Role of the Pituitary on the Manifestation of Hypocholesterolemic Action of Estrogen

Kiyohisa UCHIDA

Shionogi Research Laboratory, Fukushima-Ku, Osaka

It was confirmed that the three estrogens, estradiol, estriol and hexestrol, produced marked decreases in both plasma cholesterol and phospholipids levels in intact rats. Also, it was found that the hypocholesterolemic activity of estrogens gradually decreased after hypophysectomy, and completely disappeared 9 days after the operation. Neither adrenalectomy, castration, nor thyroidectomy affected the manifestation of this estrogen action. The estrogen effect was manifested again when the hypophysectomized rats were primed with pituitary homogenate of the same species or bovine growth hormone before the estrogen treatment. The priming with TSH, HCG or PMS produced no restoration of the estrogen action which disappeared in the hypophysectomized animals. ACTH had no action on the plasma cholesterol level in intact rats, but produced marked increase in the hypophysectomized rats. This ACTH-induced hypercholesterolemia in the hypophysectomized animals was reduced to the normal level by the simultaneous treatment of estrogen. The estrogen action manifested also in rats treated with prednisolone, the dosage of which was enough to produce complete suppression of ACTH secretion.

These facts suggest that the pituitary is necessary for the manifestation of hypocholesterolemic action of estrogen in rats, and that growth hormone may play an important role in the lipid-shifting action of estrogen, while ACTH may be not a factor directly related to this estrogen action.

(pp. 1112~1127)

Estrogen のラット血中 cholesterol 低下作用 発現に関する下垂体の役割

塩野義研究所

内 田 清 久

(昭和38年11月16日受付)

緒 言

ラットに estrogen を投与すると血中 cholesterol 値は顕著に低下する¹⁻⁴⁾。去勢雄ラットでは、この cholesterol 低下作用は多くの steroid の中でも estrogen に特有のものである⁵⁾。処が、その作用機構は未だ明らかにされていない。Rosenman たち⁶⁾は estrogen が肝に於ける cholesterol の生合成を抑制すると報告しているが、Fillios たち⁷⁾⁸⁾は逆に生合成を促進すると報告している。一方、Farbmann⁹⁾は甲状腺機能亢進時に estrogen の脂質に対する作用が現われないことから estrogen は甲状腺の機能を介して作用するのではないかと推論している。

我々はその作用機構を検討するに当り、estrogen が多くの steroid の中でも特に著しい下垂体 gonadotrophin 分泌抑制作用を示す事¹⁰⁾、ACTH, TSH, growth hormone 等、脂質代謝に関与する物質が下垂体から分泌されている事より、estrogen の cholesterol 低下作用と下垂体との関係を検討した。その結果、極めて興味有る知見を得たので報告する。

実験材料並びに方法

実験動物には体重 120~140g の Wistar 系雄ラットを使用し、8~10匹を1群として飼育した。食餌には通常のラット用固型飼料(塩野義製薬油日農場製)を使用し、飲料水には0.1%のポポン液(総合ビタミン剤、塩野義製薬、大阪)を含む生理食塩水を投与した。使用した hexestrol 及び各 steroid は全て NaCl : 0.9%, Polysorbate-80 : 0.4%, carboxymethylcellulose : 0.5%, benzylalcohol : 0.9%を含む水溶液を担体としてガラス製手動ホモゲナイザー(Ten-Brock 式)を用いて微細結晶の懸濁液とし、注射に供した。Steroid はラット当り300 μ gを0.1mlの容量で1日1回背部皮下に投与し、化合物投与実験群にそれぞれ対応する対照群には必ず同容量の担体を投与した。実験に際し動物に加えた手術、前処置、及び各種ホルモンの投与条件に関する詳細は次章各実験成績の冒頭に述べる。

動物は全て最終注射24時間後に sodium methyl hexabital 麻酔下に心臓穿刺に依つて採血し、血漿中の cholesterol 及び phospholipid 値を測定した。方法の詳細は前報⁵⁾に記載の通りである。

使用したホルモン製剤は次の通りである。

hexestrol (Red Star Chem. Co., Inc.)

estradiol-17 β (J.P. VI, N.V. Organon)

estriol (N.V. Organon)

dexamethasone (Schering A.G. Berlin)

prednisolone (Schering A.G. Berlin)

ACTH (H.P. Acthar Gel, Armour Pharmaceutical Company, U.S.A.)

TSH (U.S.P. Thyrotropin Reference Standard)

HCG (Primogonyl, Choriongonadotropin, Schering A.G. Berlin)

PMS (Anteron, Gonadotropes Hormon aus Serum, Schering A.G. Berlin)

STH (U.S.P. Growth Hormone Reference Standard 及び Antuitrin Growth, Parke, Davis & Company, U.S.A.)

実験成績

1. Hexestrol の作用に対する下垂体摘出の影響

下垂体摘出は外聴道より摘出する小山法田中変法¹¹⁾に従い、実験終了後動物の頭蓋を開き肉眼で下垂体が完全に摘出出来ているか否かを確認、摘出不完全のものは除外した。Estrogen は下垂体摘出後8日目より3日間連続して投与した。

下垂体を摘出すると Table 1 に示す如く、体重、精囊、前立腺、副腎、甲状腺の各重量は減少するが血漿脂質値には顕著な変化は認められない。Hexestrol を正常動物に投与した場合、血漿 cholesterol, phospholipid 両値は顕著に低下するが (TC: 79.1 ± 3.02 vs. 31.2 ± 4.37 , PL: 133.9 ± 7.16 vs. 89.1 ± 10.12)、下垂体摘出動物に投与した場合、これら脂質値は何等変化を受けない (TC: 71.4 ± 4.47 vs. 71.1 ± 4.24 , PL: 114.4 ± 4.47 vs. 122.6 ± 7.21)。更に7回の繰り返し実験を行い、下垂体摘出の影響を検討する為に下垂体摘出動物の示した値の対照正常群の値に対する割合 (%) を検討すると cholesterol 値は $94.9 \pm 3.74\%$, phospholipid 値は $73.2 \pm 3.89\%$ であった。更に、下垂体摘出動物に於ける hexestrol, estradiol, estriol, dexamethasone 投与の血漿脂質値に対する影響を検討する為に繰り返し実験を行い、処置群の値の対照群の値に対する割合 (%) をまとめたものが Table 2 の結果である。尚、比較の為に去勢雄ラットに対するこれら steroid の影響も先の報告⁶⁾から引用して併記した。去勢動物に於ては hexestrol, estradiol, estriol いずれも顕著な血漿脂質値の低下を来すが、下垂体摘出ラットに於ては3者ともその作用を失っている。更に、去勢雄ラットに3日間 hexestrol を投与した場合、hexestrol の用量と血漿 cholesterol 値の低下度との関係を検討すると、Fig.1に示す如く hexestrol の用量 $10-750 \mu\text{g/day/rat}$ の間に直線的な用量作用関係を認める

Table 1. Effects of hexestrol on the plasma cholesterol, phospholipid, C/P ratio and the certain organ weights in intact and hypophysectomized male rats

	Intact		Hypophysectomized ^{a)}	
	Control	Hexestrol ^{b)}	Control	Hexestrol ^{b)}
No. of rats	7	5	8	10
Body weight (g)	$177.3 \pm 5.34^c)$	$150.4 \pm 3.06^c)$	$109.6 \pm 2.50^{*c)}$	$109.6 \pm 2.32^{*c)}$
S. Vesicle (mg)	153.9 ± 10.5	$86.0 \pm 7.97^*$	$21.3 \pm 0.94^*$	$24.7 \pm 2.32^*$
V. Prostate (mg)	131.0 ± 6.31	$89.8 \pm 19.3^*$	$10.4 \pm 0.39^*$	$12.4 \pm 1.60^*$
Adrenals (mg)	33.6 ± 1.62	$44.3 \pm 1.41^*$	$15.6 \pm 0.76^*$	$15.5 \pm 1.00^*$
Thyroid (mg)	21.1 ± 1.95	21.4 ± 1.53	$10.3 \pm 1.57^*$	$9.0 \pm 0.60^*$
Plasma total cholesterol (mg/dl)	79.1 ± 3.02	$31.2 \pm 4.37^*$	71.4 ± 4.47	71.1 ± 4.24
Plasma phospholipid (mg/dl)	133.9 ± 7.16	$89.1 \pm 10.12^*$	114.4 ± 4.47	122.6 ± 7.21
C/P ratio	0.60 ± 0.032	$0.36 \pm 0.038^*$	0.65 ± 0.060	0.61 ± 0.063

* Statistically significant at 95% or more of probability against intact control group.

a) Hypophysectomy was performed eleven days before autopsy.

b) Daily $300 \mu\text{g}$ per rat of hexestrol was injected subcutaneously for the last three days before autopsy.

c) Mean $\pm$ S.E.

Table 2. Comparisons of the effects of hexestrol, estradiol, estriol and dexamethasone on the plasma cholesterol and phospholipid levels in the hypophysectomized and in the castrated male rats

	Hypophysectomized			Castrated ^{a)}	
	No. of experiments	TC (%) ^{b)}	PL (%) ^{b)}	TC (%) ^{b)}	PL (%) ^{b)}
Hexestrol	13	85.2±2.96 ^{c)}	91.1±3.31 ^{c)}	45	54
Estradiol	2	104.5	104.5	69	94
Estriol	1	87	102	64	73
Dexamethasone	1	294	369	159	211

* Daily 300 μ g per rat of compounds were injected subcutaneously for the last three days before autopsy.

a) The data quoted from the previous report (Uchida & Miyake, 1961)²⁾

b) The values expressed as the percentage of the treated group levels against control group levels.

c) Mean±S.E.

TC : total cholesterol

PL : phospholipid

Fig.1. Dose Response Relationship of hexestrol on the plasma cholesterol level in castrated male rats. Hexestrol was injected subcutaneously for three days as a fine crystal suspension.

Fig.2. Dose Response Relationship of hexestrol on the plasma cholesterol level in the hypophysectomized male rats. Hexestrol was injected subcutaneously for the last three days before autopsy as a fine crystal suspension.

事が出来る。これに対し、下垂体摘出ラットに術後7日目より100, 300, 900 μ g/day/ratのhexestrolを3日間投与した場合はFig.2に示す如く用量作用関係は勿論、高用量に於てすら推計学的に有意な血漿cholesterol値の低下を認める事は出来なかつた。更に、下垂体摘出後の日数とestrogenの作用との関係について検討する為に下垂体摘出の当日、3日、6日、及び9日後よりラット当り300 μ gのhexestrolを1日1回、3日間に渉り連続投与した。下垂体摘出後それぞれ3日、6日、9日、及び12日後に血漿cholesterol, phospholipid値を測定するとTable3に示す如く、下垂体摘出後3日、及び6日目の群ではhexestrol投与に依り血漿脂質値は低下している。然し、低下度は正常動物に於ける場合と比較して小さく下垂体摘出後

Table 3. Response of plasma cholesterol and phospholipid levels to the hexestrol administration started at the different intervals after hypophysectomy.

Days after hypophysectomy	Total cholesterol (mg/dl)		Phospholipid (mg/dl)	
	Control	Hexestrol ^{a)}	Control	Hexestrol ^{a)}
3	65.7±2.33	50.4±0.98*	66.0±3.32	57.3±2.03*
6	91.5±1.75	63.9±3.63*	87.8±2.38	62.8±2.78*
9	81.3±6.12	85.5±5.77	63.2±4.85	62.3±3.75
12	82.3±6.66	75.0±6.30	71.1±3.46	69.8±4.41

Each of the values is represented by the mean value with its standard error of the group consisting of 6 to 7 rats.

a) Daily 300 μ g per rat of hexestrol was injected subcutaneously for the last three days before autopsy.

* Statistically significant at 95% or more of probability against control

9日、及び12日目の群では hexestrol の作用が現われていない。従つて、estrogen の血漿 cholesterol 低下作用が消失するのは下垂体摘出後9日目以降の動物に於てである事が推察出来る。

一方、dexamethasone は去勢雄ラットに於て顕著な血漿脂質値の増大を示すが^{a)}、この作用は下垂体摘出ラットに於ても認められる。従つて、dexamethasone の作用に対しては、下垂体は関係なくその作用機構も estrogen とは全く異つていると思われる。Dexamethasone は estrogen ではないが血漿脂質値に対し著しい作用を示すので^{b)}比較の為に検討を行った。

以上の如く、下垂体摘出ラットに於て estrogen の血漿 cholesterol 低下作用が消失する事実は正常動物や去勢動物に於ける場合と比較して極めて著しい相違である。この現象より、estrogen の作用に対する下垂体の役割として次の2つの場合が想定出来る。即ち、

(1) 下垂体が estrogen 投与に依り影響を受け、副腎、性腺、甲状腺等の下垂体の支配下に有る内分泌臓器の機能を介して作用が発現する間接的な場合、及び

(2) これらの内分泌臓器を介せずに下垂体自身の機能、又は下垂体産出の物質が単独又は estrogen と共同して作用が発現する直接的な場合である。

もしも、(1)の仮定が正しいとすれば、副腎、性腺、甲状腺等を剔除した動物に対しても estrogen の作用

Table 4. Effects of hexestrol on the plasma cholesterol, phospholipid and C/P ratio in the intact and adrenalectomized male rats

	Intact		Adrenalectomized ^{a)}	
	Control	Hexestrol ^{b)}	Control	Hexestrol ^{b)}
No. of rats	10	10	6	7
Body weight (g)	148.7±10.14 ^{c)}	140.3±9.56 ^{c)}	148.5±4.71 ^{c)}	139.0±4.09 ^{c)}
Plasma total cholesterol (mg/dl)	60.4±1.28	27.0±3.53*	56.0±3.42	22.0±3.55*
Plasma phospholipid (mg/dl)	108.8±3.34	65.9±5.77*	98.6±7.06	44.8±5.24*
C/P ratio	0.56±0.014	0.40±0.034*	0.57±0.023	0.48±0.044

a) Adrenalectomy was performed six days before autopsy.

b) Daily 300 μ g per rat of hexestrol was injected subcutaneously for the last three days before autopsy.

c) Mean±S.E.

* Statistically significant at 95% or more of probability against intact control group.

Table 5. Effects of estradiol and dexamethasone on the plasma cholesterol, phospholipid and C/P ratio in the adrenalectomized male rats

	Intact	Adrenalectomized ^{a)}		
		Control	Estradiol ^{b)}	Dexamethasone ^{b)}
No. of rats	9	9	9	9
Body weight (g)	182.9±2.93 ^{c)}	164.2±3.60 ^{c)}	147.8±2.96 ^{c)}	141.7±2.13 ^{c)}
Plasma total cholesterol (mg/dl)	64.6±2.08	57.8±1.76	44.8±2.08*	90.6±2.57*
Plasma phospholipid (mg/dl)	92.4±5.20	79.8±3.78	53.1±2.70	169.2±4.35*
C/P ratio	0.71±0.043	0.74±0.035	0.85±0.042*	0.54±0.031*

a) Adrenalectomy was performed six days before autopsy.

b) Daily 300 μ g per rat of compounds were injected subcutaneously for the last three days before autopsy.

c) Mean±S.E.

* Statistically significant at 95% or more of probability against adrenalectomized control group.

は消失する筈である。この可能性を検討する為に、各内分泌臓器剔除動物について検討を試みた。

2. Hexestrol の作用に対する副腎摘出の影響

雄ラットの両側副腎剔除後3日目より hexestrol, estradiol, dexamethasone を3日間投与した。測定結果は Table 4, 及び Table 5 に示す通りである。副腎除去に依り血漿 cholesterol, phospholipid 両値は減少の傾向を示すが有意の変化ではない。然し, hexestrol, estradiol を投与した群では血漿脂質値は顕著に低下し, 正常動物にこれら estrogen を投与した場合と同程度, 又はそれ以上の低値を示した。一方, dexamethasone は有意の増加を来した。従つて, 副腎除去動物に於けるこれら steroid の影響は正常動物に於ける変化と比較して著しい相違は認められないので estrogen の作用が下垂体副腎系を介して発現する可能性は否定出来る。

3. Hexestrol の作用に対する性腺摘出の影響

Table 6. Effects of castration on the plasma cholesterol, phospholipid, C/P ratio and certain organ weights in male rats

	Intact	Castrated ^{a)}
No. of rats	8	7
Body weight (initial)	124.1±2.58 ^{b)}	122.3±3.70 ^{b)}
〃 (final)	165.4±3.62	155.6±5.60
S. Vesicle (mg)	153.0±17.35	23.1±2.51*
V. Prostate (mg)	129.4±10.59	12.4±1.33*
Adrenals (mg)	34.2±1.29	42.6±1.56*
Thymus (mg)	430.4±34.13	474.1±52.50
Plasma total cholesterol (mg/dl)	98.7±2.65	103.8±2.35
Plasma phospholipid (mg/dl)	122.5±6.30	118.6±4.75
C/P ratio	0.82±0.031	0.88±0.025

a) Castration was performed ten days before autopsy.

b) Mean±S.E.

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

Table 7. Effects of hexestrol, estradiol and dexamethasone on the plasma cholesterol and phospholipid levels in the castrated male rats^{a)}

	Total cholesterol (mg/dl)		Phospholipid (mg/dl)	
	Control	Treated	Control	Treated
Hexestrol ^{b)}	95.9±2.41 ^{c)}	43.6±3.26 ^{*c)}	111.7±5.13 ^{c)}	60.6±2.31 ^{*c)}
Estradiol ^{b)}	95.9±2.41	69.9±3.55*	113.1±6.85	76.9±6.24*
Dexamethasone ^{b)}	98.8±4.47	157.0±9.60*	110.1±3.88	232.3±17.93*

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

a) Castration was performed six days before autopsy.

b) Daily 300 μ g per rat of the compounds were injected subcutaneously for the last three days before autopsy.

c) Mean±S.E.

雄ラットの両側辜丸摘出後3日目より hexestrol, estradiol, dexamethasone を3日間投与した。去勢の影響は辜丸摘出後10日目の動物について比較検討した。Table 6 に示す如く、去勢に依り精囊、前立腺の重量は減少し、副腎重量は増加するが血漿 cholesterol, phospholipid 値は何等変化を受けない。去勢動物に対する estrogen の作用は先にも報告した如く⁵⁾、いづれも顕著な血漿脂質値の低下作用を示し、又、dexamethasone は増加作用を示す。これらの結果は Table 7 に示す如くである。従つて、性腺の関与する可能性も否定出来る。

4. Hexestrol の作用に対する甲状腺摘出の影響

雄ラットの甲状腺摘出後8日目より hexestrol, estradiol, dexamethasone を3日間投与した。甲状腺摘出及び甲状腺摘出ラットに対する steroid の作用は Table 8 に示す如くである。甲状腺摘出に依り血漿 cholesterol 及び phospholipid 値は凡ね低下の傾向を示すが逆に増加した場合もあつた。この実験群に於て、体重の増加度は対照群及び甲状腺摘出群共に初体重に対して8~10%の増量を示し、特に両群間に有意の差は認められなかつた。Boyd⁴⁾は雄ラットの甲状腺を剔出すると、血漿 cholesterol 値は増大する事を報告し

Table 8. Effects of thyroidectomy or hexestrol, estradiol and dexamethasone on the plasma cholesterol and phospholipid levels in the thyroidectomized male rats^{a)}

	Total cholesterol (mg/dl)		Phospholipid (mg/dl)	
	Control	Treated	Control	Treated
Thyroidectomy ^{b)}	67.7±2.62 ^{d)}	59.4±1.83 ^{*d)}	101.9±3.80 ^{d)}	87.9±2.25 ^{*d)}
〃	71.8±3.27	62.7±1.67*	114.5±6.44	84.1±1.12*
〃	88.9±1.71	53.5±2.28*	108.6±4.26	66.2±3.32*
〃	68.6±1.76	81.1±3.95*	111.9±4.87	109.0±10.44
Hexestrol ^{c)}	53.5±2.28	33.4±2.66*	66.2±3.32	44.1±4.51*
Estradiol ^{c)}	81.1±3.95	54.7±2.11*	109.0±10.44	89.9±4.80*
Dexamethasone ^{c)}	81.1±3.95	148.4±10.49*	109.0±10.44	197.0±11.26*

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

a) Thyroidectomy was performed eleven days before autopsy.

b) The effect of thyroidectomy was compared against the levels of intact animals.

c) Daily 300 μ g per rat of compounds were injected subcutaneously for the last three days before autopsy.

d) Mean±S.E.

ているが、これは術後6～8ヶ月以降に初めて認められる変化である。甲状腺機能低下時には血中 cholesterol 値の増加、亢進時には低下を来す事は広く知られているが、10日間前後の短期間では甲状腺機能の変化以上に手術に依る食餌摂取量の低下に基く cholesterol 値の変動の方が大きく関係していると思はれる。

甲状腺剔除の影響は以上述べた如く、一般に血漿脂質値の低下を招来するが甲状腺剔除動物に hexestrol, estradiol を投与すると正常動物に対する時と同様に顕著な cholesterol 値の低下が認められる。一方, dexamethasone は正常動物に於けると同様に著しい脂質値の増大を来す。従つて, estrogen の血漿 cholesterol 低下作用が下垂体甲状腺系を介して発現する可能性も否定出来る。

以上, 正常動物, 下垂体摘出動物, 及び副腎, 性腺, 甲状腺除去動物に対する hexestrol, estradiol, dexamethasone 投与の血漿 cholesterol 値に対する影響を検討したが, 結果を綜括すると Table 9 の如く表わせる。estrogen の血漿 cholesterol 値低下作用は下垂体摘出に依つてのみ消失し, 下垂体の支配下に有る内分泌臓器除去動物に於ては顕著に, しかも正常動物に於けると同程度に現われる事が明らかになつた。この事は Estrogen の脂質に対する作用が発現する為には下垂体の機能が必要であり, しかもそれは他の内分泌系とは関係のない作用に基くものである事を示唆する。従つて, 次に(2)の可能性について検討を試みた。

Table 9. Comparison of the effects of hexestrol, estradiol and dexamethasone on the plasma cholesterol level in the intact, hypophysectomized, adrenalectomized, castrated or thyroidectomized male rats

	Hexestrol	Estradiol	Dexamethasone
Intact	decrease	decrease	increase
Hypophysectomized	no change	no change	increase
Adrenalectomized	decrease	decrease	increase
Castrated	decrease	decrease	increase
Thyroidectomized	decrease	decrease	increase

5. Hexestrol の作用と下垂体 homogenate との関係

下垂体摘出ラットに於て estrogen の血漿 cholesterol 低下作用の消失する原因が下垂体に由来する物質の欠如に基くものであるならば, 下垂体摘出動物に下垂体 homogenate を投与しておけば estrogen の作用は発現するであろう事が想像出来る。この項に於ては, 下垂体 homogenate を投与して estrogen の cholesterol 低下作用が回復するか否か, 即ち, estrogen の作用に対する下垂体の役割がその下垂体由来の物質に基くものか, 又はその機能に基くものであるかを検討した。即ち, Wistar 系雄ラットの下垂体を約 3g 集め, 生理食塩水で 50%-homogenate を作製した。集めた下垂体は使用時迄生理食塩水中に凍結して保存し, 使用時 homogenate とした。動物の下垂体摘出後 4 日目より上記の下垂体 homogenate をラット当り 0.1ml を 1 日 1 回 4 日間に渉り皮下注射に依り連続投与した。下垂体 homogenate 投与最終日にラット当り 300 μ g の hexestrol を皮下注射に依り 1 回投与し, 24 時間後に血漿脂質値を測定した。測定結果は Table 10 に示す如く, 下垂体摘出ラットに下垂体 homogenate 投与の前処置をする事に依り estrogen の血漿 cholesterol 低下作用は明らかに発現する。この事から estrogen の cholesterol 低下作用の発現には下垂体に由来する物質が関与している事が考えられる。従つて, 次に種々の下垂体性 trophic hormone に依る前処置の影響を検討した。

6. Hexestrol の作用と TSH との関係

下垂体摘出後 4 日目より, ラット当り 1 日量 1.48U.S.P. 単位 of TSH を 1 日 1 回, 4 日間に渉り生理食塩水溶液として皮下注射に依り連続投与し, TSH 投与最終日にラット当り 300 μ g の hexestrol を投与した。測定結果は Table 11 に示す如く, TSH 前処置ラットに於ても無処置の下垂体摘出ラットに於けると同様に, estrogen の作用は発現しない。従つて, TSH は estrogen の血漿 cholesterol 低下作用に関係する下

Table 10. Effects of hexestrol on the plasma cholesterol, phospholipid, C/P ratio and certain organ weights in the hypophysectomized male rats treated with and without pituitary homogenate

	Non-treated		Pituitary homogenate-treated ^{a)}	
	Control	Hexestrol ^{b)}	Control	Hexestrol ^{b)}
No. of rats	5	4	5	5
Body weight (g)	126.2±3.34 ^{c)}	132.0±4.78 ^{c)}	167.6±7.20 ^{c)}	156.4±5.44 ^{c)}
Thyroid (mg)	15.1±0.50	12.8±1.05	28.3±1.39	24.7±2.60
Adrenals (mg)	16.6±0.46	16.0±1.87	28.6±2.18	26.7±0.80
S. Vesicle (mg)	36.3±5.95	40.4±7.42	95.4±11.43	89.8±8.56
V. Prostate (mg)	16.4±1.24	15.0±1.60	86.8±17.31	78.0±8.85
Plasma total cholesterol (mg/dl)	92.2±9.91	76.3±4.25	82.8±2.56	53.4±2.17*
Plasma phospholipid (mg/dl)	84.4±5.74	83.6±6.64	91.8±4.63	80.2±3.26
C/P ratio	1.10±0.100	0.92±0.045	0.91±0.048	0.67±0.036

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

a) Daily 0.1ml of 50% rat pituitary homogenate was injected subcutaneously for the last four days before autopsy.

b) A day before autopsy, 300 μ g per rat of hexestrol was injected subcutaneously.

c) Mean±S.E.

Table 11. Effects of hexestrol on the plasma cholesterol and phospholipid levels in the hypophysectomized male rats treated with and without TSH

	Non-treated		TSH-treated ^{a)}	
	Control	Hexestrol ^{b)}	Control	Hexestrol ^{b)}
No. of rats	5	4	5	6
Body weight (g)	126.2±3.34 ^{c)}	132.0±4.78 ^{c)}	131.2±3.72 ^{c)}	132.2±3.29 ^{c)}
Plasma total cholesterol (mg/dl)	92.9±9.91	76.3±4.25	75.4±4.07	69.3±1.52
Plasma phospholipid (mg/dl)	84.4±5.74	83.6±6.64	65.9±9.57	76.1±8.71
C/P ratio	1.10±0.100	0.92±0.045	1.21±0.126	0.97±0.117

a) Daily 1.48 USP per rat of TSH (U.S.P. Thyrotropin Reference Standard) was injected subcutaneously for the last four days before autopsy.

b) A day before autopsy, 300 μ g per rat of hexestrol was injected subcutaneously.

c) Mean±S.E.

垂体成分中の因子ではない事が結論出来る。尚、この実験は先の下垂体 homogenate との関係を検討した実験と平行して行つたものである。下垂体摘出群の値は Table 10 と同一である。この結果から、先の下垂体 homogenate 投与群に於ける hexestrol の血漿 cholesterol 低下作用が顕著なものである事が結論出来る。

甲状腺及び甲状腺ホルモンの血中 cholesterol 値に及ぼす作用については既に多くの報告がある。Kritchvsky¹²⁾の総説によると一般に甲状腺機能低下時には血中 cholesterol 値は増大し、機能亢進時、又は甲状腺ホルモン投与時には低下すると云う。然し、これらの変化はかなり長期間の処置後に認められるのであつて、1日にラット当り10, 50, 或は250 μ gの *l*-thyroxine を3日間皮下注射した我々の実験では Table 12 に示す如く血漿 cholesterol 値に何等変化を認める事は出来なかつた。又、Table 13 に示した如く1日ラット

Table 12. Effects of 1-thyroxine on the plasma cholesterol, phospholipid, C/P ratio and thyroid weight in the intact male rats

	Control	1-Thyroxine (Daily dose) ^{a)}		
		10 μ g	50 μ g	250 μ g
No. of rats	8	8	8	8
Body weight (g)	154.5 $\pm$ 5.05 ^{b)}	143.0 $\pm$ 2.83 ^{b)}	150.6 $\pm$ 5.46 ^{b)}	149.0 $\pm$ 4.69 ^{b)}
Thyroid (mg)	16.0 $\pm$ 0.67	12.0 $\pm$ 0.69*	14.0 $\pm$ 0.84	15.9 $\pm$ 0.86
Plasma total cholesterol (mg/dl)	91.0 $\pm$ 2.76	94.5 $\pm$ 3.02	96.6 $\pm$ 3.95	93.6 $\pm$ 4.03
Plasma phospholipid (mg/dl)	109.0 $\pm$ 6.06	111.4 $\pm$ 4.18	132.1 $\pm$ 5.07*	137.2 $\pm$ 7.62*
C/P ratio	0.85 $\pm$ 0.033	0.85 $\pm$ 0.014	0.73 $\pm$ 0.013*	0.69 $\pm$ 0.020*

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

a) 1-Thyroxine injected subcutaneously for three days.

b) Mean $\pm$ S.E.

Table 13. Effects of orally administered thiouracyl on the plasma cholesterol, phospholipid, C/P ratio and certain organ weights in the intact male rats.

	Control	Thiouracyl ^{a)}
No. of rats	6	8
Body weight (g)	299.0 $\pm$ 8.14 ^{b)}	270.4 $\pm$ 11.40 ^{b)}
Thyroid (mg)	25.5 $\pm$ 2.76	42.0 $\pm$ 4.01*
Pituitary (mg)	9.42 $\pm$ 0.49	9.04 $\pm$ 0.43
Thymus (mg)	317.7 $\pm$ 20.20	276.8 $\pm$ 14.58
Adrenals (mg)	42.5 $\pm$ 1.32	44.7 $\pm$ 1.41
S. Vesicle (mg)	484.0 $\pm$ 24.30	362.5 $\pm$ 44.76*
V. Prostate (mg)	373.6 $\pm$ 10.55	403.8 $\pm$ 40.86
Plasma total cholesterol (mg/dl)	84.7 $\pm$ 3.06	91.6 $\pm$ 3.06
Plasma phospholipid (mg/dl)	111.5 $\pm$ 2.74	135.6 $\pm$ 0.71*
C/P ratio	0.77 $\pm$ 0.044	0.66 $\pm$ 0.019

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

a) Thiouracyl was administered orally daily 5mg per rat for 52 days.

b) Mean $\pm$ S.E.

当り 5 mg の thiouracyl を 52 日間に渉り経口投与した実験では甲状腺重量は著しく増大したにもかかわらず血漿脂質値はわずかに増加したに過ぎなかつた。此の成績は「estrogen の脂質に対する作用は甲状腺の機能を介して発現するのではないか」という Farbmam⁹⁾の考え方を支持していない。従つて、甲状腺機能の影響は今回の下垂体摘出の影響とは切り離して別個に検討されねばならないと思われる。

7. Hexestrol の作用と ACTH との関係

ACTH には周知の如く副腎外作用として脂肪動員作用 (lipid-mobilizing effect) を有する事が in vivo^{13,14)}, 及び in vitro^{15,16)}の実験で立証されている。そこでこの項に於ては ACTH が下垂体摘出動物に於て estrogen の血漿 cholesterol 低下作用発現の爲の因子になり得るか否かを検討した。即ち、下垂体摘出後 5 日目より ACTH を 1 日 3 回 (9 時, 17 時, 及び 22 時), 毎回 4 I.U./rat づつ計 12 I.U./day/rat を 4 日間に渉り皮下注射に依り連続投与した。又, ACTH 投与開始後 2 日目より 1 日量 300 μ g の hexestrol を 3 日間, 皮下注射に依り同時投与した。測定結果は Table 14 に示す如くである。先にも示した如く下垂体

Table 14. Effects of hexestrol and/or ACTH on the plasma cholesterol and phospholipid levels in the hypophysectomized male rats

Treatment	Total cholesterol (mg/dl)		Phospholipid (mg/dl)	
	Control ^{c)}	Treated	Control ^{c)}	Treated
Hexestrol ^{a)}	70.7±4.35 ^{d)}	68.5±3.56 ^{d)}	56.0±8.12 ^{d)}	52.5±4.48 ^{d)}
ACTH ^{b)}	70.7±4.35	101.9±4.59*	56.0±8.12	112.5±6.51*
ACTH ^{b)}	60.8±3.87	143.8±16.4*	67.7±8.36	101.0±7.50*
Hexestrol ^{a)} +ACTH ^{b)}	70.7±4.35	75.1±3.58	56.0±8.12	85.0±7.38*
Hexestrol ^{a)} +ACTH ^{b)}	60.8±3.85	89.7±5.21*	67.7±8.36	62.9±4.54

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

a) Daily 300 μ g per rat of hexestrol was injected subcutaneously for the last three days before autopsy.

b) Daily 12 I.U. per rat of ACTH (Acthar gel, Armour.) was injected subcutaneously three times a day for the last four days before autopsy.

c) Hypophysectomized control group.

d) Mean±S.E.

摘出ラットでは hexestrol の作用は現われないが, ACTH 単独投与群では顕著な血漿 cholesterol, phospholipid 値の増加が認められ, ACTH, hexestrol 同時投与群では下垂体摘出対照群と比較して増加, 又は増加の傾向が認められたが ACTH 単独投与群と比較すると遙かに低い値を示した.

ACTH を下垂体摘出ラットに投与すると Table 14 に示す如く血漿脂質値の増大が認められるが, 同一の実験条件で正常動物に投与すると Table 15 に示す如く何等変化は認められないか, 又は寧ろ低下の傾向さえ示す. Rosenman たち⁹⁾も ACTH 投与は正常動物では血清 cholesterol 値に何等変化を与えないと報告している. ACTH に関するこの現象の機構は不明であるが, 少なくとも下垂体摘出動物に於て ACTH は血漿 cholesterol 値増大作用を有する様に思われる. 次に, ACTH を投与した下垂体摘出ラットに hexestrol を同時投与すると, ACTH 単独投与群と比較して血漿脂質値は低下を示し, その値は下垂体摘出対照群とほぼ同程度である. このことから, ACTH が存在すれば estrogen の作用は現われるかの如く思われるが, 然し, もしも ACTH が estrogen の血漿 cholesterol 低下作用に関係する因子であるならば ACTH, hexestrol 同時投与群の示す値は先に下垂体 homogenate を用いた回復試験で得られた如く, 下垂体摘出対照群に比して血漿 cholesterol 値の著しい低下が認められねばならない. ところが Table 14 の成績はこの推論を支持していない. 従つて, Table 14 の結果は ACTH に血漿 cholesterol 増大作用が有り, hexestrol はこ

Table 15. Effects of ACTH on the plasma cholesterol, phospholipid and C/P ratio in the intact male rats

	Control	ACTH ^{a)}
No. of rats	8	7
Body weight (g)	205.0±3.07 ^{b)}	177.3±6.53 ^{b)}
Plasma total cholesterol (mg/dl)	73.8±2.15	69.6±3.04
Plasma phospholipid (mg/dl)	144.6±7.89	138.1±7.99
C/P ratio	0.52±0.016	0.51±0.034

a) Daily 12 I.U. per rat of ACTH (Acthar gel, Armour.) was injected subcutaneously three times a day for the last three days before autopsy.

b) Mean±S.E.

れを抑制すると考えるのが妥当と思われる。ACTH が estrogen の cholesterol 低下作用に関係する因子でないことは次の prednisolone 前処置ラットを用いた実験からも支持出来る。即ち、正常動物に corticoid を大量投与すると ACTH 分泌に関する限り、いわゆる chemical hypophysectomy の状態になる事は良く知られた事実である。この現象を利用して estrogen の血漿 cholesterol 低下作用に対する ACTH の影響を検討した。正常ラットに1日量 300 μ g の prednisolone を8日間に渉り皮下注射し、最後の3日間は同じく1日量 300 μ g の hestrol を皮下注射に依り同時投与した。尚、使用した prednisolone の用量は5日目には血中 11-hydroxycorticosteroids 量を95%減少させるのに充分な量である。測定結果は Table 16 に示す如く、prednisolone 処置では血漿 cholesterol, phospholipid 両値は何等変化を受けないが副腎重量は著しく低下している。即ち、ACTH の分泌は抑制されていると思われる。この様なラットに hestrol を同時投与すると血漿 cholesterol, phospholipid 両値は顕著に低下し、正常ラットに hestrol を投与した対照群の示す低下を凌駕する減少を示した。この事は ACTH が分泌されなくても estrogen の血漿 cholesterol 低下作用が発現することを示している。更に、prednisolone 前処置群では hestrol の作用が prednisolone 非処置群よりも強く現われているが、これは先に認められた現象、即ち、下垂体摘出動物では ACTH は血漿 cholesterol 増大作用を示すが、hestrol は ACTH のこの増大作用に拮抗するという成績と関連しているものと考えられる。

Table 16. Effects of hestrol and/or prednisolone pre-treatment on the plasma cholesterol, phospholipid, C/P ratio, pituitary and adrenals weights in male rats

	Control	Hexestrol ^{a)}	Prednisolone ^{b)}	Hexestrol ^{a)} & Prednisolone ^{b)}
No. of rats	10	10	9	10
Body weight (g)	177.1 $\pm$ 6.05 ^{c)}	137.6 $\pm$ 2.37 ^{c)}	152.7 $\pm$ 2.71 ^{c)}	149.6 $\pm$ 4.26 ^{c)}
Pituitary (mg)	5.6 $\pm$ 0.16	6.7 $\pm$ 0.25*	5.9 $\pm$ 0.15	6.9 $\pm$ 0.33*
Adrenals (mg)	32.6 $\pm$ 1.10	42.9 $\pm$ 1.10*	25.3 $\pm$ 1.42*	28.5 $\pm$ 1.04*
Plasma total cholesterol (mg/dl)	75.8 $\pm$ 2.66	40.8 $\pm$ 1.65*	73.6 $\pm$ 1.68	31.3 $\pm$ 1.33*
Plasma phospholipid (mg/dl)	111.0 $\pm$ 5.50	62.2 $\pm$ 4.94*	108.3 $\pm$ 4.98	30.4 $\pm$ 2.39*
C/P ratio	0.68 $\pm$ 0.019	0.67 $\pm$ 0.034	0.69 $\pm$ 0.028	1.03 $\pm$ 0.050*

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

a) Daily 300 μ g per rat of hexestrol was injected subcutaneously for the last three days before autopsy.

b) Daily 300 μ g per rat of prednisolone was injected subcutaneously for the last eight days before autopsy.

c) Mean $\pm$ S.E.

以上、(a) ACTH で前処置した下垂体摘出ラットに hestrol を投与した場合、血漿 cholesterol 値は下垂体摘出対照群の血漿 cholesterol 値と大差ない事、(b) ACTH 分泌を充分抑制し得る量の prednisolone 投与ラットに於て hestrol は顕著な血漿 cholesterol 低下作用を示す事、等の理由に依り ACTH が estrogen の血漿 cholesterol 低下作用に関係する因子ではない事が結論出来る。

8. Hexestrol の作用と gonadotropin との関係

下垂体摘出後4日目よりラット当り1日量 100 I.U. の HCG、又は、PMS を生理食塩水溶液として皮下注射に依り4日間連続投与し、最終注射日に 300 μ g の hexestrol を同時投与した。HCG 投与時の測定結果を Table 17 に、PMS 投与時の結果を Table 18 に示す。これら2つの結果から明らかな様に HCG、又は、PMS の前処置をした下垂体摘出ラットに対して hexestrol は何等作用を示していない。従つて、これらの gonadotropins も estrogen の血漿 cholesterol 低下作用には関係していない事が考えられる。

Table 17. Effects of hexestrol on the plasma cholesterol, phospholipid, and C/P ratio in the hypophysectomized male rats treated with and without HCG

	Non-treated		HCG-treated ^{a)}	
	Control	Hexestrol ^{b)}	Control	Hexestrol ^{b)}
No. of rats	8	8	9	8
Body weight (g)	127.6±3.17 ^{c)}	122.5±2.32 ^{c)}	124.4±5.36 ^{c)}	126.8±4.23 ^{c)}
Plasma total cholesterol (mg/dl)	70.4±4.70	60.1±2.56	75.7±3.27	64.6±2.95
Plasma phospholipid (mg/dl)	52.7±10.4	53.0±6.68	70.7±3.82	49.0±5.31
C/P ratio	1.27±0.166	1.27±0.178	1.09±0.054	1.44±0.173

a) Daily 100 I.U. per rat of Primogonyl (Choriongonadotropin, Schering Co.) was injected subcutaneously for the last four days before autopsy.

b) A day before autopsy, 300 μ g per rat of hexestrol was injected subcutaneously.

c) Mean±S.E.

Table 18. Effects of hexestrol on the plasma cholesterol, phospholipid and C/P ratio in the hypophysectomized male rats treated with and without PMS

	Non-treated		PMS-treated ^{a)}	
	Control	Hexestrol ^{b)}	Control	Hexestrol ^{b)}
No. of rats	8	8	6	7
Body weight (g)	154.8±6.20 ^{c)}	159.4±7.20 ^{c)}	170.8±6.29 ^{c)}	148.7±4.96 ^{c)}
Plasma total cholesterol (mg/dl)	89.4±9.90	65.8±3.52	84.3±4.16	71.9±7.04
Plasma phospholipid (mg/dl)	76.1±3.23	65.7±2.70*	71.8±3.44	61.7±7.18
C/P ratio	1.16±0.077	1.00±0.050	1.18±0.065	1.22±0.122

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

a) Daily 100 I.U. per rat of Anterone (Gonadotropes hormon aus Serum, Schering Co.) was injected subcutaneously for the last four days before autopsy.

b) A day before autopsy, 300 μ g per rat of hexestrol was injected subcutaneously.

c) Mean±S.E.

Table 19. Effects of hexestrol on the plasma cholesterol, phospholipid and C/P ratio in the hypophysectomized male rats treated with and without growth hormone

	Saline		Growth hormone ^{a)}	
	Control	Hexestrol ^{b)}	Control	Hexestrol ^{b)}
No. of rats	7	7	7	7
Body weight (g)	143.3±3.88 ^{c)}	132.9±3.08 ^{c)}	157.7±5.54 ^{c)}	161.7±5.37 ^{c)}
Plasma total cholesterol (mg/dl)	81.3±6.12	85.5±5.77	69.8±3.37	53.7±1.47*
Plasma phospholipid (mg/dl)	63.2±4.85	62.3±3.75	61.0±2.37	43.3±2.91*
C/P ratio	1.31±0.093	1.37±0.041	1.15±0.053	1.26±0.065

* Statistically significant at 95% or more of probability against control group.

a) Daily 1 unit per rat of growth hormone (Antuitrin Growth; Parke, Davis & Company, U.S.A.) was injected for the last four days before autopsy.

b) A day before autopsy, 300 μ g per rat of hexestrol was injected subcutaneously.

c) Mean±S.E.

Table 20. Effects of hexestrol on the plasma cholesterol and phospholipid levels in the hypophysectomized male rats treated with different growth hormones

Experiment	Treatment	No. of rats	Total cholesterol (mg/dl)	Phospholipid (mg/dl)
I	Control	7	91.2±2.66	83.3±2.10
	Growth hormone ^{a)}	8	75.6±1.51*	78.4±1.36
	Growth hormone ^{a)} +Hexestrol	8	53.7±3.29*	65.9±3.77
II	Control	8	93.4±6.85	85.4±6.02
	Growth hormone ^{b)}	8	78.9±3.42	76.2±2.71
	Growth hormone ^{b)} +Hexestrol	9	61.0±1.98*	55.0±3.32*

* Statistically significant at 95% or more of probability against control.

a) Antuitrin Growth, daily 1 unit per rat, was injected for the last four days before autopsy.

b) U.S.P. Growth Hormone Reference Standard, daily 625 μ g per rat, was injected for the last four days before autopsy.

9. Hexestrol の作用と growth hormone (STH) との関係

下垂体摘出後4日目より4日間に渉り growth hormone を1日1回, 生理食塩水溶液として皮下注射に依り投与し, 最終注射日に300 μ gの hexestrol を1回投与した. U.S.P. Growth Hormone Reference Standard は 2.5mg/rat/day, Antuitrin Growth は 1 unit/rat/day の用量で使用した. 測定結果は Table 19, 及び Table 20 に示す如くである. 下垂体摘出ラットに hexestrol を投与した場合は今迄も度々示した様に血漿脂質値の低下は認められない. Growth hormone 単独投与で cholesterol 値, phospholipid 値共に低下の傾向を示すが推計学的に有意の変化ではない. 処が, growth hormone を処置した下垂体摘出ラットに hexestrol を投与すると血漿 cholesterol 値, phospholipid 値の顕著な低下が認められる. この低下は下垂体摘出対照群に対しては勿論, growth hormone 処置対照群に対しても推計学的に95%以上の信頼度で有意である.

従つて, これら一連の実験から estrogen の血漿 cholesterol 低下作用に関係する因子は growth hormone であろうと考えられる.

考 察

Growth hormone を投与した下垂体摘出ラットに於て, hexestrol の作用が回復しているか否かを検討する為に前述の5.—9.で得られた成績について血漿 cholesterol 値, phospholipid 値の%変化を Table 21 にまとめた. この Table に於て値は全て, 処置群の示した値の対照群の値に対する百分率(%)で示してある. TCは cholesterol 値, PLは phospholipid 値であるが hexestrol 投与群の値は, 欄の左側に下垂体摘出対照群に対する割合, 右側に各種 trophic hormone 処置を行つた下垂体摘出対照群に対する割合を示した. 又, hexestrol 非投与群の値は各種 trophic hormone 処置群の示した値の下垂体摘出対照群に対する割合である. また Table 22 に示す如く, 正常ラットに hexestrol を投与した場合12時間後では cholesterol 値は85%に減少し, 24時間後には cholesterol 値は49%に, phospholipid 値は54%に減少する. 更に, 3日間連続投与すると cholesterol 値は45%に, phospholipid 値は54%に減少する. 然し, 下垂体摘出ラットに対しては Table 1, 及び Table 21 に示した如く, hexestrol を3日間投与した場合に於てすらその作用は全く現われない. 一方, 下垂体 homogenate を投与した下垂体摘出ラットに於て hexestrol は血漿 cholesterol 値を58%と顕著に低下させるが phospholipid 値には変化を与えない. これに対し, 各種 trophic hormone (TSH, ACTH, HCG, PMS, STH) 投与群で hexestrol 投与に依り血漿脂質値に顕著な低下を示すのは growth hormone 処置群のみであり, しかもその脂質値の低下は下垂体摘出対照群に対して cholesterol 値

Table 21. Percentage changes in the plasma cholesterol and phospholipid levels produced by the administration of hexestrol to the hypophysectomized male rats pre-treated with rat pituitary homogenate (P.H.), TSH, ACTH, HCG, PMS or growth hormone (GH)

Pre-treatment	Hexestrol				No Hexestrol	
	TC ^{a)}	PL ^{a)}	TC ^{b)}	PL ^{b)}	TC ^{a)}	PL ^{a)}
None	85	91	—	—	—	—
P.H.	58*	95	64*	87	90	109
TSH	75	90	92	115	81	78
ACTH	106	152*	74*	76	144*	201*
ACTH	148*	93	62*	62*	237*	149*
HCG	92	93	85	69	108	134
PMS	80	81	85	86	94	94
GH ^{c)}	59*	65*	77*	72*	84	89
GH ^{d)}	66*	69*	77*	71*	86	97
GH ^{d)}	65*	79*	71*	84	83*	94

TC : total cholesterol in plasma

PL : phospholipid in plasma

* Statistically significant at 95% or more of probability.

a) The percentage against the level of hypophysectomized control group.

b) The percentage against the level of hypophysectomized and pre-treated group.

c) U.S.P. Growth Hormone Reference Standard

d) Antuitrin Growth

が60%, phospholipid 値が70%, 又, growth hormone 処置群に対してそれぞれ75%前後と減少する。これらの減少度は正常動物, 又は, 下垂体 homogenate 投与動物に於ける変化に近い値と思われるがその値に迄達していない点に多少問題が残る。

ACTH 処置 hexestrol 投与群に ACTH 単独投与群に比して脂質値の低下が認められるがこの点に関しては先に7.に於て検討し ACTH が hexestrol の血漿 cholesterol 値低下作用に直接関係する因子ではない事を明らかにした。従つて, 下垂体性の物質でしかも estrogen の血漿 cholesterol 値低下作用の発現に関与している物質は growth hormone であろうと思われる。

脂質代謝に及ぼす growth hormone の影響は主にエネルギー源としての脂肪酸代謝の分野で広く検討され Goodman たち¹⁷⁾, その他多くの研究者に依り growth hormone 投与が顕著な血中遊離脂肪酸の増量

Table 22. Percentage changes in the plasma cholesterol and phospholipid levels produced by the administration of hexestrol (300 μ g/day/rat) to the intact male rats

	Single injection		Multiple injection for 3 days
	12 hrs. later	24 hrs. later	
Total cholesterol ^{a)}	85*	49*	45*
Phospholipid ^{a)}	105	54*	54*

* Statistically significant at 95% or more of probability.

a) The percentage against the level of intact control group

を来す事が報告されているが脂肪酸代謝と cholesterol との関係は明らかでない。Bauman たち¹⁸⁾は下垂体摘出ラットの肝に於ける cholesterol の生合成が growth hormone 投与に依り増加する事を観察し, Leal たち¹⁹⁾は 1-C¹⁴-acetate, 及び, 1-C¹⁴-palmitate の phospholipid への取込みが growth hormone 投与に依り増加する事を報告しているが今回の我々の結果とどの様な関連が有るか不明である。

特に興味有る知見は Li²⁰⁾, 及び Graftarola & Li²¹⁾のもので, 彼等は下垂体摘出動物に於て growth hormone に子宮肥大作用が有る事を示し, 更に growth hormone の作用は estradiol の子宮肥大作用と協同的に発現し estradiol 単独投与では微弱な効果しか期待出来ない用量でも growth hormone を同時投与すると著しい変化が得られる事を見出した。しかも, この作用は下垂体性の種々の trophic hormone の中で

growth hormone に特異的である。これらの事から Li²⁰⁾は growth hormone には生長促進ホルモンとしての作用の他に一般的な生物協同作用物質 (biological synergist) としての性質が有るのではないかと示唆している。

ACTH の血中 cholesterol 値に対する影響については Rosenman たち⁶⁾は変化ないと報告しているが Conn たち²²⁾, Kyle たち²³⁾は cholesterol 値の減少を報告し, Adlersberg たち²⁴⁾は ACTH 投与に依り cholesterol 値は初期に低下するが次いで増加に転ずる事を観察している。Segaloff たち²⁵⁾も ACTH が血中 cholesterol 値の増加を示す事を報告している。我々の実験では、正常ラットでは変化なく下垂体摘出ラットでは同量の ACTH が顕著な血漿 cholesterol 増加作用を示す成績を得た。先に引用した Bauman たち¹⁵⁾の報告では growth hormone の肝に於ける cholesterol 生合成促進作用は下垂体摘出ラットでは認められるが正常ラットでは認められない事を述べている。これは我々の ACTH の場合と良く似た現象であるが、正常動物に比して下垂体摘出ラットでは肝の cholesterol 生合成速度が低下するので^{18,26)}、あながち同一の現象とは云えない。Hill たち²⁷⁾は動物の栄養状態に左右されるのであろうと説明している。

下垂体摘出ラットに ACTH を投与した場合、興味有る点は ACTH に cholesterol 増大作用が有る事、及びこの作用に hexestrol が拮抗する点である。下垂体摘出ラットに対しては hexestrol は cholesterol 低下作用を示さないで、7.で示した結果は ACTH の作用に hexestrol が拮抗すると考えられるが、この作用機構は今後に残された問題である。

TSH は人に於ては thyroxine と同様な作用を示し、血漿 cholesterol 値の低下を来す事が Iversen たち²⁸⁾に依り報告されているが下垂体摘出ラットで検討した我々の結果では変化を認め得なかつた。Thompson たち²⁹⁾は犬に於て甲状腺機能低下に依る血中 cholesterol 値の増大が下垂体摘出に依り消失するという興味有る報告をしているが我々の得た今回の成績との関係は未だ明らかでない。

結 語

Hexestrol, estradiol, 及び estriol の示す血漿 cholesterol 低下作用が下垂体摘出後次第に減少し、術後 9 日目以降のラットでは完全に消失するが、副腎、性腺、甲状腺等を剔除したのでは消失しない事を見出した。これに対し、著しい血漿 cholesterol 値の増加を示す dexamethasone の作用はこれらの手術に依り何等影響を受けなかつた。

ラットの下垂体摘出後、同種属の下垂体 homogenate, 又は牛の growth hormone で前処置しておく hexestrol の血漿 cholesterol 低下作用は現われるが、TSH, HCG, PMS 等の trophic hormone 前処置では hexestrol の作用は現われなかつた。

これらの事から、estrogen の血漿 cholesterol 低下作用が発現するためには下垂体の存在が必要であり、下垂体ホルモンのうちでも growth hormone が最も重要な役割を果しているものと推察される。

ACTH は正常ラットの血漿 cholesterol 値に対しては何等作用を示さなかつたが、下垂体摘出ラットに対しては顕著な血漿 cholesterol 増加作用を示し、この増加作用に対し hexestrol は抑制的に作用したが正常値以下には減少せしめなかつた。また、prednisolone 処置に依つて ACTH 分泌を完全に抑制したと思われるラットでも hexestrol の作用は発現した。従つて、hexestrol の cholesterol 低下作用発現に関して ACTH は間接的には何等かの関係を持つとしても、直接的には重要な因子であるとは考えられない。

終りに、御指導御校閲下さいました三宅有博士、及び終始実験に御協力頂いた門脇真澄氏に心から感謝致します。

本論文の要旨は第10回日本内分泌学会西日本地方会 (大阪, 昭37), 及び第23回日本薬理学会近畿部会 (岡山, 昭38) において発表した。

引 用 文 献

- 1) LEVIN, L. : Endocrinology, 37 : 34, (1954).
- 2) PEKKARINEN, A., I. KAPPOLA and L.

- PETRO : Acta Endocrinologica, 10 : 212, (1952). 3) BOYD, G.S. and W.B. MEGUIRE : Biochem. J., 62 : 19p, (1956). 4) BOYD, G.S. : Fed. Proc., 20. sup. : 152, (1961). 5) UCHIDA, K. and T. MIYAKE : Ann. Rept. of Shionogi Res. Lab., 11 : 119, (1961). 6) ROSENMAN, R.H., H. FRIEDMAN and S.O. BYERS : Endocrinology, 51 : 142, (1952). 7) FILLIOS, L.C. : Endocrinology, 60 : 22, (1957). 8) FILLIOS, L.C., R. KAPLAN, R.S. MARTIN and F.J. STARE : Am. J. Physiol., 193 : 47, (1958). 9) FARBMANN, A.A. : J. Clin. Endocrinology, 4 : 17, (1944). 10) MIYAKE, T. : Endocrinology, 69 : 534, (1961). 11) TANAKA, A., Ann. Rept. of Shionogi Res. Lab., 5 : 154, (1955). 12) KRITCHEVSKY, D. : Metabolism Clin. & Exp., 9 : 984, (1960). 13) ENGEL, F.L. and M.G. ENGEL : Endocrinology, 62 : 75, (1958). 14) WHITE, J.E. and F. L. ENGEL : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 102 : 272, (1959). 15) LYNN, W.S., R.M. MACLEOD and R.H. BROWN : J. Biol. Chem., 235 : 1904, (1960). 16) LEBOEUF, B. and G.F. CAHILL : J. Biol. Chem., 236 : 41, (1961). 17) GOODMAN, H.M. and E. KNOBIL : Endocrinology, 65 : 451, (1959). 18) BAUMAN, J.W., R. HILL, N.S. NEJAD and I.L. CHAIKOFF : Endocrinology, 65 : 73, (1959). 19) LEAL, R.S. and A.L. GREENBAUM : Biochem. J., 80 : 27, (1961). 20) LI, C.A. : Science, 123 : 617, (1956). 21) GRATTAROLA, R. and C.H. LI : Endocrinology, 65 : 802, (1959). 22) CONN, J.W., W.C. VOGEL, L.H. LOUIS and S.S. FAJANS : J. Lab. Clin. Med., 35 : 504, (1950). 23) KYLE, L.H., W.C. HESS and W.P. WALSH : J. Lab. Clin. Med., 39 : 65, (1952). 24) ADLERSBERG, D., L.E. SCHAEFER and S.T. DRACHMAN : J. Clin. Endocrinology, 11 : 67, (1951). 25) SEGALOFF, A. and A.S. MANY : Endocrinology, 49 : 390, (1951). 26) THOMKINS, G.M. and I.L. CHAIKOFF : J. Biol. Chem., 196 : 569, (1952). 27) HILL, R., J.W. BAUMAN and I.L. CHAIKOFF : Endocrinology, 57 : 316, (1955). 28) IVESEN, K. : Acta Endocrinologica, 11 : 111, (1952). 29) THOMPSON, K.W. and C.H.N. LONG : Endocrinology, 28 : 715, (1941).