



Title	コレステラミン経口投与のラット胆汁酸代謝に及ぼす影響
Author(s)	今井, 康陽
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35688
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)	今	井	やす	陽
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7886	号	
学位授与の日付	昭和	62年	10月	13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	コレスチラミン経口投与のラット胆汁酸代謝に及ぼす影響			
論文審査委員	(主査) 教 授	垂井清一郎		
	(副査) 教 授	鎌田 武信	教 授	谷口 直之

論文内容の要旨

[目的]

非吸収性の陰イオン交換樹脂であるコレスチラミンは、腸管内において胆汁酸を吸着し糞便中に排泄させ、その腸肝循環を遮断する。コレスチラミン投与により、胆汁酸生合成の律速酵素であるコレステロール 7α -水酸化酵素活性が上昇し、胆汁酸生合成が増加することが報告されている。

しかしながら、ラットにおける胆汁酸代謝、特に胆汁、糞便の両者の胆汁酸組成に対して、コレスチラミンによる胆汁酸の腸肝循環の遮断が如何なる影響を及ぼすかについて、詳細な検討は未だなされていない。また、コレスチラミンの胆汁中脂質分泌に及ぼす影響についても一定の見解が得られていない。

本研究において、私はコレスチラミン投与による胆汁酸の腸肝循環の遮断が胆汁酸代謝に及ぼす影響を明らかにする目的で、ラットにコレスチラミンを経口投与し、胆汁中脂質、便中中性ステロールおよび胆汁酸の分析を行った。

[方 法]

- 1) 動物：約220gのwistar系雄性ラットを用いた。一群（6匹）には標準飼料を、他の一群（6匹）には5%コレスチラミン含有の標準飼料を8日間投与した。投与後7、8日目の2日間の便を採取した。9日にネンブタール麻酔下で開腹し、2時間胆汁を採取した。
- 2) 胆汁中脂質の分析：胆汁を熱エタノール処理後、NaOHにて加水分解した。これよりコレステロールおよび胆汁酸を抽出し、コレステロールは1%SE-30カラムを用いて、胆汁酸はメチルトリフルオロ酢酸誘導体とした後に1.5%QF-1カラムと1.5%AN-600カラムを用いてGLCにて分析した。
- 3) 便中脂質の分析：2日間採取した便を水にてホモジナイズし、その一部をエタノールにて還流抽出

し、さらに石油エーテルにて抽出した。これをNaOHで加水分解後、中性ステロールおよび胆汁酸を抽出し、G L Cにて分析した。

[成 績]

1) コレスチラミン投与により、対照群に比し胆汁流量は1.00より0.68ml/hrへと減少し、胆汁中コレステロール濃度は増加傾向、胆汁中りん脂質濃度は減少傾向を示した。胆汁中胆汁酸濃度は7.40より3.67mg/mlへと有意に減少した($P < 0.01$)。胆汁中コレステロール分泌量はコレスチラミン投与により変化はみられなかったが、胆汁中胆汁酸およびりん脂質分泌量はそれぞれ、7.29より2.51mg/hrへ、1.52より0.80mg/hrへと減少した。lithogenic indexを算出すると、コレスチラミン群、対照群それぞれ、0.46、0.23でコレスチラミン群で上昇を認めた($P < 0.05$)。

2) 対照群において胆汁中胆汁酸組成は、コール酸(C A)50.2%， β -ムリコール酸(β -M C A)17.8%，ケノデオキシコール酸(C D C A)6.5%，ヒオデオキシコール酸(H D C A)6.3%，ウルソデオキシコール酸(U D C A)5.8%，デオキシコール酸(D C A)4.9%， α -ムリコール酸(α -M C A)2.2%であったが、コレスチラミン投与により、C D C Aが25.9%と著増、 β -M C Aが5.3%と著減し、さらに α -M C Aの増加がみられた。コール酸由来の胆汁酸とケノデオキシコール酸由来の胆汁酸の比である、C A group/C D C A group ratioに変化はみられなかった。

3) コレスチラミン投与により便中の中性ステロール排泄量は14.1より40.3mg/dayへと著増した。便中胆汁酸排泄量も8.8より38.3mg/dayへ著増し、先に述べた胆汁中胆汁酸を合わせ、胆汁酸の腸管での吸収効率を算出すると、対照群で94.5%であったのに対し、コレスチラミン群で37.6%と著明に低下した。対照群の便中胆汁酸組成においては、 ω -M C A(31.2%)、H D C A(21.1%)、D C A(17.6%)、L C A(9.6%)が主たる胆汁酸であったが、コレスチラミン投与により、D C AとL C Aがそれぞれ、46.0%，29.9%と著増し、 ω -M C AとH D C Aがそれぞれ、3.9%，2.4%と著減した。その結果C A group/C D C A group ratioの上昇がみられた。

[総 括]

1) ラットにおいてコレスチラミン投与により胆汁流量の減少がみられた。胆汁中コレステロール分泌量に変化はみられなかったが、胆汁中胆汁酸およびりん脂質分泌量はコレスチラミン投与により減少し、ラットにおいてコレスチラミンがlithogenic effectを示すことが明らかとなった。

2) コレスチラミン投与により便中の中性ステロールおよび胆汁酸排泄量が著増し、便中胆汁酸のC A group/C D C A group ratioの上昇がみられた。このことより、便中胆汁酸排泄量が肝での胆汁酸生合成量を反映することを考え合わせると、コレスチラミン投与により胆汁酸生合成は増加するが、C Aの生合成の増加が、C D C Aの生合成の増加より大きいことが示唆された。

3) コレスチラミン投与により胆汁酸の腸肝循環を遮断すると、胆汁中胆汁酸の中でC D C Aの著増と β -M C Aの著減がみられた。このことより、肝で新しく合成されたC D C Aはすぐに β -M C Aへ変換されるのではなく、腸肝循環を経た後に肝で β -M C Aに変換されると考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は、非吸収性の陰イオン交換樹脂であるコレステラミンをラットに経口投与し、胆汁酸の腸肝循環の遮断がラット胆汁酸代謝に及ぼす影響を検討したものである。その結果、コレステラミンがlithogenic effectをもつこと、コレステラミン投与により胆汁酸生合成が増加するが、コレル酸の生合成の増加がケノデオキシコール酸の生合成の増加より大きいことを明らかにした。また、肝で新しく合成されたケノデオキシコール酸は、腸肝循環を経た後、 β -ムリコール酸に変換されることが示された。

本研究は、胆汁酸の腸肝循環の遮断が胆汁酸代謝に及ぼす影響を詳細に分析するとともに、胆汁酸吸収障害に基づく胆汁酸代謝障害を理解する上でも貴重な情報を提供するものであり、学位に値すると考えられる。