

Title	合成副腎皮質ホルモンの生物学的活性に関する研究(第4報) : 21-Chloro-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -propionyloxypregna-1, 4-diene-3, 20-dioneの黄体ホルモン様作用について
Sub Title	Studies on biological activities of synthesized corticoids (IV) : on progestational activities of 21-chloro-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -propionyloxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione
Author	中村, 悦郎(Nakamura, Etsuro) 木村, 都(Kimura, Miyako) 加藤, 礼子(Kato, Reiko) 吉原, 民子(Yoshihara, Tamiko) 年光, 芳信(Toshimitsu, Yoshinobu)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1975
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.20 (1975.) ,p.91- 94
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000020-0091

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

〔共立薬科大学研究年報〕
No. 20, 91~94(1975)

合成副腎皮質ホルモンの生物学的活性に関する研究 (第4報)

21-Chloro-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -propionyloxy-
pregna-1,4-diene-3,20-dione の黄体ホルモン様作用について

中村悦郎, 木村 都, 加藤礼子, 吉原民子, 年光芳信

Studies on Biological Activities of Synthesized Corticoids (IV)
On Progestational Activities of 21-Chloro-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -
methyl-17 α -propionyloxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione

ETSURO NAKAMURA, MIYAKO KIMURA, REIKO KATO,
TAMIKO YOSHIHARA and YOSHINOBU TOSHIMITSU

(Received September 30, 1975)

The progestational activity of 21-chloro-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -propionyloxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione (CBP) was estimated by Pincus's carbonic anhydrase activity method.

The carbonic anhydrase activity in the uterus of immature rabbit primed with estrone was activated by CBP injection. And the activity of CBP was about 11 times greater than that of progesterone.

When the uterine weight was compared with the estrone primed control, increasing tendency was recognized, but it was not significant.

先に私たちは 21-chloro-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -propionyloxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione (以下 CBP と略す) の抗炎症作用, 卵胞ホルモン作用, 男性ホルモン作用, 蛋白同化作用および電解質排泄作用等の生物学的活性について観察し, 本化合物が強い抗炎症作用を有し, 性ホルモン作用の少ない事を報告した¹⁾.

今回は本ステロイドの黄体ホルモン様作用について, 子宮内炭酸脱水酵素活性を指標として観察した.

本ステロイドの化学構造は Fig. 1 に示す如くである.

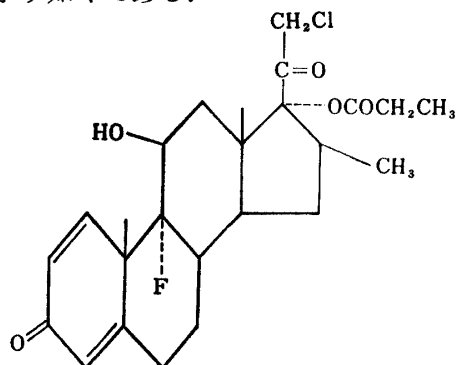


Fig. 1 Structural formula of 21-chloro-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -propionyloxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione (CBP)

実験方法

体重 1000g 前後 (生後40~50日令) の日本白色種雌性幼若家兔を用い、1群5羽とした。薬物投与は Mcphail ら²⁾の方法を参考にして次の如く行った。すなわち実験開始より estrone (5 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$) を隔日に3回左右交互に後肢皮下に注射し、実験開始7日目より CBP あるいは比較薬物として progesterone を1日1回5日間左右交互に後肢皮下に注射した。CBP あるいは progesterone の最終投与より24時間後に家兔を屠殺、子宮を摘出し秤量後、Ultraturrax でホモジナイズした上清液について Ogawa-Pincus³⁾の方法に従い、炭酸脱水酵素活性を Warburg 検圧計にて測定した。なお、薬物はすべて落花生油に懸濁させ、対照群は同様に estrone 前処置後、0.2ml/rabbit/回の落花生油を1日1回5日間左右交互に後肢皮下に注射した。

炭酸脱水酵素の標準物質には、K & K Laboratories Inc. 製の 700,000 units/g のものを使用した。

実験結果

Estrone 前処置後 (総量 15 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$)、CBP を投与した幼若家兔子宮内炭酸脱水酵素活性に及ぼす影響を progesterone と比較検討した。CBP 総量 50 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$ および総量 100 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$ 投与群のいずれにおいても子宮内炭酸脱水酵素活性は対照群に比し有意な増加が認められた。また、progesterone 総量 400 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$ および総量 800 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$ 投与群においても、同様に有意な活性増加が認められた。CBP と progesterone 投与群との間には、dose-response curve の平行性が認められ、CBP は progesterone の約11.1倍の活性を示した。

Estrone 前処置した幼若家兔の子宮重量は、progesterone 高用量群 (総量 800 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$) で estrone 前処置のみの対照群に比し有意の増加を示した。Progesterone 低用量群 (総量 400 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$)、CBP 低用量群 (総量 50 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$) および CBP 高用量群 (総量 100 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$) においても同様に対照群に比し増加の傾向がみられたが、有意な差は認めなかった (Table 1)。

考 察

家兔の子宮内炭酸脱水酵素が progesterone によって増加する事は、Lutwak-Mann ら⁴⁾により報告されている。この progesterone の作用はかなり特異的であり、子宮内膜の腺増殖と炭酸脱水酵素活性とが一致するうえに、測定が容易であるので progestational activity の生物検定指標として、子宮内炭酸脱水酵素活性を使用することができ、この方法にて多くの合成ステロイドの検定が行なわれている。^{5) 6) 7) 8) 12)}

Clauberg 法による測定で 9 α -halocorticoids が progesterone より弱く、cortisol より強い progestational activity を示す事が Fried⁹⁾、Hertz ら¹⁰⁾により報告されている。また Magerlein ら¹¹⁾ は、9 α -halocorticoids の中に progesterone より強い progestational activity を持つものがあると報告している。本実験においても、幼若家兔の子宮内炭酸脱水酵素活性は、estrone 前処置のみの対照群に対し、estrone 前処置後 progesterone あるいは CBP を投与した群で活性増加を示し、なお、progesterone と CBP との間には dose-response curve の平行性が認められ、CBP は progesterone の約11.1倍の活性を持つことを観察した。

先に私たちが報告 (第2報)¹²⁾した 9 α -chloro-16 β -methylprednisolone-17, 21-dipropionate は CBP と類似構造をもつ 9 α -chlorocorticoids であり、progestational activity は progesterone の約2.1倍で、CBPの方が強い活性をもつと考えられ、これは9位の fluorine と

Table 1 Effects of CBP on the Carbonic Anhydrase Activity in immature rabbit uterus

Treatment	Total dose $\mu\text{g}/\text{rabbit}$	Cases	Initial body weight (g)	Increase in body weight (g)	Uterine weight (mg)	Enzyme units/g wet uterine weight	Relative potency
Control	—	5	1154 \pm 72.8 ^{a)}	328 \pm 35.3	1490 \pm 122.9	163.0 \pm 7.78	—
Progesterone	400	5	1012 \pm 30.2	194 \pm 27.1*	1935 \pm 143.7	370.9 \pm 11.89**	1.0
Progesterone	800	5	1100 \pm 72.9	274 \pm 40.2	2648 \pm 335.2*	434.7 \pm 28.17**	
CBP	50	5	994 \pm 14.0	290 \pm 13.0	1653 \pm 94.3	361.0 \pm 16.16**	11.1
CBP	100	5	1018 \pm 60.4	240 \pm 37.0	1857 \pm 90.6	576.8 \pm 31.42**	(8.7—15.6) ^{b)}

Each group of animals was primed with the administration on total dose of 15 μg of estrone.

a) Mean \pm S. E.

b) Fiducial range ($P=0.95$)

* Significantly different from control ($P<0.05$)

** Significantly different from control ($P<0.01$)

chlorine との違い, および 21-chlorine の影響ではないかと思われる.

また子宮重量に対しても, estrone 前処置のみの対照群に対し, 更に progesterone あるいは CBP を投与した群で増加を来した.

結 論

CBP の黄体ホルモン様作用について子宮内炭酸脱水酵素を指標とした実験で次の結果を得た.

- 1) CBP は estrone 前処置した幼若家兔の子宮内炭酸脱水酵素活性を増加させ, その作用は progesterone の約11.1倍の活性であった.
- 2) CBP の estrone 前処置した幼若家兔の子宮重量への影響は estrone 前処置のみの対照群に対して, 増加の傾向を示すが有意な差はなかった.

文 献

- 1) 中村悦郎, 木村都, 加藤礼子, 吉原民子, 年光芳信: 共薬年報, **19**, 13 (1974)
- 2) Mcphail, M. K.: J. Physiol., **83**, 145 (1934)
- 3) Pincus, G. and Ogawa, Y.: Endocrinology, **67**, 551 (1960)
- 4) Lutwak-Mann, C. and Adams, L. E.: J. Endocrinol., **15**, 43 (1957)
- 5) Pincus, G., et al.: Endocrinology, **61**, 528 (1957)
- 6) Miyake, T. and Pincus, G.: Endocrinology, **63**, 816 (1958)
- 7) Ogawa, Y. and Pincus, G.: Endocrinology, **68**, 680 (1961)
- 8) Kuroguchi, Y. and Pincus, G.: Endocrinology, **70**, 940 (1962)
- 9) Fried, J.: Cancer, **10**, 725 (1957)
- 10) Hertz, R. and Tullner, W. W.: Proc. Soc. Expt. Biol. and Med., **91**, 76 (1956)
- 11) Magerlein, B. J. and Kagan, F.: J. Org. Chem., **25**, 1675 (1960)
- 12) 中村悦郎, 木村都, 加藤礼子, 大石孝義: 共薬年報, **16**, 31 (1971)