

臓器薬品化学
微生物薬学
植物化学

薬剤師国家試験
受験必携

KOBUNSHA

化学藥品器械

微植

中国科学院图书馆
植物化学部
藏书章

藥學試驗研究叢書

6

KOBUNSHA

刊 行 の こ と ば

学校での薬学の講義は主に基礎理論が理解し易いように組立てられている。そして講義時間数の制限もあるので講義内容の総合的な理解と應用に関しては学生各自の自習にまつのことが多い。然し実際には大学の学習科目の数は多くて、学生諸君が全科目にわたつて充分の時間をこれら自習にかけることはむづかしい現状にある。そこで骨を折つて理解記憶していながらも、講義で説明された事柄そのままを質問されない限り満足な解答のできない学生もあり、國家試験のように綜合された知識と應用を必要とするときには、可成りの知識を持ちながら誤つた答をするものも出てくる。学生の自習を能率的にして上の盲点をなくす目的で、各大学で教育にたずさわっている者や、実社会で製薬や行政に関係している者が集つてこの叢書を作つた。学校で習つた知識をまとめ、その應用方面を考え、各章ごとの断片的な知識を綜合し、各科目間にも連絡をつけることに注意して編集した。本の形式は卒業生の目前にある藥劑師國家試験にそなえての問題集としたが、知識を練ることに目的をおいたので、本書の中には難問に過ぎると思われるものもある。然し大体に於て問題は根本的知識をまとめるためにつくり、練習問題は國家試験の問題の程度を標準とした。又各章を通じての比較綜合を行つたために、学校での講義が終了しない途中では解答しにくいものも含まれている。この叢書を利用されるときは、これら難解な問題は一時飛ばして先に進み、一應全章にわたつて学習が終了してから、先に飛ばした問題を振り返つ

て考えてみてもよい。又理解や記憶の便を考えて、解答としては詳しくに過ぎた所もあり、又小冊子として安價に入手出来ることを考えたので説明が簡単に過ぎたと思われる所もある。然し要点については充分記してあるから、学生記君がこの小冊子を手引として、更に各自が知識の綜合應用に努めたならば、必ず学習を能率的にすることが出来る 考える。

薬学試験研究叢書編集会

臟器藥品化学

序

臓器薬品化学とは動物の臓器を原料とする薬品の化学であるが、結局内分泌器官より産出されるホルモン薬品が対象とされている。従つてここに取り扱われるものは決して動物臓器を原料とした薬品だけでなく、合成ホルモン薬品或はホルモン類似の作用を有する合成薬品も包含される。

本書では主としてホルモンの生理作用、検定法について問題を取り扱い、製造法にふれることは限られた紙数では盡せないで割愛した。これ等のうち重要なものは薬品化学に於て取上げられると思う。又ホルモンとして化学的に未確認のもの、充分検討されていないものは本書の性質上省略したから、これ等の点を諒承されたい。練習問題の形式は同じテーマに対しても種々の角度から考えられるので、本書に取上げた問題だけでなく、本文を充分理解された上、観察の面を変えて検討されることを希望する。

昭和 27 年 8 月

臓器薬品化学担当執筆者

臓器薬品化学目次

第1章 総論	1
ホルモンの定義と分類	1
ホルモン分泌器官の決定法及び研究法	2
ホルモンの効力検定法	4
第1章 練習問題解答	5
第2章 ステロイド系ホルモン	6
第1節 性ホルモン	6
男性ホルモンの本態と生理作用	6
男性ホルモン作用を有する化合物	7
男性ホルモンの効力検定法	9
女性ホルモンの種類と有効な化合物	11
卵胞ホルモンの生理作用及び検定法	14
黄体ホルモンの生理作用及び検定法	16
第2節 副腎皮質ホルモン	18
副腎皮質ホルモンの生理作用	18
第2章 練習問題解答	19
第3章 含窒素ホルモン	21
第1節 アミン類	21
副腎髄質ホルモンの物理化学的性質及び生理作用	21
副腎髄質ホルモンの効力検定法	22
副腎髄質ホルモンの類似化合物	24
第2節 ポリペプチド及び蛋白質	25
甲状腺ホルモンの本態と生理作用	25
甲状腺ホルモンの効力検定法	27
脾臓ホルモンの物理化学的性質及び生理作用	28
脾臓ホルモンの効力検定法	28
脳下垂体前葉ホルモンの生理作用	29

・ 脳下垂体後葉ホルモンの生理作用.....	31
脳下垂体後葉粉末、注射液の製法及び検定法.....	31
上皮小体ホルモンの生理作用.....	32
第3章 練習問題解答.....	33

第 1 章 総 論

問題 1 ホルモンとは如何なるものか、これを分類せよ

〔解答〕 体外に流出口を持つている腺の行う分泌作用を外分泌と云つて
いるが、同様に腺性細胞から成立しているにもかゝらず其の細胞の分
泌物を排泄する特別の排泄口がなく此の器官に注ぐ血液や淋巴液に混じ
て体内へ出る分泌を内分泌と云つてゐる。この内分泌される極めて少量
で生理的に活性を有する化学的物質がホルモンである。ホルモンは通常
次の様に分類されている。

(1) ステロイド系ホルモン

ホルモンの化学構造がステリン核を基核としたもので、性ホルモン、
副腎皮質ホルモンがこれに属している。

(イ) 性ホルモン (男性ホルモン、女性ホルモン……卵胞ホルモン、
黄体ホルモン)

(ロ) 副腎皮質ホルモン

(2) 含窒素ホルモン

主として蛋白質系に属するものであるが副腎髄質ホルモンのアドレナ
リンの様な一種のアミンもここに含まれる。

(イ) アミン類 (副腎髄質ホルモン)

(ロ) ポリペプチド及び蛋白質類 (甲状腺ホルモン、脾臓ホルモン、
脳下垂体前葉ホルモン…性腺刺激ホルモン、乳汁分泌ホルモン、
生長ホルモン等…上皮小体ホルモン等)

(ハ) 化学的性質不明瞭のホルモン (松果腺ホルモン、心臓ホルモン、
唾液腺ホルモン……研究途上にあり一種の蛋白質系統の化合物と
考えられている)

補説：以上の他、脾臓ホルモン、胃腸ホルモン、胸腺ホルモン等があるが未だ不
明瞭である。又男性ホルモンの本態は睾丸より単離されたテストステロンである
が、男性尿から分離されたアンドロステロンも男性ホルモンの中に含まれること

はその生理的作用より考え当然である。その他のホルモンについても同様のことが云える。

練習問題 1

次のホルモンのうちステロイド系に属するものに○印をつけよ。

- | | |
|---------------|-------------|
| 1) 脳下垂体後葉ホルモン | 2) 副腎髄質ホルモン |
| 3) 甲状腺ホルモン | 4) 副腎皮質ホルモン |
| 5) 黄体ホルモン | |

練習問題 2

下記 5 種のホルモンはいずれもたんぱく質である。もしそうでなければ蛋白質であるものにだけ○印をつけよ。

- | | |
|-------------|-----------|
| 1) アドレナリン | 2) エストロン |
| 3) アンドロステロン | 4) インシュリン |
| 5) コルチコステロン | |

(第 3 回薬剤師国家試験)

問題 2 或る臓器がホルモンを分泌するかどうか如何にして決定するか。又ホルモンを化学的に研究するにあたり注意すべきことがらを列記せよ

〔解答〕 (1) 或る臓器が内分泌を行つているかどうかを決定するには通常三段の方法に依つてゐる。

(i) 其臓器を生体から除去して起る生体の変化を観察すること、即ち其臓器が内分泌を行つておれば何等かの欠損症状を顯す筈である。

(ii) 欠損臓器の機能を再び補充する手段を講じてその結果を観察すること、即ち欠損症状を起した生体に其臓器を再び移植するか或はその臓器のエキスを注射して欠損症状が恢復すればその臓器が内分泌を営むことは殆んど確かである。

(iii) ホルモンを化学的純粹に製出すること、上記の方法に依つてホルモンの存在はほぼ確認することが出来るがそのホルモンを化学的純粹に製出しそれが欠損症状に対して有効であることを証明して始めてホルモンの存在は積極的に確認されるわけである。

(2) ホルモンを化学的に研究するにあたり注意すべき事柄を列挙すれば次の様である。

(i) ホルモンは概して不安定な化合物が多いから、性質不明のホルモンを抽出するのに成可く熱を用いず、又酸素に接觸することを避け水素或は炭酸氣流中で操作すること。

(ii) 性質不明のホルモンを取扱う間は 成るべく過酸性や過アルカリ性にするのを避ける。そうでないと不安定で破壊されるものがある。

(iii) 概してホルモンは不安定である爲 保存の間に 含量が減るおそれがあるから、原料臓器は新鮮なものを選ぶこと。

(iv) 共存する組織、蛋白質、脂肪、類脂体等ホルモン以外の不用物質をホルモンの損失しないように除去する爲、而もホルモンが蛋白質に近い性質を有するものが多いから充分蛋白質化学、油脂化学を應用する必要がある。

(v) 研究臓器成分の顯す特殊な生理作用を確認し、常に生理的試験を平行して研究を進めること、そうしないと折角純粹なものを製出したと思つてもそれが不用物質であり、ホルモンは他のフラクションに行つてゐることがあるからである。この爲には先ずそのホルモンの顯す確實な特殊の生理作用を見付け出す必要がある。

補説：以上の注意事項の他、細かく云えば沢山の注意すべきことがある。例えばホルモンは一般に極少量でもその生理作用を顯著に顯すものであるから、ホルモンが蛋白質やリポイドに吸着している時にその蛋白質やリポイドをホルモンと誤認することがあるから注意しなければならない。又ホルモンは吸着され易いものが多いから成るべく濾過等の操作を避け遠心分離する等の注意、或は臓器毒が入つて來ないように抽出するにあたり注意すること等々である。

練習問題 3

ホルモン製造原料の臓器は新鮮なものを選び屠殺後成るべく速に処理しなければならない理由は何故であるか。下記の解答で正しいものに○印を付けよ。

- 1) 臓器が古いと腐敗して悪臭を放ち操作しにくいから
- 2) 臓器が古くなると臓器中の蛋白質が分解して生体アミン類を生じホルモンと誤認するから
- 3) 貯蔵が永びくと臓器組織内の種々の酵素によりホルモンの分解が促進されるから
- 4) 臓器が古くなると有毒物質が出來て來てホルモンの中に混入して來るから

- 5) 臓器が古くなるとホルモンを抽出する時、乳化してなかなか分離しにくいから

問題 3 ホルモンの効力検定法に如何なる方法があるか。例をあげて説明せよ

〔解答〕 1. 化学的に純粋品が得られているものはこの純品の一定量が顯す生理的作用の強さと製品の一部量が顯す生理作用の強さを比較することによつてその純度を知り、効價を検定することが出来る。例えば副腎髓質ホルモン、甲状腺ホルモン、性ホルモン等はこの方法によつてゐる（男性ホルモンでは標準品 Androsterone 100 γ の表わす去勢鶏の鶏冠發育効力を1國際單位とするよう國際法では定めており、卵胞ホルモンでは標準 Estrone 0.1 γ 或は標準 Estradiolbenzoate 0.1 γ の表わす發情効力をそれぞれ1國際單位としている）。

2. 純品が得られていなくとも一定の條件に従つて臓器を処理することにより効力一定の製品が得られるものであれば、これを標準品として（國際連盟保健部生物學的製品標準設置委員會が標準品を設定しその一定量の示す効力を1國際單位と定めている）その一定量が顯す生理作用の強さと試験品の顯す生理作用の強さとを比較することに依つて効價を検定することが出来る。膵臓ホルモン、脳下垂体後葉ホルモン等はこの方法に依つてゐる（例えば膵臓ホルモン Insulin では國際標準塩酸インシュリン 1mg は22國際單位を含有するもので〔日本藥局方もこれと同じ〕これを標準として試験品を検定する）。

3. 未だ化学的純品の出来ていないもの、或は標準製品の得られないものでは一定条件下で一定の生理作用を顯す量を以て効價の單位とする。脳下垂体前葉ホルモン等はこの方法に依つて検定する（脳下垂体前葉ホルモンには生長促進ホルモン、性腺刺激ホルモン等の種類があるので検定法も夫々異なるが、例えば性腺刺激ホルモンの検定法としては幼若白鼠に檢体を6分して36時間に6回注射し100時間後に卵胞成熟ホルモンの場合は卵胞成熟を認め性週期を發現させ得る最少量を1白鼠單位と云い、黄体形成ホルモンの場合は1個の卵胞を1個の黄体に変化させ得る最少

量を1白鼠單位と云つている。又廿日鼠を使用した際は廿日鼠單位といわれる)。

補説：1, 2 兩法を比較法、3 法を絶対法と云うことが出来る。

練習問題 4

次のホルモンのうち純品は得られていないが一定の條件で臓器を処理すると効力一定の製品が得られるので、これを標準品として検体の効價を検定することが出来るものに○印を付けよ。

- | | |
|---------------|------------|
| 1) 副腎髓質ホルモン | 2) 男性ホルモン |
| 3) 脳下垂体後葉ホルモン | 4) 甲状腺ホルモン |
| 5) 脳下垂体前葉ホルモン | |

練習問題 5

下記の臓器の内、純粹ホルモンが既に発見されているものはどれか、発見されているものに○印を、発見されていないものには×印をつけよ。

- | | |
|-------------|-------|
| 1) スイ臓 (脾臓) | 2) 卵巣 |
| 3) 胸セン (腺) | 4) 大脳 |
| 5) 副ジン (腎) | |

(第1回薬剤師國家試験)

第1章練習問題解答

1 ④ ⑤

2 ④

3 ③

4 ③

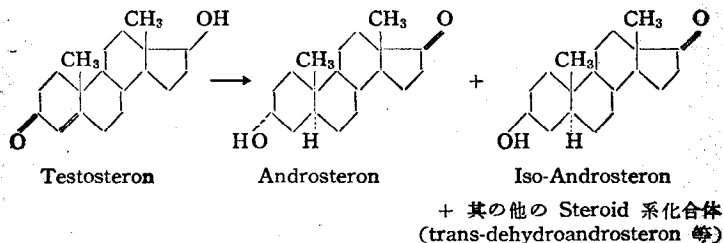
5 ① ② ×3 ×4 ⑤

第 2 章 ステロイド系ホルモン

第 1 節 性 ホ ル モ ン

問題 4 男性ホルモンとは如何なるものか。その生理作用欠損症状を説明せよ

〔解答〕 (1) 男性ホルモンは 睪丸 から産出せられるホルモンであり、それが血液中に混じて全身を循環し、後に述べるような一定の生理作用を発現した後、グルクロン酸その他のエステルとなり尿中に排泄せられるものである。男性ホルモンとして作用する物質が始めて結晶としてとり出されたのは、男子尿からであつて Androsteron の名稱が與えられた。その後睪丸から非常に効力の強い (Androsteron の約 7 倍強力) 男性ホルモンの結晶が分離され Testosterone と命名された。これが男性ホルモンの本態である。即ち眞の男性ホルモンはテストステロンであり、主として睪丸の間細胞中で生成され体内で酸化や還元を受けてアンドロステロン其他の化合物に変化して尿中に排泄されるものと考えられる。



(2) 男性ホルモンの生理作用 (i) 男性第二性徴をあらわし、男性が一定年齢に達すると睪丸からこのホルモンが分泌されて肉体的にも精神的にも男性らしさが與えられる。(ii) 睪丸の剔出によつて萎縮した第二性徴を恢復させ未成熟動物の第二性徴発現を促進する。(iii) 睪丸機能不全の男子に対し精囊肥大、睪丸の造精機能を鼓舞する。(iv) 新陳代

謝、特に炭水化物の代謝を促進する。

(3) 欠損症状 (i) 人間に於て去勢の場合(支那に於ける宦官)肉体的にも精神的にも女性化する。又睪丸の發育が不完全で、睪丸ホルモンの產出が少い男子も同様で類宦官症になる。(ii) 雄鶏を去勢すると鶏冠の萎縮退化を來しトキをあげず、交尾慾をも示さなくなる。(iv) ラット、マウス等も去勢し、後に剖檢すれば精囊、攝護腺等は甚だしく萎縮退化していることが認められる。

補説：1. 男性ホルモン作用を有する物質は睪丸、男性尿以外にも自然界に存在する。例えばアンドロステロンが婦人尿からも分離抽出されているが、これは女性ホルモンの化学構造式を見れば判るように男女両性ホルモンは化学的に非常に近似した構造を有しているから女性体内で女性ホルモンがその生理作用を發現している間に女性ホルモン自体が化学的変化を受けて男性ホルモンに変化したものと考えざるを得ない。

2. Ruzicka 等によりコレステリンよりテストステロンの製造法が発見されてから多数の男性ホルモン作用を有する化合物がつくられている。又テストステロン自体も医薬品としてその効力を持続せしめる爲、プロピオネート、アセテート等の誘導体がつくられ実用されている。

練習問題 6

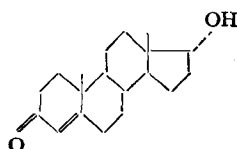
“Testosterone” とは何か、下記の説明中、正しいものに○印をつけよ。

- 1) 主として精囊から内分泌される化合物である。
- 2) 主として卵巣から内分泌される化合物である。
- 3) 主としてこう丸から内分泌される化合物である。
- 4) 主として男性尿中に現われる物質である。
- 5) 主として女性尿中に現われる物質である。 (第2回薬剤師國家試験)

問題 5 男性ホルモン作用のある主要な天然及合成化合物の名稱、構造式を記し、その所在或は合成原料名を記し併せて実用されるものはその用い方を説明せよ。

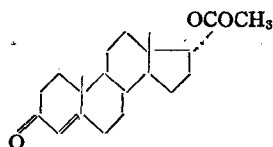
〔解答〕 男性ホルモン作用を有する化合物は多数あるが主なものは次の様である。

テストステロン
(Δ^4 -androst-17 (α)-one(3))



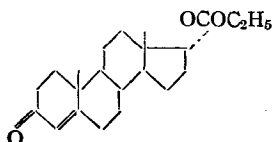
睪丸中存在
コレステリンより合成、油溶液として
注射し使用される。
内服では分解される。

テストステロンアセテート



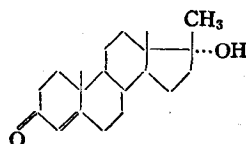
テストステロンより製造
油溶液として注射。体内で徐々にテスト
ステロンとなり効力持続する。
内服では分解される。

テストステロンプロピオネート



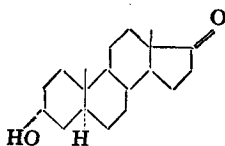
テストステロンより製造
油溶液として注射。
体内で徐々にテストステロンとなり効
力持続する。
内服では分解される。

メチルテストステロン



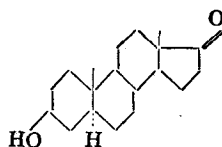
コレステリンより合成
内服しても分解しないので内服用とし
て用いられる。
精養作用はテストステロンに優る。

アンドロステロン
(シス-アンドロステロン)
(androst-17 (α)-one(17))



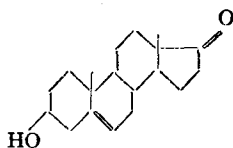
男子尿中存在
コレステリンより合成
効力が余り強くないので(テストステ
ロンの1/4) 余り実用されない。

イソアンドロステロン
(トランスアンドロステロン)



男子尿中存在
コレステリンより合成
効力が弱いので実用されない。

トランスデヒドロアンドロステロン



男子尿中存在

コレステリンより合成

効力更に弱いので実用されない。

補説：以上の他男性ホルモン作用のある物質は多数あり、アンドロスタンジオン (3.17), Δ^4 -アンドロステジオン (3.17), 3.17-アンドロスタンジオール (シス・トランスあり) 等がその例である。

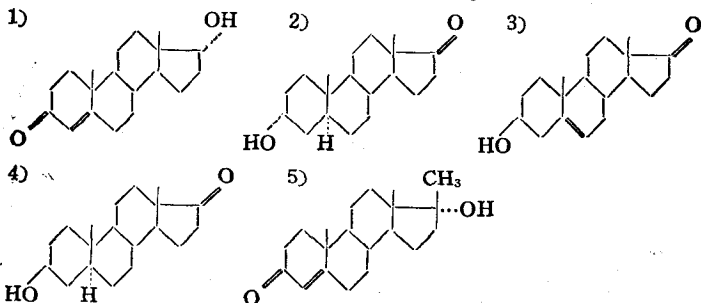
練習問題 7

次の男性ホルモン作用ある化合物中実用され、内服剤として使用し得るものに○印を付せよ。

- 1) アンドロステロン
- 2) テストステロン
- 3) テストステロンプロピオネート
- 4) イソアンドロステロン
- 5) メチルテストステロン

練習問題 8

次の構造式を有する男性ホルモン作用ある化合物中男性尿から始めて結晶状にとり出されたものに○印を付け且つ名称を併記せよ。



問題 6 男性ホルモンの効力検定法を簡単に説明せよ

〔解答〕 1. 去勢鶏の鶏冠発育試験による方法