The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 蛋白同化ステロイドの血清コレステロール値低下作用の機序 |
| Author(s) | 山本, 昌弘 |
| Citation | 大阪大学, 1965, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/28723 |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

【51】

| | |
|---|---|
| 氏　名・(本籍) | 山本昌弘（やまもとまさひろ） |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第　704　号 |
| 学位授与の日付 | 昭和40年3月26日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科内科系<br>学位規則第5条第1項該当 |
| 学位論文題目 | **蛋白同化ステロイドの血清コレステロール値低下作用の機序** |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 山村雄一　(副査) 教授 須田正巳　教授 西川光夫 |

## 論文内容の要旨

〔目　的〕

蛋白同化ステロイドは血清コレステロール値を低下させ糖質コルチコイドは逆に上昇させると報告されているが，本研究ではその機序を明らかにするためにコレステロール代謝の各ステップについてこれらのホルモンの影響を検討した。蛋白同化ステロイドとして 2-hydroxy-methylene-17α-methyl-dihydro-testosterone (HMD) を，糖質コルチコイドとして cortisone acetate を選んだ。

〔実験方法並びに成績〕

Wistar 系雄性白鼠（体重 170—200 g）を3群に分け Ⅰ群 HMD 0.8 mg／100 g 体重／日，Ⅱ群 cortisone 2.0 mg／100 g 体重／日，Ⅲ群 生理的食塩水をいずれも1週間筋注。

1) HMD 及び cortisone の血清コレステロール（以下 chol. と略す）に及ぼす影響

血清 chol. は Schoenheimer & Sperry 法にて測定，血清 chol. は対照群で 69.8 ± 3.7 mg／dl，HMD 群は 52.6 ± 2.6 mg／dl，cortisone 群で 88.2±3.8mg／dl であった。(平均値±標準誤差)

2) HMD 及び cortisone の〔1—$^{14}$C〕acetate から chol. への取り込みに及ぼす影響

hormone 投与白鼠に〔1—$^{14}$C〕acetate 20 μc 腹腔内注射，15ないし240分後肝，腸，肺，腎，睾丸，脳，副腎及び脂肪組織を取出し重量測定 chloroform-methanol (2：1) 中で homogenize，Folch らの法で水洗，中性リピドと燐脂質をケイ酸カラムで分離 (Borgström 法)，次いで chol. 及びその他の中性リピドを Florisil カラムで分離した (Carroll 法)。各分画の放射能は Nuclear Chicago の gas flow counter で測定，自己吸収補正の後比放射能を cpm／mg of each fraction で表現した。各臓器中 chol. への取り込みは肝で最大であったので以後主に肝で実験した。〔1—$^{14}$C〕acetate の肝 chol. への取り込みの時間的経過をみると30分位に peak があり15分後の取り込みは

肝 chol. 生合成の指標に，240 分後の取り込みは肝 chol. 分解排泄の指標になりうると考えた。$^{14}$C-acetate の注射 15 分後の chol. 比放射能は対照群で 100±17 cpm／mg に対して HMD 群で 211±21，cortisone 群で 186±15 と有意に増加，acetate 注射 240 分後の chol. の比放射能は対照群で 298±23cpm／mg に対し HMD 群で 106±14，cortisone 群で 68± 9 といずれも減少した。HMD 及び cortisone は肝 chol. の合成も分解排泄も共に促進すると考えられる。

3) HMD 及び cortisone の〔4—$^{14}$C〕cholesterol およびその代謝産物の胆汁中排泄に及ぼす影響

hormone 投与白鼠胆管中に hexobarbital 麻酔下 polyethylene 管を用いて cannulation を施し〔4－$^{14}$C〕cho-lesterol 0.5 $\mu$c を生理的食塩水に suspend して腹腔内注射，胆汁を採取した。胆汁から胆汁酸，不ケン化物，3$\beta$—OH—sterol の抽出を Siperstein & Chaikoff 法で行ない各分画の放射能を測定した。その結果 6 時間に排泄された $^{14}$C の放射能は対照群で 2802 ± 275cpm に対し HMD 群で 5 076±605，cortisone 群で 6 720 ± 600 と増加，そのうち胆汁酸分画の放射能は対照群で 1 492 ± 155 cpm に対し HMD 群で 2 640 ± 305cpm，cortisone 群で 3 605±400 とやはり増加，不ケン化物分画の放射能も対照群で 130 ± 11 cpm に対し HMD 群 242±26，cortisone 群 464±70 と増加した。従って HMD 及び cortisone は chol. 及びその代謝産物の胆汁中排泄を増加させると考えられる。

4) HMD 及び cortisone〔4—$^{14}$C〕cholesterol 及びその代謝産物の糞便中排泄に及ぼす影響

hormone 投与第 4 日目に〔4－$^{14}$C〕cholesterol（2$\mu$c／100 g 体重）腹腔内注射，糞便を 48 および 96 時間にわたり採取，破砕し熱 ethanol で 6 時間抽出，抽出液一部を総 $^{14}$C として測定，更に胆汁酸，不ケン化物，$\beta$—sterol と分画，放射能を測定した。その結果投与総 $^{14}$C 放射能に対する48 時間に排泄された総 $^{14}$C 放射能の比は対照群で 21.3 ± 1.8 % に対し HMD 群で 32.6 ± 2.4 % と増加するに反し cortisone 群で 16.8 ± 2.1% と減少傾向を示した。胆汁酸分画における同様の比は対照群 14.0 ± 1.5 % に対しやはり HMD 群で 21.5±1.5% と増加，cortisone 群で 10.4± 1.1% と減少傾向を示した。この実験条件では不ケン化物や $\beta$—sterol としての排泄は無視しうる程度であった。従って HMD は chol. の胆汁酸としての排泄を増加させ cortisone はそれを減少させると考えられる。

5) HMD 及び cortisone の〔4－$^{14}$C〕cholesterol 及び〔4－$^{14}$C〕cholic acid の胃腸管吸収に及ぼす影響

hormone 投与白鼠の胃内に胃管にて〔4－$^{14}$C〕cholesterol または〔4－$^{14}$C〕cholic acid を注入，1 ないし 2 時間後血清 ml 当りあるいは全肝の chol. または胆汁酸分画の放射能を測定した。$^{14}$C－chol. 摂取 1 時間後の白鼠全肝 chol. 放射能は対照群 249 ± 24 cpm に対し HMD 群で 164± 20 と減少，一方 cortisone 群で 364±39 と増加した。同様の傾向が $^{14}$C－chol. 摂取白鼠血清でもまた $^{14}$C－cholic acid 摂取白鼠の全肝でもみられた。従って HMD は chol. や cholic acid の胃腸管吸収を不変ないし減少させるに反し cortisone はそれを増加させると考えられる。

6) 各臓器への chol. の分布及び肝より血液中への chol. の放出に及ぼす HMD 及び cortisone の影響

いずれも hormone の顕著な影響をみなかった。

〔総　括〕

1) 蛋白同化ステロイド HMD の血清 chol. 低下作用の機序を cortisone の血清 chol. 上昇作用の機序と対比せしめながら検討した。

2) HMD も cortisone も〔1—$^{14}$C〕acetate の白鼠肝 chol. への in vivo での取り込みを 15 分後で増加（肝 chol. 生合成増加），240 分後で減少（肝 chol. 分解排泄増加）させる。

3) HMD も cortisone も〔4—$^{14}$C〕cholesterol 腹腔内注射後総 $^{14}$C，$^{14}$C—胆汁酸及び $^{14}$C—不ケン化物の胆汁中排泄を増加させる。

4) 〔4－$^{14}$C〕cholesterol 注射後の総 $^{14}$C 及び $^{14}$C－胆汁酸の糞便中排泄は HMD で増加，cortisone で減少傾向を示す。

5) 〔4—$^{14}$C〕cholesterol または〔4—$^{14}$C〕cholic acid の胃腸管吸収は cortisone で促進されるが HMD は無影響ないし減少傾向を示す。

## 論文の審査結果の要旨

著者は，ホルモンと脂質代謝の関係で最近問題となっている蛋白同化ステロイド（HMD）の血清コレステロール値低下作用の機序を，コーチゾンの血清コレステロール値上昇作用の機序と対比させながらいずれもトレーサー法にて検討し，次の結果を得た。

(1) HMD の血清コレステロール値低下作用は

肝におけるコレステロール生合成増加を上廻る分解増加並びに胆汁酸及びステロールの胆汁中排泄増加，糞便中胆汁酸排泄増加，更に胆汁酸及びコレステロールの消化管吸収の不変ないしは減少の総合作用である。

(2) コーチゾンの血清コレステロール値上昇作用は

肝におけるコレステロール分解増加並びに胆汁酸及びステロールの胆汁中排泄増加を上廻るコレステロール生合成増加，並びに胆汁酸及びコレステロールの消化管吸収増加，更に糞便中胆汁酸排泄減少の総合作用である。

なおこれらの一連の実験は，一般の脱コレステロール剤のスクリーニングにも応用可能であり，コレステロールの代謝の研究に寄与することが多く医学博士の称号に値するものと認められる。