Experimental Studies on the Hormonal Regulation of Lipid
Metabolism by Using Carbon¹⁴ Labeled Substances
Part 2. Influence of Adrenocortical Function on Metabolism
the Fatty Acid and Cholesterol

Norio YAMAGUCHI

Second Division, Department of Internal Medicine, Kyoto University School of Medicine,
Kyoto, Japan (Director : Professor Masaichi Fukase, M.D.)

The influence of altered adrenocortical activity on the *in vivo* incorporation of acetate-1-¹⁴C or palmitate-1-¹⁴C into fatty acids and cholesterol in the rat liver, epididymal adipose tissue and plasma was studied over the period ranging from 15 minutes to 24 hours. It was also undertaken to examine the action of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in lipid metabolism by observing the effects of the administration of ACTH to adrenalectomized rats. Male Wistar rats weighing 140 to 150 gm were divided into 6 groups: adrenalectomized rats (operated 7 days prior to sacrifice), intact rats given 5 mg of cortisone acetate daily for 7 days, adrenalectomized rats given 1 mg of cortisone acetate per 100 gm of body weight daily for 5 days, intact rats given 4 I.U. of ACTH (ACTH-Z) daily for 7 days, adrenalectomized rats given 4 I.U. of ACTH daily for 7 days and nontreated control. Fatty acids and cholesterol of tissues and plasma were separated by the method of Srere et al at several time intervals after the intraperitoneal injection of acetate-1-¹⁴C (5 μ c per 100 gm of body weight) or palmitate-1-¹⁴C (1 μ c per 100 gm of body weight) and radioactivities of these fractions were measured by a gas flow counter. Specific activity was expressed as cpm per mg of each fraction. The cholesterol concentration was determined by the method of Abell et al.

1) The administration of cortisone or ACTH to intact rats increased the cholesterol concentration of plasma, although there was no significant change in that of liver. Adrenalectomy resulted in a decrease in the concentration of plasma cholesterol. In addition, the lower cholesterol concentration of plasma observed in adrenalectomized rats was restored by cortisone substitution. Almost the same tendencies as the data of plasma were observed in epididymal adipose tissue.

2) The specific activity of liver cholesterol 15 minutes after acetate-1-¹⁴C injection was higher in intact rats given cortisone than in nontreated control, while that 6 hours after injection was much lower in the former than in the latter. The markedly depressed hepatic cholesterogenesis found in adrenalectomized rats was restored to normal by cortisone substitution. The cortisone treated groups showed a significantly high value with regard to the specific activity of plasma cholesterol. These results suggest that cortisone accelerates biosynthesis as well as degradation of cholesterol, and that cortisone administration may

be associated with hypercholesteremia because of the more marked increase in rates of synthesis and of enhancing liver secretion of cholesterol into plasma.

3) On the other hand, cortisone administration inhibited biosynthesis of fatty acid in the liver, although adrenalectomy did not result in any marked alteration of fatty acid synthesis.

4) A higher initial incorporation of acetate-1- ^{14}C into liver cholesterol and a lower initial incorporation of the same isotope into liver fatty acids occurred in adrenalectomized rats given ACTH, as compared with adrenalectomized control. These results may suggest that ACTH would have a stimulating effect on hepatic cholesterologenesis and an inhibiting effect on hepatic lipogenesis.

5) The specific activity of fatty acids of epididymal adipose tissue 2 hours after palmitate-1- ^{14}C injection was lower in intact rats given cortisone and adrenalectomized rats given ACTH than in nontreated control and adrenalectomized control, respectively. These data for degradation of palmitate-1- ^{14}C in adipose tissue suggest that both cortisone and ACTH have a stimulating effect on lipolysis and fat mobilization.

(See pp. 463~476)

^{14}C 標識化合物による脂質代謝におよぼす内分泌機能の影響に関する実験的研究

第二編 脂肪酸およびコレステロール代謝におよぼす副腎皮質機能の影響

京都大学医学部内科第二講座（指導：深瀬政市教授）

山 口 登 夫

（昭和45年1月31日受付）

副腎皮質機能と脂質代謝の関係を知る目的で、Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ および Palmitate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ のラット肝、副腎丸脂肪組織および血漿の脂肪酸、コレステロールの *in vivo* での取込み並びにコレステロール濃度におよぼす Cortisone 負荷、副腎摘出および Cortisone による補償の影響について検討した。Cortisone 投与は肝臓におけるコレステロールの合成を促進させるが、一方脂肪酸合成は抑制せしめる。また Cortisone 投与群では血漿コレステロール濃度の上昇を認めたが、その機序としては、合成の促進ばかりでなく血中への放出促進を重視すべきである。なお ACTH は副腎外作用として、脂質動員作用のほか、肝臓における脂質代謝に対しても注目すべき作用を有するものと理解される。

I 緒 言

glucocorticoids の生体反応に対する関与は、主として筋肉、血管、肝臓、リンパ系器官、脂肪組織などの生理機能の調節に役割をもっていると考えられている¹⁾が、近年脂質代謝の研究が盛んになるにつれて、その代謝調節における副腎皮質機能の役割が注目されるようになり、次第に解明されつつある。しかしながら脂肪酸およびコレステロールの代謝に対する作用に関して、なお不明の点が多は多い。肝臓における脂肪酸合成におよぼす副腎摘出の影響について、増加²⁾、低下^{3)~5)}、不変⁶⁾⁷⁾などの報告がみられ、また Cortisone により脂肪酸合成の低下を認めた報告⁸⁾⁹⁾がある一方、合成の促進を示唆する成績⁶⁾もみられる、血漿コレステロール濃度は glucocorticoids の投与により低下を観察した報告¹⁰⁾もあるが、種々の動物で高コレステロール血症を惹起する^{11)~15)}ことが知られている。また肝臓におけるコレステロール合成におよぼす glucocorticoids の影響に関しては、Altman ら¹⁶⁾、Boyd¹⁴⁾ らは合成の促進を、一方 Nejad ら¹⁷⁾ は合成の抑制を報告しており、また Rosenman ら¹⁸⁾によると影響はみられないとしている。これらの異つた結果については実験条件の差異を充分考慮しなければならないが、報告者により意見は区々であり、またこれら脂質代謝の *in vivo* での合成面、異化面における肝臓の動的役割に関しては知見に乏しい、さらに近年脂質代謝における脂肪組織の重要性が次第に明らかになってきている。

そこで著者は Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ および Palmitate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ を使用して、肝臓、副腎丸脂肪組織（以下副腎脂と略す）および血漿における脂肪酸およびコレステロール代謝の動態におよぼす副腎摘出、副腎皮質糖質ホルモン投与の影響について検討を加えた。

また副腎皮質刺激ホルモン（以下 ACTH とする）は副腎外作用として脂質動員作用のあることが発見されて¹⁹⁾以来、脂質代謝の調節因子として注目されているが、肝臓における脂肪酸およびコレステロール代謝に対する作用については知見が乏しい。そこで ACTH の副腎外作用としての、これら脂質の代謝におよぼす影響をも併せて検討した。

II 実験方法

1. 使用動物および前処置方法

体重140~150gのWistar系雄性ラットを使用し、Oriental固形飼料と水道水とを自由に摂取させたが、副腎摘出ラットには摘出後1%の食塩水を与え、いずれの処置群も $23\pm 3^{\circ}\text{C}$ の恒温室中で飼育した。実験動物を前処置により次の6群に分けた。

- 1) 無処置群: 無処置で正常のもの。
- 2) 副腎摘出群: ^{14}C 標識化合物投与の7日前に両側副腎を摘出せるもの。
- 3) Cortisone 投与群: 正常ラットに Cortisone acetate 5mg/日, 7日間背部筋注せるもの。
- 4) 副腎摘出後 Cortisone 投与群: 両側副腎摘出後に Cortisone acetate 1mg/100g 体重/日, 5日間背部筋注せるもの。
- 5) ACTH 投与群: 正常ラットに ACTH (合成 ACTH-Z) 4 I.U./日, 7日間背部筋注せるもの。
- 6) 副腎摘出後 ACTH 投与群: 両側副腎摘出後に ACTH 4 I.U./日, 7日間背部筋注せるもの。

なお無処置群は本論文第一編²⁰⁾で述べたものと同一である。

2. Sodium acetate- ^{14}C および Palmitic acid- ^{14}C の投与

Sodium acetate- ^{14}C (37.3mc/mM) は生理的食塩水に溶解して、各ラットにその 5 μC /100g 体重を腹腔内に注射した。Palmitic acid- ^{14}C (37.1mc/mM) は Tween 80 を用いて水性懸濁液として、その 1 μC /100g 体重を腹腔内に注射した。Acetate- ^{14}C あるいは Palmitate- ^{14}C を注射し、15分, 30分, 1時間, 2時間, 6時間, 24時間後に腹部大静脈より採血し、直ちに屠殺肝臓、副睾脂を採取した。

3. 総脂肪酸、総コレステロールの抽出および総コレステロール定量並びに放射能の測定

肝臓、副睾脂および血漿中の総脂肪酸および総コレステロールの分離抽出は Srere ら²¹⁾と同様の方法によりおこなった。その概略は第一編で述べた通りである。また総コレステロールの定量は Abell ら²²⁾の方法に従っておこなった。両方面の放射能は自己吸収による減少率5%以内に補正した infinite thinness で gas flow counter にて測定し、比放射能を cpm/mg として表現した。

III 実験成績

1. 総コレステロール濃度におよぼす副腎摘出、Cortisone 投与および ACTH 投与の影響

1) 肝総コレステロール濃度

肝総コレステロール濃度は Table 1, 2 に示す如く、各群の間に有意の差異は認められなかった。

2) 血漿総コレステロール濃度

Table 1, 2 に示す如く、副腎摘出群では減少の傾向がみられ、Cortisone 投与群では Table 1 に示す如く無処置群の $0.72\pm 0.04\text{mg/cc}(5)$ (平均値 $\pm$ 標準誤差, 括弧内は匹数) に対して $0.89\pm 0.06\text{mg/cc}(5)$ 、はた Table 2 に示す如く無処置群の $0.74\pm 0.05\text{mg/cc}(5)$ に対して $1.08\pm 0.07\text{mg/cc}(5)$ と有意に高値であつた ($P<0.05$, $P<0.01$)。また副腎摘出後に Cortisone を投与した群では回復がみられ副腎摘出群に比較して高値を示した。正常ラットに ACTH を投与した場合は上昇がみられたが、副腎摘出群と副腎摘出後 ACTH 投与群との間には有意差を認めなかった。

3) 副睾脂総コレステロール濃度

Table 3 に示す如く、Cortisone 投与群および ACTH 投与群は無処置群に比較して高値を示し、副腎摘出後に Cortisone を投与した群も無処置群より高値を示した。

2. Acetate- ^{14}C のコレステロールへの取込みにおよぼす副腎摘出、Cortisone 投与および ACTH 投与の影響

1) 肝総コレステロールへの取込み

無処置正常ラット肝において、Acetate- ^{14}C 注射後比放射能の上昇過程にあたる15分値および下降過程

Table 1. Effect of adrenalectomy, cortisone and ACTH on cholesterol concentration and on the *in vivo* incorporation of acetate-1-¹⁴C into cholesterol of rat liver and plasma

15 minutes after intraperitoneal injection of acetate-1- ¹⁴ C						
	Non-treated (5)	Adrenalectomized (5)	Normal + Cortisone (5)	Adrenalectomized + Cortisone (5)	Normal + ACTH (5)	Adrenalectomized + ACTH (5)
Liver cholesterol						
radioactivity (cpm/gm. tissue)	1013 ± 124*	516 ± 57	2217 ± 258	1075 ± 96	1405 ± 160	741 ± 94
concentration (mg./gm. tissue)	2.91 ± 0.21	2.80 ± 0.20 NS	2.94 ± 0.27 NS	2.86 ± 0.25 NS**	2.99 ± 0.21 NS	2.87 ± 0.23 NS**
specific activity (cpm/mg. chol.)	343 ± 35	178 ± 21 (P < 0.01)	665 ± 76 (P < 0.01)	419 ± 58 P < 0.01**	454 ± 51 NS	240 ± 23 NS**
Plasma cholesterol						
radioactivity (cpm/ml.)	45 ± 3	27 ± 4	172 ± 19	46 ± 3	59 ± 6	21 ± 2
concentration (mg./ml.)	0.72 ± 0.04	0.59 ± 0.04 (P < 0.05)	0.89 ± 0.06 (P < 0.05)	0.78 ± 0.05 (P < 0.02**)	0.92 ± 0.07 (P < 0.05)	0.62 ± 0.04 NS**
specific activity (cpm/mg. chol.)	65 ± 6	41 ± 5 (P < 0.02)	204 ± 21 (P < 0.001)	60 ± 9 NS**	64 ± 7 NS	29 ± 3 NS**

No of rats in parentheses

*Mean ± standard error

p Values against non-treated control

**against adrenalectomized control

NS: not significant (P > 0.05)

Table 2. Effect of adrenalectomy, cortisone and ACTH on cholesterol concentration and on the *in vivo* incorporation of acetate-1-¹⁴C into cholesterol of rat liver and plasma

6 hours after intraperitoneal injection of acetate-1- ¹⁴ C						
	Non-treated (5)	Adrenalectomized (5)	Normal + Cortisone (5)	Adrenalectomized + Cortisone (5)	Normal + ACTH (5)	Adrenalectomized + ACTH (5)
Liver cholesterol						
radioactivity (cpm/gm. tissue)	1268 ± 123*	447 ± 39	650 ± 84	737 ± 62	1273 ± 140	421 ± 38
concentration (mg./gm. tissue)	2.95 ± 0.21	3.06 ± 0.23 NS	2.88 ± 0.31 NS	3.01 ± 0.27 NS**	2.99 ± 0.19 NS	2.89 ± 0.22 NS**
specific activity (cpm/mg. chol.)	428 ± 43	144 ± 19 (P < 0.001)	187 ± 21 (P < 0.001)	239 ± 31 (P < 0.05**)	398 ± 47 NS	146 ± 17 NS**
Plasma cholesterol						
radioactivity (cpm/ml.)	56 ± 7	22 ± 4	97 ± 14	69 ± 7	65 ± 7	20 ± 4
concentration (mg./ml.)	0.74 ± 0.05	0.60 ± 0.04 NS	1.08 ± 0.07 (P < 0.01)	0.81 ± 0.06 (P < 0.02**)	0.95 ± 0.06 (P < 0.05)	0.66 ± 0.05 NS**
specific activity (cpm/mg. chol.)	69 ± 6	33 ± 5 (P < 0.01)	112 ± 13 (P < 0.02)	87 ± 11 (P < 0.01**)	75 ± 8 NS	26 ± 5 NS**

No of rats in parentheses

*Mean ± standard error

p Values against non-treated control

**against adrenalectomized control

NS: not significant (p > 0.05)

Table 3. Effect of adrenalectomy, cortisone and ACTH on cholesterol concentration and on the *in vivo* incorporation of acetate- ^{14}C into cholesterol of rat epididymal adipose tissue

	Non-treated	Adrenalectomized	Normal + Cortisone	Adrenalectomized + Cortisone	Normal + ACTH	Adrenalectomized + ACTH
15 minutes after ^{14}C inj.	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
radioactivity (cpm/gm. tissue)	$15 \pm 2^*$	12 ± 2	33 ± 3	34 ± 6	26 ± 3	12 ± 1
concentration (mg./gm. tissue)	0.37 ± 0.03	0.29 ± 0.04 NS	0.81 ± 0.06 ($P < 0.001$)	0.65 ± 0.08 ($P < 0.01^{**}$)	0.58 ± 0.04 ($P < 0.01$)	0.31 ± 0.03 NS**
specific activity (cpm/mg. chol.)	40 ± 3	42 ± 5 NS	37 ± 4 NS	46 ± 7 NS**	43 ± 5 NS	38 ± 5 NS**
6 hours after ^{14}C inj.	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
radioactivity (cpm/gm. tissue)	24 ± 2	15 ± 2	38 ± 3	41 ± 5	27 ± 4	21 ± 2
concentration (mg./gm. tissue)	0.39 ± 0.04	0.31 ± 0.03 NS	0.67 ± 0.05 ($P < 0.01$)	0.59 ± 0.07 ($P < 0.01^{**}$)	0.52 ± 0.04 ($P < 0.05$)	0.42 ± 0.04 NS**
specific activity (cpm/mg. chol.)	61 ± 5	55 ± 8 NS	51 ± 5 NS	68 ± 6 NS**	51 ± 7 NS	52 ± 4 NS**

No. of rats in parentheses

*Mean $\pm$ standard error

p Values against non-treated control

**against adrenalectomized control

NS: not significant ($P > 0.05$)Fig. 1. Effect of adrenalectomy, cortisone and ACTH on the *in vivo* incorporation of acetate- ^{14}C into cholesterol of rat liver—bar graph showing the specific activity of cholesterol 15 minutes and 6 hours after the intraperitoneal injection of acetate- ^{14}C in six groups of rats

No. of rats in parentheses studied each time

Vertical lines represent standard errors of the mean

Fig. 2. Effect of adrenalectomy and cortisone on the time course of the *in vivo* incorporation of acetate- ^{14}C into cholesterol of rat liver and plasma. Each point represents the mean in three to five rats.

Fig. 3. Effect of adrenalectomy and ACTH on the time course of the *in vivo* incorporation of acetate-1-¹⁴C into cholesterol of rat liver and plasma. Each point represents the mean in three to five rats.

置群の6時間値： 69 ± 6 cpm/mg (5) に比較して有意に高値であった ($P < 0.001$, $P < 0.02$)。また副腎摘出により低下した放射活性は Cortisone を補償することにより、1時間以後著るしい回復が認められた。

3) 副腎脂総コレステロールへの取込み

Table 3 に示す如く、15分値、6時間値共に各群の間に著明な差異はみられなかった。

3. Acetate-1-¹⁴C の脂肪酸への取込みにおよぼす副腎摘出、Cortisone 投与および ACTH 投与の影響

1) 肝総脂肪酸への取込み

無処置正常ラット肝において比放射能の上昇過程にあたる30分値、下降過程にあたる6時間値について、各群のそれぞれの値を示したのが Fig. 4 である。また24時間後までの時間的経過を示したのが Fig. 5 (上)、6 (上) である。副腎摘出群の1時間値： 208 ± 32 cpm/mg (5) は、無処置群の1時間値： 135 ± 10 cpm/mg (3) に比較して高値の傾向を示したが、推計学的に5%以下の危険率では有意差とはいえず ($P > 0.05$)、また Fig. 4 にみる如く30分値、6時間値共に両群の間に有意差を認めなかった。Cortisone 投与群では30分、1、2時間後では著るしい取込みの減少を認め、6、24時間後も比放射能の減衰はみられず高値の傾向を保った。副腎摘出後 Cortisone 投与群は副腎摘出群および無処置群に比較して、2時間後までの比放射能は低下し、6時間以後は高値を示した。ACTH 投与群は Cortisone 投与群と大体同様の傾向を示し、副腎摘出後に

にあたる6時間値を選び、各群における15分値を Table 1, 6時間値を Table 2 に示し、また両値を Fig. 1 に図示した。副腎摘出群では15分値、6時間値共に減少した。Cortisone 投与群では15分値は高値、6時間値は低値を示した。また副腎摘出後に Cortisone を投与した群では取込みの回復が認められた。さらに肝コレステロール比放射能の24時間後までの時間的経過を示したのが Fig. 2 (上)、3 (上) である。副腎摘出後 ACTH 投与群の1時間値： 327 ± 26 cpm/mg (5) (平均値 $\pm$ 標準誤差、括弧内は匹数) は、副腎摘出群の1時間値： 152 ± 17 cpm/mg (5) に比較して著明な上昇が認められた ($P < 0.001$)。

2) 血漿総コレステロールへの取込み

15分値を Table 1, 6時間値を Table 2 に示し、また24時間後までの比放射能の時間的経過を示したのが Fig. 2 (下)、3 (下) である。Cortisone 投与群は Fig. 2 にみる如く、全経過を通じて高い放射活性を示し、その15分値： 204 ± 21 cpm/mg (5) は、無処置群の15分値： 65 ± 6 cpm/mg (5) に比較し、またその6時間値： 112 ± 13 cpm/mg (5) は、無処

Fig. 4. Effect of adrenalectomy, cortisone and ACTH on the *in vivo* incorporation of acetate-1-¹⁴C into total fatty acids of rat liver—bar graph showing the specific activity of total fatty acids 30 minutes and 6 hours after the intraperitoneal injection of acetate-1-¹⁴C in six groups of rats

ACTH を投与した群は副腎摘出群に比較して2時間後までの取込みは減少した。

2) 副腎脂総脂肪酸への取込み

24時間後までの時間的経過は Fig. 5 (下), 6 (下) に示す如くである。副腎摘出群は30分後の比放射能は低値であるが, 1時間以後は著変はみられなかつた。Cortisone 投与群は検討した全経過を通じて低値であり, 副腎摘出後に ACTH を投与した群は副腎摘出群に比較して, 2時間までは差異がないが6時間以後

Fig. 5. Effect of adrenalectomy and cortisone on the time course of the *in vivo* incorporation of acetate- ^{14}C into total fatty acids of rat liver and epididymal adipose tissue. Each point represents the mean in three to five rats.

Fig. 6. Effect of adrenalectomy and ACTH on the time course of the *in vivo* incorporation of acetate- ^{14}C into total fatty acids of rat liver and epididymal adipose tissue. Each point represents the mean in three to five rats.

Table 4. Effect of adrenalectomy, cortisone and ACTH on the *in vivo* incorporation of palmitate- ^{14}C into total fatty acids of rat liver, epididymal adipose tissue and plasma

Specific activity of total fatty acids 2 hours after intraperitoneal injection of palmitate- ^{14}C						
	Non-treated (5)	Adrenalectomized (5)	Normal + Cortisone (5)	Adrenalectomized + Cortisone (5)	Normal + ACTH (5)	Adrenalectomized + ACTH (5)
Liver	88.1 ± 12.5*	97.9 ± 15.1 NS	151.7 ± 14.0 (P < 0.01)	127.2 ± 9.3 NS**	137.5 ± 9.7 (P < 0.02)	160.5 ± 18.0 (P < 0.05**)
Epididymal adipose tissue	16.7 ± 2.2	18.9 ± 1.4 NS	9.2 ± 1.5 (P < 0.05)	15.0 ± 1.7 NS**	10.8 ± 1.4 (P < 0.05)	11.2 ± 1.1 (P < 0.01**)
Plasma	16.0 ± 1.7	20.4 ± 1.7 NS	18.0 ± 2.0 NS	23.5 ± 5.6 NS**	12.4 ± 2.5 NS	13.1 ± 3.9 NS**

No. of rats in parentheses

*Mean ± standard error (cpm/mg fatty acids)

p Values against non-treated control

**against adrenalectomized control

NS : not significant (P > 0.05)

比放射能の減衰が認められた。

4. Palmitate-1-¹⁴C の脂肪酸への取込みにおよぼす副腎摘出, Cortisone 投与および ACTH 投与の影響

1) 肝総脂肪酸への取込み

各群において比放射能の減衰過程にあたる2時間値を Table 4 に示す。また24時間後までの時間的経過を示したのが Fig. 7 (上), 8 (上) である。Cortisone 投与群は無処置群に比較して、2時間値は有意に高値でありその後の比放射能の減衰は緩慢であつた。副腎摘出後に Cortisone を投与した群は副腎摘出群に比較して、2時間値では有意差はないが、その6時間値: 102.8 ± 7.0 cpm/mg (5) は、副腎摘出群の6時間値: 40.5 ± 3.8 cpm/mg (5) に比較して高値であつた ($P < 0.001$)。また副腎摘出後に ACTH を投与した群は副腎摘出群に比較して2時間以後高値を示した。

2) 副腎脂総脂肪酸への取込み

2時間値を Table 4 に示し、24時間後までの時間的経過は Fig. 7 (中), 8 (中) に示す如くである。

Fig. 7. Effect of adrenalectomy and cortisone on the time course of the *in vivo* incorporation of palmitate-1-¹⁴C into total fatty acids of rat liver, epididymal adipose tissue and plasma. Each point represents the mean in five rats.

Fig. 8. Effect of adrenalectomy and ACTH on the time course of the *in vivo* incorporation of palmitate-1-¹⁴C into total fatty acids of rat liver, epididymal adipose tissue and plasma. Each point represents the mean in five rats.

Cortisone 投与群は30分値の高い peak に対して、1時間以後急速な放射活性の減少がみられた。また副腎摘出後に Cortisone を投与した群の1時間値: 17.8 ± 1.3 cpm/mg (5) は、副腎摘出群の1時間値: 27.9 ± 2.2 cpm/mg (5) に比較して低値であつた ($P < 0.01$)。また ACTH 投与群は Cortisone 投与群と大体同様の傾向を示し、副腎摘出後 ACTH 投与群の2時間値は副腎摘出群に比較して低下した。

3) 血漿総脂肪酸への与込み

2時間値を Table 4, 24時間後までの時間的経過を Fig. 7 (下), 8 (下) に示す如く、副腎摘出群の30

分値: $58.3 \pm 7.7 \text{ cpm/mg}$ (5) に比較して, ACTH 投与群の30分値は $103.5 \pm 11.0 \text{ cpm/mg}$ (5) と高値であった ($P < 0.01$) 以外には, 各時間における各群の間に著明な差異は認められなかった。

IV 考 按

1. 総コレステロール濃度並びに Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ の総コレステロールへの取込みにおよぼす諸前処置の影響について

血漿コレステロール濃度におよぼす Cortisone の影響に関して, ヒトについての報告では Adlersberg ら¹¹⁾ は諸疾患患者について6ないし105日間にわたって Cortisone 投与をおこない, 高コレステロール血症をきたすことを報じているが, Oliver ら¹⁰⁾ は予め血漿コレステロール値の高いヒトに, Cortisone を10日間投与すると逆に低下することを観察している。Skanse ら²³⁾ は Cortisone の投与初期に一時低下し, 後に上昇するとして, 投与期間によつて異なることを指摘している。そのほかラット¹⁴⁾, ウサギ¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾, イヌ¹³⁾などで副腎皮質糖質ホルモン投与は血漿コレステロール濃度を上昇させることが報告されているが, Rosenman ら¹⁸⁾ はラットでは Cortisone の投与は著明な影響を与えないと述べている。

次に血漿コレステロール濃度におよぼす ACTH の影響に関しては, 副腎摘出あるいは副腎皮質機能不全の状態において, ACTH の副腎外作用として検討した報告は少ないが, Stamp ら²⁴⁾ は副腎皮質機能低下症のヒトに ACTH を投与した場合, 血漿コレステロールはやや増加の傾向を示すが, 有意な変化ではなかったと報告している。上述の Adlersberg ら¹¹⁾ は副腎皮質機能の正常な諸疾患患者において ACTH 長期投与により上昇を, Oliver ら¹⁰⁾ は ACTH 短期投与により減少をそれぞれ観察し, また Skanse ら²³⁾ は Cortisone の場合と同様に, ACTH 投与初期に一時減少し投与を継続することにより上昇することを観察している。しかしこれらの ACTH 投与の影響に関しては, glucocorticoids の分泌増加を介する間接的な効果を考慮しなければならないであろう。

肝コレステロール濃度については, glucocorticoids により Forbes ら¹⁵⁾ は上昇を, Nejad ら¹⁷⁾ は不変であることを観察している。

著者の成績では Cortisone は血漿コレステロール濃度を上昇させるが, 肝コレステロール濃度には変化なく, また ACTH それ自体はいずれにも影響をおよぼさないものと推測された。

次に肝臓におけるコレステロール合成におよぼす副腎皮質機能に関する報告のうちで, Perry ら⁴⁾ は副腎摘出により合成は低下するとしており, 著者の成績と一致しているが, 一方 Willmer ら²⁵⁾ は副腎摘出ラット肝切片では, 酢酸からの合成は増加すると述べ, 副腎摘出により甲状腺重量が増加するとされているので, 甲状腺ホルモンがコレステロール合成を増加させることから, 甲状腺を介する間接的な作用ではないかと考えている。

Cortisone の影響に関しては, Altman ら¹⁶⁾ は Acetate- $\alpha\text{-}^{14}\text{C}$ の肝灌流実験で合成の促進を報告し, また Boyd¹⁴⁾ は Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ の血中コレステロールへの取込みの時間経過から生合成を増加させると推定した。血漿コレステロールの大部分は肝臓における生合成由来のものである²⁶⁾ こと, および胆汁中コレステロール濃度が肝コレステロール合成率のよい指標となり得る²⁷⁾ ことが示されているところから, Rosenman ら¹⁸⁾ はラットで Cortisone は血漿および胆汁コレステロール濃度のどちらにも変動を与えないことを理由に, 肝臓における合成に顕著な影響はないものと推定した。また glucocorticoids により合成は抑制されるとの報告がある。即ち Nejad ら¹⁷⁾ は下垂体摘出後に glucocorticoids を単独に, あるいは L-Thyroxine と同時に投与したラットより得た肝スライスを使用しての in vitro の実験では, glucocorticoids は Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ の肝コレステロールへの取込みを抑制し, L-Thyroxine と同時に投与した場合には, L-Thyroxine の合成促進作用は認められなかった。

著者は第一編で Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ の肝コレステロールへの取込みを in vivo で検討する際には, 放射活性の推移を経時的に追求することが大切であること, また正常ラットで比放射能の上昇過程にあたる15分値は合成の増減を, 下降過程にあたる6時間値は分解放出の増減を示す1指標となり得ることを述べた。従つて著

者の成績で, Cortisone 投与群で肝コレステロール比放射能の15分値は高値, 6時間値は低値であることから, Cortisone は合成促進と共に分解放出をも促進させると理解することが出来るが, さらに副腎摘出による取込みの減少が, 副腎摘出後 Cortisone 投与群において2時間後までの著明な回復が認められたことは, Cortisone の肝臓におけるコレステロール合成促進作用をうらづけるものである。同時に追求した血漿コレステロールの比放射能は検討した全経過を通じて, Cortisone 投与群では高値であり, また副腎摘出後 Cortisone 投与群で著明な復帰が認められたことは, Cortisone は肝臓より血中へのコレステロール放出を促進せしめることを示唆するものと考えられる。従つて Cortisone 投与により肝コレステロール濃度には変動がないが, 血漿コレステロール濃度の上昇をきたした機序の一つとして, 肝臓における合成も促進されるが, 同時に血中への放出促進が考えられる。なお Forbes ら¹⁵⁾は Cortisone による腸管よりの吸収促進を高コレステロール血症発現の一因とみなしている。

実験条件に関連して, ラットで副腎皮質機能の影響を検討するにあたっては, 副腎摘出後の補償としては Corticosterone の生理的分泌量の投与が理想的であるが, 著者の投与した Cortisone acetate 1mg/100g 体重/日, 5日間の量は, 諸家¹⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾が下垂体摘出または副腎摘出ラットに補償として投与した Cortisone acetate の量とほぼ同じであり, また Corticosterone の分泌量については, 体重200~250gの雄性ラットでは約 15 μ g/20min. との報告³⁰⁾がある。

さて ¹⁴C-acetate 投与後の血漿コレステロール比放射能が, Cortisone 投与によつて上昇することは Gould ら³¹⁾Leloy³²⁾らによつてヒトにおいても観察されており, このことを理由に Cortisone はコレステロール合成を促進すると推測している。著者の実験でラットで認められた Cortisone による血漿コレステロール比放射能の上昇は, 肝臓における合成の促進ばかりでなく, 血中への放出促進もその一因と考えられ, してこのことは Cortisone により肝コレステロール濃度は変化しなかつたが, 血漿コレステロール濃度の上昇をきたした機作をよく説明し得るものであろうことは上述のとうりである。

コレステロールの経口摂取は feedback 機構によつて肝生合成を減少させることはよく知られているが, 内分泌因子は主として肝臓における合成, 分解の増減あるいは血中や胆汁中への排泄の増減等の代謝過程に働き, これらの要因の総和によつて血中レベルが設定されと考えられ, このような機序によつて内因性の血漿コレステロール上昇をきたした場合に, それが直ちに肝生合成に対して抑制的に働くとは思われない。Aftergood ら³³⁾も卵巣摘出により合成能が低下した雌性ラットでも, コレステロール投与はさらに合成を抑制し得ることを報告している。内因性コレステロール調節機構は外因性の feedback 機構とは, ある程度独立して働くものと考えられる。

次に ACTH の肝臓におけるコレステロール合成におよぼす効果については, 著者の実験で副腎摘出により低下した取込みは, 副腎摘出後にかなり大量の ACTH を投与した群で有意な上昇がみられたことより, ACTH は副腎皮質を介さないで直接肝生合成に対して促進作用があるものと推測される。先の Rosenman ら¹⁸⁾の報告においても, 正常ラットに ACTH を投与した群で胆汁コレステロール濃度が上昇することから, 肝生合成は ACTH 投与により促進されると推論しているが, この際 glucocorticoids 投与では影響はみられなかつたのであるから, ACTH 自体の直接の効果と理解され ACTH に関しては著者の成績と一致している。

2. Acetate-1-¹⁴C の総脂肪酸への取込みにおよぼす諸前処置の影響について

Welt ら²⁾は Deuterium oxide を使用した in vivo の実験で, 副腎摘出は肝臓における脂肪酸合成を増加させることを報告した。また Ashmore ら³⁴⁾によりアロキサン糖尿ラット肝切片でみられた Pyruvate-2-¹⁴C からの脂肪酸合成の低下は, 副腎摘出により回復することが観察されている。Perry ら³⁾は Acetate-2-¹⁴C の肝脂肪酸への in vitro での取込みは, 副腎摘出によつて減少すること, および成長ホルモンは正常ラットばかりでなく, 副腎摘出ラットにおいても脂肪酸合成をさらに抑制することから, 成長ホルモンによる脂肪酸合成の抑制には, 副腎皮質ホルモンの存在の必要性はないと述べている。Fain ら⁷⁾は Tritium oxide の肝脂肪酸への取込みにおよぼす副腎摘出の影響を in vivo の実験で検し, 著明な影響はみられない

ことを報じており、また Bates ら⁸⁾も Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ の肝脂肪酸への取込みを、その腹腔内注射後 1 時間 30 分の値で検討し、副腎摘出による有意な変動はみられないが、ラット全体の lipogenesis に対する肝生合成の割合は減少することをみている。著者の成績では副腎摘出群の肝脂肪酸の放射能は無処置群のそれに比較して、30 分値、2 時間値で差異がなく、1 時間値はやや高値を示したが個体差がかなり大きいために推計学的に有意差とはいえず、また副腎摘出群の peak である 1 時間値を、無処置群の peak である 2 時間値と比較するとほぼ等しいことから、肝臓における脂肪酸合成に対して副腎摘出は顕著な影響はないという結果を得た。

次に glucocorticoids の影響に関して、Brady ら⁹⁾は正常ラットに Cortisone 5mg, 10mg, 20mg の各々を 3 日間投与した後に得た肝スライスを ^{14}C -acetate と incubate して、脂肪酸への取込みを検討したところ、対照と比較していずれも取込みは減少し、さらに Cortisone の量が増すにしたがつて減少度も大であった。Hausberger⁹⁾も Cortisone acetate 2.5mg または 5 mg を 4 日間投与せるラット肝の in vitro での脂肪酸合成は減少することを見出している。Balmain ら³⁵⁾は Cortisone がラット乳腺組織における H^3 -acetate および Glucose- $\text{U-}^{14}\text{C}$ からの脂肪酸合成を抑制することを報告している。

これらの in vitro の成績は、著者の認めた Cortisone 投与群における肝脂肪酸への 2 時間後までの取込み減少の成績と一致するが、さらに副腎摘出後 Cortisone 投与群における 2 時間後までの取込みは、副腎摘出群のそれに比較して低値を示したことを考慮すると、Cortisone は肝臓における脂肪酸合成に対しては抑制作用があるものと理解される。

また著者の成績で Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ 注射後 6 時間、24 時間の肝脂肪酸比放射能が、Cortisone を投与した群で減衰が認められず高値を保つたことは、Cortisone による脂肪酸の酸化分解の抑制を示唆するものであり、このことは後述する如く Palmitate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ 投与実験によっても推定された。

しかしながら一方では、Glucose- $\text{U-}^{14}\text{C}$ よりの肝臓における脂肪酸合成が ACTH による副腎刺激によって増加したとする Nejad ら⁵⁾³⁶⁾の in vitro の成績がある。

ACTH の肝臓における脂肪酸合成に対する作用に関しては、著者の Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ の in vivo における取込みを検討した成績では、副腎摘出後 ACTH 投与群の 2 時間後までの取込みが、副腎摘出群に比較して減少したので、ACTH は副腎皮質ホルモン分泌刺激を介することなく、脂肪酸合成に対して抑制的に働くのではないかと推察される。

以上のように放射性前駆物質のちがい、取込みを in vitro と in vivo のどちらで検したかの相異その他の実験条件の相異によって、異なった成績が得られている。

さて酢酸から長鎖脂肪酸への反応^{37)~41)}は、Acetate $\rightarrow$ acetyl CoA $\rightarrow$ malonyl CoA $\rightarrow$ Fatty acids の過程を経ること、コレステロールにいたる反応^{42)~47)}は、Acetate $\rightarrow$ acetyl CoA $\rightarrow\beta$ -hydroxy- β -methylglutaryl CoA $\rightarrow$ Mevalonic acid $\rightarrow$ Isopentenyl pyrophosphate $\rightarrow$ Squalene $\rightarrow$ Lanosterol $\rightarrow$ Cholesterol の経路をとることが認められている。著者は Cortisone が肝臓における酢酸からのコレステロール合成を促進するが、一方で脂肪酸合成は抑制することを認めたので、この成績を合成経路と照らし考えると、Cortisone は acetyl CoA 以後の step に働くのではないかと推察される。コレステロール合成について上述の経路の他に、その後 Brodie ら⁴⁸⁾によつて malonyl CoA を経る経路が主張されており、かなりの部分がこの反応過程をたどるものとする、Cortisone は malonyl CoA 以後の step に作用する可能性も考え得ることとなるが、Numa ら⁴⁹⁾は脂肪酸合成の rate-limiting step は acetyl CoA $\rightarrow$ malonyl CoA の段階で作用する acetyl CoA carboxylase で、これが脂肪酸の合成を調節すること即ち合成の速度を支配する step は malonyl CoA の生成反応にあることを見いだしている。

脂肪酸合成は主として肝可溶性画分でおこなわれるが、市原ら⁵⁰⁾はラット肝浮遊細胞系において、Dexamethasone がコレステロール合成を促進することを報告しており、また glucocorticoids で前処置することにより浮遊細胞からの酵素の漏出が著明に防止されるという成績⁵¹⁾とを考え合えると興味深い。

内分泌因子が脂肪酸やコレステロール代謝経路のどの反応過程に働くか、また諸酵素の生合成および活性

の調節などに関しては、はなはだ知見に乏しく今後検討されるべき興味ある問題である。

次に副腎脂における脂肪酸合成について、著者は Cortisone 投与群で取込みの減少を認めたが、副腎摘出群でも取込みの減少傾向がみられ成績の解釈は困難であつた。取込みを *in vitro* で検討した報告をみると、Hausberger⁹⁾ は Cortisone で前処置したラットでは、肝臓だけでなく脂肪組織においても脂肪酸合成は減少することを観察している。また Jeanrenaud ら⁵²⁾ はアロキサン糖尿ラットの肝臓で低下した Pyruvate-2-¹⁴C より脂肪酸合成は、副腎摘出により回復するが、脂肪組織における脂肪酸合成は副腎摘出により回復しないことをのべている。脂肪組織では脂質合成が糖利用のなかで大きな役割を占めているので、糖利用の低下は脂肪酸合成の減少を導くものと考えられるが、脂肪組織における糖利用に対する glucocorticoids の影響について、積極的に糖利用を抑制する効果はない⁵³⁾とするものもあるが、明らかな抑制効果を認めた報告^{53)~56)}が多い。

3. Palmitate-1-¹⁴C の総脂肪酸への取込みにおよぼす諸前処置の影響について

肝臓における脂肪酸の異化におよぼすホルモンの影響に関する知見は乏しいが、著者はすでに第一編において、甲状腺機能低下時に脂肪酸異化あるいは放出は抑制され、機能亢進時に促進することを指摘した。

今回の実験で、Palmitate-1-¹⁴C 投与後の肝脂肪酸の放射活性は、Cortisone 投与群は無処置群に比較し、また副腎摘出後 Cortisone 投与群は副腎摘出群に比較して減衰が遅延することを認めたので、Cortisone は肝臓における脂肪酸の酸化分解またはその放出を抑制するものと理解することが出来る。また副腎摘出後 ACTH 投与群の肝脂肪酸の放射活性は、副腎摘出群のそれに比較し減衰が遅延し高値を保つことより、ACTH も副腎を介さないで肝臓における脂肪酸異化あるいは放出に対して抑制的に作用するのではないかと推察される。

副腎脂肪酸への取込みについては、著者は Cortisone の投与により急速な放射活性の減少を認めたが、この成績は副腎脂における脂肪酸の酸化分解ないし放出が Cortisone により促進されることを示すものである。脂肪組織よりの脂肪酸の喪失過程においては、トリグリセライドの加水分解によつて生じた遊離脂肪酸(以下 FFA とする)の血中への動員が大きな役割を占めるもので、Cortisone による放射活性減少の成績は *in vivo* における脂質動員の促進を示唆するものと考えられる。Shafir ら⁵⁷⁾ は副腎摘出または下垂体摘出ラットでは、エピネフリンによる FFA 放出増大の反応性が低下することを *in vitro* および *in vivo* で観察し、またイヌを使用した実験⁵⁸⁾では副腎摘出または下垂体摘出により消失したエピネフリンによる FFA 上昇の感受性は、摘出後 Cortisone acetate 3mg/kg 体重7 ないし14日間投与により完全に回復することを認めている。最近 Fain⁵⁹⁾ もノルエピネフリンによる FFA 放出が Dexamethasone の添加により増大することをみている。また glucocorticoids は *in vitro* で脂質動員を促進せしめる直接作用が示されている⁶⁰⁾⁶¹⁾が、著者の成績はこれらの成績と矛盾しない。Weinges ら⁶²⁾は Cortisol の添加が FFA の放出を著明に増大させるのに対して、糖の利用面では逆に抑制がみられ、Insulin の効果も Cortisol によつてほぼ半減することを認めた。

次に著者の成績で副腎摘出後 ACTH 投与群の副腎脂肪酸の放射活性が、副腎摘出群のそれに比較して減衰が著明であることは、副腎脂における脂質の異化なく血中への放出に対して、ACTH が直接の促進作用を有することを推測せしめるものである。ACTH の副腎外作用としての脂質動員作用については、White ら¹⁹⁾がはじめて *in vitro* で発見して以来、ラット^{60)~63)}、マウス⁶⁴⁾⁶⁵⁾、家兎⁶¹⁾、モルモット⁶¹⁾などで観察されている。Palmitate-1-¹⁴C の血漿総脂肪酸への取込みは、ACTH 投与群の30分値が高値であつた以外には有意差がみられなかつたが、血漿 FFA は量的にも少なくすみやかに代謝され利用されるためと思われる。

さて Maickel ら⁶⁶⁾はラットへの ACTH 投与は脂肪肝を生じること、また Engel ら⁶⁷⁾は ACTH はマウス肝の脂質量を増加させることを示しており、Scow ら⁶⁸⁾によると副腎摘出ラットで glucocorticoids が肝臓のトリグリセライドを蓄積させることが観察されている。脂肪肝は特種のを除き一般的には、肝細胞内のトリグリセライドの過剰蓄積と定義され、諸種病態における脂肪肝の成因として考えられるのは、肝臓における脂肪酸合成の亢進、脂肪酸酸化障害、肝臓への脂肪酸流入過剰、脂肪酸のトリグリセライドのエステ

ル化亢進, リポ蛋白形成障害あるいはリポ蛋白としての血中への放出障害などである。

ところで肝灌流法により灌流液中の FFA 濃度を増加させると肝トリグリセライドが増量することが, Gidez ら⁶⁹⁾, Nestel ら⁷⁰⁾によつて確かめられている。また Felgelson ら⁷¹⁾はイヌの大腿静脈へのノルエピネフリン注入によつて惹起された血漿 FFA 上昇は, 直ちに肝トリグリセライドの増量を伴うが, 門脈へ注入した場合には血漿 FFA は僅かに上昇するにすぎず肝トリグリセライドの増量もみられないこと, および肝臓, 脂肪組織, 血漿の脂肪酸構成におよぼすノルエピネフリンの影響を検討した結果, 肝トリグリセライドは脂肪組織より動員された血中由来の FFA より生成されると推測している。Maickel ら⁶⁹⁾は ACTH による脂肪肝の原因に関して, 脂肪組織よりの FFA 動員が増すことによつて肝トリグリセライドが増量するものと考え, Hirsch ら⁷²⁾も家兎で ACTH 投与後に脂肪組織よりの血中への FFA 放出が増加し, 動員がおこなわれている間肝細胞は FFA を取込みトリグリセライドに生成されるものと考えた。以上のように脂質動員因子によつて肝トリグリセライドが増量するが, それは直接的作用ではなくて脂肪組織よりの FFA 放出増加による血漿 FFA 上昇を介した間接的な効果とする報告が多い。

上述の脂肪肝発生の成因として考えられるもののうち, 脂肪酸のエステル化およびリポ蛋白の放出障害なども極めて重要であるが, トリグリセライドの生成材料である脂肪酸の肝内蓄積もまた重要である。著者の成績より glucocorticoids あるいは ACTH による脂肪肝発生の機序を推察すると, 肝臓における脂肪酸合成の促進は考え難く, 合成はかえつて抑制されるが酸化分解または放出が抑制されること, および脂肪組織よりの FFA の放出が促進され, これが肝細胞に取込まれることなどの要因の総和として, トリグリセライド生成の材料である脂肪酸を豊富に提供することが一因となり, エステル化の過程を経て蓄積されることが考えられる。

V 結 語

体重 140~150g の Wistar 系雄性ラットを使用し, Acetate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ あるいは Palmitate- $1\text{-}^{14}\text{C}$ の肝臓, 副腎脂, 血漿の総脂肪酸および総コレステロールへの in vivo での取込み並びに総コレステロール濃度におよぼす副腎摘出, Cortisone 投与, ACTH 投与の影響について検討した。

1) 肝臓コレステロール濃度はいずれの前処置によつても有意差はみられなかつた。血漿コレステロール濃度は副腎摘出により減少の傾向を示し, 正常ラットに Cortisone acetate 5mg/日, あるいは ACTH-Z 4I.U./日, 7日間投与した群では増加した。また副腎摘出後の減少は Cortisone acetate 1mg/100g 体重/日, 5日間投与により回復を認めたが, ACTH-Z 4I.U./日, 7日間の投与では有意の回復は認められなかつた。副腎脂総コレステロール濃度は血漿と大体同様の傾向を示し, Cortisone 投与により著明に上昇した。

2) 副腎摘出ラット肝では, 脂肪酸合成には著変がみられなかつたが, コレステロール合成は著明に抑制された。

3) 正常ラットに Cortisone acetate 5mg/日, 7日間投与した群では, 肝臓において脂肪酸合成の抑制と酸化分解あるいは放出の抑制が認められた。逆にコレステロール合成は増加し, また分解放出の促進が推定された。副腎摘出後に Cortisone acetate 1mg/100g 体重/日, 5日間投与する群では, コレステロール合成の回復が認められ, 脂肪酸合成は副腎摘出群に比較してやや減少した。

血漿コレステロールの放射活性は, Cortisone 投与群で検討した全経過を通じて高値であり, また副腎摘出により低下した放射活性は, 副腎摘出後に Cortisone を投与することにより著明な回復が認められた。

これらの成績より Cortisone 投与によつて肝コレステロール濃度には変動がなかつたが, 血漿濃度が上昇した機序として, Cortisone は肝臓における合成も促進させるが, 一方で血中への放出も促進させることが考えられる。

4) 副腎摘出後に ACTH-Z 4I.U./日, 7日間投与した群では副腎摘出群に比較して, 肝臓におけるコレステロール合成の増加および脂肪酸の合成の抑制と酸化分解あるいは放出の抑制が観察された。このことから ACTH は副腎を介することなく肝臓におけるコレステロール合成に対しては促進作用を, 脂肪酸に対

してはその合成にも分解放出にも抑制的に働く作用を有するのではないかと推察される。

5) Cortisone は副腎脂における脂肪酸の酸化分解ないし放出促進作用があるものと理解される。ACTH もまた副腎皮質ホルモン分泌刺激を介することなく同様の作用を有するものと推測される。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった恩師深瀬政市教授、三宅儀前教授に深甚なる謝意を表します。また終始御助言、御指導を賜わった高山英世天理病院内分泌内科部長に深謝致します。

尚本論文の要旨は第39回日本内分泌学会総会（昭和41年、東京）、第40回日本内分泌学会総会（昭和42年、名古屋）に於いて発表した。

文 献

- 1) NOBLE, R.L.: The Hormones, ed. by PINCUS, G. and K.V. THIMANN (1950), 65, Academic Press, New York.
- 2) WELT, I.D. and A.E. WILHELMI: Yale J. Biol. Med., 23: 99, (1950).
- 3) PERRY, W.F. and H.F. BOWEN: Endocrinology, 56: 579, (1955).
- 4) PERRY, W.F. and H.F. BOWEN: Am. J. Physiol., 184: 59, (1956).
- 5) NEJAD, N.S. and I.L. CHAIKOFF: Endocrinology, 75: 923, (1964).
- 6) BATES, M.W., C. ZOMZELY and J. MEAYER: Endocrinology, 57: 505, (1955).
- 7) FAIN, J.N. and A.E. WILHELMI: Endocrinology, 71: 541, (1962).
- 8) BRADY, R.O., F.D.W. LUKENS and S. GURIN: J. Biol. Chem., 193: 459, (1951).
- 9) HAUSBERGER, F.X.: Endocrinology, 63: 14, (1958).
- 10) OLIVER, M.F. and G.S. BOYD: Lancet, ii: 1273, (1956).
- 11) ADLERSBERG, D., L.E. SCHAEFFER and S.R. DRACHMAN: J. Am. Med. Assoc., 144: 909, (1950).
- 12) STUMPF, H.H., and S.L. WILENS: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 86: 219, (1954).
- 13) WANG, C.I., L.E. SCHAEFFER and D. ADLERSBERG: Endocrinology, 56: 628, (1955).
- 14) BOYD, G.S.: Fed. Proc., 20, Suppl., 7: 152, (1961).
- 15) FORBES, J.C., E.S. HIGGINS and O.M. PETTERSON: Metabolism, 11: 1232, (1962).
- 16) ALTMAN, K.I., L.L. MILLER and G.G. BLY: Arch. Biochem. Biophys., 31: 329, (1951).
- 17) NEJAD, N.S. and I.L. CHAIKOFF: Endocrinology, 75: 396, (1964).
- 18) ROSENMAN, R.H., M. FRIEDMAN and S.O. BYERS: Endocrinology, 51: 142, (1952).
- 19) WHITE, J.E. and F.L. ENGEL: J. Clin. Invest., 37: 1556, (1958).
- 20) 山口登夫: 日内分泌会誌, 46: 308, (1970).
- 21) SRERE, P.A., I.L. CHAIKOFF and W.G. DAUBEN: J. Biol. Chem., 176: 829, (1948).
- 22) ABELL, L.L., B.B. LEVY, B.B. BRODIE and F.E. KENDALL: J. Biol. Chem., 195: 357, (1952).
- 23) SKANSE, B., W. STUDNITZ and N. SKOOG: Acta Endocrinologica, 31: 442, (1959).
- 24) STAMP, T.C.B., J. LANDON and V. WYNN: Metabolism, 14: 1041, (1965).
- 25) WILLMER, J.S. and T.S. FOSTER: Canad. J. Biochem Physiol., 38: 1393, (1960).
- 26) FRIEDMAN, M., S.O. BYERS and F. MICHAELIS: Am. J. Physiol., 164: 786, (1951).
- 27) BYERS, S.O. and M. FRIEDMAN: Am. J. Physiol., 168: 297, (1952).
- 28) HELLSTROM, K. and O. STRAND: Acta Endocrinologica, 43: 305, (1963).
- 29) KUUSISTO, A.N. and A. TELKKA: Acta Endocrinologica, 43: 458, (1963).
- 30) HARDING, B.W. and D.H. NELSON: Endocrinology, 75: 501, (1964).
- 31) GOULD, R.G., G.V. LEROY, G.T. OKITA, J.J. KABARA, P. KEEGAN and D.M. BERGENSTAL: J. Lab. Clin. Med., 46: 372, (1955).
- 32) LEROY, G.V.: Ann. Int. Med., 44: 524, (1956).
- 33) AFTERGOOD, L. and R.B. ALFIN-SLATER: J. Lipid Res., 6: 287, (1965).
- 34) ASHMORE, J., G.F. CAHILL, Jr., R. HILLMAN and A.E. RENOLD: Endocrinology, 62: 621, (1958).
- 35) BALMAIN, J.H., S.J. FOLLEY, R.F. GLASCOCK and M.L. McNAUGHT: Biochem. J. 56: vi, (1954).
- 36) NEJAD, N.S., I.L. CHAIKOFF and R. HILL: Endocrinology,

- 71: 107, (1962). 37) WAKIL, S.J.: J. Am. Chem. Soc., 80: 6465, (1958). 38) FORMICA, J.V. and R.O. BRADY: J. Am. Chem. Soc., 81: 752, (1959). 39) GANGULY, J.: Biochim. Biophys. Acta, 40: 110, (1960). 40) KORNBERG, H.L.: Biochemist's Handbook, ed. by LONG, C. E. and F.N. SPON (1961), 558, Ltd., London. 41) LYNEN, F.: Fed. Proc., 20: 941, (1961). 42) TAVORMINA, P.A., M.H. GIBBS and J.W. HUFF: J. Am. Chem. Soc., 78: 4498, (1956). 43) CORNFORTH, J.W., R.H. CORNFORTH, G. POPJAK and I.Y. GORE: Biochem. J., 69: 146, (1958). 44) POPJAK, G., L. GOSSELIN and I.Y. GOBE: Biochem. J., 68: 15P, (1958). 45) TCHEN, T.T.: Metabolic pathways, ed. by GREENBERG, D.M. (1960), Vol. 1. 389, Academic Press, New York. 46) POPJAK, G.: Biochemist's Handbook, ed. by LONG, C.E. and F.N. SPON (1961), 566, Ltd., London. 47) GOODMAN, D.S., J. AVIGAN and D. STEINBERG: J. Biol. Chem., 238: 1287, (1963). 48) BRODIE, J.D., G. WASSON and J.W. POTER: J. Biol. Chem., 238: 1294, (1963). 49) NUMA, S., M. MATSUHASHI and F. LYNEN: Biochem. Z., 334: 203, (1961). 50) 市原明, 足達網三郎, 井上秀夫, 大工原恭, 竹田義郎: 医化学シンポジウム, 3: 51, (1963). 51) TAKEDA, Y., A. ICHIHARA, H. TANIOKA and H. INOUE: J. Biol. Chem., 239: 3590, (1964). 52) JEANRENAUD, B. and A.E. RENOLD: J. Biol. Chem., 235: 2217, (1960). 53) 田辺精一: 日内分秘会誌, 37: 751, (1961). 54) FAIN, J.N., R.O. SCOW and S.S. CHERNICK: J. Biol. Chem., 238: 54, (1963). 55) WEINGES, K.F. and G. LOFFLER: Klin. Wochenschrift, 42: 502, (1964). 56) 葛谷覚元, 森 克己: 日内分秘会誌, 40: 1272, (1965). 57) SHAFRIR, E., K.E. SUSSMAN and D. STEINBERG: Fed. Proc., 18: 321, (1959). 58) SHAFRIR, E. and D. STEINBERG: J. Clin. Invest., 39: 310, (1960). 59) FAIN, J.N.: Endocrinology, 82: 825, (1968). 60) HOLLENBERG, C.H., M.S. RABEN and E.S. ASTWOOD: Endocrinology, 68: 589, (1961). 61) RUDMAN, D., S.J. BROWN and M.F. MALKIN: Endocrinology, 72: 527, (1963). 62) VAUGHAN, M. and D. STEINBERG: J. Lipid Res., 4: 193, (1963). 63) HO, R.J. and H.C. MENG: Metabolism, 13: 361, (1964). 64) LEBOVITZ, H.E. and F.L. ENGEL: Metabolism, 13: 1230, (1964). 65) NAPOLITANO, L., J.E. McNARY and L.P. KLOEP: Metabolism, 14: 1076, (1965). 66) MAICKEL, R.P. and K. YAMADA: Advances in Enzyme Regulation, ed. by WEBER, G. (1963), Vol. 1., 235, (1963). 67) ENGEL, F.L., M.G. ENGEL and H.T. McPHERSON: Endocrinology, 61: 713, (1957). 68) SCOW, R.O. and S.S. CHERNICK: Recent Prog. Hormone Res., 16: 497, (1960). 69) GIDEZ, L.I., P.S. ROHEIM and H.A. EDER: Federation Proc., 21: 289, (1962). 70) NESTEL, P.J. and D. STEINBERG: J. Lipid Res., 4: 461, (1963). 71) FELGELSON, E., W.W. PFAFF, A. KARMEN and D. STEINBERG: J. Clin. Invest., 40: 2171, (1961). 72) HIRSCH, R.L., D. RUDMAN, R. IRELAND and R.K. SKRALY: J. Lipid Res., 4: 289, (1963).