《原 著》

無コレステロール飼料飼育マウスのコレステ ロール代謝におよぼすキシリトールの作用

中 村 治 雄 石 川 昌 子*

緒 論

前報^{1,2)} において五炭糖のキシリトールと六炭糖のブドウ糖、果糖、二糖類の蔗糖などのコレステロール代謝におよぼす作用について行ったが、正常飼料飼育動物にキシリトールの投与は血液および肝コレステロールの増加をきたし、*in vitro* での肝コレステロール生合成はキシリトールはブドウ糖、果糖、蔗糖の場合より増加した。またコレステロール負荷飼料飼育動物では、キシリトールはコレステロール負荷による生合成の減少を、果糖、蔗糖の場合よりも抑制し、糞へのステロール、胆汁酸の排泄はキシリトールはブドウ糖、蔗糖、果糖の場合より少なかった。そこで今回は無コレステロール飼料で長期間飼育し、体内コレステロールは生合成のみによった状態に近づけて、コレステロール負荷の場合と異なったコレステロール代謝をするかを知らんとし本実験を行った。

実験方法

動物は ICR-JCL 系オスマウス体重 14~15 g を用い、無コレステロール飼料は日本クレア株式会社製でその組成はカゼイン 20、大豆油 10、塩類 5、デキストリン 45、糖（キシリトール、果糖、ブドウ糖、または蔗糖）20 で、これにビタミン類³⁾を加えてある。糖 20% 無コレステロール飼料を用いた。

1. コレステロール生合成

80 日間飼育後酢酸-1-¹⁴C または メバロン酸-2-¹⁴C を体重 20 g あたりそれぞれ 5 μ ci, 0.12 μ ci, 注射 1 時間後に血液、肝を採取し、アセトンエタノールで脂質を抽出し、前報^{1,2)} のごとく総脂酸、コレステロールはジキトニトとして分離した。コレステロールは Zah⁴⁾、総脂酸は Stern-

Shapiro 法⁵⁾ によった。

2. コレステロール-4-¹⁴C 注射後の組織の放射能と糞への排泄

80 日間飼育後、体重 20 g あたりコレステロール-4-¹⁴C 0.4 μ ci 注射後毎日 12 日間糞を採取し、12 日目に血液、肝、小腸（内容をふくむ）を採取した。糞は前報のごとく Abell ら⁶⁾、Mosbach ら⁷⁾ の方法で行い、総-¹⁴C、総胆汁酸-¹⁴C、ステロール-¹⁴C を測定し、組織はアセトン-エタノールで抽出した液について総-¹⁴C を測定した。

3. コール酸-24-¹⁴C 注射後の組織の放射能と糞への排泄

70 日間飼育後、コール酸-24-¹⁴C を体重 20 g あたり 0.66 μ ci 注射後毎日 7 日間糞を採取し、7 日目に肝、小腸（内容ふくむ）、大腸（内容をふくむ）を採取し、糞はエタノール、エーテルの抽出液、組織はアセトン-エタノールの抽出液について総-¹⁴C を測定した。放射能はガスフローカウンター、または液体シンチレーション

図 1. 糖 20% 加無コレステロール飼料飼育 80 日後酢酸-1-¹⁴C, メバロン酸-2-¹⁴C からの肝コレステロール生合成

* H. Nakamura, M. Ishikawa: 北海道大学 歯学部口腔生理。

カウンターで測定した。

実験成績

コレステロール生成については、酢酸からのとりこみは肝では図1のごとくキシリトールは蔗糖、果糖より増加し、ブドウ糖とは差なく、血液では図2のごとくキシリトールは蔗糖より増加したが、果糖、ブドウ糖とは差なかった。メバロン酸からのとりこみは、肝では図1のごとくキシリトールは蔗糖、ブドウ糖、果糖よりも増

加し、血液の場合も図2のごとく同様であった。酢酸からの肝総脂酸へのとりこみは、図2のごとくキシリトールは蔗糖より増加し、果糖、ブドウ糖とは差なく、ブドウ糖は蔗糖より増加した。また血液および肝の総脂酸、およびコレステロール値には変化なかった(表1)。

コレステロール-4- ^{14}C 注射後の組織の放射能と糞への排泄については、表2、図3のごとく血液ではキシリトールは蔗糖よりも減少の傾向を示すが、果糖、ブドウ糖とは差なかった。肝ではキシリトールは蔗糖、ブドウ糖、果糖よりも増加し、果糖はブドウ糖、蔗糖より減少し、ブドウ糖、蔗糖間には差なかった。小腸ではキシリトールは果糖、ブドウ糖より増加し、蔗糖とは差なかった。果糖はブドウ糖より減少し、蔗糖と差なく、減少の傾向を示し、ブドウ糖と蔗糖間に差なかった。12日間に排泄された累積値については、総- ^{14}C の排泄はキシリトールは果糖、蔗糖、ブドウ糖よりも減少し、総胆汁酸- ^{14}C の排泄はキシリトールは果糖、蔗糖、ブドウ糖より減少し、総ステロール- ^{14}C の排泄には変化なかった。

コール酸-24- ^{14}C 注射後の組織の放射能と糞への排泄については、表3、図4のごとく肝では糖質間に差なかったが、小腸ではキシリトールはブドウ糖より減少し、ブドウ糖は果糖より増加し、その他の糖質内には差なかった。大腸ではキシリトールはブドウ糖より減少し、ブドウ糖は果糖より増加し、その他の糖質間には差なかった。また7日間に糞に排泄された放射能の累積値は、キシリトールとは蔗糖、果糖、ブドウ糖よりも排泄が減少した。

考 案

本実験においてはコレステロール負荷の場合と異なり、無コレステロール飼料で70~80日間飼育し、外

図2. 糖20%加無コレステロール飼料飼育80日後酢酸-1- ^{14}C よりの血液コレステロール、血液総脂酸およびメバロン酸-2- ^{14}C よりの血液コレステロールへのとりこみ(例数4, $\text{M} \pm \text{SE}$).

表1. 糖20%加無コレステロール飼料飼育80日の血液および肝のコレステロールならびに総脂酸におよぼす糖質の作用

群	血液コレステロール (mg/dl)	血液総脂酸値 (mg/dl)	肝コレステロール (mg/g)	肝総脂酸値 (mg/g)
F	$161 \pm 10^*$	363 ± 15	5.0 ± 0.32	49 ± 3
G	143 ± 18	395 ± 83	5.5 ± 0.5	47 ± 5
S	162 ± 10	360 ± 13	5.4 ± 0.36	43 ± 3
X	137 ± 7	358 ± 35	5.5 ± 0.16	44 ± 3

* 例数8, $\text{M} \pm \text{SE}$

キシリトール(X), ブドウ糖(G), 果糖(F), 蔗糖(S)

図 3. 糖 20% 加無コレステロール飼料飼育 80 日後にコレステロール-4- ^{14}C 投与後の糞への、総- ^{14}C 、総胆汁酸- ^{14}C 、総コレステロール- ^{14}C の排泄 (例数 4)。

表 2. 糖 20% 加無コレステロール飼料飼育 80 日後コレステロール-4- ^{14}C 投与 12 日後の組織の放射能におよぼす糖質の作用

群	血 液	肝	小 腸
F	13.4 $\pm$ 0.38*	28.7 $\pm$ 1.29	39.6 $\pm$ 6.14
G	16.7 $\pm$ 0.5	39.75 $\pm$ 2.87	57.9 $\pm$ 2.27
S	11.7 $\pm$ 1.19	38.8 $\pm$ 3.68	69.0 $\pm$ 11.07
X	17.8 $\pm$ 2.29	57.16 $\pm$ 3.42	73.0 $\pm$ 2.36

GS: $p < 0.02$ XS: $p < 0.02$ XF: $p < 0.01$
 XS: $p < 0.1$ XG: $p < 0.01$ XG: $p < 0.01$
 XF: $p < 0.01$ FG: $p < 0.05$
 FS: $p < 0.05$ FS: $p < 0.1$

* 例数 4, $M \pm SE$, $\text{dpm} \times 10^{-3}/\text{g}$ 組織

因性コレステロールを排除し、内因性コレステロールのみの状態にして行ったのが特徴である。血液、肝コレステロール値については、コレステロール負荷の場合²⁾と同様変化はみられなかったが、これは糖 20% 飼料による量的なことによると思われる。

肝コレステロールの生合成は前報¹⁾の正常飼料飼育の場合、*in vitro* でキシリトールの添加はブドウ糖、果糖、蔗糖よりも増加し、コレステロール負荷²⁾ではキシリトールは蔗糖、果糖の場合よりもコレステロール負荷による生合成の低下が少ない。本実験においてもキシリトールは蔗糖、果糖よりも増加していたことは、キシリトールは *in vitro* およびコレステロール負荷の場合で蔗糖、果糖よりも増加していることと一致する。

コレステロールの生合成には Acetyl-CoA からメバロン酸、メバロン酸からスクワレン、スクワレンからコレ

ステロールの各段階で NADPH が必要である。さらにコレステロールからコルチコイドの生成にも必要である。物質 100g が分解されたときに生ずる NADH (NADPH) の mol 数による還元性は⁸⁾、ブドウ糖 6.64 に対してキシリトール 7.23 と高く、ブドウ糖が Embden-Meyerhof 経路で代謝されて、エネルギーは ATP と NADH の形で生成され、これはミトコンドリアで酸化的リン酸化うけ ATP を生じ、結局 ATP の生産といえるが、キシリトールの場合には ATP を必要としないで NADPH を生成することができる特徴がある。NADPH の生成からみると、キシリトールは(ブドウ糖+果糖)蔗糖、および果糖よりも生合成が増加する

といえる。

また本実験でメバロン酸からコレステロールへのとりこみがキシリトールがブドウ糖、果糖、蔗糖よりも増加することも理解できよう。またコレステロール生合成の rate limiting step である HMGCoA reductase の活性も増加しているのではないかと考えられる。大貫⁹⁾はコルチコイドの生成がブドウ糖よりもキシリトールで増加することも NADPH の生産が関与しているためと思われる。

糞へのステロール、胆汁酸の排泄については、コレステロール-4- ^{14}C 注射後の胆汁酸- ^{14}C 、ステロール- ^{14}C の排泄はコレステロール負荷²⁾では胆汁酸- ^{14}C 、ステロール- ^{14}C の排泄はともにキシリトールはブドウ糖、とくに果糖、蔗糖よりも少なかったが、無コレステロールの場合にはステロールの排泄には差なく、胆汁酸の排泄はキシリトールは果糖、とくに蔗糖、ブドウ糖より少なかった。すなわち胆汁酸の排泄では両者とも同一であったが、ステロールの排泄はコレステロール負荷²⁾と無コレステロールでは異なっていた。これは無コレステロールでは内因性コレステロールであり、コレステロール負荷では外因性も加わり、前者の生体内濃度は後者のほうが著しく大きく、かつ生合成は抑制されて、過剰のコレステロールを異化または体外に排泄しようとするために、コレステロール-4- ^{14}C が体内プールにはいったのち、コレステロール負荷の場合には変化があるが、無コレステロールの場合には変化ないのであろう。このことは、一面コレステロールの異化にも胆汁酸の排泄にも差がみられ、コレステロール負荷の場合の胆汁酸の排泄の度合が無コレステロールの場合よりも大きい¹²⁾。

表 3. 糖 20% 加無コレステロール飼料飼育 70 日後
コール酸-24-¹⁴C 投与 7 日後の組織の放射能に
およぼす糖質の作用

群	肝	小 腸	大 腸
F	2.13±0.12*	7.32±1.79	5.96±0.65
G	2.47±0.58	23.57±4.49	11.79±2.0
S	2.76±0.8	12.91±2.67	8.39±2.14
X	2.43±0.19	8.61±0.63	4.96±0.84

XG: $p < 0.02$ XG: $p < 0.02$

FG: $p < 0.05$ FG: $p < 0.05$

* 例数 4, M±SE, dpm×10⁻³/g 組織

図 4. 糖 20% 加無コレステロール飼料飼育 70 日後
コール酸-24-¹⁴C 投与後の糞への放射能の排泄
(例数 4)

コール酸-24-¹⁴C に由来する物質の放射能の排泄について、コール酸-24-¹⁴C 注射の体内分布については、Behar ら¹⁰⁾ はマウスで 40 時間後では小腸で 93%、大腸 5%、肝 2.5% と分布するところより、糞への排泄と小腸の放射能は逆の関係（排泄の増加と小腸の減少）がなりたつと思われるが、本実験の場合でもコレステロール負荷²⁾ の場合でも必ずしもそうではなかった。糞への排泄は、コレステロール負荷²⁾ の場合にはキシリトールはブドウ糖、蔗糖、果糖と比べ著しくすくなかったが、

無コレステロールではキシリトールはブドウ糖、果糖よりも少なかったが、その度合はコレステロール負荷²⁾ の場合が著しい。

これらの糖の胆汁酸の排泄については、前報²⁾ でのべたとおり、蔗糖¹¹⁾、果糖¹²⁾、ブドウ糖¹²⁾、乳糖¹³⁾、ガラクトース¹³⁾などは排泄が減少するといわれているが、コレステロール負荷²⁾ よりみるとキシリトールはブドウ糖、蔗糖、果糖よりも排泄が悪いといえる。無コレステロールの場合には、胆汁酸の排泄はキシリトールで減少はしているが、コレステロール負荷²⁾ の場合より度合が少ない。これはコレステロール負荷するかどうかで、腸内細菌の発育、または小腸内容物移送速度などにも関係しているかもしれない。五炭糖は六炭糖よりも強く、腸内細菌の発育を抑制する¹⁴⁾ので、それにコレステロールの負荷が関与しているのかもしれない。

以上のことから、キシリトールはコレステロールの生合成を促進するが、同時に胆汁酸の排泄の減少をきたす。

結 論

20% 糖質加無コレステロール飼料にて 70~80 日間飼育し、キシリトールと果糖、ブドウ糖、蔗糖と比べて次の結果を得た。

1. 肝コレステロールの生合成は、酢酸からのとりこみはキシリトールは蔗糖、果糖より増加し、メバロン酸からのとりこみはキシリトールは蔗糖、ブドウ糖、果糖よりも増加し、血液コレステロールへのとりこみにも反映した。血液、および肝の総脂酸およびコレステロール値には変化なかった。

2. コレステロール-4-¹⁴C の組織の放射能は血液では変化ないが、肝ではキシリトールは蔗糖、ブドウ糖、果糖よりも増加し、小腸ではキシリトールは果糖、ブドウ糖よりも増加した。また糞への総胆汁酸-¹⁴C の排泄はキシリトールは果糖、蔗糖、ブドウ糖より少なかった。総ステロール-¹⁴C の排泄には糖質間に差なかった。

3. コール酸-24-¹⁴C の組織の放射能は肝では糖質間に差はないが、小腸ではキシリトールはブドウ糖より少なく、大腸ではキシリトールはブドウ糖より少なかった。またコール酸-24-¹⁴C に由来する糞の放射能の累積値はキシリトールは果糖、ブドウ糖より少なかった。

以上のことから、キシリトールはコレステロールの生合成を促進するが、同時に胆汁酸の排泄の減少によりステロイドの体内に蓄積をきたすと思われる。

終わりに、本研究のため試料を提供されたエーザイ株式会社に深謝する。

- 文 献 1) 中村治雄, 石川昌子: 肝臓 **13**: 441, 1972.
 2) 中村治雄, 石川昌子: 肝臓 **14**: 177, 1973. 3)
 3) Harper, A. E.: J. Nutr. **68**: **405**, 1959. 4) Zak, B.:
 Am. J. Clin. Path. **27**: 583, 1953. 5) Stern, I. &
 Shapiro, B.: J. Clin. Path. **6**: 158, 1953.
 6) Abell, L. L., Mosbach, E. H. & Kendall, F. E.:
 J. Biol. Chem. **220**: 527, 1956. 7) Mosbach, E. H.,
 Zomzely, G. & Kendall, F. E.: Arch. Biochem. Biophys.

- 48**: 95, 1954. 8) 吉川春寿: 五炭糖代謝, 共立出版,
 東京, 1969. 9) 大貫稔: お茶の水医学雑誌 **15**: 79,
 1967. 10) Beher, W. T., Filus, A. M., Rao, B. &
 Beher, M. E.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **130**: 1067,
 1969.
 11) Lee, C. C. & Herrmann, R. G.: Arch. Intern.
 Pharmacodyn. Therap. **141**: 591, 1963. 12) Rovatti,
 L. & Reghini, A.: Boll. Soc. Ital. Bio. Sper. **34**: 49, 1958.
 13) Heggenes, F. W.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **101**:
 143, 1959. 14) Fagnet, M.: Ann. Inst. Pasteur. **85**:
 408, 1953.

* * * * *

* * * * *