



Title	グルチルリチンの動脈硬化形成抑制に関する実験的研究
Author(s)	柴田, 宣彦
Citation	大阪大学, 1961, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28420
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	柴 田 宣 彦 しば た のぶ ひこ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 232 号
学位授与の日付	昭 和 36 年 10 月 4 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	グルチルリチンの動脈硬化形成抑制に関する 実験的研究
	(主 査) (副 査)
論 文 審 査 委 員	教 授 堂野前維摩郷 教 授 須田 正巳 教 授 岡野 錦弥

論 文 内 容 の 要 旨

研 究 目 的

動脈硬化症の発生機序が、主として血漿総「コレステロール」値（以下血漿総「コ」値と略す）を以て代表される脂質代謝異常に依るとする所謂脂肪説の立場から、著者等は、本症の予防乃至治療剤のスクリーニングとして、ラノリン飼育家兎に於ける粥状硬化生成を抑制する物質の検討を、その脱「コ」作用を指標に行って来た。そのうち、甘草末の一成分グリチルリチン(以下「G.L」と略す)の大量投与が肝に於ける Corticoid の不活性化を抑制し、少量投与は、下垂体副腎系の緩和な刺激作用を有するという報告を得て、著者は Corticoid 代謝に深い関連のある「コ」代謝に、「G.L」が如何なる影響を及ぼし、引いては之が、実験的動脈硬化症に如何に作用するかを観察した所、特にその少量投与が、明らかに血漿総「コ」値の上昇を抑制し、大動脈に於ける粥状硬化巣の生成を抑制したので、その脱「コ」作用を中心に、その機序の一端に就いて実験的に考察した。

方法並びに成績

(実験 I) ラノリン飼育家兎に於ける実験的動脈硬化症に及ぼす「G.L」の影響

(1) 方法……雄性家兎を下記の如く10匹宛 3 群に分ち、1日おから約250瓦に局方脱水ラノリン、綿実油を2:1に混じたもの7瓦を加え、之を飼料とした。家兎は第Ⅰ群;ラノリン飼育のみの対照群,第Ⅱ群ラノリン飼育と同時に「G.L」1mg/cc 2ccを1日1回筋注施行の「G.L」少量群,第Ⅲ群;ラノリン飼育と同時に「G.L」20mg/cc 2cc 1日1回筋注施行の「G.L」大量群の如く分け処置した。飼育中概ね2週毎に血漿総「コ」値を Keys 法により測定した。飼育10週目の終りに屠殺,大動脈を開き,粥状硬化巣の強さを主としてその拡りを肉眼的に観察,又肝臓に於ける脂肪沈着の程度を肉眼的に観察した。

(2) 成績……1) 飼育開始後,当初は高脂肪食のためか,下痢により各群共体重の減少がみられた。此の時期に死亡したものは,第Ⅰ群2匹,第Ⅱ群3匹,第Ⅲ群3匹で之等は成績から除外した。第2週後,各

群共体重は増加傾向を示し、外見上の一般状態、体重変動等には各群間に大差はなかった。

2) 血漿総「コ」値の変動; ラノリン飼育前の家兎の血漿総「コ」値は、50~70mg/dl であるが、ラノリン飼育後、第Ⅰ群では著明に上昇し、第2週平均 366.5 ± 43.5 mg/dl、第4週 712.0 ± 183.7 mg/dl、第7週 790.0 ± 243.3 mg/dl であったが、第Ⅱ群では、之の上昇が著しく抑制され、第Ⅰ群との差は2週より7週迄に著しく、その約 $\frac{1}{2}$ に止り、有意の差を示した。第Ⅲ群では、4週迄は、第Ⅰ、Ⅱ群との中間を示すも、その後は第Ⅰ群と差を認めなかった。

3) 剖検所見; 飼育10週の終りに屠殺、大動脈各部の硬化巣を肉眼的に観察し、粥状腫の部分の広さ、内膜面からの隆起の程度を考慮し、(一)から(卅)まで区分した。即ち病巣の全くみられぬものを(一)、粥状腫の部分の拡がりが、内膜面の大約1%以下を(±)、1~5%のものを(+), 6~10%を(++)、11~20%を(卅)、それ以上を(卅)とすると、第Ⅰ群では8例中5例に硬化巣がみられ、最小でも(+)で、最大(卅)を示したに比し、第Ⅱ群では全例に肉眼的病変陰性で、「G.L」の粥状腫形成抑制作用が明らかに認められた。第Ⅲ群は、7例中4例に粥状腫を認めたが、強度(+)以上は2例で、あたかも両群の中間に位する成績がみられた。更に肝臓に於ける脂肪沈着の程度を肉眼的に比較するに、第Ⅱ群では、他の群に比し極めて軽微な事が注目された。

(3) 小括並びに考察……以上より「G.L」少量(約1mg/kg)投与に脱「コ」作用及び粥状硬化形成阻止作用のある事が判った。しかして一般に、脱「コ」剤の作用機転と考えられる点は、①内因性「コ」の合成阻碍、②体内に於ける「コ」の代謝排泄の促進、③外因性「コ」の吸収阻碍の3点であるが、この中、内因性「コ」合成能は動物の種類による差もあるが、外因性「コ」が増加する時は、減少傾向をとるものと考えられている。又著者の実験では、上昇した血漿総「コ」は大部分外因性「コ」に由来する事が明らかであるので、「G.L」の脱「コ」作用を①の機序に求める事は難しい。依って、外因性「コ」の影響を無くした状態に於いて、既存の高「コ」血症の下降が「G.L」に依って促進されるか否かを観察した。

(実験Ⅱ) 高「コ」血症に対する「G.L」の脱「コ」作用

(1) 方法……家兎に約3週間ラノリン飼育を行い、高「コ」血症を来さしめた後、第Ⅰ群; 対照無処置群、第Ⅱ群; 「G.L」2mg/日筋注群、第Ⅲ群40mg/日筋注群の3群に分けた。各群は実験開始前の血漿総「コ」値が略平均する様に6匹宛とし、その平均値は、第Ⅰ群 1829.3 mg/dl、第Ⅱ群 1930.0 mg/dl、第Ⅲ群 1235.5 mg/dl で、この最初の値を100%とし、以後おからのみで飼育し、夫々の処置を行い、4日目、10日目、17日目、24日目の血漿総「コ」値を前値に対する比(%)で示した。

(2) 成績	(投与前)	(4日目)	(10日目)	(17日目)	(24日目)
第Ⅰ群;	100%	104.1 ± 13.4	77.3 ± 17.8	60.2 ± 12.4	31.4 ± 7.6
第Ⅱ群;	"	62.1 ± 0.7	41.3 ± 2.6	26.3 ± 4.6	15.7 ± 2.8
第Ⅲ群;	"	62.7 ± 9.6	46.2 ± 7.7	33.8 ± 7.1	10.6 ± 1.7

で第Ⅱ群は第Ⅰ群に比し下降度大で、殊にその初期に於いて著しく、17日目迄有意の差を示した。第Ⅱ、Ⅲ群間には大差はなかった。

(3) 小括並びに考察……以上より「G.L」の脱「コ」作用は、その機序②項によるものと推定される。而して体内「コ」の動態は、Cook 等の示す如く、その代謝排泄の主道は、肝に於て「コ」が胆汁酸に代謝さ

れ、之が胆汁と共に腸内へ分泌され、糞便と共に体外へ排泄される道である。依って「G.L」の胆汁酸分泌に及ぼす作用をみた。

(実験Ⅲ) 「G.L」の胆汁酸排泄に及ぼす影響

(1) 方法……家兔を6匹宛3群に分ち、下記の如き条件下にビニールチューブを以って胆管瘻を作り、胆嚢胆汁の排泄のない事を確め、皮下に生理的食塩水100ccを注射した後、6～7時間に亘り排泄胆汁を30～60分間隔にて集め、実験に供した。即ち第Ⅰ群; 24時間絶食後、第Ⅱ群; おから食6時間後、第Ⅲ群; ラノリン食6時間後とし、各群共半数宛対照群と「G.L」群に分けた。胆管瘻作製後1～2時間を経て、対照群には生理的食塩水2ccを、「G.L」群には「G.L」1mg/cc液2ccを静注し、注射前後に於ける時間当り排泄胆汁量を測り、又胆汁色素濃度を比色法により胆汁中胆汁酸(Glyco.Desoxychol 酸)濃度をワニリン・磷酸法により測定比較検討した。

(2) 成績……排泄胆汁量の個体差は著しいが、注射前後に於ける時間当り排泄胆汁量の変動は各群とも殆んど認められなかった。而して注射前後の胆汁色素濃度の変動は、対照群では殆んどみられないが、「G.L」群では、各群とも、「G.L」注射後30～60分で胆汁酸濃度は増加し始め、2～4時間持続する。その増加は殊に第Ⅲ群に著明で、最小180%より最大320%にも及び、胆汁色素濃度も約4倍に増加した。

(3) 小括並びに考察……以上の実験より「G.L」には胆汁酸排泄促進作用のある事が推測され、それは殊にラノリン食後のものに著明である事が判った。つまり過剰の「コ」が体内に取り入れられた時に、その作用が強い様である。従って「G.L」の脱「コ」作用は、之が何等かの機序で「コ」から胆汁酸への代謝排泄を促進する事によると思われるが、胆汁酸は一方に於いて腸肝循環が行われて居り、且脂質の吸収を促進するとも言われて居るので、ラノリン飼育下に於ける「G.L」の脱「コ」作用が、果してこの様な機序によるものか否かを検べるべく次の実験を行った。

(実験Ⅳ) ラノリン飼育前後の糞便中不鹼化脂質、胆汁酸及び血漿総「コ」値に及ぼす「G.L」の影響

(1) 方法……10匹の家兔を、対照群と「G.L」群の2群に分け、初め6日間おから食を、7日目より3日間ラノリン食を与え、10日目以後3日間再びおから食にて飼育、「G.L」群には、7日以後連日「G.L」2mg 静注を6日間行った。両群とも糞便を3日間毎に集め、その中の胆汁酸成分、不鹼化脂質成分をSiperstein 氏法により測定すると共に、初日、6日目、10日目、13日目に血漿総「コ」値を測定、両群に就て夫等を比較検討した。

(2) 成績……対照群の血漿総「コ」値は、10日目 188.3 ± 44.0 mg/dl、13日目 197.0 ± 40.6 mg/dlであるが、「G.L」群では、10日目 117.6 ± 13.2 mg/dl、13日目 95.1 ± 48.8 mg/dlでその上昇が明らかに抑制されている。糞便中胆汁酸成分は、対照群では、ラノリン飼育前 152.1 ± 23.4 mg/3日、 153.1 ± 32.7 mg/3日、ラノリン飼育後 200.7 ± 43.2 mg/3日、 217.9 ± 40.7 mg/3日でその増加は僅少であるが、「G.L」群では、 195.8 ± 60.1 /3日、 245.2 ± 55.6 mg/3日が「G.L」注射後、 605.9 ± 113.4 、 760.1 ± 112.0 mg/3日と約3倍の増加を見対照群と明らかに有意の差を示した。不鹼化脂質成分は対照群で、ラノリン飼育前 238.5 ± 11.6 、 194.5 ± 21.4 mg/3日で、ラノリン投与後 592.5 ± 83.5 /3日、 789.7 ± 63.5 mg/3日と増加しているが、「G.L」群では、 245.7 ± 23.8 /3日、 283.8 ± 26.9 mg/3日から 547.6 ± 28.5 /3日、 597.1 ± 41.9 mg/3日と、むしろ増加度は少いが、有意の差はみられなかった。

(3) 小括並びに考察……以上の実験より、「G.L」投与により確に糞便中胆汁酸成分の排泄は増加し、血漿総「コ」値の上昇が抑制される事が明らかとなった。食餌中の「コ」の腸管よりの吸収の問題は、糞便中不飽和脂質成分の消長が示す如く、「G.L」投与により、糞便中に「コ」が増加しない事は明らかである。

総 括

(1) ラノリン飼育による家兎の実験的粥状硬化形成に対し、少量の「G.L」（約1mg/体重kg）を毎日投与する事により、血漿総「コ」値の上昇及び大動脈に於ける粥状硬化形成を抑制する事が出来る。

(2) 「G.L」の之の作用機序の一端は、血漿「コ」が胆汁酸に代謝、排泄せられる過程を「G.L」が何等かの機序により促進し、血漿「コ」値の上昇抑制、引いては、大動脈粥状硬化の形成を抑制すると考えられる。

(3) 「G.L」の投与量を大量（20mg/kg/体重）にすれば、少量投与に比し効果が劣る。

論文の審査結果の要旨

動脈硬化症の発生機序が、主として血漿総コレステロール値を以て代表される脂質代謝異常に依るとする所謂脂肪説の立場から、著者等は、ラノリン飼育家兎に於ける実験的動脈硬化症の研究を行い、それが人の粥状硬化症の模型としての価値を有するものである事及び高コレステロール血症が、粥状硬化症の発生にも、又その進展にも大なる役割を有する事を報告して来た。

かかる観点から、著者は、本症の予防乃至治療剤のスクリーニングとして、ラノリン飼育家兎に於ける粥状硬化生成を抑制する物質の検討を、その脱コレステロール作用を指標に行った。その中、甘草末の成分グリチールリチンが、コレステロール代謝と関連のあるコルチコイド代謝に、強い影響を及ぼす事から、グリチールリチンの実験的動脈硬化症に及ぼす影響を観察した所、本剤に、血漿総コレステロール値の上昇及び大動脈に於ける粥状硬化巣の生成を抑制する作用のある事を認めた。而もその作用は、体重kg当り、約1mgの筋注により著明であって、20mgの大量投与では、効果の劣る事を知った。

更にかかるグリチールリチンの脱コレステロール作用の機序につき研究を進めた結果、本剤がコレステロールの主要な代謝終末産物である胆汁酸の排泄を促進する事を明らかにした。