

氏名	仁木敬倫 にき たかのり
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第867号
学位授与の日付	昭和56年1月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Effect of Various Androgens on Hematopoiesis (種々のアンドロジェンの造血に及ぼす影響)

論文調査委員 (主査) 教授 井村裕夫 教授 市川康夫 教授 内野治人

### 論文内容の要旨

#### I. Effect of Short-Term Administration on Erythropoiesis. (短期間投与の赤血球造血に及ぼす影響)

種々のアンドロジェンの使用は多岐に亘るが、疾患によってその使用量、使用法も異なる。今回は赤血球造血に及ぼすアンドロジェンの皮下注、経口投与による DDD マウスに対する影響を検索した。

方法：8～10週齢、雌雄マウスを用い、アンドロジェン 1mg, 5mg をポリエチレンチューブより注入、又は 2.5mg 皮下注、コントロール群には夫々生食、ゴマ油を使用、その後  $^{59}\text{Fe}$  腹腔内注射、赤血球への鉄利用率をシンチレーション・カウンターにて測定、尚  $^{59}\text{Fe}$  注射72時間後で造血作用を明瞭に認め得た結果より、全てその条件下で実験を施行。

結果：連続2日間注射、4日目に  $^{59}\text{Fe}$  注射群 (♀) では nandrolone decanoste (19-NADC) と testosterone 間で  $P > 0.05$ 、19-NAD と Control 群では  $P < 0.01$  であった。注射後5日目に  $^{59}\text{Fe}$  注射でも同様の成績。雄に関しては 19-NADC を methenolone enantate 及び control の2者間で  $P < 0.05$  の有意差、その他の androgen 間及び control 群との差は認めない。経口投与 (♀) 1mg × 5日間では methenolone acetate, methandrostenolone, ethynandrol と oxymetholone, stanozolol, 生食間で  $P < 0.05$ 、methenolone acetate と生食間は  $P < 0.01$  だが、5mg 5日間投与では androgens と生食間で  $P < 0.01$  なるも androgen 間では、有意差は認められない。1mg, 18日間投与で androgen 群と生食では  $P < 0.01 \sim 0.05$ 、methenolone acetate, oxymetholone と生食間で  $p < 0.01$  と有意であるが、methandrostenolone 5日間投与で得られた効果は、他2者に比し、弱い傾向を示した。19-NADC 5mg 注射後のマウス脾細胞の RNA, DNA 合成は、夫々、24, 48時間にピークをみ、鉄の取り込みは6日目に最高。尚、多血症マウスでは DNA 合成の増加は認められなかった。

結論：注射群では 19-NADC は testosterone よりも造血効果が大なるも、雄マウス間では差は認めない。経口投与群では種々の androgens 間、及び control, 生食群との差は明瞭に認められた。

#### II. Effect of Long-Term Administration on Erythropoiesis (長期間投与の赤血球造血に及ぼす影響)

2.5mg 注射週3回, 2, 3, 4週及び週2回, 2, 3カ月間に於る体重, Ht, 赤血球量(ml, R. C. M.) 循環血液量(B. V.) 及び鉄の利用率(取り込み)を比較造血作用の効果を考察。

方法: 2カ月群の1実験のみ DDD (♀) 14~15週齢で, 他は全て8~10週齢を使用。注射は皮下注, ギマ油及び無処置群を control とした。R. C. M. は  $^{51}\text{Cr}$  でラベルした赤血球をシンチレーション・カウンターにて算定, B. V. は体重の7%とした。

結果: 2週間群, 19-NADC で体重増加は著明だが, 他の要素には著変はなかった。3週群, 他に比し 19-NADC, oxabolone cypionate で R. C. M., B. V. の増量をみるも, BW の増加を加味すると有意差は著明ではない。4週及び2カ月群(8~9週マウス)でも, ほぼ同様の所見。3カ月群では 19-NADC と他の androgen 群とで R. C. M., B. V. は  $P < 0.01$ , 同時に行った2カ月群(8~9週齢)の鉄の取り込みでは androgen 群と control 群で, 又14~15週齢では 19-NADC と testosterone 間でも有意差を認めた。肝, 脾, 腎重量でも 19-NADC と testosterone 間で有意差を得た。

結論: 有意差の明白でない場合でも, 概して androgen 群は R. C. M., B. V. の増加が認められ, 中でも 19-NADC で著明であり, 肝, 脾, 腎重量に於ても 19-NADC は testosterone よりも大であった。

### Ⅲ. Effect of Androgens on Granulopoiesis (アンドロジェンの顆粒球産生に及ぼす影響)

方法: 8~10週齢 DDD マウスに2~8週間, 夫々週3回 2.5mg 皮下注, その血清を用いて骨髓, 脾細胞を培養, CFU-c の比較検討を行った。又, 多血症マウス(7週間)に対する 19-NADC の影響をも観察した。

結果: 2週間群, 脾細胞では 19-NADC, oxabolone cypionate と control 群とで有意差を認めるが, 骨髓細胞では認められない。

3, 4週群では androgen 間に著明な差違は証明出来ないが, control に比しては骨髓, 脾細胞共に CFU-c は有意の増加を示す。5~6週群では 19-NADC は両培養共に0.01%以下の有意差, 7週群では androgen 間と同時に control 群に比して著明な増加を認め, 中でも 19-NADC は際立っていた。8週群でも両者共, 7週群とほぼ同様の結果であるが, 骨髓細胞培養で testosterone 処置での増加が以前の実験結果よりも目立っていた。多血症マウスでは 19-NADC と control 群とには有意差は認められず, 又, 有核細胞数でも殆んど変化は認められなかった。

結論: androgen 処置群で C. S. A. の増加を認め, 中でも 19-NADC は著明であった。多血症マウスでは 19-NADC 処置でも C. S. A. の活性は control 群と同じ結果であった。

## 論文審査の結果の要旨

造血機構に及ぼす androgens (AD) の効果を明らかにするため, マウスを用いて研究した各種 AD 短期間投与の影響を  $^{59}\text{Fe}$  の利用率でみると 1mg, 5mg 経口, 2.5mg 皮下投与で各種 AD で効果があるが, 特に nandrolone decanoate (NADC) は testosterone より著明な効果があり, 特に雌で著しかった。次に週3回2~4週, 週2回2~3ヶ月投与群の長期投与でみると, 2週~2ヶ月では体重, Ht, 赤血球数, 血液量で差はないが, 3ヶ月投与では NADC 群が他の AD の群より有意に赤血球数, 血液量が増加するのを認めた。次に顆粒球造血を試験管内培養 colony forming unit in culture (CFU-C) で検討

するため、2.5mg 週3回、2～8週 AD 投与マウス血清を添加して、骨髄培養を行うと4週群迄は各種 AD 投与群内で著明な差異はないが、5～6週 NADC 投与群血清では有意に CFU-c の増加と7～8週群では各種 AD 群でも有意の増加を認めた。以上の結果より AD の Erythropoietin 産生への直接あるいは代謝産物による作用、細胞回転の短縮および colony stimulating activity (CAS) の亢進が推定される。

以上の研究は造血幹細胞に及ぼす AD の作用機構の解明に寄与し、造血障害の治療に寄与するところが多い。

したがって本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。