

氏 名（本籍）
小 野 寺 威

学 位 の 種 類
薬 学 博 士

学 位 記 番 号
薬 第 6 7 号

学 位 授 与 年 月 日
昭 和 4 7 年 7 月 1 2 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
実 験 的 動 脈 硬 化 症 に 効 果 を 有 す る 異 項
環 接 合 ス テ ロ イ ド お よ び C O A 前 駆 物
質 の 薬 理 学 的 研 究

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 小 澤 光 教 授 南 原 利 夫

教 授 内 山 充

論 文 内 容 要 旨

血中 cholesterol の上昇あるいは動脈硬化症の発生に内分泌性および食餌性要因が注目され、従つて薬物としてある種の steroid hormone や各種 vitamin が臨床上重要な位置を占める様になつた。

本研究は、主として、異項環接合系の新しい anabolic steroid である 17β -Hydroxy- 17α -methyl- 5α -androstano[2,3-c]furazan (furazabol) と、pantothenic acid 類縁の CoA 前駆物質である pantethine との動脈硬化症に対する有効性の実験的証明に関するものである。

さらに furazabol の cholesterol 代謝における非ホルモンの性質および、furazabol および pantethine の一般薬理学的性質についても検討を加えた。

1. 実験的動脈硬化症に対する furazabol の予防効果の解明

実験には 36 羽のウサギを用い、10 週間にわたり高 cholesterol 飼料 (1% cholesterol を正常飼料に添加) と furazabol とを同時に投与した。経時的に血清中の各種脂質を測定するとともに、誘発された動脈硬化症を肉眼的および組織学的に検索した。

高 cholesterol 飼料投与による血清脂質の上昇は、furazabol 0.5 mg および 5 mg の投与により、用量に応じて抑制された。抑制の強さは、cholesterol, phospholipid, triglyceride および free fatty acid の順であつた。血清 cholesterol ester の脂肪酸構成では、高 cholesterol 飼料投与によつて、oleic acid 分画の上昇と linolic acid 分画の低下が顕著にみられたが、これらの異常も furazabol 5 mg/day 投与によつて是正された。

10 週間の高 cholesterol 飼料投与後に、大動脈は、肉眼的には弓、胸部などの心臓に近い部位により著しい変化を起しており、また組織学的には、中等度から高度にわたるアテローム性変化が観察された。これらの病変もまた furazabol の投与によつて著しく軽減された。

さらに、肝の脂質分析および組織学的検索の結果、furazabol 投与による cholesterol 蓄積の阻止および脂肪変性の軽減効果が認められた。

従つて、furazabol は、血清 cholesterol の上昇ついで他の脂質の上昇を抑制し、組織への脂質の沈着を阻止し、実験的動脈硬化症に予防効果を示すものと思われる。

2. 実験的動脈硬化症に対する furazabol の治療的效果の解明

実験には 40 羽のウサギを用い、予め 8 週間高 cholesterol 飼料のみを与えたのちに、さらに 8 週間同じ飼育を継続しつつ furazabol を経口的に与えた。経時的な各種血清脂質の測定

および大動脈や肝の病理学的な検索と前の実験と同様に行なつた。

16週間継続して高 cholesterol 飼料のみを与えると、血清脂質ははじめの10週間上昇を続けたが、以後はほぼ同一レベルに保たれた。一方 furazabol 5 mg/day を途中から与えた場合には、血清脂質は10週以後徐々に低下し続けた。影響をうける脂質は主として cholesterol であり、他の脂質に著しい影響はなかつた。血清 cholesterol ester および triglyceride 各分画の脂肪酸構成に対する furazabol の効果も同様に著明ではなかつた。

一方、大動脈および冠動脈のアテローム性変化は、furazabol 5 mg/day の投与により、薬物処置開始時点から以後の進展がほぼ完全に阻止された。同様に、肝における脂質蓄積および脂肪変性などの病変の進行も、furazabol によつて防止された。

従つて、furazabol は、血清脂質ことに cholesterol の、血中からの除去を促進せしめるとともに cholesterol 飼育によつて増加した組織中脂質の以後の蓄積を妨げることによつて、動脈硬化症の進展を阻止すると考えられる。

3. 実験的動脈硬化症に対する pantethine の有効性の解明

実験には、正常飼料および高 cholesterol 飼料 (cholesterol 3%, cholic acid 1%, methylthiouracil 0.5% および peanut oil 20% を正常飼料に添加) 投与ラットと、高 cholesterol 飼料 (cholesterol 2% および sesame oil 5% を正常飼料に添加) 投与ヒナとを用いた。

ラットにおいては、正常飼育時に pantethine 1 g/Kg/day を10日間継続投与することによつて血清 cholesterol が有意に低下し、また高 cholesterol 飼料投与下での高 cholesterol 血症も pantethine 0.1~0.5 g/Kg/day の投与によつて明らかに抑制された。ただし後者の場合は、投与を延長するにつれて、恐らく飼料摂取の増加が原因で、薬物の効果は不明瞭となつた。

一方、ヒナに高 cholesterol 飼料を6週間投与すると、血清脂質の著しい上昇と、アテローム性動脈硬化症の初期的な変化および脂肪肝の発生がみられたが、これらいずれの病変も、pantethine の0.2および1%を飼料に添加して与えることにより、用量に応じて抑制された。

血清脂質に対する pantethine の効果の強さは、cholesterol, phospholipid, triglyceride および free fatty acid の順であり、前述の furazabol の場合と同様であつた。血清脂質に対するよりもむしろ組織への脂質の蓄積を強く抑えるという点でも furazabol と類似しており、従つて脂質の移動あるいは排泄に対する作用態度は furazabol と同様であろうと推察される。

4. furazabol の estrogen 誘発 lipid-shifting 反応に対する影響と、他の steroid hormone との相違

estrogenの脂質代謝効果は、lipid-shifting 効果と呼ばれる如く、動物、投与量と期間、組織ごと血液と肝、および脂質の種類によつて相異なる。furazabolが弱いながらもandrogen作用およびprogestogen作用を有し、一方androgenやprogestogenがestrogenの作用に拮抗し得ることを考え実験を行なつた。

マウスおよびラット(正常, 去勢, cholesterol負荷)におけるestrone(3日間投与)の血清cholesterol低下作用は、testosteroneおよびprogesteroneによつて部分的に拮抗されたが、furazabolによつてほとんど影響されなかつた。一方estroneの肝cholesterol上昇作用に対するこれら三種のsteroidの影響のちがいは、明らかにすることができなかつた。

ヒナでは、estroneが血清cholesterolおよびphospholipidをともに上昇せしめたが、これらの作用も、testosteroneおよびprogesteroneによつて抑制される傾向にあり、一方furazabolによつては影響されなかつた。testosteroneおよびprogesteroneによる抑制は、とくにcholesterol ester部分に強くみられた。estrone10日間投与後には、肝phospholipidおよびtriglycerideの有意な上昇がみられたが、後者はtestosteroneによつてのみ著しく抑制された。

結局、furazabolは、estrogen誘発lipid-shifting 反応に対する影響はほとんどなく、他のsteroid hormoneと作用が異なることが判明した。

5. furazabolおよびpantethineの一般薬理学的性質

つぎに、furazabolおよびpantethineの薬物としての有用性を、臨床応用に際し懸念される副作用を考慮して、一般薬理学的性質の面から検討した。

モルモット摘出回腸において、furazabolは種々のspasmogenによる収縮反応を非特異的に抑制し、この作用はpapaverineに比べて若干強かつた。同様にモルモット摘出輸精管のadrenaline収縮およびラット子宮の自動運動に対しても抑制効果を示した。一方pantethineはいずれの標本においてもほとんど効果がなかつた。

ネコ血圧は、furazabol 0.5 mg/Kg i.v.以上の用量で一過性に下降し、同時に心拍の軽度な減少を伴つていた。一方pantethine投与による変化は全くみられなかつた。

カエル腹直筋およびウサギ腓骨神経一前径骨筋標本を用いた骨格筋に関する実験では、furazabolおよびpantethineともにほとんど作用を示さなかつた。

ネコ脳波、マウス痛覚、電気刺激およびstrychnine痙攣、methylhexabital睡眠時間およびウサギ体温等の中枢神経系に関する実験において、furazabolは活性を示さなかつた。

以上のように、furazabolは二、三の実験で薬理作用がみられたが、これらはいずれも

papaverine 様作用にもとずいていると考えることができる。一方 pantethine は薬力学的には不活性な物質と考えられる。

結 論

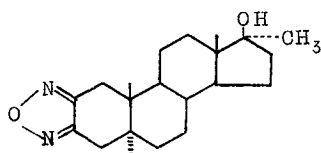
1. 新 anabolic steroid, 17β -Hydroxy- 17α -methyl- 5α -androstan- $[2,3-c]$ furazan (furazabol) を cholesterol 飼育開始と同時にウサギに与えることにより、血清各種脂質の上昇、脂肪酸構成の異常、肝脂質として cholesterol の上昇がすべて抑制された。同時に大動脈や冠動脈のアテローム性病変が著しく軽減された。従つて本薬物の動脈硬化予防効果がうかがわれる。
2. furazabol を、予め高脂血症および動脈硬化症を惹起させたウサギに、cholesterol 飼育を継続しつつ投与すると、血清脂質や肝脂質の以後の増加は抑制され、動脈硬化症の病変の進行も完全に阻止された。従つて本薬物の動脈硬化症に対する治療効果がうかがわれる。
3. CoA 前駆物質である pantethine は、正常および cholesterol 飼育ラットで血清 cholesterol 低下作用を示した。cholesterol 飼育ヒナにおいても血清各種脂質の上昇や脂肪肝を抑制し、同時に動脈のアテローム性病変の発生を阻止した。血清脂質抑制の pattern および組織への脂質沈着がより強く抑制されることから、その作用態度は furazabol に類似すると思われる。
4. furazabol は、androgen および progestogen と異なり、estrogen の lipid-shifting 効果をほとんど抑制しない。
5. furazabol は、その papaverine 様性質にもとずく各種平滑筋弛緩作用を有し、一方 pantethine は薬力学的にはほとんど不活性である。

以上により、Furazabol および Pantethine は、ほぼ同様な脂質代謝改善効果を有し、動脈硬化症に奏効し得ることを実験的に証明し得た。また他の二、三の薬理学的性質を明らかにし得た。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は実験的動脈硬化症に対する、異項環接合ステロイドのfurazabolおよびCoA 前駆物質の pantethine の予防並びに治療効果を確認し、さらに一般薬理作用を検討して薬物としての評価をおこなった研究である。

その内容は以下の3編よりなっている。



Furazabol

1. 異項環接合ステロイドfurazabolの実験的動脈硬化症におよぼす効果

ウサギにコレステロール飼料を10週間にわたり投与する方法で動脈硬化症をおこし、これに対しfurazabolを同時投与することにより血清コレステロールの変動と大動脈の組織学的病変とに対する効果を観察したところ、血清脂質の上昇を抑制し、大動脈への脂質の沈着にもとづくアテローム性変状を予防することを確認した。また動脈硬化発現後にfurazabolをやや大量連続投与することによつて、血中脂質も低下しまた動脈への沈着をも防止し、動脈硬化症の進展を阻止することを確認した。

2. Furazabolの非ホルモンの性質

Furazabolはanabolic steroidの作用のほか脱コレステロール作用を有することを確認したが、ホルモン作用以外について検討をしたが、弱いババベリン類似の鎮けい作用と一過性の血圧下降を認めただけは、特記すべき薬理作用を発現しなかつた。

またいわゆるestrogenのもつlipid-shifting効果に対し、testosteroneやprogesteroneは抑制するが、furazabolはほとんど影響を与えないことが判明した。

3. Pantethineの実験動脈硬化症におよぼす効果

高コレステロール飼料をもちいて発生したラットおよびヒナの動脈硬化症に対し、pantethineは脂質の著積を強く抑制して予防的效果を示した。

またpantethineの一般薬理作用を検討したところ各器官に対しほとんど薬力学的作用を示さなかつた。

以上よりfurazabolおよびpantethineはほぼ同等な脂質代謝改善作用を示し、実験的動脈硬化症に対すぐれた効果を有することを確認した。また一般薬理作用は弱く、治療に使用する際に副作用発現の懸念は少ないことも判明し、薬物としての有用性を確認した有意義な知見を含み、学位論文に値いするものである。