。各群 (1群5匹) 単位で組織の一部または全部をプールしたものを検体とした。Carrier として各検体に各々 0.5mg の non-radioactive DTDMS と T を、さらに肝組織に対しては同量の androst-4-ene-3,17-dione, 5 α -androst-3 α -ol-17-one, 5 β -androst-3 α -ol-17-one, estrone および estriol を、副腎組織に対しては androst-4-ene-3, 11,17-trione, androst-4-ene-11 β -ol-3,17-dione, 5 α -androst-3 α ,11 β -ol-17-one および estradiol を、また卵巣組織に対して

は、estradiol-17 β を加えてから、Brown (1955) の方法に準じた著者他(1967, 1968, 1969)の方法に従って分析した。P P C 上の放射能は Nucleac Chicago 製 chromatogram scanner で検出し、さらに T L C で rechromatography を行なつた。

E. 実験的マウス子宮癌組織への DTDMS および T のとりこみ

6群 (各群5匹) の生後1カ月半雌 C-H-3 系マウスの子宮腔部に週2回、1.0% 3,4-benzopyrene の acetone 浮遊液を30週間塗布した。対照として、6群のマウスに同様に、acetone のみを塗布した。塗布を終了してから、さらに約1カ月の期間をおいてから proestrous 期に、benzopyrene 塗布群、対照群のうち各々3群に 1.0 μ Ci/0.2ml の H^3 -DTDMS benzene 溶液を、残りの各3群には H^3 -T benzene 溶液を頸背部皮下に注射し、2時間後に絞殺した。各摘出臓器組織は、同一群5匹を1実験単位としてプールし、前述C項の方法に準じて、 H^3 -DTDMS および H^3 -T の各組織へのとりこみ率を算定した。

F. 子宮頸部の実験的発癌におよぼす DTDMS および T の影響

E項と同様な C-3-H 系マウスを1群10匹として、3群のマウスの子宮腔部に 0.3% 3,4-benzopyrene acetone 溶液を週3回 (1回に0.05ml ずつ)、8週間塗布した。Benzopyrene 塗布の3群のうち2群の各々に DTDMS 10.97 g ないしは T 10 g を溶解した oleum sesami 溶液 0.2ml を毎日1回頸背部皮下に注射した。他の1群には毎日、

写真1 非異型増殖

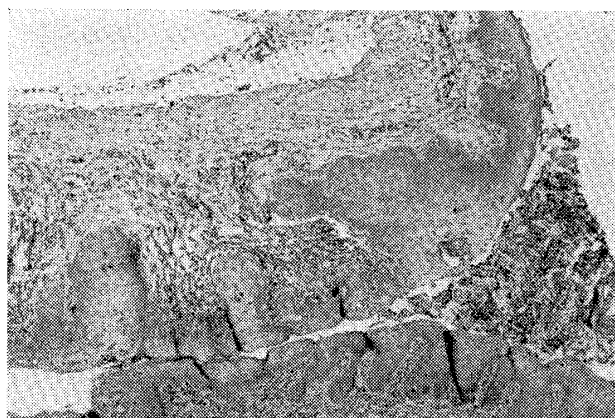


写真 2 異型増殖

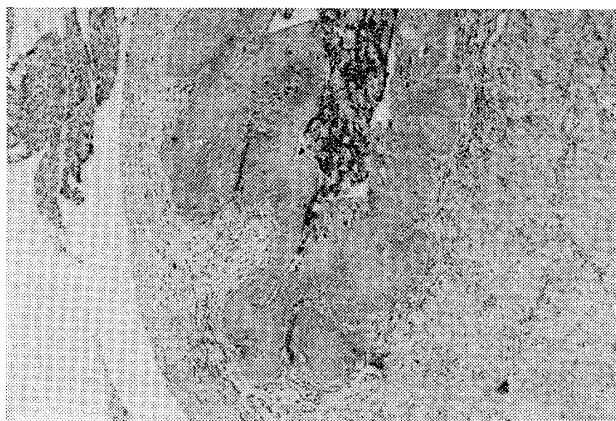
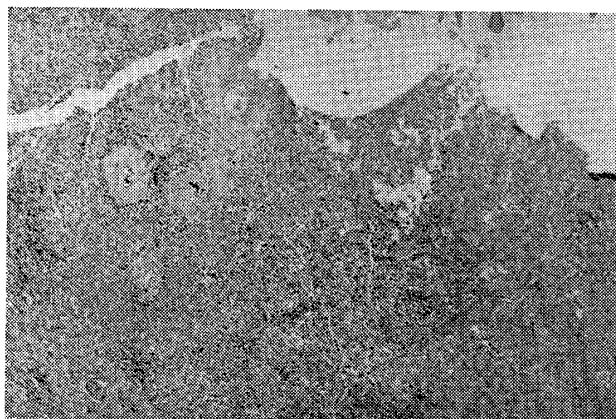


写真 3 上皮内癌様変化



写真 4 侵入癌



0.2ml の oleum sesami のみを投与した。Acetone 塗布の 3 群に対しても、同様な投与を行なった。8 週後に benzopyrene および acetone 塗布を中止し、約 1 週間おいて屠殺剖検した。肉眼的に観察したのち、子宮頸部組織については formaline 固定を行ない、パラフィン包埋後、撰択的連続切片を作成し、hematoxyline-eosine 染色を行なった。

発癌過程の組織学的変化については、I. 正常、II. 非異型増殖、III. 異型増殖、IV. 上皮内癌様変化、V. 癌の 5 段階に分類した。

実験成績

1. DTDMS の性状

(1) 赤外吸収スペクトル

DTDMS では $1,080-1,065\text{cm}^{-1}$ および $920-905\text{cm}^{-1}$ に特徴のある吸収帯を認め、T など C- $17\beta\text{-OH}$ group に特徴のある $3,500\text{cm}^{-1}$ の吸収帯を認めなかった。

(2) 溶液中での安定性

37°C の水中では 24 時間に 30% が水解されたが ethanol や methanol 中では 38-32% が T に転換した。Acetone, benzene, chloroform や ethyl acetate 中ではほとんど変化がみられなかった (表 1)。

表 1 溶媒中での DTDMS の安定性
(37°C , 24 時間後)

溶 媒	T (%)	DTDMS (%)
水	30	70
エタノール	38	62
メタノール	32	68
アセトン	0	100
ベンゼン	0	100
クロロホルム	0	100
酢酸エチル	0	100

表 2 Androgenic および anabolic な作用 (各群、
生後 28 日雄去勢ラット 5 匹)

群	体重(g) (前)(後)	前立腺 mg $\pm$ S D	精囊腺 mg $\pm$ S D	肛門挙筋 mg $\pm$ S D
対 照	48 83	16.2 $\pm$ 0.31	12.4 $\pm$ 0.82	18.5 $\pm$ 1.48
T	48 89	62.2 $\pm$ 4.22	48.3 $\pm$ 5.12	36.2 $\pm$ 1.61
DTDMS	48 87	17.5 $\pm$ 0.33	15.7 $\pm$ 0.71	30.9 $\pm$ 0.92

(3) 生物学的活性

表 2 に示すように、DTDMS は T のような強い androgenic あるいは anabolic な作用はなく、対照群を若干上廻る程度の活性がみられた。

(4) 毒性試験

急性毒性試験で死亡例はなく、 $\text{LD}_{50} > 1.0 \text{ g/kg}$ であることがわかった。亜急性毒性試験では 1 週

間目頃より，対照群に比べて，有意の体重減少がみられた（図2）．また雄では全例に前立腺と精嚢腺に著明な肥大が認められ，雌では卵巣に polycystic な変化と子宮重量の減少が認められたほかは，肝，腎，脾および副腎などに著明な変化はみられなかった．

2. 雌ラット諸臓器組織へのとりこみ

DTDMS および T とともに図3のように，投与後30分でピークを示した．投与後30分～3時間で

図2 亜急性毒性試験—体重の変化
(成熟ラット各群20匹の平均値)

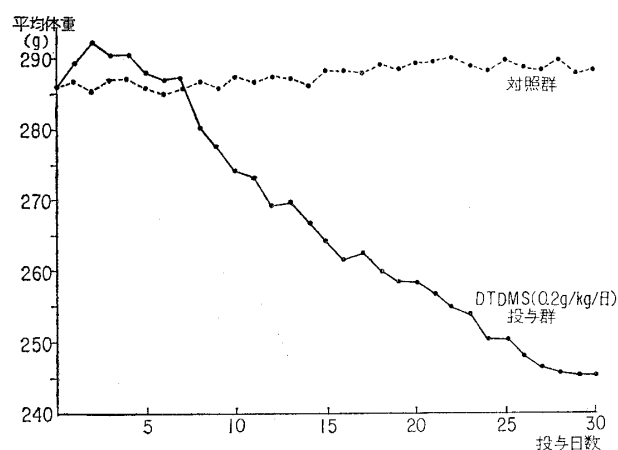
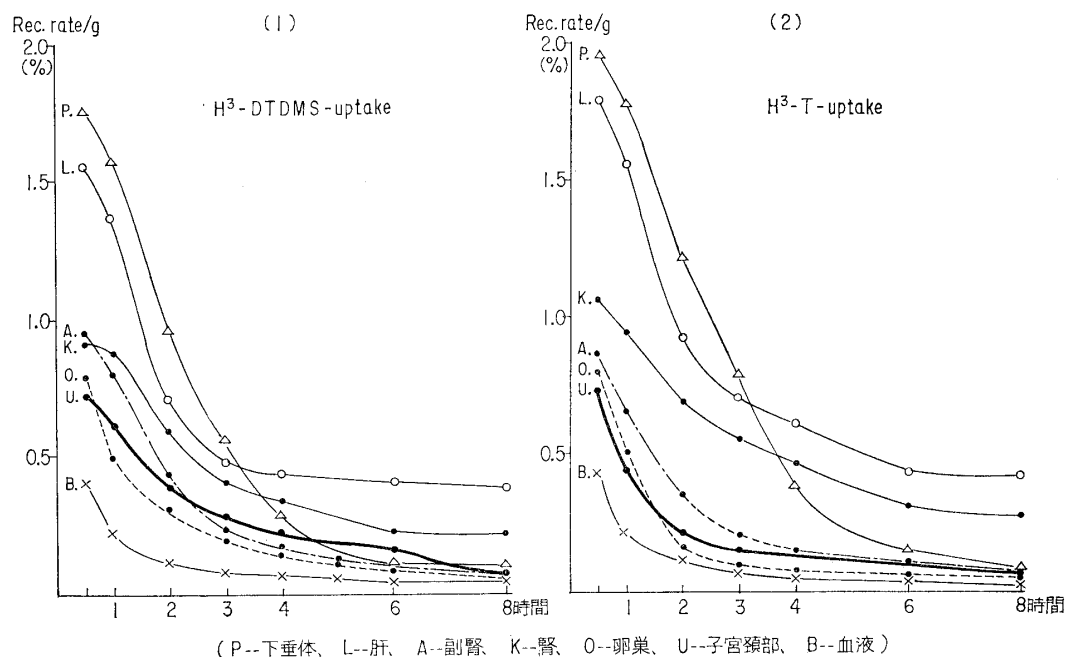


図3 雌ラット諸臓器組織へのとりこみ率 (各点：5匹の平均値)



は，子宮頸部組織の DTDMS のとりこみ率は T のそれよりも有意に高く，また肝および脳下垂体における T のとりこみ率は DTDMS のそれよりも有意に高かった．

3. DTDMS の各臓器組織における代謝

(1) 脳下垂体，大脳，胸腺，脂肪および子宮組織

C^{14} -DTDMS の代謝物として，第二 chromatogram の T に相当する部位に約 4.5% の放射能を認めたほかは C^{14} -DTDMS のままであった．

(2) 肝組織

Neutral 分画では T L C 上，T， 5α -androstane- 3α -ol-17-one， 5α -androstane- 3β -ol-17-one および DTDMS に相当する部分に組織・湿重量 1 g あたり各々 315cpm (4.1%)，1630cpm (21.2%)，622cpm (8.1%) および 1476cpm (19.2%) の放射能が，また Rf = 0.1 の部位に不明物質が検出された．Phenolic 分画では，若干の不明な放射性物質が認められただけであった．

(3) 副腎組織

Neutral 分画では T L C 上， 5α -androstane- 3α ， 11β -diol-17-one，androst-4-ene- 11β -ol-3，17-dione，

表 3 実験的子宮癌マウス各組織における H^3 -DTDMS および H^3 -T のとりこみ率 (投与後 2 時間)

組 織	3 群平均 Rec.rate/g (%) $\pm$ S D			
	H^3 -DTDMS		H^3 -T	
	発癌マウス	対照マウス	発癌マウス	対照マウス
子 宮 頸 部	0.6705 $\pm$ 0.0314	0.3876 $\pm$ 0.0243	0.4395 $\pm$ 0.0922	0.2632 $\pm$ 0.0191
子 宮 体 部	0.4820 $\pm$ 0.0591	0.3036 $\pm$ 0.0302	0.3122 $\pm$ 0.1066	0.2825 $\pm$ 0.0188
卵 巢	0.3211 $\pm$ 0.0245	0.3111 $\pm$ 0.0168	0.2541 $\pm$ 0.0604	0.1810 $\pm$ 0.0361
肝	0.6181 $\pm$ 0.1492	0.7219 $\pm$ 0.1688	0.9366 $\pm$ 0.1822	0.9583 $\pm$ 0.0243
腎	0.6544 $\pm$ 0.0729	0.6233 $\pm$ 0.1859	0.6374 $\pm$ 0.2121	0.6594 $\pm$ 0.2261
副 腎	0.4492 $\pm$ 0.0465	0.4333 $\pm$ 0.0638	0.4130 $\pm$ 0.0852	0.3842 $\pm$ 0.1105
下 垂 体	1.1490 $\pm$ 0.2552	0.9669 $\pm$ 0.1152	1.0330 $\pm$ 0.2262	1.1997 $\pm$ 0.2358

T, androst-4-ene-3,11,17-trione および DTDMS に相当する部位に各々 1039cpm (16.9%), 1162cpm (18.9%), 240cpm (3.9%), 510cpm (8.3%) および 1132cpm (18.4%) の放射能を認めた. Phenolic 分画に属する代謝物として, 既知物質を検出することはできなかった.

(4) 卵巣組織

Neutral 分画に属する代謝物のうち, 既知物質は認められなかった. Phenolic 分画では, estradiol-17 β に相当する部分に 209cpm (6.8%) の放射能が検出された.

4. 実験的発癌マウス各臓器組織へのとりこみ率
表 3 に示すように子宮頸部組織におけるとりこみ率は DTDMS の方が T よりも大きく, 副腎組織でも同様な傾向を示したが, 肝, 下垂体, 腎組織では T のとりこみが優位であった.

実験子宮頸癌組織への DTDMS のとりこみは対照子宮頸部組織へのそれよりも大きく, 各とりこみ率の比は 1.73 であつて, T のこれら組織へのとりこみ率の比 1.67 よりも大きかつた.

また DTDMS および T の他組織へのとりこみについては, 発癌マウスと対照群との間に差が認められなかった.

5. 子宮頸部の実験的発癌におよぼす DTDMS および T の影響

(1) 肉眼的所見

Benzopyrene 塗布群では hormone 投与の有無にかかわらず 8 週目に至つて類似の症状がみられた. すなわち, 腔入口部の肥厚, 外陰部の脱毛,

接触出血などであつて, さらに全例の腔内に黄色分泌物がみられるようになった.

Hormone 非投与群では全身のるい瘦が著しく, 子宮頸部は腫大して, 周囲組織には癒着が認められたものが多かつた. 一方, DTDMS や T 投与群では全身のるい瘦は軽度であり, 子宮頸部は腫大しているにもかかわらず子宮全体としては萎縮して小さく, さらに周囲組織の癒着が認められたものはわずかであつた. 対照群でも hormone 非投与群に比べて, DTDMS や T を投与したものでは子宮萎縮がみられたが, 子宮頸部をはじめ, 他の臓器には何らの肉眼的変化も認められなかった.

(2) 組織学的所見

表 4 に示すように, DTDMS や T 投与群では hormone 非投与群に比べて, 発癌傾向は軽度であ

表 4 3,4-benzopyrene 塗布 (8 週間) 後の子宮腔部の組織学的変化

群 \ 発癌過程	I	II	III	IV	V
Benzopyrene 塗布群					
Oleum sesami 投与群	0	1	2	2	5
DTDMS 投与群	0	2	4	2	2
T 投与群	0	1	3	3	3
Acetone 塗布群					
Oleum sesami 投与群	4	5	1	0	0
DTDMS 投与群	5	4	1	0	0
T 投与群	6	4	0	0	0

I. 正常上皮 II. 非異型増殖 III. 異型増殖
IV. 上皮内癌様変化 V. 扁平上皮癌

つた。DTDMS 投与群と T 投与群との間には有意差はみられなかつたが、発癌の進行度からみると DTDMS 投与群の方が抑制傾向はやや強かつた。また対照群ではいずれも癌性変化は認められず、T 投与群の一部に粘膜上皮の肥厚がみられた。Acetone の子宮腔部への塗布を中止してから約 1 週後に行なつた腔スミア検査によつて、DTDMS 投与群の全例に性周期の存在が推定されたが、T 投与群の多くには、明確な性周期による変化がみられなかつた。

考 案

従来、steroid 物質の silicon 化は、分析化学の分野である gas-chromatography 応用の目的で利用されるにすぎなかつた。Chang (1966) はこれを生化学的観点から把握し、生体への steroid 投与形式として応用することに着目した。その結果、T を silicon 化することによつて、図 1 のような 6 種の異なつた構造からなる物質を合成し、testosteroxysilane と命名した。

著者は彼の協力のもとで、比較的に加水分解を受けにくい II, V の物質のうち、とくに合成に長時間 (約 10~12 時間) を要する V を避けて、II について詳細な検討を行なつた。

Bellamy (1955) の赤外特性吸収帯表による比較法によると、 $1,080-1,065\text{cm}^{-1}$ の吸収帯は aroxysilane すなわち Si-O-C の結合体によるものと推定され、他方 $920-905\text{cm}^{-1}$ の特徴ある吸収帯についても、Liu et al. (1965) によつて Si-O-C 結合によるものであることが明らかにされている。

急性毒性試験で小動物を用いるときには、しばしば各種投与経路からの単一投与時の致死量が求められる。しかし、大森他 (1972) によると、hormone 剤は短期間内に試験動物に致死効果をおよぼすことは少ないので、むしろ致死の時点までに生体に起こりうる毒性や生体に好ましくない変化を観察することの方がより重要であるとしている。

Hormone が標的臓器にとりこまれる際に、細胞のどの部分に結合するかということは作用機序

についての理解を深めるためにも重要である。Jensen et al. (1965, 1969) や Gorski (1968) によつて estradiol- 17β に対する子宮の receptor に関する概念が確立されて以来、種々 hormone の receptor についての研究がなされてきた。しかし、現在のところ、T に対する receptor の存在を確証した報告はみられず、癌とくに前立腺癌における estrogen receptor や子宮癌における T (や DTDMS) の receptor についても証明されていないので、それらに癌抑制効果があるとすれば、それらの作用は特異的な receptor を経て発現するものとは理解しにくい。

生体にとりこまれた DTDMS はその一部が徐々に水解されて T に変化し、以後は T と同様な代謝経路を辿るが、各種組織へのとりこみ率が T と異なっており、水解にも長時間を要することから、DTDMS の代謝は T と代謝経路の点では類似していても、各代謝過程で生ずる代謝物の量的比率では差異があると思われる。

DTDMS の病態生理領域への応用の第一歩として、実験的マウス子宮発癌におよぼす影響について検討したが、この発想は前立腺癌の抗 androgen 療法として、estrogen 投与を行なう際に、estrogen-phosphate の形で投与するとより効果的に癌組織内にとりこまれるという Flocks (1955) の報告に基づくものである。志田他 (1973) は estradiol diphosphate は estradiol の 1/100 以下の estrogenic activity しか示さないのに前立腺の T 代謝抑制効果 (5α -reductase 抑制効果) の点では、estradiol- 17β よりも強力であると報告している。

子宮は estrogen の標的臓器であるので、estrogen の子宮癌発生におよぼす影響を論じた者は多い。マウスやハムスターに estrogen を長期投与して、子宮頸部に癌を発生させたという報告は Gardner (1938), Allen (1941), Murphy (1961), Dontenwill (1963) などによつて相次いでなされており、Fremont-Smith (1946), Emge (1953), 古賀他 (1964) は、人においても estrogen は子宮頸癌発生に促進的に作用することを示唆している。また古賀 (1959) は閉経後の頸癌患者の尿中総

estrogen 値が正常閉経婦人よりも高値であり、estrogen 分画値についても発情作用の強い estradiol の分画比が大であるのは、二次的に発症した肝機能障害に基づくものであろうとしたが、著者他 (1968) は閉経後の子宮癌婦人と非癌婦人の卵巣組織における *in vitro* の実験で、androgen から estrogen への転換をみたところ、子宮癌婦人では非癌婦人に比べて、生成された estradiol と estrone の比が大である傾向を認めており、一義的に肝機能障害のみに起因するという説には賛同しかねる結果をえている。

一方、estrogen と拮抗作用を有する androgen が子宮癌発生に抑制的に作用するのではないかという想定のもとに種々の実験がなされたのは当然であつて、Parkes (1935) の報告以来、数々の業績がみられている。

発癌抑制の実験では、一般に癌原性物質が併用されることが多い。これまでに用いられた発癌物質による子宮頸癌発生実験の代表的な方法を大別すると、頸管内挿入固定法と経腔の子宮頸部塗布法であるが、前者の一方法として、飯島 (1965) や滝 (1967) は methylcholanthrene 糸をマウスの子宮頸管に挿入固定する発癌法を報告し、これによつて去勢を含む各種内分泌変調がマウスの子宮頸癌発生にどのような影響をおよぼすか検討している。後者の一方法として、Thiery (1965) は 1% 3,4-benzopyrene の acetone 浮遊液を週2回マウスの子宮腔部に塗布して、20週以内に扁平上皮癌を発生させている。彼の実験では、マウスのなかでも C-H-3, A, 020, 雑種は感受性が高く、発癌率は 100% に近い。そこで著者は Thiery の方法を採用したが、3,4-benzopyrene のような強力な発癌剤による発癌過程で、同じ androgen である DTDMS や T のおよぼす影響の差を見出すことは至難と思われたので、著者は Thiery 法よりも発癌剤の濃度を低め、実験期間の短縮をもつて対処したが、DTDMS に T よりも若干抑制的な傾向を認めたのみで、有意の差を見出すまでには至らなかった。

いずれにせよ、これまでの研究では、androgen

は実験的子宮癌発生に抑制的に働くという報告が一般的であつて、人の子宮頸癌においても末期症状改善の目的でしばしば応用されている。DTDMS はマウスやラットの子宮をはじめ、各臓器へのとりこみ率および生物活性の点で T とはいささか異なつた態度を示すことから、子宮腫瘍抑制を目的とした T の投与形式に一つの示標を与えるのではないかと考えている。

なお一般的にいつて、このような形式の性ホルモン剤は、性器に対する親和性が高いことは容易に想像されるし、同様にして 17 β -ol-steroid である estradiol-17 β や estriol の silicon 化も困難ではないので、今後これら silicon steroids の産婦人科領域における臨床的応用について期待するところがきわめて大きいものと思われる。

本論文の要旨の一部は、第31回日本癌学会総会で発表した。終りに御指導と御協力をいただいた State University of New York, Downstate Medical Center の Dr. Edward Chang, Ph. D. ならびに御指導と御校閲いただいた森一郎教授に深謝いたします。

文 献

- 飯島 宏 (1965): 日産婦誌, 17, 433.
- 古賀康八郎, 岡村 靖 (1964): 医学のあゆみ, 48, 464.
- 古賀康八郎 (1959): 日産婦誌, 11, 587.
- 大森義仁 (1972): ホと臨床, 20, 851.
- 志田圭三, 島崎 淳, 浦野悦郎, 篠崎忠利, 栗原 寛, 伊藤善一, 古谷信雄, 山中英寿, 黛 卓郎 (1973): ホと臨床, 21, 391.
- 滝 一郎 (1967): 第19回日産婦総会宿題報告.
- Allen, E. and Gardner, W.U. (1941): Cancer Res. 1, 359.
- Bellamy, L.J. (1954): The Infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen and Co., Ltd., London.
- Brown, J.B. (1955): Biochem. J., 60, 185.
- Chang, E. and Jain, V.K. (1966): J. Med. Chem. 9, 433.
- Dontenwill, W., Mohr, U. and Berngard, J. (1963): Z. Krebsforsch. 65, 303.
- Eisenberg, E. (1950): J. Pharmacol. Exptl. Therap. 99, 38.
- Emge, L.A. (1953): Obst. Gynec. 1, 511.
- Flocks, R.H. (1955): J. Urol. 74, 549.
- Fremont-Smith, M., Meigs, J.B., Graham, R. and Gilbert, H. (1946): J. Am. Med. Assoc. 131,

805.
Gardner, W.U., Allen, E., Smith, G.M. and Strong, L.C. (1938): J. Am. Med. Assoc. 110, 1182.
Gorski, J., Toft, D.O., Shyamala, G., Smith, D. and Notides, A. (1968): Rec. Progr. Hormone Res. 24, 45.
Huggins, C. and Hodges, C.V. (1941): Cancer Res. 1, 293.
Ikeda, T., Ouchiyama, T., Tsuneyoshi, Y. and Mori, I. (1969): Acta Med. Univ. Kagoshima. 11, 5.
Jensen, E.V. (1965): Proc. 2nd Int. Congr. Endocrinol. 420, Excerpta Med., Amsterdam.
Kriebel, R.H. and Burkhard, F.A. (1947): J. Am. Chem. Soc. 69, 2689.
Liu, S.L., Wang, T.T. and Lin, H.L. (1964): J. Chinese. Chem. Soc. 11, 62.
Mori, I., Ikeda, T. and Lee, H. (1967): Acta Med. Univ. Kagoshima. 9, 253.
Mori, I., Ikeda, T., Ouchiyama, T. and Tsuneyoshi, Y. (1968): Acta Med. Univ. Kagoshima. 10, 209.
Murphy, E.D. (1961): J. Nat. Cancer Inst. 27, 611.
Parkes, A.S. (1935): Chem. and Ind. 54, 928.
Rochow, E.G. (1951): An Introduction to the Chemistry of the Silicones, John Wiley and Sons, Inc., New York.
Thiery, M. and Von Gijsegem, M. (1965): Brit. J. Cancer, 19, 418.
(No. 2884 昭50・3・12受付)
-