OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	腸管からのコレステロール排泄とこれに及ぼす脂肪酸投与の影響
Author(s)	苅田, 全世
Citation	大阪大学, 1964, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28814
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	苅田全世（かりたまさとき）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第5988号
学位授与の日付	昭和39年12月1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	**腸管からのコレステロール排泄とこれに及ぼす脂肪酸投与の影響**
論文審査委員	(主査) 教授 吉田 常雄　(副査) 教授 坂本 幸哉　教授 山村 雄一

論文内容の要旨

〔目　的〕

体内のコレステロール（Ch）動態殊に脂肪酸投与の影響については従来多くの研究を見るが，かかる際腸管の果す役割に関しては不明の点が多かった。

そこで私は先ず白鼠の血清 Ch 値，糞便の β—Hydroxy Sterol および胆汁酸量に及ぼす甲状腺末，Methylthiouracil，綿実油ないし椰子油投与の影響から Ch の動態を伺った。

次いで腸管の関与を検討する目的で腸内Ch分泌量，Ch の再吸収率および再吸収量と糞便への Ch 排泄率（これらを一括してChの経腸循環量と呼ぶ）を検索すると共に，腸内に分泌される Ch の由来についての検討を加えた。又，綿実油，豚脂，リノール酸投与の Ch 経腸循環動態に及ぼす影響を，特にリノール酸投与白鼠においては胆管瘻を作成して比較検討した。

〔実験方法〕

実験動物はすべて Wistar 系白鼠を使用した。

実験1）体重 150g 前後の雄性白鼠を用い，各群5～7匹，6群に分けた。1群は甲状腺末（1日 50 mg／匹）投与群，Methylthiouracil（1日 100 mg／匹）投与群の対照とし，これら3群にはカゼイン 24％，庶糖 64.7％，綿実油5％，ビタミン0.1％，塩化コリン0.2％，セルローズ3％，塩類3％よりなる合成飼料で飼養した。

綿実油ないし椰子油投与群の対照としては 12％ カゼイン，庶糖 76.7％，その他上記と同様の組成の合成食を与え，高脂肪群は脂肪量を30％とし，各群等蛋白量，等カロリーになる様飼料を調整，飼育した。上記各群共3週後心臓穿刺により採血，血清 Ch 値は Bloor 変法により測定し，糞便は終りの4日分を集め，これよりDigitonide を形成して1日当りの β—Hydroxy Sterol 量を，胆汁酸量は Bergström & Sjöval 法に従い酸度滴定によって算出した。

実験２）体重220ｇ前後の雌性白鼠を各群６匹宛，対照群，綿実油群，豚脂群の３群に分けた。対照群の合成飼料はカゼイン20%，脂肪（綿実油）５%を含み，高脂肪群では脂肪 30％とし，各群等蛋白量，等カロリーに調整し，これに酸化クロームを１%添加した。飼養２週後４日間糞便を採取，更に１日は上記飼料に C^{14}-4-Cholesterol 0.5 μc を混じて３分投与し，うち第２回目の飼料は Carmin で標識し，C^{14}-Ch を含む糞便採取の際 Specific Activity の最も高いと考えられる赤色の部分を集めた。糞便 β-Hydroxy Sterol 排泄量は Digitonide を形成して重量法で測定し，Ch の経腸循環諸量は下記の如く Stanley & Cheng らの方法を応用し，算出した。

$$C^{14}\text{-Ch 排泄率 (\%)} = \frac{\dfrac{\text{CPM/gm. dried stool}}{\text{Mg}\cdot Cr_2O_3\text{/gm. dried stool}}}{\dfrac{\text{CPM/gm. dried food}}{\text{Mg}\cdot Cr_2O_3\text{/gm. dried food}}} \times 100$$

$$\text{腸内 Ch 分泌量 (mg/day)} = \frac{\text{Sterol Excretion per day}}{\text{Percentage of } C^{14}\text{-Cholesterol excreted}} \times 100$$

$$\text{Ch 再吸収量 (mg/day)} = \text{Sterol Secretion per day} \times \text{Percentage of Cholesterol reabsorbed}$$

実験３）体重 250～300gの雄性白鼠を用い実験２と同様の合成食で飼養した。ただし脂肪源には不鹸化物を含まないリノール酸を使用した。１群は飼養中飼料のリノール酸含量を２週間隔で５%→10%→15% と増量し，各時期の糞便 β-Hydroxy Sterol 排泄量を比較した。５% 又は 15％リノール酸群の Ch の経腸循環諸量測定は実験２と同様 Stanley & Cheng らの chromic oxide inert indicator method を応用した。次に腸内分泌 Sterol の由来を見る為に対照群および15％リノール酸飼養白鼠に胆管瘻を作り胆汁 Sterol，胆汁酸量並びに Ch の経腸循環諸量を測定ないし算出した。胆管瘻白鼠では下痢による死亡を防ぐ意味と，無処置群に近い胆汁酸生成状態を維持さす目的で entero-hepatic circulation をしている胆汁酸量と考えられる 30mg のタウロコール酸ソーダを毎日の飼料に加えた。胆汁中 Sterol の測定は Schoenheimer-Sperry 法により，胆汁酸は Mosbach の Spectrophotometry により行なった。

〔実験成績〕

(1) 血清 Ch 値の変動を来たさない時期においても甲状腺末投与は糞便 β-Hydroxy Sterol の排泄増加を Methylthiouracil 投与は糞便胆汁酸排泄低下をきたした。

綿実油投与時は糞便 β-Hydroxy Sterol の排泄増加を認めたが，胆汁酸は増加せず，椰子油投与は糞便 β-Hydroxy Sterol ならびに胆汁酸は共に著増したが，この際両群共血清 Ch 値は対照群と有意差がなかった。

これらの成績は既にこのような時期でも Ch 除去が旺盛に行なわれていることを示唆する。

(2) 対照健常白鼠では糞便へ排泄される β-Hydroxy Sterol は１日 2.77±0.24mg（綿実油群）ないし 3.7±0.20mg（リノール酸群）であったに対し，Ch の排泄率は 10.8±1.37%（綿実油群）ないし 15.1±0.57%（リノール酸群），腸管内へ分泌される Sterol 量は 26.5±2.79mg／day（綿実油群）ないし 25.1±1.61mg／day（リノール酸群）と糞便へ排泄される量の約６～９倍で，その大部分が腸で再吸収されることを認めた。又，対照胆管瘻白鼠において胆汁より分泌された Sterol 量は 2.85±

0.31 mg／day に過ぎず，平均 25.8±1.69 mg／day の Sterol が腸壁より分泌され，これらの合計量は前述の腸内分泌 Sterol 量とほぼ等しかった。従って腸内に分泌された Sterol は大部分腸壁に由来するものと考えられた。

(3) 綿実油投与時糞便 β-Hydroxy（Digitonin 沈澱性）Sterol は著増するが，総不鹸化物の排泄増加は Sterol 程著明でなく，Digitonin 沈澱性 Sterol に対する総不鹸化物量の比は対照の 2.85 に対し 1.94 にて却って低値を示した。糞便 C^{14}-Ch 排泄率は対照とほとんど差異を認めなかったが，腸内Sterol 分泌量は有意の増加を示し，従って 綿実油投与時の Sterol 排泄増加は腸内への Sterol 分泌増加に帰すべきものと思われる。豚脂投与は糞便 β-Hydroxy Sterol 排泄増加をきたすが，この際はC^{14}-Ch の排泄率が増加し，腸内 Sterol 分泌量は対照群と大差なく，再吸収抑制が糞便 Sterol 排泄増加の一次的要因と考えられた。

(4) 白鼠にリノール酸投与を行なうと，飼料中リノール酸含量の増加に伴ない糞便 β-Hydroxy Sterol の増加をきたした。

15％リノール酸投与時の Ch の経腸循環諸量は綿実油投与時のそれとほぼ同様な傾向を示し，糞便 β-Hydroxy Sterol は著増したが，C^{14}-Ch 排泄率は対照に比し却って低値を示し，腸内 Sterol 分泌量並びに再吸収量はいずれも明らかに増加した。

15％ リノール酸投与胆管瘻白鼠では胆汁中の Sterol 並びに胆汁酸量は増加しなかったが，糞便 β-Hydroxy Sterol 排泄量は著増，腸内Sterol 分泌量も増加した。C^{14}-Ch 排泄率には有意差を認めなかった。かかる成績は高リノール酸食投与は糞便 Sterol の排泄増加をきたすが，これは綿実油投与と同様腸内分泌 Sterol 増量によるもので，しかも後者は腸壁よりの Sterol 分泌亢進に帰因することを示すものである。

〔総　括〕

Ch 動態をその排泄面より検討し，Ch の排泄経路に関しては胆汁よりも腸壁が主要な役割を演ずること，Ch 代謝に腸壁に存する Ch 排泄調節機構が重要であることを示し得た。又，各種脂肪の投与に際してはその脂酸構成の相違に応じて異なった Ch の経腸循環動態を示すが，不飽和脂酸特にリノール酸は腸壁よりの Ch 分泌を亢進し，これが Ch の体外排泄増加をきたすことを明らかにし得た。更に綿実油投与時，リノール酸投与と同様な Ch の経腸循環動態を示すことから綿実油の血清 Ch 値低下作用はリノール酸によるものと解せられる。

論文の審査結果の要旨

コレステロール代謝の検索には種々の方法があるが，生体コレステロールが排泄される時にはその主な部分が Neutral Sterol 及び胆汁酸として糞便中に排泄される。従って糞便中のそれを検討することはコレステロール動態の検索に重要な意義を有するものと思われる。著者はかかるコレステロール動態検索法の合理性及びコレステロール代謝調節機構としての腸管の重要性を，種々の条件下で確

認したのち，Stanley & Cheng らの酸化クロームを示標とする Balance 法をラッテに応用し，腸内コレステロール分泌量，再吸収率及び再吸収量，糞便へのコレステロール排泄率並びに排泄量等（これらを一括してコレステロールの経腸循環諸量と呼ぶ）を個々に検討した。更に胆管瘻を作成することにより，これらコレステロールの経腸循環諸量と共に胆汁中ステロール並びに胆汁酸量を測定し，腸管におけるコレステロール動態とこれに及ぼす脂肪酸投与の影響を詳細に観察した。

而してコレステロール排泄経路としては腸壁よりの分泌が主役を果すという新知見を得た。各種脂肪の投与に際してはその脂酸構成の相違に応じて異なったコレステロールの経腸循環動態を示すが，不飽和脂酸特にリノール酸は再吸収抑制によるのではなく腸壁よりのコレステロール分泌を亢進さすことによりコレステロールの体外排泄増加を示すことを明らかにした。更に綿実油投与がリノール酸投与と同様なコレステロールの経腸循環動態を示すことから，綿実油のコレステロール排泄促進作用はリノール酸によることを確認した。

本研究はコレステロール代謝調節機構と，不飽和脂酸の血清コレステロール濃度低下機序の解明に資するところが大きいと考える。