

報告番号 ^{*} 甲 第 1965号

主論文の要旨

題名

生体異物及び過剰チロシンによる
高コレステロール血症誘導に関する
比較研究

氏名 長岡 利

主論文の要旨

報告番号 ※甲第 号 氏名 長岡 利

高コレステロール血症は、人間をはじめ、多くの動物種において、多種多様な要因によって生成されることが知られているが、本研究は、ラットにおける生体異物及び過剰チロシンによって誘導される高コレステロール血症に関する比較研究を通じて、両者の機構を比較解明することを目的としている。得られた成果を以下に示す。

(1) 過剰チロシンによる高コレステロール血症の誘導

過剰チロシンによる高コレステロール血症も、PCBやヒスチジンによる誘導される高コレステロール血症と同様に、肝肥大をともない、さらに低タンパク食よりも高タンパク食の方が、生成しやすいものと思われた。チロシンによる血清コレステロール上昇は、28日間継続して観察され、チロシンレベルの上昇に依存しており、さらにHDL-コレステロール、LDL+VLDL-コレステロールの両方ともに上昇させるタイプのものであった。このような血中リポタンパク組成の変動において、コレステロール大量摂取による外因性高コレステロール血症とは異なり、PCB、ヒスチジンによるその変化と類似性を示された。チロシン過剰摂取により、肝臓及び尿中アスコルビン酸

レベルが上昇し、肝薬物代謝酵素である cytochrome P-450, cytochrome b5, cytochrome c reductase, aniline hydroxylase, aminopyrine N-demethylase 活性も上昇することを見出した。

ラットにおいて、チロシンによる肝薬物代謝酵素活性の上昇については、いままで知られていなかった事実である。しかしながら、血清コレステロールの上昇割合と肝薬物代謝酵素の上昇割合とを考慮し、PCBの場合などに観察されるような、肝薬物代謝酵素は組織あたりでも著しく増加している事実と比較すると、チロシンの場合血清コレステロールの上昇割合に比べて、肝薬物代謝酵素の上昇割合は、小さいことが示唆された。

(2) 生体異物及び過剰チロシンによる高コレステロール血症生成時におけるコレステロール合成系の変動

コレステロール合成の律速酵素である肝HMG-CoA reductase 活性及び $^3\text{H}_2\text{O}$ を用いて測定した in vivoにおける肝コレステロール合成能は、DDT, クロトン, BHA及び過剰チロシンにより、対照群に比べていずれも上昇した。しかしながら、小腸のコレステロール合成能には、顕著な変化は観察されなかった。以上のことは、PCBやヒスチジンの場合と同様に、DDT, クロトン, BHA及び過剰チロシン

により誘導される高コレステロール血症は、いずれも主に、肝コレステロールの合成が促進されたために、引き起こされていることを示唆する。

(3) 生体異物及び過剰チロシンによる高コレステロール血症生成時におけるコレステロール分解系の変動

PCB摂取により、コレステロール分解系の律速酵素である肝cholesterol α -hydroxylase 活性は、組織1gあたりでは、有意に減少し、組織全体では顕著な変化は見られなかった。胆汁中の胆汁酸は、自由摂取の場合も、meal feedingの場合もともに、PCB摂取により濃度は有意に低下したが、胆汁流量は有意に上昇したことから、総胆汁酸分泌量としては、対照群よりも低下する傾向を示した。胆汁中胆汁酸組成の変化は、総胆汁酸の変動を反映しており、PCBによる胆汁酸分泌量の低下は、TUDCA, TLCA, TLDCA以外の画分の胆汁酸の比較的明確な低下として表わされた。PCBの場合、胆汁中のコレステロールは、濃度・分泌量とも有意に減少を示した。さらに、糞中の α -ドロキシ胆汁酸排泄量は、PCBにより減少する傾向を示した。中性ステロイドの糞中排泄は、PCBにより上昇する傾向を示したが、有意

差は認められなかった。したがって、総合的に考えてみると、PCBの場合、高コレステロール血症生成時において、コレステロール異化に顕著な変化は認められないことが示唆された。

一方、チロシンの場合は、胆汁中胆汁酸濃度は、対照群とほぼ同様で、胆汁流量には有意な上昇が観察されたことから、PCBの場合とは対照的に、総胆汁酸分泌量としては、有意に上昇した。胆汁中のコレステロール濃度は、有意に低下したが、分泌量としては、対照群と同様であった。胆汁中胆汁酸組成は、チロシンの場合、総胆汁酸分泌量の増加は、特にTCA、TDCA画分の上昇として表現された。糞中の3 α -ヒドロキシ胆汁酸は、胆汁中総胆汁酸分泌量の増加を反映して、上昇したが、中性ステロイドの糞中排泄は、むしろチロシンにより、有意に減少した。すなわち、チロシン摂取の場合は、PCBとは対照的に胆汁酸排泄は、上昇するが、中性ステロイド排泄が著しく減少することから、この両者を総合的に考えてみると、PCBと同様に、チロシンの場合も、必ずしもコレステロール異化に顕著な変化は認められないことが示唆された。以上のことから、甲状腺機能低下症などの場合のように、コレステロールの異化が顕著に抑制されたために、それが主因となって、PCBや

過剰チロシンによる高コレステロール血症が生成されているということを、積極的に示す知見は得られなかった。

(4) 生体異物及び過剰チロシンによる高コレステロール血症の誘導と 数種のホルモンの変動

コレステロール代謝に影響を及ぼすことば知られているインシュリン、グルカゴンの血中レベルは、PCB及び過剰チロシンにより顕著な影響を受けなかった。また、血清コルチコステロンレベルにも、PCB、DDTなどの生体異物や過剰チロシンによる顕著な変化は、観察されなかった。

甲状腺ホルモンは、古くからコレステロール代謝への関連が指摘されているが、チロシン過剰摂取により、血清 T_3 ・ T_4 レベルには、顕著な変化は観察されなかった。対照的に、PCB摂取により、 T_3 には顕著な影響は観察されないものの、 T_4 は著明に減少した。このことから、PCBによる高コレステロール血症生成と甲状腺ホルモンの相互関係を想定し、PCBによる高コレステロール血症誘導に対する T_4 投与の影響を検討した結果、 T_4 投与によっても、依然として、PCBによる血清コレステロール上昇は観察された。以上のことから、PCBの場合も、甲状腺ホルモンの変動と高コレステロール血症生成とを結びつける積極的な証拠は、チロシンの場合と同様得られないことが明らかにされた。

生体異物による高コレステロール血症は、その摂取自体が“代謝的ストレス”となり、これに反応したカテコルアミンなどのコレステロール合成を促進するホルモンの共通の変動を介して、生成されるという仮説を想定し、ストレス応答に密接に関連し、肝コレステロール合成を促進するカテコルアミンの生成母体であるチロシンをラットに投与することにより、生体異物と同様に高コレステロール血症が生成され、尿中カテコルアミン排泄が増加するこゝが見出された。さらに、PCB、DDTなどの生体異物によっても、種々のストレス時やチロシンなどの場合と同様に、尿中カテコルアミン排泄の上昇が観察された。これは、PCBなどの生体異物摂取も過剰チロシン摂取同様、生体にとって、ストレスであることを示唆する。さらに、カテコルアミンは、細胞膜の α 及び β -受容体を介して、生理作用を発現するが、カテコルアミンの α -受容体と拮抗する非選択性 α -遮断剤であるフェキソベンガミンの投与は、過剰チロシンによる高コレステロール血症の誘導を抑制するこゝも、PCBやDDTなどの生体異物による血清コレステロールの増加をも抑制するこゝも明らかになった。また、このフェキソベンガミンで観察された現象は、非選択性 α -遮断剤のトラゾリン及び α_1 -選択性遮断剤であるプラゾシンによっても、ほぼ同様に再現された。さらにカテコルアミンの注射によっても、高コレステロール血症は生成された。以上のことから、PCB及び過剰チロシンによる高コレステロール血症生成とカテコルアミン分泌との相互関係が示唆されるこゝも、前述の仮説が支持されるものと思われる。