

氏名	大 隅 義 継 おお すみ よし つぐ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 288 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学位論文題目	EFFECTS OF 3, 5, 3'-TRIIODOTHYRONINE ON THE EXPERIMENTAL ATHEROMATOSIS CAUSED BY CHOLESTEROL FEEDING IN RABBITS (cholesterol 食飼育による実験的兎動脈粥状変性に及ぼす 3, 5, 3'-Triiodothyronine の影響 (主 査))
論文調査委員	教 授 島 本 暉 朗 教 授 山 田 肇 教 授 岡 本 耕 造

論 文 内 容 の 要 旨

Atherosclerosis の病因は未だ詳細に確立されていない。近年、甲状腺剤、Linoleic acid 等の臨床的血液 Cholesterol (Ch) 値低下を作用機転を含めて検討する目的から実験的に多くの試みがある。しかし上記化合物の組織脂質代謝作用にも尚不明の点が多い。本実験では、3, 5, 3'-Triiodothyronine (T_3) および Ethyl-linoleate 投与の実験的粥状動脈変性成立に与える影響を検討した。

まず、 T_3 および甲状腺 Hormone 代謝物の一つである 3, 5, 3'-Triiodo-4'-acetyl-thyroformic acid (TBF-43) は Ch 食飼育ラットおよび兎における血清 Ch 値上昇を減少するが、同時にみられる肝臓 Ch および粗脂肪値上昇を増強した。TBF-43 の比較的大量 (5~30mg/Kg/日) は逆に血清 Ch 値上昇を増強し、肝 Ch 値上昇を低下したが肝臓の組織退行変性像を増悪した。又、ラットおよび兎間には Ch 代謝様式に著しい定量差を認めた。即ち、ラット血清 Ch 値は Ch 食飼育を続けても比較的早期に plateau に達した。

従って、Ch 食 (1% Ch+10% 大豆油添加) を用いて12週間兎を飼育して得られる脂質代謝変化に及ぼす T_3 (1.5 および 15 μ g/Kg/日) の影響をより詳細に検討した。即ち、

1) 血清脂質 (総 Ch, 燐脂質および β -Lipoprotein) 値は Ch 食飼育により著しく上昇し、飼育第 6~9 週に最高値に達し、以後漸次減少又は plateau を示した。 T_3 はこの上昇を抑制したが、肝臓脂質 (総 Ch および粗脂肪) 値の上昇を増強した。一方、 T_3 は胸部大動脈脂質 (総 Ch および燐脂質) 値上昇を軽度を増強した。2) Ch 食飼育兎は、動脈の粥状変性、肝臓、副腎および膵臓の退行性変性、甲状腺濾胞の Adenoma 様増殖ならびに脳下垂体前葉好塩基性細胞数減少を示した。 T_3 は動脈粥状変性に無影響であるに拘わらず他の上記組織変化を改善した。3) T_3 は Ch 食飼育による心房 Noradrenaline 量の減少を軽度抑制した。

更に兎に Ch+Ethyl-linoleate (L 群) および Ch+Stearic acid (S 群) 添加食を与えて12週間飼育した。得られた成績を要約すると、1) L 群の血清 Ch 値上昇は飼育第 8 週まで S 群のそれより明らかに

大であった。2) L 群の肝臓脂質 (総 Ch および粗脂肪) 値および組織学的脂肪変性度は S 群のそれより明らかに大であった。又、L 群の胸部大動脈粥状変性は血清 Ch 値の消長と逆相関を示し、S 群のそれよりやや軽度であった。

総括： 1) T_3 が Ch 食飼育による肝臓 Ch 値上昇を増強するのは、肝 Ch 生合成を促進するためであろう。

2) Stearic acid よりも強い Ethyl-linoleate の肝臓および血清脂質値上昇は、腸管における両脂肪酸の吸収差、ならびに Ch 食飼育動物では Ethyl-linoleate の Ch 値低下よりも強い Ch 吸収促進用によることを示唆する。

3) 動脈 Atheroma 変性は血液脂質量の消長と必ずしも相関しない。即ち、大動脈脂質量には血液脂質量の他に、なお検討すべき多くの因子が有機的に関連する。

論文審査の結果の要旨

Cholesterol 投与実験的動脈粥症の問題点は 1) その変化が大動脈および比較的口径の大きい動脈にのみ成立し臨床的動脈硬化症に見られるごとき小動脈または細小動脈に見られがたいこと。2) 脂質代謝異常が動脈のみならず他の実質臓器にも見られることおよび、3) 生成経過に著しい動特種族差が存することである。参考論文 1 において Cholesterol 性動脈粥が最も成立しやすい兔に Cholesterol 投与間 3, 5, 3'-Triiodo-4'-acetylthyroformic acid (T_3) を併用すると大および中動脈のみならず心、肺、腎および脳の中および小動脈にも粥変化および動脈硬化像が成立することを見いだした。Thyroxine は代謝促進作用のほかにはいわゆる脱脂作用を示す。上記 T_3 は他の甲状腺 Hormone の代謝物質たり得るものである。Cholesterol 性動脈粥形成に関する甲状腺 Hormone の脂肪代謝における意義を知る目的から最も強力な Hormone 作用を有する 3, 5, 3'-Triiodo-thyronine (T) の影響を検討した。すなわち T および T_3 は血清磷脂質、 β -Lipoprotein および Cholesterol 値を減少するが肝臓 Cholesterol および粗脂質を減少せず、また T は大動脈 Cholesterol および磷脂質を変動しないことを生化学的ならびに組織学的に立証した。したがってを含めて脱脂薬物作用機転を知るには Cholesterol のみならず脂質代謝を動的に検討すべきことが結論されそれらの点は参考論文 2, 3 および 4 のごとく結実しつつある。

本論文は学問的に有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。