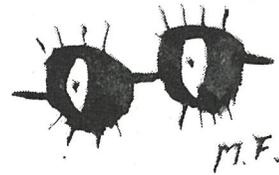


〈私の研究〉

「がん」の葉から

経口産児制限剤まで



中西進

一九五三年に、ペンシルバニヤからシカゴ大学に移り、当時世界化学界の花形であったステロイドホルモンの合成研究ととりくみました。というのは、シカゴ大学のハギンス教授を中心としたシカゴ大学ペンメイ研究所学派の主張した「乳がんや撰護線がんなどのホルモンに依存する器官のがんは、体内にある男女両性ホルモン分泌のアンバランスから起る」という学説にもとづき、ホルモンによるがんの化学療法をめざして、ハギンス及びジェンセン両教授の下で研究を進めたわけです。やはりはじめた研究を中断し、一九五六年に帰朝して、母校同志社工学部にお世話になったのですが一九五八年に、シカゴ大学より招待を受け若

気の至りと研究欲に燃え同志社工学部を飛び出し、再びシカゴでやっていたフッ素入りステロイドホルモンの合成研究に打込む様になったのはもう一昔前の話になります。

ホルモンを病気の治療に使用する場合、従来からあるホルモン本来の作用（第一次作用 Primary hormonal action）がどうしても治療のじゃまになります。例えば女性に男性ホルモン又は男性ホルモン誘導体を与えると、ひげ等がはえ、毛深くなり「声がわり」さえ起したりして男らしさが勝ってくる様になります。男性に女性ホルモンを与えれば、逆に乳房がふくらんで来たりして所謂女性らしくなって来るわけです。

その様な第一次ホルモン作用をなくして、がんの治療にだけきく性質即ちがん細胞の発育をとめるといった作用（第二次作用 secondary hormonal action）のみを残すなり、強くなる（enhance）にはフッ素が考えられるわけです（理由の説明はここでは割愛します）。日本でも、京都大学の穴戸圭一教授がフッ素入りホルモンの合成研究で立派な業績をあげておられます。

この様な新しいフッ素入りホルモンの合成には色々苦心と努力が必要でしたが、新しい合成法も次々と発見出来、一九六〇年には米国学会から私の研究が “Most outstanding work of the year of 1959” として米国化学会誌 (Chem Eng. News 一九六〇年一月四日号五四―五七頁) に出ると共に同誌の一九五九年九月二十八日号五十一頁にも特別記事として紹介されました。一方、ハギンス博士は一九六六年度のノーベル賞を受けられ、我々先生の下で研究を助けた者達は大いに喜んだわけです。この様に色々の処から、「がんの葉」なるものが次々と発表されましたが、根本的になおせるものは何一つなく、「がん」の原

因又は起源についても、次々と新学説が出て来ました。特にヴィールス説はその内でも有力な学説で、一九六一年頃からこれらの新学説の影響で「がん化学療法」としてのホルモンの地位はうんとさがってしまいました。

ところで、ウースター研究所の故ピнкаス博士を中心に、Sintex 及びサール製薬会社を主流とした研究者が発見した『のむホルモン剤による産児制限剤』(oral contraceptives) の登場が今度は時代の脚光をあびて来る様になりました。猫もしゃくしもといった調子で世界中どこでも産制剤の研究に、また運よければ制がん剤をもと開発研究に力を入れはじめたわけです。ちょうどその頃、ゼネラルミルズ社の中央研究所から、私にホルモン研究の指導をせよ、という話があり、そちらに移りました。今度、フッ素の代りに色々と異った炭素数のある直鎖炭化水素(アルキル基)をステロイド骨かくのあちらこちらに入れてみました。中に非常によくきくのがみつかりましたが、生物実験や臨床実験の設備のない所では、人間に使用出来るだけのデータが

出せず、学界では認められても結局日の目を見ずに終りました。

米国では、ヴェイスクンシンの代議士ネルソンを中心として議会の公聴会が昨年末から今年(一九七〇年)の一月に開かれホルモン剤を経口産制剤(oral contraceptives)として使用する危険性が強調され大問題になりました。世界で約五、〇〇〇万人の婦人が毎日経口産制剤を使用しており、米國が約半分、英国を中心としたヨーロッパが約半数を占めるといわれています。数年前から、英国で血管にクロット(血センまたは血リ्यूウ)が出来るという事で、のむ産制剤が問題になっていきます。産婦人科医や病理学者間でも賛否両論あり、なかなか正否の判断なり対策はむづかしい様です。

簡単にいえば、経口産制剤(Oral Contraceptive)は合成ステロイドホルモンで(人体内に自然にあるものでなく化学合成したもの)天然の女性発情ホルモンであるエストロゲン(Estrogen)と黄体ホルモンのプロゲステロン(Progesterone)の共方の作用をするものです。

経口産制剤をのむと、ちょうど「妊娠」

(Pregnancy)した時と同じ様な状態になり、卵巣からの排卵(ovulation)が中止されます。卵が出ない以上精子がやって来ても妊娠しないわけです。

事実妊娠中には、発情ホルモンエストロゲンも黄体ホルモンプロゲステロンも共に母体内にある量がふえています。そして、その下スイ体(pituitary gland)からも卵は不要だという信号が出るわけです。

本場に「妊娠」していようと、人工的に合成ホルモンで「妊娠」状態のホルモンレベルを造ろうと、body chemistry の機構(メカニズム)は同じ作用を結果的にもたらずというわけです。この様に効果一〇〇パーセントの、のむ産制剤の副作用がいろいろ問題になるのは、前にのべました様に、使用されているエストロゲン(女性発情ホルモン)の第一次作用(primary hormonal action)が問題とされているわけです。現在市販されている経口産制剤は、普通二つに分類されます。一つは合成エストロゲンと合成プロゲステイン(progesterin)とによって天然の Progesterone と區別(しています)のコンビネーションの Eno-

vid, ortho-novum, norlestrin, norinyl 及び provest とした商品名で出ています。このタイプの Segentaloral contraceptive といわれるグループで Oracoon および Queens があり、はじめの十六日間にはエストロヂェンのみ残りの五日間は progesterin をのむわけです、エストロヂェンの副作用の方が強く(第一次作用による)血管のクロットや「がん」等になるとまでいわれています。その様なエストロヂェンを沢山とる sequential method は将来はやめるようになるでしょう。この様に薬品がホルモン剤である以上、やはり究極にはホルモン本来の第一次作用が問題になります。しかも毎日何年も続けてこの様なホルモンをのむわけですから、若さを保つ事にはなりません、一方六十歳になっても「妊娠」可能といった事も起り得る事になります。一方他の身体の変化や副作用はまだ未知のものが多いわけです。この様に、一九七〇年代におけるホルモン剤の研究は、少し下火になって来ました。

ところが昨年(一九六九年)頃から更に新しいものが出て来ました。さかのぼって

一九三〇年に、ニューヨークの産婦人科医の Kurzok と Lieb が、はじめて新鮮な男性精液が uterus の強い contraction 及び relaxation を起すことを発見したのが発端となって、この作用をもつ物質をプロスタグランデン (prosta grandin) と名付けました。一九五六年になってやっと Karolinska Institute の Dr. Bergstrom がこの成分プロスタグランデンの分離に成功しました。更に一九六二年になって Bergstrom はその化学構造を決定し一九六六年から一九六九年の間に、米國 Upjohn 社の化学者とハーバード大学の E. J. Corey 教授が夫々独立に全合成に成功しました。prostaglandin といっても十六種類もありそのうち現在はやっと四種類の全合成が成功しているだけです。中でも『PGF₂ アルファ』といわれるプロスタグランデンが abortion (流産) を起す作用をもつというので大問題になっています。いずれ将来は人口調節 (population control) 分野ではホルモン剤にとって代る様になる事です。

一九六八年の正月から、シカゴ大学のヂェンセンとハギンス両教授の推せんで、フ

アイザー医学研究所に移りました。そこでまた米國化学会誌 (Chem. Eng. News) の一九七〇年二月十六日号の表紙の言葉をかりれば "prostaglandins new frontier in medical science" といわれている前記のプロスタグランデンととりくむ事になりました。一九六九年の一月から、ハーバード大学のコーリー教授と共同研究で全合成をやっています。

(米國、コネチカット州、ファイザー医学研究所)

