【214】

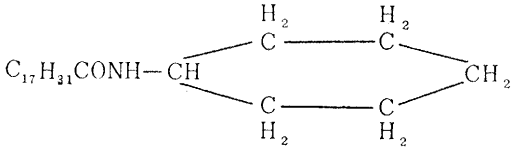
氏名	仲谷坦（なかたに ひろし）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第53号
学位授与の日付	昭和42年11月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**N—シクロヘキシルリノレアミドの血中コレステロール低下作用に関する研究**
論文調査委員	（主査）教授 高木博司　教授 掛見喜一郎　教授 山科郁男

論文内容の要旨

動脈硬化症の成因は現在なお解明されていないが，脂質代謝異常がもっとも大きな要因の一つと考えられている。冠動脈疾患の発生とそれによる死亡は血清コレステロール値の上昇とともに増加することは長期間の臨床的検討の結果によって示され，血中コレステロール値の上昇は一つの明瞭なリスク・フアクターであることが知られている。

動物実験において Anitchkow がウサギにコレステロールを与えて動脈内壁にアテローム性変化を惹起せしめて以来，動脈硬化予防を目的とする医薬についての実験的研究の多くは血中コレステロール低下作用のある物質に注がれて来た。

著者は動脈硬化予防剤として有用な医薬を得る目的で，リノール酸および関連不飽和脂肪酸の各種誘導体のコレステロール低下作用について検討した結果，リノール酸アミド誘導体，N- シクロヘキシルリノレアミド（以下 AC-32 と略記する）はリノール酸およびそのエステル類に比して甚だ強力な作用をもつことを見出した。本研究はこの化合物の薬理作用に関するものである。



N-Cyclohexyl Linoleamide (AC-32)

I　実験的高コレステロール血症および実験的動脈硬化症におよぼす AC-32 の効果

血中コレステロール低下作用の実験的評価において，使用動物の種族差が重要な問題と考えられている。この点を考慮して各種の実験動物を用い，また数種の実験的高コレステロール血症に対する AC-32 の効果を検討した。

コレステロール添加飼料でウサギを9週間飼育し高コレステロール血症および大動脈内壁のアテローム性変化を発生せしめた。AC-32 を動物1匹につき1日200 mg または 400 mg の用量を飼料に混じて与えることにより著明な血清コレステロール低下作用が見られ，また動脈壁のアテローム性変化の発現が抑制された。また肝組織へのコレステロールおよびその他の脂質の沈着も防がれた。サフラワ油から得た脂肪酸混合物の N- シクロヘキシルアミドも同様な効果を示したが，N- シクロヘキシルステアラミドの作用は甚だ弱かった。リノール酸，リノール酸エチルおよびサフラワ油は1日 400 mg の用量では有意な作用を示さず，サフラワ油の高用量では血清コレステロールならびに肝コレステロールがむしろ増加する傾向を示した。

コレステロール添加半合成飼料で8週間ないし25週間にわたって飼育したラットの高コレステロール血症において，AC-32 を飼料に 0.05 %ないし 0.2 %添加することによって血漿コレステロール値および肝コレステロール値の低下することが認められた。しかしコレステロール不含の飼料を与えたラットに対しては著明な影響を示さなかった。

コレステロール添加飼料を与えたマウスおよびニワトリにおいても著明な血清コレステロール低下作用ならびに肝コレステロール低下作用が認められた。

Triton によって惹起せしめたいわゆる内因性高コレステロール血症および β- エストラジオール注射によるニワトリの脂血症に対しては有意な作用を示さなかった。

以上のように AC-32 は各種動物の食餌性高コレステロール血症に対して著明な血中コレステロール低下作用を示し，リノール酸およびそのエステル類に比してはるかに強い作用をもつことが明らかにされた。

II　コレステロール生合成におよぼす AC-32 の影響

AC-32 の血中コレステロール低下作用の作用機構を追究する目的で，まずコレステロール生合成におよぼす AC-32 の影響を検討した。ラットの肝組織スライスを用い，in vitro で酢酸-1-^{14}C のコレステロールへのとりこみにおよぼす影響をしらべた。メジウム中に AC-32 を 10^{-4}～10^{-6}M の濃度になるように分散せしめてインキュベートしたとき，コレステロール中の ^{14}C 放射能は AC-32 無添加のものとの間に有意の差を示さなかった。したがって AC-32 はコレステロール生合成に影響しないものと考えられる。

III　コレステロールの吸収および排泄におよぼす AC-32 の影響

コレステロールの消化管からの吸収機構に関し種々の実験結果が報告されているが現在なお明らかにされていない。しかし，腸管から吸収されたコレステロールは胸部リンパ管を経て輸送されるという点において多くの研究者の間で一致した結果が報告されている。AC-32 のコレステロール吸収におよぼす影響をしらべるため，胸部リンパ管にカニューレを装着したラットにコレステロール-4-^{14}C を経口投与し，リンパ液中に現われる ^{14}C 活性を測定した。コレステロールとともに 50 mg の AC-32 を投与したときコレステロールの吸収は対照動物の約70%となり，また同時に総コレステロール中のエステル型コレステロールの占める割合が低下した。この点において Chaikoff らの報告したシトステロールの作用と近似していることが知られた。

コレステロール食を与えたウサギにおいて糞中へのコレステロールおよびコプロスタノールの排泄におよぼす AC-32 の影響を検討した結果，1日400 mg を投与することによって，これら中性ステロールの排泄量が23～26%増加することが知られた。この排泄量の増加は血中および肝組織コレステロールの低下を説明するに足るものと推定された。

これらの結果から，AC-32 のコレステロール低下作用は主として消化管からのコレステロールの吸収を抑制することによってもたらされるものと考えられる。

Ⅳ AC-32 の生体内運命

カルボキシル基に ^{14}C でラベルした AC-32 をラットに経口投与したとき，吸収率は30～50%であり，残りは未変化の形で糞中に排泄された。投与後24時間の尿中への排泄量は吸収量の 40～50 %であり，^{14}C は弱酸性の水溶性物質として現われた。呼気中へは同じく10～20%が CO_2 として現われた。肝組織ホモジネートにより AC-32 は加水分解を受けてアミンを遊離し，AC-32 を与えた動物の尿中に少量のシクロヘキシルアミンが検出された。胸部リンパ管にカニューレを装着したラットに投与したとき，リンパ液中から投与量の約10%に相当する ^{14}C が検出され，同じ動物の尿中にも7～10%の ^{14}C が排泄された。すなわち AC-32 は吸収に際しリンパ系のみならず門脈系からも輸送されるものと考えられる。これらの点においてリノール酸およびそのグリセライドとややことなることが知られた。

Ⅴ その他の生物学的作用

AC-32 は必須脂肪酸欠乏幼弱ラットの成長を促進する作用を示した。しかしこの作用はリノール酸の作用よりも弱く，AC-32 が体内にとりこまれ，加水分解されて生じたリノール酸にもとづくものと考えられる。

AC-32 は抗菌活性を示さず，食物の腸管通過時間にも影響しなかった。

マウスの経口投与による LD_{50} は 50g/kg 以上であり，ラット，イヌまたはサルにおける慢性毒性試験においても毒性は認められなかった。

なお，AC-32 の臨床試験は約20機関の病院および診療所で約 200 人の患者について実施されているが，現在までに得られた結果では，1日 3g の用量で10～20%の血清コレステロール値の低下が認められた。

以上著者はリノール酸のアミド誘導体である AC-32 は他のリノール酸誘導体よりはるかに強い血中コレステロール低下作用のあることを見出し，かつまた本物質はリノール酸誘導体ではあるがそのエステル類の作用とは質的にことなり，主として消化管からのコレステロール吸収を抑制することによって作用を発現することを明らかにした。従来，この種のコレステロール吸収抑制剤としてシトステロールが知られ，臨床的に用いられて来たが，AC-32 はシトステロールの約5倍の作用を有することが示された。また ^{14}C でラベルした AC-32 を用いてその生体内運命を明らかにした。本化合物は医薬として有用であるのみではなく，コレステロール代謝とくにコレステロール吸収機構の研究の上にも意義あるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

著者は強力な動脈硬化予防剤を得る目的で，共同研究者の合成したリノール酸および関連脂肪酸誘導体各種について血中コレステロール低下作用を検索した結果，リノール酸の新誘導体である N- シクロヘキシルリノレアミドが強力な作用をもつことを見出した。本研究はこの化合物の血中コレステロール低下剤としての実験薬理学的評価ならびにその作用機作に関するものである。

著者はウサギ，ラット，マウスおよびニワトリなどの実験動物の食飼性高コレステロール血症に対して，本化合物が著明な血中コレステロール低下作用をあらわすこと，またその際，本化合物の投与が実験的動脈硬化症（動脈壁のアテローム性変化）の発現を抑制し，同時にコレステロールおよび脂質の肝臓への沈着を防止することも見出した。

つぎに本化合物の血中コレステロール低下作用の機作を追究する目的で，肝臓におけるコレステロール生合成に及ぼす影響およびコレステロールの腸管からリンパ管への吸収に及ぼす影響についての実験が行なわれた。すなわち，肝臓切片において ^{14}C- 酢酸のコレステロールへの取り込みは本化合物によって抑制されなかったが，^{14}C- コレステロールの腸管からリンパ管への吸収は本化合物により，明らかに抑制される事実がつきとめられ，本化合物のコレステロール低下作用機作はコレステロール生合成阻害によるのではなく，腸管からのコレステロール吸収抑制にもとずくものであることが明らかにされた。

その他，著者は本化合物の生体内運命についても有益な知見を与えており，また慢性毒性試験の結果，本化合物が極めて低毒性であることも明らかにしている。

本論文は血中コレステロール低下剤に関して薬理学的に新知見を加えたものであり，薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。