

Title	リボフラビン酪酸エステルのコレステロール負荷家兔血清脂質ならびに循環系におよぼす影響
Sub Title	Effects of riboflavin butyl ester on blood lipids levels and circulatory system in cholesterol treated rabbits
Author	中村, 悦郎(Nakamura, Etsuro) 石田, 裕子(Ishida, Yuko) 木村, 都(Kimura, Miyako) 河口, 慶子(Kawaguchi, Keiko)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1966
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.11 (1966.) ,p.47- 62
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000011-0047

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

リボフラビン酪酸エステルのコレステロール負荷
家兎血清脂質ならびに循環系におよぼす影響

中村悦郎, 石田裕子, 木村 都, 河口慶子

Effects of Riboflavin Butyl Ester on Blood Lipids Levels and
Circulatory System in Cholesterol Treated Rabbits

Etsuro NAKAMURA, Yuko ISHIDA, Miyako KIMURA
and Keiko KAWAGUCHI

Yagi et al. reported the lowering of the blood-lipids levels and the prevention of the appearance of the atheroscleroma by riboflavin butyl ester in the lanolin-treated rabbits. In the cholesterol treated rabbits, authors could not succeed to demonstrate such a lowering effects on the lipids levels by the vitamine, but the atheroscleroma was not so serious as these in the untreated group.

序 言

動脈硬化症の本態は依然不明であるが、脂質代謝と密接な関係のあることは広く信じられている (Anitschkow, Chalataw, Chiu, Kyum ら)。Anitschkow の実験以来、動物に粥状硬化症を生じさせるには、コレステロール、その他の脂質が用いられ、実際にもコレステロール自身が問題にされてきたが、むしろ c/p 比、リポ蛋白の変性¹⁻⁴⁾などを問題にする者もいる。八木らは、リボフラビン酪酸エステルが脂質代謝に関与することから血中脂質値を下降させ、動脈硬化症阻止作用を有するとした。

私どもは、上述の vitamine を入手する機会を得たので、まず、家兎血中脂質および粥状硬化症発生におよぼす影響について観察した。

実験方法

室温 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ の恒温動物室において2週間以上飼育観察し、環境あるいは固形飼料に慣れを生じたことを確かめ、健康でかつ体重 2 ± 0.2 kg の雌性家兎を選び各群 10 匹の 4 群を用いて観察した。Hellman⁵⁾ および Kinsel⁶⁾ は植物油が血清コレステロールおよび燐脂質を減少させることを認めているので、その影響を考慮して、薬物を植物油に溶かし混合投与することを止め、混合飼料にそのまま混ぜた。市販家兎用固形飼料には、40%前後のアルファルファ (ルーサン) を混合しているため、オリエンタル酵母工業製飼料 MC-5 を用い、対照群はそのままの組成で、コレステロール対照群およびリボフラビン酪酸エステル投与群にはそれぞれ三信化学製最純コレステロールを 1%, さらにリボフラビン酪酸エステル投与群には東京田辺製リボフラビン酪酸エステル (以後 R·F·B と略す) をそれぞれ 50 mg/kg および 250 mg/kg の割合に混ぜたものを、家兎用の形状にした 4 種の固形飼料を、1日 100 g 宛 3 カ月間連続投与した。1% コレステロール含有固形飼料中のコレステロール定量実測値は、935 mg/100g であった。全実験期間を通じ、2週間ごとに耳翼血管より採血し、血清総コレステロール、コレステロール・エステル、コレステロール・エステル：総コレステロー

- 1) Barr, D. P. et al: Am. J. Med. **11**, 480 (1951).
- 2) Fischer, F. W. et al: Bull. Schweiz. A Kad. Med. Wiss. Sonder ausgabe Van Fase **13**, 268 (1957).
- 3) Duff, G. L.: Arch. Path. **30**, 259 (1935).
- 4) Duff, G. L. et al: Amer. J. Med. **92**, 299 (1950).
- 5) Hellman, L. & Rosenfeld, R. S.: Hormones & Atherosclerosis.
- 6) Kinsel, L. W. & Michaels, G. D.: Fed. Proc. **14**, 661 (1956).

ル比, 磷脂質, 中性脂肪, 総脂肪酸, c/p 比について観察した, コレステロールの定量は, Bloor⁷⁾ 液 (エタノール: エーテル=3:1) を用いて抽出した後, digitonization を行い, Zak⁸⁾ 法により総コレステロール値および遊離型, エステル型の値を求めた. なお, コレステロールの標準品は, bromination および debromination を反復して精製したのち, 使用した. 磷脂質の定量には, 上述の抽出液 (血清 0.2 ml 相当量) を乾燥後, 分析用硫酸 1 ml および過酸化水素水 2 滴を用い法のごとく灰化した後, 5% 尿素液 4 滴を加え 10 分間加熱し, 一夜放置後フェノールフタレインを指示薬として中和した検体につき, Gomori 法⁹⁾ により定量した. 血清総脂肪酸の定量にも Bloor 抽出液を用い, Stern-Shapiro 法¹⁰⁾ により行った. なお, 中性脂肪酸は, 総脂肪酸より磷脂質脂肪酸およびコレステロールエステル脂肪酸を差引くことにより求めた. 以上のごとく, 3 カ月投与観察した後, 脱血致死せしめ, 臓器の肉眼的, 組織学的検索を主として血管系について行った. 組織の固定には, ブアン氏固定液を用い, パラフィン包埋切片につき, H-E 染色および Azan 染色を行った. なお, 肝および心については, 脂肪酸過酸化物の含量を知る目的で, Tappel-Zalkin 法¹¹⁾ により T·B·A (Thiobarbituric acid) 値を測定した. 同時に, 心, 大動脈および肝のコレステロール含量をも測定した.

血圧の測定は, 福田式家兎血圧計を用い 20°C の室温において, 固定 10 分後, 家兎の安静となるのを待って実施した. 血清の混濁度を比較する目的で, 可及的に溶血を防いだ血清につき, 精製水をもって 10 倍に希釈した後, 620 m μ の波長における吸光度をマイクロキューベットを用いて測定した.

実験成績

1) 体重増加曲線ならびに飼料摂取量に関する観察

実験第 2 週に正常食対照群中 1 羽が肺炎のため死亡, 第 7 週, 第 8 週において, コレステロール投与対照群および R·F·B. 25 mg 投与群中各 1 羽が死亡したが, その他の動物はとくに異常を示すことなく経過した. 死亡例は, 死亡数日前より飼料摂取量が急速に減じ, 剖検からコレステロール投与による脂肪肝および粥状硬化が認められた以外, 著変はなかった.

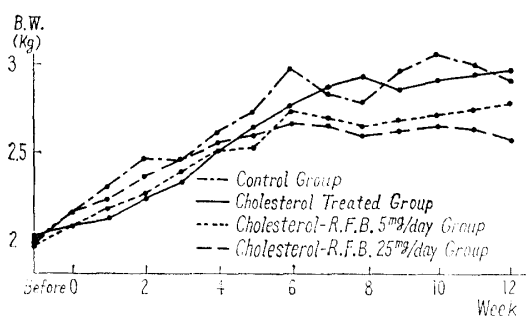


Fig. 1 Growth-Curve of Rabbits

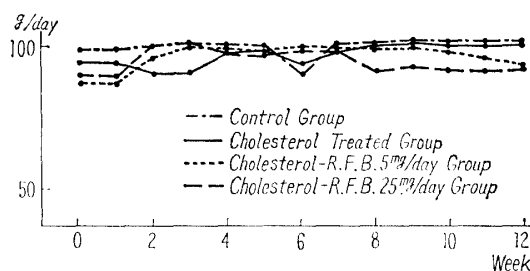


Fig. 2 Food Intake

Fig. 1 および Fig. 2 は体重曲線および飼料摂取量を示したもので, 第 6 週にいたる間は良好な発育を示すが, 7~8 週以後においては R·F·B. 投与群で若干発育が遅れた. しかし, この発育の遅れは, 飼料摂取量の若干の減少にもとづくものであることがわかる. しかし, 体重 kg 当たりの飼料摂取量からみれば, ほとんど差は認められなかった.

2) 家兎血圧値におよぼす影響

7) Bloor, W. R. : J. B. C. **82**, 273 (1929).

8) Zak, B. : Am. J. clin. Path. **27**, 583 (1957).

9) Gomori, G. : J. Lab. & Clin. Med. **27**, 955 (1942).

10) Stearn, I. & Shapiro, B. : J. Clin. Path. **6**, 158 (1958).

11) Tappel, A. & Zalkin, H. : Arch. Biochem. Biophys. **80**, 333 (1959).

投与開始後、2 および 3 カ月目に血圧の測定を行なった結果を Table 1 に示す。

Table 1 Influence on the Blood Pressure of Rabbits. (mm Hg)

Group Month	Control	Cholesterol	Cholesterol +R.F.B. 5mg/day	Cholesterol +R.F.B. 25mg/day
2 nd	94.8 ± 6.5	97.2 ± 28.9	94.8 ± 8.1	94.0 ± 5.5
3 rd	94.0 ± 4.3	93.3 ± 6.0	92.0 ± 6.1	95.3 ± 12.8

この結果よりわかるように、コレステロールを投与しても、家兎血圧の上昇は認められず、したがって同時に R・F・B. を投与したところ、いずれの群においても有意の変化は認められなかった。本表の血圧はすべて家兎を 20°C で固定箱に入れて一定時間ごとに測定すると徐々に血圧が下降してくるが、約 10 分で安静となり、血圧が一定となるのを待って、安静時基礎血圧と考え記載した。

3) 血清脂質および混濁度におよぼす影響

血清コレステロール、コレステロール・エステル：総コレステロール比、磷脂質、中性脂肪、総脂質、c/p 比および血清の混濁度について観察した。血清コレステロールには Table 2, Fig. 3 に示すように対照群においてはほとんど変化しないのに反し、コレステロール群およびコレステロール+R・F・B. 投与群では日数の経過とともに著しく増加し、6 週目で 1079 ± 159 mg/dl (コレステロール対照群), 1158 ± 97 mg/dl (コレステロール + R・F・B. 5 mg 投与群), 1216 ± 72 mg/dl (コレステロール + R・F・B. 25 mg 投与群) に達し、以後増加の傾向は減じ、12 週目にてはそれぞれ 1090 ± 202 mg/dl, 973 ± 55 mg/dl および 955 ± 88 mg/dl と高コレステロール血症を持続した。高コレステロール血症の発現とともに若干コレステロール・エステル：総コレステロール比は低下する傾向を示した。しかし、コレステロール含有飼料飼育 3 群の間にとくに

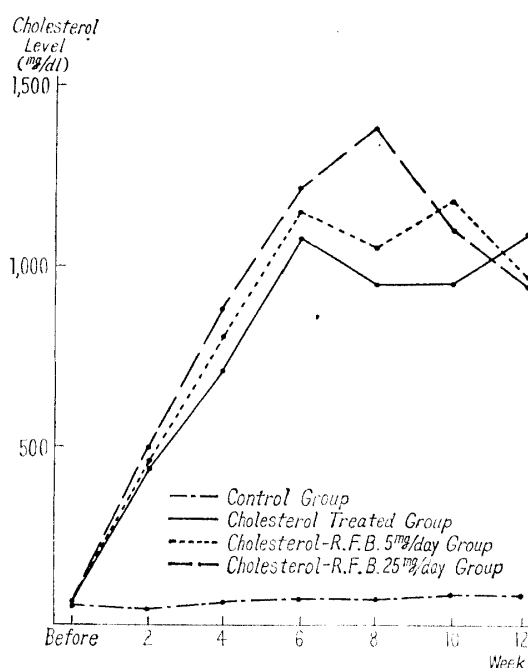


Fig. 3 Total Cholesterol Level of Rabbit's Serum

Table 2 Total Cholesterol Level of Rabbit's Serum (mg/dl)

Group Week	Control	Cholesterol	Cholesterol R.F.B. 5mg/day	Cholesterol R.F.B. 25mg/day
before	63 ± 3	72 ± 8	71 ± 3	62 ± 1
2	51 ± 3	441 ± 61	453 ± 39	499 ± 40
4	70 ± 2	711 ± 76	808 ± 100	884 ± 58
6	81 ± 3	1079 ± 159	1158 ± 97	1216 ± 72
8	79 ± 12	955 ± 105	1057 ± 77	1386 ± 103
10	90 ± 12	958 ± 156	1194 ± 114	1108 ± 86
12	90 ± 13	1090 ± 202	973 ± 55	955 ± 88

有意な差は認められなかった。すなわち本実験条件下においては、R・F・B. による血清コレステロール低下作用は認められない。むしろ8週間では対照よりやや高い値を示した (Fig. 3 参照)。

血清磷脂質の変動は、血清コレステロール値の変動に類似し、高コレステロール血症の発現と一致して増加をきたしたが、とくに後半の週においては、ややR・F・B. 投与群の方が高い。したがってc/p比は、コレステロール投与群、コレステロール+R・F・B. 5mg投与群およびコレステロール+25mg投与群において、それぞれ実験開始時、平均値0.67, 0.88, 0.78を示したものが、12週後にはそれぞれ平均値1.92 (1.51~2.57), 1.50 (0.89~2.04) および1.54 (1.29~1.72) (カッコ内は最大および最小値を示す) と減少の傾向を示している。しかし実験前半においては3者の間に差は認め難かった (Table 3, Fig. 4, Table 4)。

Table 3 Phospholipid Level of Rabbit's Serum (mg/dl)

Group Week	Control	Cholesterol	Cholesterol R.F.B. 5mp/day	Cholesterol R.F.B. 25mg/day
before	94 ± 5.2	82 ± 8.8	86 ± 5.5	90 ± 7.1
2	80 ± 0.7	214 ± 23.0	162 ± 6.8	159 ± 8.8
4	82 ± 3.8	362 ± 29.7	386 ± 38.9	410 ± 17.2
6	92 ± 3.4	477 ± 67.5	533 ± 43.4	600 ± 43.8
8	83 ± 5.8	506 ± 51.7	620 ± 46.4	755 ± 75.0
10	102 ± 3.8	598 ± 89.5	673 ± 63.5	750 ± 81.6
12	103 ± 54.1	557 ± 86.5	573 ± 46.5	630 ± 61.2

Table 4 C/P Ratio of Rabbits

Group Week	Control	Cholesterol	Cholesterol R.F.B. 5mg/day	Cholesterol R.F.B. 25mg/day
Before	0.67 ± 0.06	0.88 ± 0.31	0.87 ± 0.16	0.78 ± 0.42
12	0.81 ± 0.30	1.92 ± 0.38	1.50 ± 0.80	1.54 ± 0.73

中性脂肪もまた高コレステロール血症の発現とともに増加したが、その増加の程度はコレステロール、磷脂質および後述する総脂質の場合のごとく劇的なものではなかった。

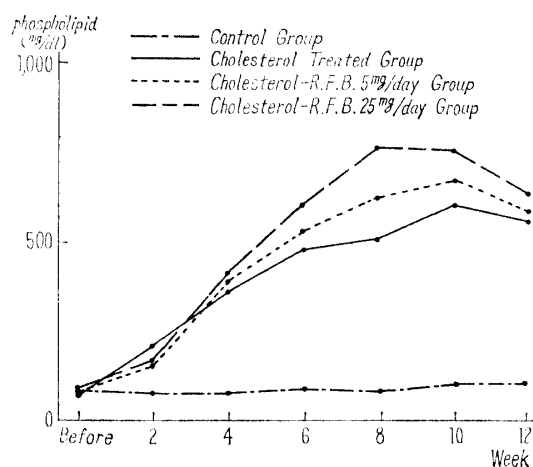


Fig. 4 Phospholipid Level of Rabbit's Serum

血清中性脂肪の場合においても，R・F・B. の影響はまったく認め難く，かつ，コレステロール含量の高い場合にも低い値を示す例，あるいは逆の例をみた。(Table 5, Fig. 5 参照).

Table 5 Neutral Lipid Level of Rabbit's serum (mg/dl)

Group	Control	Cholesterol	Cholesterol R.F.B. 5mg/day	Cholesterol R.F.B. 25mg/day
Before	109 ± 6	112 ± 7	106 ± 4	106 ± 6
2	113 ± 7	148 ± 10	144 ± 14	159 ± 7
4	104 ± 11	178 ± 15	152 ± 7	184 ± 11
6	108 ± 13	139 ± 14	181 ± 8	192 ± 8
8	116 ± 11	163 ± 22	172 ± 12	187 ± 8
10	100 ± 12	140 ± 18	164 ± 3	177 ± 8
12	106 ± 10	199 ± 22	196 ± 7	171 ± 11

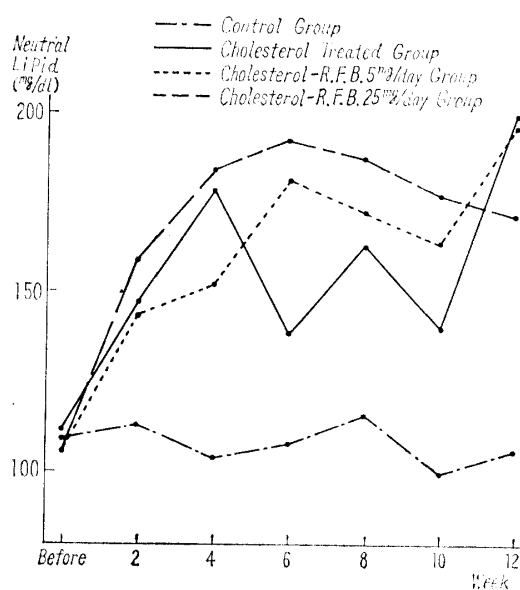


Fig. 5 Neutral Lipid Level of Rabbit's Serum

血清総脂質値も，コレステロール含有飼料飼育家兎では，日教の経過とともに全例が増加をきたし，R・F・B. を投与しても総脂質の影響は認め難かった (Table 6, Fig. 6).

Table 6 Total Lipid Level of Rabbit's Serum (mean \pm S.E.) (mg/dl)

Group	Control	Cholesterol	Cholesterol R.F.B. 5mg/day	Cholesterol R.F.B. 25mg/day
Week				
Before	276 \pm 15	295 \pm 38	292 \pm 9	255 \pm 21
2	113 \pm 9	1004 \pm 46	867 \pm 8	957 \pm 59
4	294 \pm 14	1511 \pm 85	1652 \pm 292	1820 \pm 108
6	320 \pm 13	2122 \pm 202	2309 \pm 187	2432 \pm 118
8	265 \pm 3	1842 \pm 195	2348 \pm 98	2810 \pm 95
10	325 \pm 3	2316 \pm 366	2442 \pm 196	2437 \pm 170
12	310 \pm 3	2280 \pm 346	2107 \pm 85	2144 \pm 57

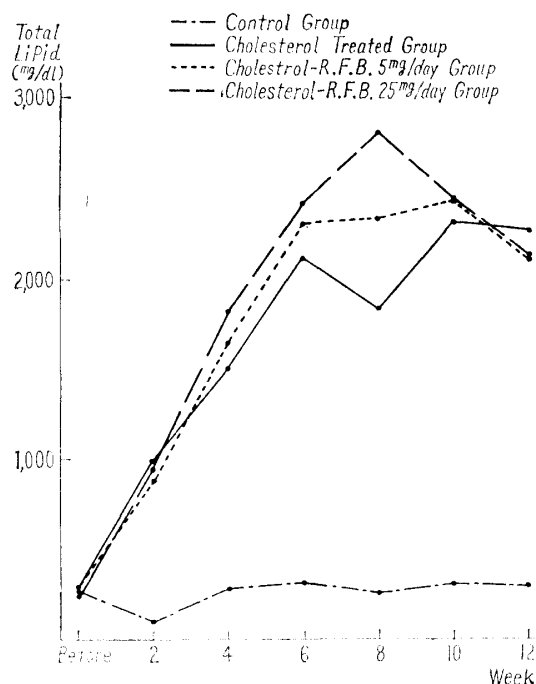


Fig. 6 Total Lipid Level of Rabbit's Serum

なお，コレステロール投与家兎の血清は白濁を呈し，著明に混濁をきたすようになる。この10倍希釈液の620 m μ における吸光度を測定した結果は，Table 2のごとくである。血清の混濁はR・F・B. により軽減をきたすとは認め難かった。(Fig. 7)

4) 家兎臓器重量ならびに循環器におよぼす影響

飼育第3カ月日に半数の動物を屠殺し，肉眼的，組織学的にR・F・B. の影響を観察した。

Table 7は各主要臓器重量を体重1kg当たり重量をもって総括したものである。

とくに変化が著明に認められたのは，副腎，肝臓，ならびに心臓であった。副腎の増加は非特異的なstressの影響も加わると考えられるが，また肝などにみられた脂質沈着も加わることが

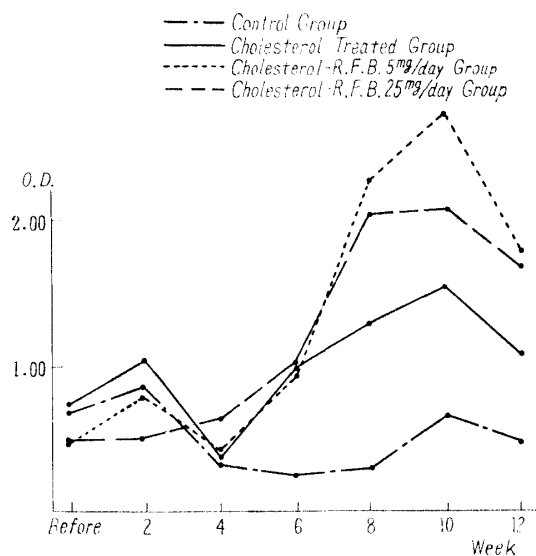


Fig. 7 Turbidity of Rabbit's Serum

Table 7 The weight of Organs. (mean \pm S. E.) (g/kg)

Organs		Control	Cholesterol 1 g/day	Cholesterol 1 g/day with	
				R.F.B. 5 mg	R.F.B. 25 mg
Heart		2.2 \pm 0.16	2.7 \pm 0.24	2.6 \pm 0.10	2.7 \pm 0.12
Kidney	R	3.2 \pm 1.2	3.2 \pm 0.15	2.9 \pm 0.09	2.7 \pm 0.02
	L	3.3 \pm 0.72	3.4 \pm 0.96	3.0 \pm 0.18	2.7 \pm 0.04
Liver		32.2 \pm 2.1	51.8 \pm 1.2	47.7 \pm 5.3	47.1 \pm 9.2
Lung	R	1.9 \pm 0.117	* 2.7 \pm 1.54	2.0 \pm 0.05	2.4 \pm 0.315
	L	1.4 \pm 0.057	* 2.1 \pm 1.55	1.4 \pm 0.03	1.7 \pm 0.25
Spleen		0.5 \pm 0.02	0.5 \pm 0.03	1.2 \pm 0.33	0.9 \pm 0.04
Adrenal	R	0.09 \pm 0.0005	0.16 \pm 0.0012	0.18 \pm 0.0026	0.16 \pm 0.0021
	L	0.08 \pm 0.0005	0.18 \pm 0.008	0.17 \pm 0.0019	0.15 \pm 0.0027

* 肺にうっ血著明な1例を含むため、値の増加を示した。

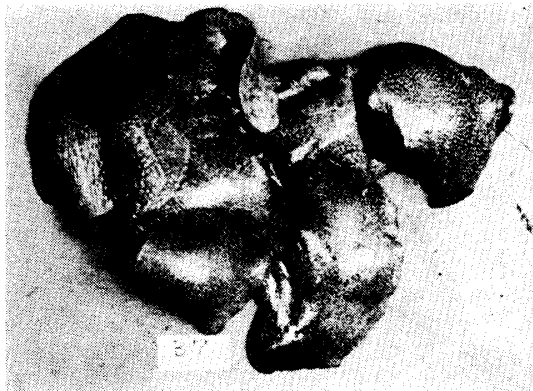
考えられる。肝において、R・F・B. 群は肉眼的にも脂肪肝の程度がやや軽度であったが (Photo. 1~6), 重量においてもコレステロール群よりも増加がやや軽度であった。



〔Photo. 1〕

正常家兎肝臓

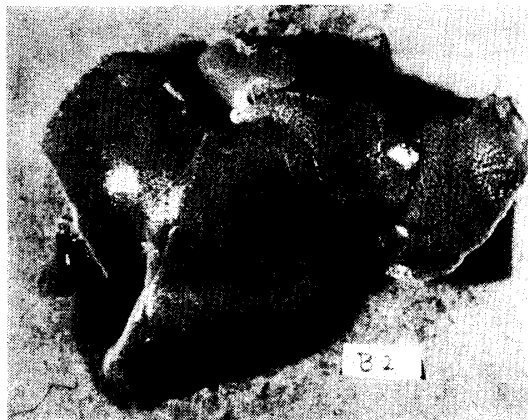
脂肪は見当たらない (白色に見える部分は光の反射である)



[Photo. 2]

Cholesterol 1 g/day 投与家兔
肝臓

脂肪肝，小葉像著明であり，黄色を帯びる。最も変化の著明な例 (Photo. 2) と最も軽度な例 (Photo. 3) とを示す。



[Photo. 3]

Cholesterol 1 g/day 投与家兔
肝臓



[Photo. 4]

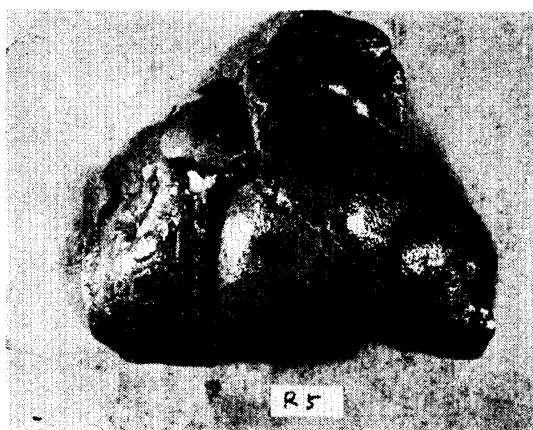
Cholesterol (1 g/day)+R.F.B.
(25 mg/day) 投与家兔肝臓



[Photo. 5]

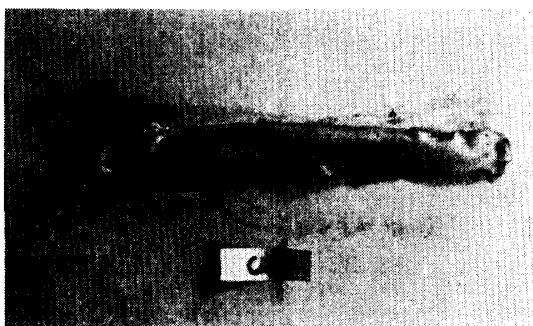
Cholesterol (1 g/day)+R.F.B.
(25 mg/day) 投与家兔

脂肪肝を有するが，一般に軽度の傾向を有する。最も変化の著明な例 (Photo. 6) を加えて示した。

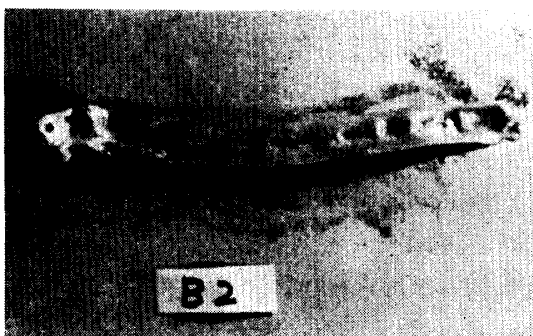


[Photo. 6]
Cholesterol (1 g/day)+R.F.B.
(25 mg/day) 投与家兎

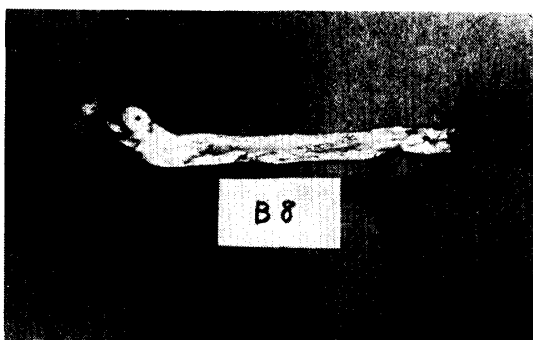
血清脂質の測定結果が前述のごとくであったのに反し、大動脈に生じた atherosclerous は Table 8 のごとくで、肉眼的にその程度が軽度であった。(Photo. 7~11)



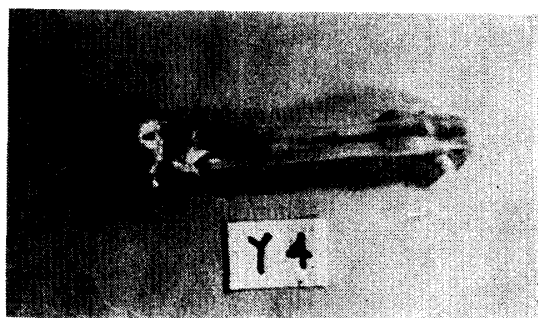
[Photo. 7]
Aorta of Normal Rabbit
(Stage 0)



[Photo. 8]
Aorta of Cholesterol treated
Rabbit (Stage 2)



[Photo. 9]
Aorta of Cholesterol treated
Rabbit (Stage 3)
分枝小動脈はすでに認め難い。
栓塞 (+)



[Photo. 10]

Aorta of Cholesterol + R.F.B.
(5 mg/day) treated Rabbit.

比較的きれいであるが、大動脈
弓部に Atheroma を認める。
(Stage 1.5)



[Photo. 11]

Aorta of Cholesterol + R.F.B.
(25 mg/day) treated Rabbit.

弓部寄りに Atheroma がある。
(Stage 1.5).

Table 8 Classification of Atherosclerotic Lesions

Control Group	Cholesterol Group	Cholesterol + R.F.B. Group	
		R.F.B. 5 mg	R.F.B. 25 mg
0	2	3	1.5
0	2	2	2
0	2	2	2
0	3	1.5	1.5
—	3	1.5	—
0	2.6 ± 0.49	2.0 ± 0.14	1.75 ± 0.86

Table 8 の肉眼的所見の分類は、Beck および Rossiter¹²⁾ (1951), Böttcher¹³⁾ (1960) らにしたがい、4 期に分け、0~3 の点数を付したものである。

Stage 0: ×10 の拡大率で粥状硬化性病変は何ら認められない。

Stage 1: Fatty streak 単独または fatty spot をも同時に認める。

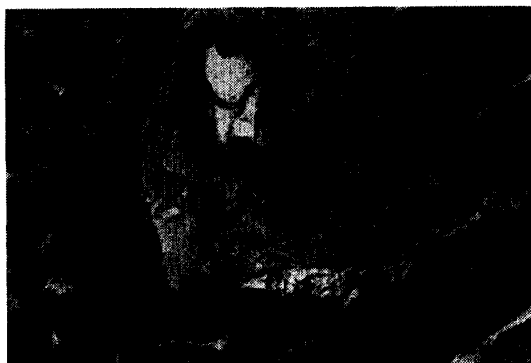
Stage 2: 線維性の plaque にときに atheroma を合併する。

Stage 3: 上述の変化に潰瘍、壊死、出血、栓塞などが合併する。

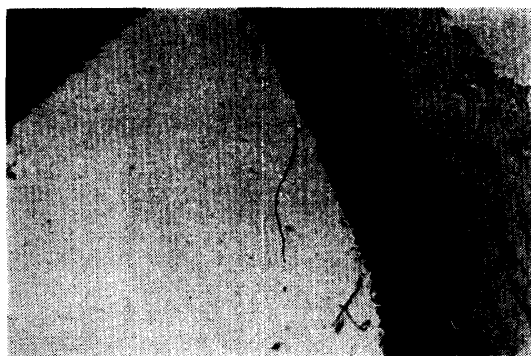
実験第3カ月日に屠殺した動物の大動脈ならびに心臓の組織学的検索所見は、Photo. 12~25 に示すように、コレステロール群において、大動脈粥状硬化像は検索全例に認められた。R・F・B. 群においては、中、内膜の肥厚を主とし、一般にコレステロール群に比し、変化の軽度のものが多かったが、なかには写真に示すように軽度ではあるが atheroma 変化が明瞭に認められるものもあった。

12) Buck, R. C. & Rossiter, R. J. : Path 51, 224, (1951).

13) Böttcher, C. J. F. : Lancet 25, 1378, (1960).



[Photo. 12]
Coronary Artery of Normal
Rabbit.



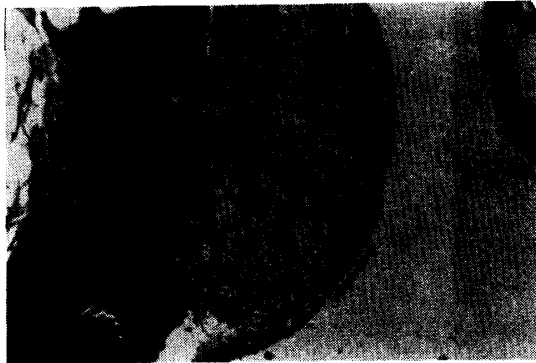
[Photo. 13]
Aorta of Normal Rabbit



[Photo. 14]
Aorta of Cholesterol treated
Rabbit.
中・内膜層の肥厚あり。
Atheroma(+)



[Photo. 15]
Aorta of Cholesterol treated
Rabbit.
Atheroma(+)



[Photo. 16]
Aorta of Cholesterol treated
Rabbit.
atheroma 部位の拡大



[Photo. 17]
Aorta of Cholesterol treated
Rabbit.
Atheroma 部位の強拡大



[Photo. 18]
Coronary Artery of Cholesterol
treated Rabbit.
Atheroma(+)



[Photo. 19]
Cholesterol + R.F.B. (5 mg/day)
treated Rabbit.
中, 内膜層の肥厚(+)



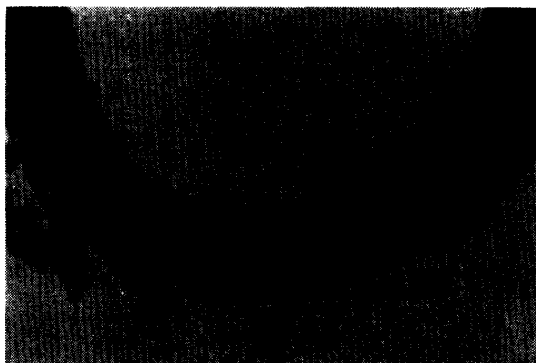
[Photo. 20]
Cholesterol + R.F.B. (5 mg/day)
treated Rabbit.
(Photo 19)の部位の強拡大



[Photo. 21]
Coronary Artery of Cholesterol
+ R.F.B. (5 mg/day) treated
Rabbit
内膜層の肥厚あるが Atheroma
(-).



[Photo. 22]
Coronary Artery of Cholesterol
+ R.F.B. (5 mg/day) treated
Rabbit.
Atheroma のある例.



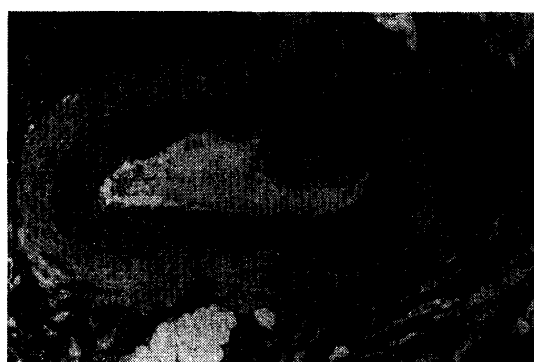
[Photo. 23]
Aorta of Cholesterol + R.F.B.
(25 mg/day) treated Rabbit.
内膜層の肥厚 (+)
Atheroma (-)



〔Photo. 24〕

Coronary Artery of Cholesterol
+ R.F.B. (25 mg/day) treated
Rabbit.

(Photo. 18 と比較)



〔Photo. 25〕

Coronary Artery of Cholesterol
+ R.F.B. (25 mg/day) treated
Rabbit.

中、内膜層肥厚および Atheroma
を発見出来た例

(Photo. 18 と比較)

同様な変化は冠状動脈においても認められたが、とくにコレステロール群の方が、この変化の傾向が強かった。

肝、心、大動脈についてコレステロールあるいは TBA 反応測定の結果は、Table 9, 10 のごとくである。

Table 9 Result of TBA Reaction (Liver)

Control Group	Cholesterol Group	R.F.B. 5 mg/day Group
0.243	0.472	0.407
0.341	0.396	0.345
0.121		0.312
0.233	0.434	0.354

Table 10 Cholesterol Contents in Organ of Rabbits (mg/100g)

Organ	Group	Control	Cholesterol	Cholesterol + R.F.B.	
				R.F.B. 5 mg/day	R.F.B. 25 mg/day
Liver		275 ± 32	1860 ± 614	1140 ± 322	1025 ± 57
Heart		144 ± 16	587 ± 179	368 ± 22	298 ± 46
Aorta		109 ± 97	324 ± 99	312 ± 76	267 ± 167

肝における TBA 値は、R・F・B. 5 mg/day 群において対照群より高いが、コレステロール群より少ない。(Table 9)

このことは肝における脂肪酸過酸化物の増加が R・F・B. により抑制されたことを示す。

Table 10 において明らかなように、肝、心、大動脈中のコレステロール総量を測定するに、いずれの場合もコレステロール群に比し、R・F・B. 投与群ではこれらの臓器におけるコレステロール含量が少ないことを知った。

総括ならびに考案

R・F・B. を家兎にコレステロールとともに投与し観察した結果、血清脂質に対して本実験条件下では著明な下降作用がなく、むしろ対照に比し上昇の傾向すら認められるのに、肉眼的、組織学的変化は軽度であることを認めた。

岸川¹⁴⁾らは R・F・B. を用い、ラノリン飼育家兎で著明な血清コレステロールならびに燐脂質の下降作用を述べているが、本実験とは実験条件を全く異にするため、同一に論ぜられない。確かに動脈粥状硬化とコレステロールその他燐脂質などの変化と関係あることは否定できないにしても、本実験例のごとく、コレステロールの低下をともしなわなないで atheroma の発生を抑制することは、すでに抗ヒスタミン剤 (Harman¹⁵⁾ 1962), piperidine 誘導体 (o'Dell¹⁶⁾ 1962) で認められている。

動脈壁の脂質は硬化とともに進み、とくにコレステロール・エステルが増加する (Böttcher¹³⁾ 1960)。

初期には総脂質、コレステロール、中性脂肪、燐脂質が増加するが、壊死を生ずるようになると中性脂肪、燐脂質が減じ、さらに高度の硬化を生ずると遊離型のコレステロールがエステル型より増加することが知られている。これらの脂質が血管内で産生されるものか、あるいは血中より取り込まれるものが問題であろう。

福住¹⁷⁾はコレステロールによる粥状硬化を後者の立場に立ち、アセチル CoA の代謝障害にもとづく TCA cycle の障害により、血管壁に多糖類または粘液多糖体がかたまり、水腫状膨化を生ずるとした。またアテローム性硬化症は、酸化油脂が動脈壁の蛋白質と複合体をつくるためとしている。R・F・B. 投与家兎の肝の TBA 反応が減ずることは、この説の根拠となった事実と一致する。心、大動脈、および肝のコレステロール含有量を測定した結果、いずれの臓器においても、コレステロール単独投与の場合に含有量は最高であり、R・F・B. を併用した群では、対照群よりコレステロール含量は増加するが、コレステロール群にくらべるといずれの場合も明らかに低値を示していた。この事実は、臓器重量および動脈壁の肉眼的、組織学的所見と平行するようである。血清中コレステロール値が低下しないのにこれらの臓器中の含量が明らかに少ないことは興味ある事実で、組織中へのコレステロールの沈着が減ずるのか、あるいは組織中で生産されるコレステロール排泄が増加するかは、本実験の成績では不明であり、今後の研究に待たねばならない。

さらに、しいて本実験の成績より判断するとすれば、実験第 3 週近くより、比較的燐脂質の増加があることであって、このため c/p はコレステロール対照群より低い値を示す。一般に正常動物では c/p は比較的一定しており、c/p の上昇は異論もあるが、血中コレステロールの不安定を生じ、その沈着を生じやすいと考えられている。そのような作用はちようど Tween 80 の

14) 岸川基明他：第 29 回日本循環器学会講演。

15) Harman, D. : Circul. Res. 11, 277 (1962).

16) O' Dell, M. F. et al : Circul. Res. 10, 904 (1962).

17) 福住一雄：油化学研究会講演 昭和 38 年 11 月。

ような界面活性剤の投与により，磷脂質が増加し，コレステロールによる粥状硬化症が抑制されるのと類似する。

R・F・B. にはヘパリンのごときコレステロール投与家兎にリパーゼ様作用のないことは，Fig. 6 の結果からも明らかである。

結 論

リボフラビン酪酸エステルを飼料とともにコレステロール負荷家兎に投与し，3 カ月間観察した結果，つぎの成績を得た。

- (1) 血清コレステロール，磷脂質，中性脂肪，総脂質の低下は本実験条件下では認められない。
- (2) 実験3週目より磷脂質の増加がコレステロール群よりまさり，そのため c/p 比の上昇の程度がやや軽度である。
- (3) 肝における TBA 反応はコレステロール群よりも低値を示した。
- (4) 血清中生化学的变化が著明でないのに反し，肉眼的，組織的变化はコレステロールのみを投与した群よりも軽度であった。
- (5) コレステロール投与後の心，大動脈，および肝臓中のコレステロール含有量は，R・F・B 投与の場合はコレステロール単独投与の場合にくらべて低値であった。おそらくはコレステロールの沈着を阻止るか，これら組織からのコレステロール排泄をたかめるものと考えられる。

18) Pincus, G. ed. : Academic Press. 160 (1959).

19) Chaikoff, I. L. : J. B. C. 223, 395 (1956).

20) Gofman, J. W. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 80, 264 (1952).