The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Acyl-coenzymeA : cholesterol acyltransferase
Author(s)	松尾, 正彦
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40349
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

【16】

氏　　名	松尾正彦（まつお まさひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　13268　号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Acyl－coenzymeA　: cholesterol acyltransferase 阻害剤によるウサギコレステロール動態変化の薬理学的評価に関する研究
論文審査委員	（主査） 教　授　馬場　明道 （副査） 教　授　真弓　忠範　　教　授　溝口　　正　　教　授　東　　純一

論文内容の要旨

Acyl－coenzymeA　: cholesterol acyltransferase　(ACAT) はコレステロールと長鎖アシルCoA を基質としてコレステロールのエステル化を触媒する酵素である。ACATは，細胞内におけるコレステロールエステルの貯蔵のみならず，腸管におけるコレステロール吸収や肝臓内のコレステロールバランスの維持などの生体内コレステロール代謝において重要な役割を果たしている。また，動脈硬化発症の初期段階である血管壁マクロファージの泡沫化過程においてもACATによるコレステロールのエステル化が重要であることが知られている。このようなことからACAT阻害剤には，腸管におけるコレステロール吸収抑制作用や肝臓に対する作用に基づく血中コレステロール低下作用や，血管壁マクロファージの泡沫化を抑制することによる抗動脈硬化作用などの高脂血症治療薬として非常に興味深い薬理作用が期待されているが，現時点においてコレステロール吸収抑制以外の作用についてはin vivo の実験により完全に証明されているわけではない。また一方では，多くのACAT阻害剤が安全性試験において副腎毒性発現のために開発の断念を余儀なくされているという現状があり，今後ACAT阻害剤を高脂血症治療薬として臨床に応用していくためには副腎毒性のメカニズムを明らかにすることも必要であると考えられる。そこで本研究においては，新規ACAT阻害剤であるFR145237のコレステロール吸収抑制以外のメカニズムに基づく血中コレステロール低下作用，および血管壁直接作用に基づく抗動脈硬化作用ならびに副腎毒性のメカニズムに関する検討を行った。

はじめにFR145237がコレステロール吸収抑制以外の作用，特に肝臓に対する作用に基づく血中コレステロール低下作用を示すか否かを調べるために，高コレステロール食負荷ウサギおよびコレステロールを全く含まないカゼイン食を摂取させたウサギを用いた検討を行った。高コレステロール食負荷ウサギにおいて，FR145237は，0.032 －0.32mg／kg／day の投与量において，用量依存的な血中コレステロール低下作用を示したことから，ACAT阻害剤が腸管からのコレステロール吸収を抑制することにより血中コレステロール低下作用を示すことが確認された。この時，肝臓中コレステロール含量の低下も認められたが，その変化は血中コレステロールの変化とパラレルであったことから血中コレステロール低下に基づく二次的なものと考えられた。また，胆汁中胆汁酸濃度はコレステロール食負荷やFR145237投与により全く影響を受けなかった。一方，カゼイン食ウサギにおいてもFR145237は血中コレステロールを低下させたが，その有効投与量はコレステロール食負荷ウサギよりも高かった（0.5 mg／kg／day ）。このときFR145237投与により胆汁中胆汁酸濃度が有意に上昇したが，胆汁酸合成系の律速酵素である7 α －hydroxylase 量は全く影響を受けなかった。このことから，胆汁中胆汁酸濃度は血中コレステロールにより直接的な影響は受けないこ

と，また肝臓内においてACATと7α－hydroxylase はその基質となる遊離型コレステロールプールを共有しており，ACATが阻害されることにより胆汁酸合成量が上昇することが示唆された。以上の結果より，ACAT阻害剤は腸管からのコレステロール吸収抑制に基づく血中コレステロール低下作用以外にも肝臓における胆汁酸合成亢進作用などにより血中コレステロール低下作用を示すことが判明した。

次に，FR145237が動脈壁に直接作用して抗動脈硬化作用を示すか否かを高コレステロール食負荷ウサギおよびLDL レセプターを欠損したWatanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbit（WHHLウサギ）を用いて検討した。高コレステロール食負荷と同時に薬物を投与した実験系において，FR145237は用量依存的な血中コレステロール低下作用を示すとともに大動脈硬化病変面積の縮小作用を示したが，両者は平行しており血管直接作用に基づく抗動脈硬化作用を証明することは出来なかった。そこで，高コレステロール食を摂取させることによりすでに動脈硬化を発症したウサギにFR145237を含む通常食を与えてその作用を検討した。この条件ではコントロール群と投与群の間で血中コレステロール値の変化に差はなかったが，FR145237（10mg／kg／day ）は大動脈中コレステロール含量を有意に低下させた。次にWHHLウサギにFR145237（1，10mg／kg／day ）を24週間投与し，血中コレステロールおよび冠動脈における動脈硬化に対する効果を検討した。FR145237は血中コレステロール値に対しては全く影響を与えなかったが，冠動脈の動脈硬化を有意に抑制した。以上のことより，動脈硬化の初期段階には血管壁におけるACATによるコレステロールエステルの蓄積が深く関わっていること，またACAT阻害剤には血管壁直接作用に基づく抗動脈硬化作用が期待されることが明らかとなった。

次に，FR145237の副腎毒性のメカニズムに関する検討を行った。正常ウサギにFR145237を3.2 mg／kg静脈内投与すると副腎皮質の束状帯および網状帯における細胞の空砲化，壊死が明らかに認められたが，副腎髄質には全く変化は認められなかった。この副腎皮質毒性は高コレステロール食ウサギにおいては増悪が見られたのに対して，LDL レセプターを欠損したWHHLウサギにおいては全く副腎毒性が認められなかったことから，FR145237の副腎皮質毒性のメカニズムが細胞内コレステロール代謝と関連していることが示唆された。またFR145237を投与した正常ウサギの副腎中遊離型コレステロール含量は非投与群に比べ高値を示した。以上の結果より，副腎皮質細胞へのコレステロールの供給にはLDL レセプターを介した血中コレステロールの取り込みが重要であること，また副腎皮質におけるコレステロールの代謝回転は速く，ACATが阻害されると遊離型コレステロールが異常に蓄積し細胞毒性につながることが示唆された。このようにACAT阻害剤の副腎皮質毒性はACAT阻害作用に由来する可能性が高いため，今後のACAT阻害剤の開発においては，薬物の各種臓器への分布などを考慮したより詳細な研究が必須であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は，高脂血症への開発が試行されつつあるAcyl－coenzymeA ：cholesterol acyltransferase （ACAT）阻害剤の体内コレステロール動態への作用を解析し以下のことを明らかにした。(1)ACAT阻害剤は腸管からのコレステロール吸収を抑制する他，肝臓での胆汁酸生合成を高めることにより血中コレステロールを低下させる。(2)ACAT阻害剤の抗動脈硬化作用は血中コレステロール低下によるものと血管壁への直接作用による。(3)ACAT阻害剤の副腎皮質毒性はACAT阻害による副腎コレステロール増加に起因する薬理作用に依る。

以上の知見は，ACAT阻害剤開発における前臨床段階での解決されるべき課題を呈示したものとして博士学位記授与に値すると判断する。