4,4'-diethylaminoethoxyhexestrol のコレステロールの生合成におよぼす作用

中 村 治 雄*

I. 緒 論

Diethylaminoethanol と hexestrol との2つの構成因子よりなる 4,4'-diethylaminoethoxyhexestrol dihydrochloride (以下 EAEH と略す) は冠血管拡張剤として用いられているが、ヒト¹⁻³⁾、動物^{4,5)} の血清コレステロールの低下作用を有すると報告されている。生体コレステロールは食餌性と内因性(生合成)コレステロールとよりなり、体内からの除去はコレステロールの異化、コレステロールおよび胆汁酸の再吸収の阻害、すなわち糞への排泄、ならびに胆汁へのコレステロール、胆汁酸の排泄の増加と同時にそれらの再吸収の阻害などである。したがって生体コレステロール平衡は生合成と除去との平衡によつてきまるので、本報告では生合成の面について行なつた。

II. 実験方法

1. トライトン高コレステロール血症

ウィスター系雄ネズミにトライトン WR1339 を 200 mg/kg 静注 8 時間値の血清コレステロールをしらべた。および同時に EAEH 5 mg/kg を腹腔内注射した。コレステロールは Zak⁶⁾ 法によつた。

2. 生 合 成

DD 系雄マウスに EAEH 5 mg~50 mg/kg/日 皮下注射した。コレステロール生合成の場合には 50 mg/kg/日 14 日間投与し、15 日目に酢酸-1-¹⁴C (第 1 化学)。または dl-メバロン酸-2-¹⁴C (isotopes specialties Comp.) を体重 20 g あたりそれぞれ 5 μ ci, 0.12 μ ci 皮下に注射後 1 時間後に肝を摘出し、前報⁷⁾のごとくエタノール-エーテル (3:1) で脂質を抽出し、鹼化後コレステロールをジギトニッドとして分離し、不鹼化物除去後の液を酸性となし石油エーテルで総脂酸を抽出し、肝た

んばくは脱脂、脱糖後ギ酸にとかし、放射能を gas flow counter で測定した。コレステロールは Zak 法⁶⁾、総脂酸は Stern-Shapiro 法⁸⁾、たんばくは Biuret 法⁹⁾によつた。なおガスクロマトグラフィーはジギトニッドにビリジンを加え、加温後ステロールをエーテルで抽出し、島津製作所 GBI 型で SE30, 233°C, N₂ 45 cc/分で行なつた。また EAEH 5~50 mg/kg/日 20 日間皮下注射し、肝、血液コレステロール値の消長をしらべた。

III. 実験成績

1. トライトン高コレステロール血症: 表 1 のごとくトライトンによる高コレステロール血症は EAEH の併用により抑制された。

表 1. Effect of EAEH on Triton-induced hypercholesterolemia in rat.

Group	No.	Total serum cholesterol (mg/dl)
A Control	5	86 $\pm$ 5*
B Triton	5	157 $\pm$ 10
C Triton+EAEH	5	117 $\pm$ 7

* mean $\pm$ standard deviation. B-C: P<0.001

2. 生合成: 表 2 のごとく EAEH 50 mg/kg 投与は酢酸からも、メバロン酸からも肝コレステロールの生合成は著しく低下した。しかも、前者からのとりこみの低下は後者よりのそれと同程度であつた。この場合の肝ステロールのガスクロマトグラフィーによる分析では図 1

図 1. Gaschromatographic analysis of the sterol fraction of liver from mice treated and untreated

* H. Nakamura: 北海道大学第 1 生理学教室。

受稿: 昭和 41 年 9 月 29 日。

表 2. Effect of EAEH on incorporation of acetate- ^{14}C and mevalonic acid- ^{14}C in to mice liver.

Group	No.	cpm/mg liver** from acetate- ^{14}C			cpm/mg liver from mevalonic acid- ^{14}C	
		Total cholesterol	Total fatty acid	Protein	Total cholesterol	Total fatty acid
Control	10	6.5 $\pm$ 1.62*	28.0 $\pm$ 9.42	14.5 $\pm$ 2.6	8.20 $\pm$ 1.24	0.75 $\pm$ 0.21
Treated	10	3.4 $\pm$ 0.89	15.9 $\pm$ 5.8	19.1 $\pm$ 2.3	4.30 $\pm$ 0.61	0.45 $\pm$ 0.12
Significance		P<0.001	P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.01

* mean $\pm$ standard deviation. ** wet weight

表 3. Changes in hepatic total cholesterol, total lipid and hepatic weight at several doses of EAEH.

Group		No.	Cholesterol (mg/g)	Total lipid (mg/g)	Liver weight/100 g B. d. (g)
A	Control	10	7.01 $\pm$ 0.54*	64.9 $\pm$ 4.75	4.92 $\pm$ 0.33
B	EAEH 5 mg	10	5.70 $\pm$ 0.24	57.7 $\pm$ 4.1	5.02 $\pm$ 0.35
C	EAEH 20 mg	10	6.02 $\pm$ 0.33	49.4 $\pm$ 10.5	4.95 $\pm$ 0.41
D	EAEH 50 mg	10	6.73 $\pm$ 0.24	65.5 $\pm$ 5.0	4.85 $\pm$ 0.41
Significance			AB: P<0.001 AC: P<0.01 AD: N. S.	AB: P<0.01 AC: P<0.001 AD: N. S.	AB, AC, AD N. S.

* mean $\pm$ standard deviation

のごとく対照群と差異なく desmosterol の増加による変化はみられなかった。肝総脂酸へのとりこみは酢酸からもメバロン酸からも低下していたが、酢酸から肝たんばくへのとりこみは増加した。

3. EAEH 投与量と肝および血液脂質: 表3のごとく、肝コレステロール値、肝総脂質は 20 mg 投与まで

は減少をきたすが、50 mg では対照と同一で変化なく、肝重量はいずれの投与量でも変化ない。血清総コレステロール値は表4のごとく、10 mg 投与までは減少をきたすが、50 mg では対照と変化なく増加の傾向を示している。

IV. 考 接

Diethylaminoethanol 誘導体の triparanol¹⁰⁾, SKF 7997¹⁰⁾, SKF525-A¹⁰⁾, 3 β -(2-diethylaminoethoxy)-androst-5en-17one¹¹⁾ などはいずれも強い血清コレステロール低下作用を有し、同時に肝コレステロールの生合成は抑制されると報告され、diethylaminoethyl 部は血清コレステロール低下作用には必須であり、またそれに結合している芳香族部は血清コレステロール低下作用の特殊性をきめるにきわめて重要であるとされている¹⁰⁾。

トライトンによる高コレステロール血症の発生¹²⁾は肝コレステロールの生合成の増加によるとされているので、表1のごとく EAEH の併用により高コレステロール血症が抑制されたことは、間接に肝コレステロール生

表 4. Effect of EAEH on serum cholesterol level at several doses of EAEH

Group		No.	Serum total cholesterol (mg/dl)
A	Control	10	170 $\pm$ 17*
B	EAEH 5 mg	10	150 $\pm$ 16
C	EAEH 10 mg	10	131 $\pm$ 13
D	EAEH 50 mg	10	193 $\pm$ 20
Significance			AB: P<0.02 AC: P<0.001 AD: N. S.

* mean $\pm$ standard deviation.

合成を抑制しているためと思われる。このことは肝コレステロールの生合成についての実験から、明らかに生合成は抑制され、その部位は酢酸からもメバロン酸からも抑制されるが、両者から同程度に抑制されることからメバロン酸からコレステロール間にあるように思われる。しかし、ガスクロマトグラフィーによる肝ステロールの分析では desmosterol の増加は期待されなかつた。Phillips ら⁴⁾ はネズミに EAEH 50 mg/kg 3週間経口投与すると desmosterol は増加すると報告しているが、これは動物の差異にもとづくものであろうか。肝総脂酸へのとりこみの低下の機序は不明であるが、酢酸からの肝たんぱくへのとりこみの増加と関係があるのかも知れない。

diethylaminoethanol と hexestrol のコレステロール代謝について、Phillips ら⁴⁾ はネズミで diethylaminoethanol のみでは血清コレステロール低下作用はなく、また hexestrol については Phillips ら⁴⁾ はネズミに 0.7 mg/kg/日 3週間経口投与すると血清コレステロールは増加したと報告している。これに反し、Hess¹²⁾ はコレステロール負荷ウサギでは血清コレステロール低下作用、また Boyd¹³⁾ はネズミで同様のことをまとめ、さらに網内系亢進作用、血清コレステロールの turnover rate の亢進を報告し、さらに Boyd は血清コレステロール低下作用をおこす量は雄ネズミでは 10~50 μ g/匹/日で、この量は生理的雌性ホルモン量よりはるかに多く、一方ヒトでは 60000 μ g/日で、ヒトの女性の生理的な量の約 30 倍であると報告している。さて EAEH はその 1/2 が hexestrol であるが、女性ホルモン作用はきわめてすくなく、Annoni ら¹⁾ は hexestrol の 1/2500 としているので、EAEH の治療量では女性ホルモン作用はまったく現われないものと思われる。本実験の EAEH の投与量について、表 3、表 4 のごとく、投与量を 50

mg/kg とすると、肝コレステロール値、肝総脂質値、および血清コレステロール値が、対照と同一であるが、50 mg 以下の場合には減少をきたしているところから、50 mg/kg 投与では女性ホルモン作用が発現しているためかも知れない。中村¹⁴⁾ はウサギに EAEH の大量投与は高コレステロール血症をまねくと報告している。

V. 結 論

EAEH はトライトン高コレステロール血症を抑制し、肝コレステロールの生合成は酢酸からも、メバロン酸からも抑制された。血清コレステロールおよび肝コレステロール値は減少した。

文 献

- 1) Annoni, G. & Longaretti, A.: Med. Welt., **38**: 1945, 1961.
- 2) 浦沢喜一ほか: 診と療, **53**: 2066, 1965.
- 3) 藤田東佐: 医薬の門, **5**: 366, 1965.
- 4) Phillips, W. A. & Avigan, J.: Proc. Soc. Exp. Med., **112**: 233, 1963.
- 5) 中村治雄: 日血会誌, **28**: 570, 1965.
- 6) Zak, B.: Am. J. Clin. Path., **27**: 583, 1957.
- 7) 中村治雄: 日消誌, **62**: 1105, 1965.
- 8) Stern, I. & Shapiro, B.: J. Clin. Path., **6**: 158, 1953.
- 9) Weichselbaum, T. E.: Am J. Clin. Path., **16**: 40, 1946.
- 10) Holmes, W. L.: Lipid Pharmacology, Academic Press, New York, p. 131, 1965.
- 11) Garattini, S., Paoletti, R., Bizzi, L., Grossi, E. & Vertua, R.: Drugs affecting lipid metabolism, Elsevier, New York, p. 151, 1961.
- 12) Hess, R.: Advances in lipid research, Academic Press, New York, vol. 2, p. 361, 1964.
- 13) Boyd, G. S.: The control of lipid metabolism, Academic Press, New York, p. 85, 1963.
- 14) 中村治雄: 医学と生物学校稿中.

*

*

*