



Title	大量合成estrogenのラット肝脂質代謝に及ぼす影響
Author(s)	西川, 正博
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34871
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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)	にし 西	かわ 川	まさ 正	ひろ 博
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6705	号	
学位授与の日付	昭和60年2月26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	大量合成 estrogen のラット肝脂質代謝に及ぼす影響			
論文審査委員	(主査)			
	教授	垂井清一郎		
	(副査)			
	教授	森	武貞	教授 松本 圭史

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

私共は大量合成 estrogen 投与を受けた前立腺癌患者肝の形態学的検討から、大量合成 estrogen が Ludwig の言う "non-alcoholic steatohepatitis" を惹起する薬剤の一つであることを初めて報告した。これらの症例の肝では、著明な脂肪の沈着、脂肪壊死と好中球の浸潤、肝細胞の風船化、アルコール性硝子体様物質、pericellular fibrosis を認めた。血中では、中性脂肪の高値を認めたが、コレステロールは低値をとるものが多かった。

私は、この estrogen-induced steatohepatitis の発生機序を明らかにする目的で、大量合成 estrogen 投与ラットを用い、血中・肝内脂質分析及び肝形態学的検討を行い、また microtubular blocking agent である colchicine 投与下における肝での超低比重リポ蛋白動態を併せ観察した。

(方 法)

- 1) 動物：120-130g wistar 系雄ラットを去勢し、二群に分けた。一群へ合成 estrogen である hexestrol 3 mg をオリーブ油 0.3 ml に溶き、14日間連日胃管にて注入投与した。他の一群はコントロールとし、同量のオリーブ油のみ同様投与した。15日目一夜絶食の後、採血、屠殺した。各群の約半数へは屠殺3時間前に colchicine を生理食塩水に溶き (10 mg/ml) 4 mg/100g 体重を腹腔内へ注入投与した。
- 2) 肝形態学的検索：採血後直ちに開腹、摘出した肝を三部に分け、それぞれ光顕的、電顕的、生化学的検索に供した。
- 3) 血中脂質及びリポ蛋白分析：血中脂質は酵素法、高比重リポ蛋白・コレステロール(HDL-Ch)はヘパリン・カルシウム法で測定、リポ蛋白は polyacrylamide-geldisc 電気泳動法 (PAG) で分析した。

4) 肝内脂質及び蛋白量分析：肝内脂質は Folch の法で抽出後、総蛋白は Charn の electromicrobalance で、総コレステロール (Ch) は Zurkowski 法で、エステル・コレステロール (E-Ch) と中性脂肪 (TG) は薄層クロマトグラフィーで分離エステル量測定より算出した。リン脂質 (PL) は Chen の方法で測定した。肝内蛋白量は Lowry 法で測定した。

(成 績)

- 1) hexestrol 大量投与により血中 E-Ch, HDL-Ch は対照群に比し、それぞれ 63 から 21 mg /dℓ, 67 から 15 mg /dℓ と著減した。血清 HDL, LDL の PAG におけるピークも著明に減少した。遊離コレステロール (F-Ch), TG, PL は対照群との間に差を見なかった。肝内では E-Ch が 26 から 115 μ mol/10g 肝と増加、TG は 59 から 33 μ mol/10 g 肝と僅かに減少した。肝内 F-Ch, PL 及び蛋白量に差はなかった。
- 2) hexestrol 投与群の肝形態学的検索では、胆汁栓や炎症所見は認めず、細胞質内に多量の小脂肪滴を容れる肝細胞を散在性に認めた。オスミウム酸固定、酢酸鉛・酢酸ウラニル二重染色の電顕像では径 0.4-3 μ 大の電子密度の低い脂肪滴を容れる肝細胞を認めた。
- 3) colchicine 投与により、hexestrol 投与群、対照群共に、血中 E-Ch, TG は減少した。F-Ch, PL は両群共不変であった。肝内では対照群で E-Ch が 26 から 36 μ mol/10g 肝と僅かに上昇し、TG は、59 から 111 μ mol/10g 肝と著増した。一方、hexestrol 投与群では E-Ch は増加せず、TG の増加は 33 から 42 μ mol/10g 肝と軽度に止まった。
- 4) 肝の電顕的検索にて、対照群では colchicine 投与後多量の nascent VLDL 顆粒を容れるゴルジ装置を細胞質全域に多数認めるのに比べ、hexestrol 投与群では少数を認めるに過ぎなかった。

(総 括)

- ① 合成 estrogen である hexestrol の去勢ラットに対する大量投与は、血中 HDL, LDL の低下をもたらし、これに伴って血中 E-Ch は著減した。一方肝内 E-Ch は著増した。更に組織学的検討により、多数の脂肪滴を容れる肝細胞の存在が観察され、estrogen が肝及び血中脂質代謝に大きな影響を及ぼす事を確認した。
- ② 肝より血中へのリポ蛋白分泌を阻止する colchicine の投与は、対照群の肝細胞に多量の nascent VLDL 顆粒を出現させ、肝内 TG を増加せしめた。hexestrol 投与群では、colchicine 投与後、VLDL 顆粒の出現は少量に止まり、肝内 TG の増加は軽微であった。このことから大量合成 estrogen は肝での VLDL 合成を抑制することが判明した。
- ③ colchicine 投与後の血中 TG 及び E-Ch は対照群、hexestrol 投与群共、減少した。対照群の肝内で E-Ch は colchicine 投与後僅かに増加したが、hexestrol 投与群では更なる増加は認めなかった。大量合成 estrogen 投与による肝内 E-Ch の蓄積は、血中 HDL, LDL 分画の低下とそれに伴う E-Ch の低下を見ること及び、肝での VLDL 合成は抑制されている事より、血中から肝への E-Ch のとり込みの増大が主な機序であると考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は、ラットに大量合成 estrogen を投与し、一部ではコルヒチンを加え、血中・肝内脂質及び血中リポ蛋白の分析、肝組織の電顕的検討を行い、大量合成 estrogen は肝での VLDL 合成を抑制し、また血中エステルコレステロールを低下せしめ肝内にこれを蓄積させる事を証明した。

大量合成 estrogen の肝脂質代謝に及ぼす影響を生化学、形態学の両面から分析した論文として学位に値すると判断される。