

〔原 著〕

イソプロテレノールのマウス唾液腺コレステロール
代謝におよぼす作用

吉田 昌江, 本多 佐保, 倉橋 昌司
中村 治雄, 猪股孝四郎

東日本学園大学歯学部口腔生理学講座

(主任 中村 治雄 教授)

Effect of Isoproterenol on Cholesterol Metabolism
in Mouse Salivary Glands.

Masae YOSHIDA, Saho HONDA, Masashi KURAHASHI,
Haruo NAKAMURA and Koshiro INOMATA

Department of Oral Physiology, School of Dentistry,
HIGASHI-NIPPON-GAKUEN UNIVERSITY

(Chief : Prof. Haruo NAKAMURA)

Abstract

The purpose of this study is to investigate the effect of isoproterenol on cholesterol metabolism (*in vitro* and *in vivo*) in mouse salivary glands in comparison with liver and kidney.

1. *In vitro*, cholesterol biosynthesis in liver and salivary glands (submandibular plus sublingual) did not change.

2. In this *in vivo* experiment male ICR- JCL mice were injected with isoproterenol (0.3mg/mouse/day).

By continued isoproterenol injections for 36 days, the total cholesterol levels in submandibular glands and kidney decreased, while cholesterol biosynthesis from acetate-1-¹⁴C in submandibular glands and kidney increased. The submandibular gland was enlarged, however, kidney weight was slightly decreased. The total cholesterol level and biosynthesis in liver did not change.

3. By continuous isoproterenol injections for 45 days, the weight and the total cholesterol level of submandibular glands increased while cholesterol biosynthesis did not change. And after continuous isoproterenol injections for 45 days the uptake of

cholesterol $-1\alpha, 2\alpha(n)-^3\text{H}$ in submandibular glands decreased as dpm/g tissue, but did not change as dpm/gland/mouse in the following submandibular gland enlargement.

4. 21 days subsequent to the withdrawal of isoproterenol after continuous isoproterenol injections for 24 days, the weights of kidney and salivary glands (submandibular plus sublingual) returned to normal level, however, the total cholesterol level in salivary glands remained at an increased stage and cholesterol biosynthesis in liver and kidney also remained at a decreased stage. In brief, cholesterol metabolism did not return to normal condition even after 21 days subsequent to the withdrawal of isoproterenol after the isoproterenol injection.

5. The uptake of cholesterol-4- ^{14}C or $-1\alpha, 2\alpha(n)-^3\text{H}$ did not change in submandibular glands after isoproterenol injection for 2 or 3 days, however after continuous isoproterenol injections for 7 or 12 days it decreased as dpm/g tissue, but did not change as dpm/gland/mouse. The uptake of cholesterol in the subcellular fraction of submandibular glands increased in the microsome fraction, but decreased in the mitochondria fraction after isoproterenol injection for 12 days.

As seen in the results above, during the salivary gland enlargement by isoproterenol, cholesterol biosynthesis increased, but in the maximum of salivary gland enlargement, cholesterol biosynthesis was stopped and returned to normal values. Following withdrawal after isoproterenol injection salivary gland enlargement returned to normal, but normalization of cholesterol metabolism occurs to be later. These studies indicate that the source of cholesterol during salivary gland enlargement depends mainly on cholesterol produced by cholesterol biosynthesis.

Key words : Isoproterenol, salivary glands, gland enlargement, cholesterol metabolism

緒 論

交感神経 β -受容体刺激薬であるイソプロテレノールをラットやマウスに投与すると、直後に唾液分泌の亢進がみられるほか、唾液腺は増殖、肥大する。¹⁻⁵⁾

イソプロテレノールは、臨床上、気管支拡張薬として喘息に用いられ、連用により、人の唾液腺の肥大がみられるとの報告³⁾もある。イソプロテレノールにより誘導されるラットやマウスの唾液腺肥大は、人の唾液腺腫張と比較され組織学的観察¹⁾、細胞増殖機構⁵⁾の追求、ポリアミンやクロマチン蛋白の役割^{2, 3)}、唾液成分の変

化⁶⁾などの報告がされているが、イソプロテレノールのコレステロール代謝については7日間の短期投与の研究⁷⁾があるにすぎない。ここでは、イソプロテレノール長期投与時、さらには投与中止放置時のマウス唾液腺のコレステロール代謝を、肝および腎のコレステロール代謝と比較し、検討した。

実験方法

1. 実験動物は、5~8週齢のICR-JCL系雄マウスを用いた。マウスは午前7時から午後7時までを明とした人工照明下、室温を25°Cとした条件で、水および飼料(オリエンタル

M F) を自由に摂取させ飼育した。

2. *in vitro*におけるコレステロール生合成
 正常な唾液腺(顎下腺+舌下腺)および肝に、
 125 mM 蔗糖, 4 mM $MgCl_2$, 3 mM ニコチン酸アミドを含む 100 mM リン酸緩衝液(pH7.2)をそれぞれ5倍量および3倍量加えガラスホモジナイザーでホモジナイズした。ホモジナイズ後, 2000 rpm, 10分間遠心し, 上清(無細胞ホモジネート)を得た。唾液腺および肝の無細胞ホモジネート, それぞれ1 ml および2 ml に酢酸-1- ^{14}C (第一化学, 48.0 mCi/m mol) $10\mu Ci$, イソプロテレノール(唾液腺: $3.11 \times 10^{-4} M$, 肝: 1.78 および $3.36 \times 10^{-4} M$) を添加し, O_2 通気後栓をし, $37^\circ C$, 4時間培養した。培養後, 担体としてコレステロール4 mg を加え, アセトン: エタノール(1:1)で脂質を抽出後, コレステロールをジギトニッドとして分離し, その放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

3. 36日間投与実験

生理的食塩水に溶解したイソプロテレノール(D, L-イソプロテレノール塩酸塩, シグマ社製) 0.3 mg/匹/日を, 58日間で36日間皮下注射(投与期間, 昭和54年9月13日~11月9日, ただし, 9月15, 16, 22, 23, 24, 30日, 10月1, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 21, 22, 26, 27, 28, 29日, 11月3, 4, 5日は無投与である。)した。翌日, 酢酸-1- ^{14}C (第一化学, 48.0 mCi/m mol) を体重20 g 当り $5\mu Ci$ 皮下注射し, 1時間後, 肝, 腎, 顎下腺を摘出し, 重量をもとめ体重比を測定した。摘出臓器は, ガラスホモジナイザーでホモジナイズ後, また体残余臓器(血液, 肝, 唾液腺, 腎を除く)はユニバーサル・ホモジナイザーでホモジナイズ後, 脂質をアセトン: エタノール(1:1)で抽出し, この抽出液の1部を用い, 総コレステロール値をZak法⁹⁾で測定した。さらに脂質抽出液を15% KOHでケン化後, コレステロールをジギトニッドと

して分離し, コレステロール-ジギトニッドの放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。尚, 以下の実験ではイソプロテレノールの投与量および酢酸よりのコレステロール生合成の方法については同一である。

4. 45日間投与実験

イソプロテレノールを56日間で45日間投与(投与期間, 昭和58年1月27日~3月23日, ただし1月30日, 2月6, 11, 13, 20, 27日, 3月6, 9, 13, 20, 21日は無投与である。)し, 前述のごとく, 顎下腺および舌下腺の体重比, 総コレステロール値およびコレステロール生合成を測定した。これに加えて, イソプロテレノール投与最終日にコレステロール- $1\alpha, 2\alpha(n)-^3H$ (Amersham, 47 Ci/m mol) を体重20 g 当り $0.4\mu Ci$ 皮下注射後24時間後のとりこみを前述のごとく分離したコレステロール-ジギトニッドの放射能より測定した。

5. 24日間投与後21日間放置実験

イソプロテレノールを31日間で24日間投与(投与期間, 昭和56年11月21日~12月21日, ただし, 11月22, 23, 29日, 12月6, 13, 14, 20日は無投与である。)後21日間放置し, 前述のごとく肝, 腎, 唾液腺(顎下腺+舌下腺)および体残余臓器の重量, 総コレステロール値およびコレステロール生合成を測定した。

6. コレステロール- 3H 投与後の組織放射能の経日変化

正常マウスにコレステロール- $1\alpha, 2\alpha(n)-^3H$ を体重20 g 当り $0.4\mu Ci$ 1回皮下注射し, 経日的に56日間にわたり肝, 顎下腺および舌下腺を摘出し, PROTOSOL (New England Nuclear 社製) で可溶化し, 液体シンチレーションカウンターで, 総- 3H を測定した。

7. 放射性コレステロール注射に対するイソプロテレノールの作用

コレステロール-4- ^{14}C (第一化学, 50 m Ci/m mol) を体重20 g 当り, $0.1\mu Ci$ 注射後, イ

ソプロテノールを2, 3および7日間投与したときの顎下腺をPackardのサンプルオキシダイザーで $^{14}\text{CO}_2$ とし, 液体シンチレーションカウンターで組織の総 ^{14}C を測定した。

また, コレステロール- $1\alpha, 2\alpha$ (n)- ^3H を体重20g 当り0.4 μCi 注射後, イソプロテノールを14日間で12日間投与(投与期間58年2月15日~28日, ただし2月20, 27日は無投与である。)した時の顎下腺の各細胞分画および舌下腺の放射能を測定した。細胞分画は, 顎下腺を4 mM MgCl_2 , 30 mM ニコチン酸アミド, 125 mM 蔗糖を含む100 mM リン酸緩衝液 (pH7.2) で10% ホモジネート液を作り, 450 \times g で10分間遠心し, 核および細胞片を分離した。さらに上清を10,000 \times g, 20分間遠心し, ミトコンドリア分画を分離した。この上清を105,000 \times g, 1時間遠心し, マイクロゾーム分画とサイトゾールを分離した。このように分離した各分画について前述と同様の操作により, 総 ^3H を測定した。

実験成績

1. *in vitro*におけるコレステロール生合成
唾液腺および肝の無細胞ホモジネートにイソプロテノールを添加しても, 酢酸- $1-^{14}\text{C}$ よりのコレステロールの生合成には変化がなかった (Table 1)。

Table 1 Effect of isoproterenol on the incorporation of acetate- $1-^{14}\text{C}$ into cholesterol in liver and salivary glands *in vitro*.

	the concentration of isoproterenol	the incorporation of acetate- $1-^{14}\text{C}$
	$\times 10^{-4}\text{M}$	$\times 10^4 \text{dpm/mg cholesterol}$
submandibular	0	$6.98 \pm 0.63^*$
+sublingual (N=2)	3.11	$6.99 \pm 0.71^*$
	0	$5.60 \pm 0.21^*$
liver (N=2)	1.78	$5.70 \pm 0.07^*$
	3.36	$5.35 \pm 0.31^*$

* Mean \pm standard error

2. イソプロテノール36日間投与実験

Fig. 1 は, イソプロテノールを36日間投与

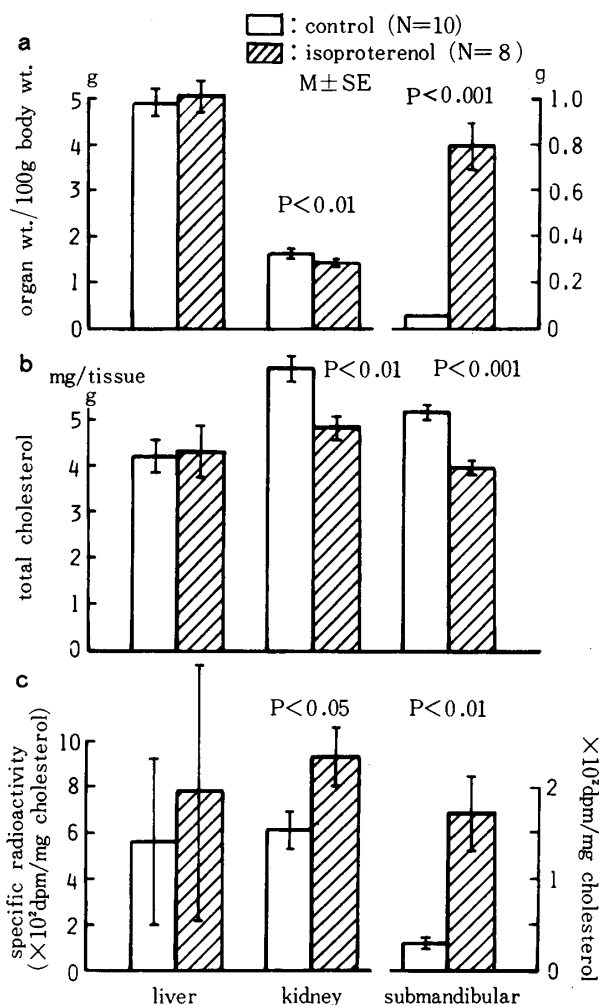


Fig. 1 Effect of isoproterenol injection for 36 days on organ weights (a), total cholesterol level (b) and the incorporation of acetate- $1-^{14}\text{C}$ into cholesterol (c).

Table 2 Effect of isoproterenol injection for 36 days on total cholesterol level and the incorporation of acetate- $1-^{14}\text{C}$ into cholesterol in carcass.

	total cholesterol level	the incorporation of acetate- $1-^{14}\text{C}$
	mg/g tissue	dpm/mg cholesterol
control (N=8-10)	$5.17 \pm 0.22^*$	$396.3 \pm 41.8^*$
isoproterenol (N=6-8)	$4.35 \pm 0.14^{**}$	$353.4 \pm 23.0^*$

* Mean \pm standard error

** $P < 0.01$

したときの肝、腎および顎下腺への作用を示す。
 体重比は、顎下腺で増加し、肝で変化がなく腎で減少した (Fig. 1 a)。

総コレステロール値は、肝で変化がなく、顎下腺、腎で減少した (Fig. 1 b)。

コレステロール生合成は、肝で変化がなく、顎下腺、腎で増加した (Fig. 1 c)。

体残余臓器の総コレステロール値は減少し、コレステロール生合成には変化がなかった (Table 2)。

3. イソプロテレノール45日間投与実験

Fig. 2 は、イソプロテレノールを45日間投与した場合の顎下腺への作用を示す。

顎下腺体重比および総コレステロール値は増加した。コレステロール生合成は変化がなかった。また、イソプロテレノールを45日間投与後コレステロール-1 α ,2 α (n)-³H注射24時間後のとりこみの dpm/mg コレステロールは減少

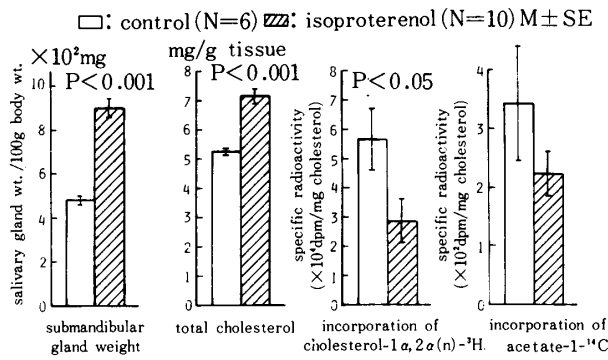


Fig. 2 Effect of isoproterenol injection for 45 days on submandibular glands.

Table 3 Effect of isoproterenol injection for 45 days on the incorporation of cholesterol-1 α ,2 α (n)-³H in submandibular glands.

the incorporation of cholesterol- ³ H		
	X10 ³ dpm/g tissue	X10 ³ dpm/gland/mouse
control (N=6)	296.7 ± 48.0*	66.0 ± 11.7*
isoproterenol (N=9)	206.9 ± 55.1*	74.3 ± 18.8*

* Mean ± standard error

した。また、dpm/g 組織、dpm/顎下腺/マウスでは変化がなかった (Table 3)。

尚、舌下腺の体重比および総コレステロール値は変化がなかった (Table 4)。

Table 4 Effect of isoproterenol injection for 45 days on weight and total cholesterol level of sublingual glands.

	weight g/100g body weight	total cholesterol level mg/g tissue
control (N=6)	0.057 ± 0.002*	5.42*
isoproterenol (N=9)	0.064 ± 0.005*	5.90*

* Mean ± standard error

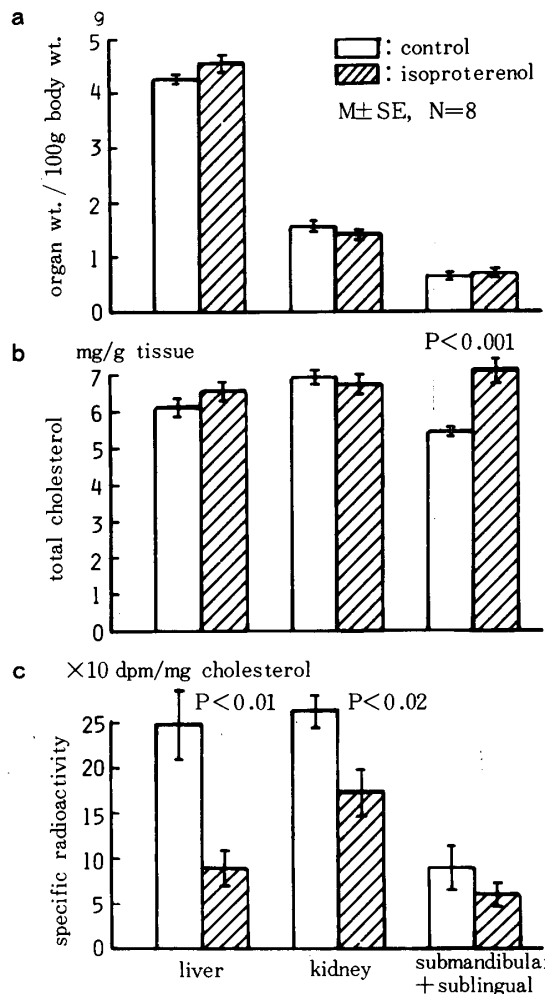


Fig. 3 Effect of withdrawal for 21 days after isoproterenol injection for 24 days on organ weights (a), total cholesterol level (b), and the incorporation of acetate-1-¹⁴C into cholesterol (c).

Table 5 Effect of withdrawal for 21 days after isoproterenol injection for 24 days on total cholesterol level and the incorporation of acetate-1-¹⁴C into cholesterol in carcass.

	total cholesterol level	incorporation of acetate-1- ¹⁴ C
	mg/g tissue	dpm/mg cholesterol
control (N=8)	3.40 ± 0.10*	540.4 ± 75.1*
isoproterenol (N=8)	3.50 ± 0.19*	405.4 ± 90.7*

* Mean ± standard error

4. イソプロテレノール24日間投与後21日間放置実験

Fig. 3 は, イソプロテレノールを24日間投与した後, 21日間放置無投与での肝, 腎, 唾液腺(顎下腺+舌下腺)への作用を示す。体重比は肝, 腎, 唾液腺ともに変化がなかった (Fig. 3 a)。総コレステロール値は, 唾液腺で増加し, 肝および腎では変化がなかった (Fig. 3 b)。コレステロール合成は, 肝, 腎で減少し, 唾液腺には変化がなかった (Fig. 3 C)。また, 体残余臓器の総コレステロール値, コレステロール合成には変化がなかった (Table 5)。

5. コレステロール-³H投与後の組織放射能の経日変化

Fig. 4 は, 正常マウスの肝, 顎下腺および舌下腺へのコレステロール-1 α , 2 α (n)-³Hの放射能 (dpm/g 組織) の経日的変化を示す。

肝では, 放射能は急激に増加後, ただちに減少した。一方, 顎下腺, 舌下腺ともに徐々に増加し, 12日目頃最大となり, 以後徐々に減少した。このときの消失の半減期は, 肝, 顎下腺および舌下腺でそれぞれ3.1日, 17日および26日であった。

6. 放射性コレステロール注射に対するイソプロテレノールの作用

Fig. 5 は, コレステロール-4-¹⁴Cまたは-1 α , 2 α (n)-³Hを1回注射後顎下腺にとり込

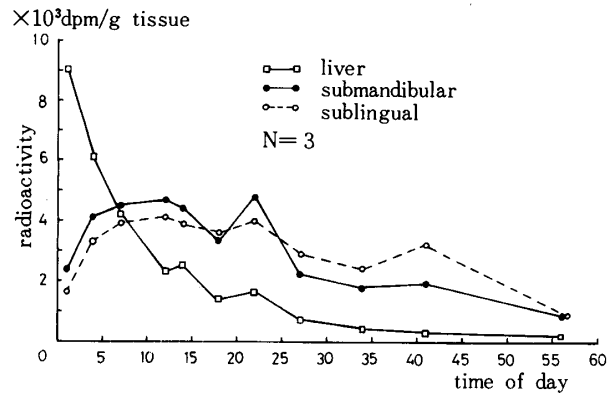


Fig. 4 Time course for radioactivity after injection of cholesterol-1 α , 2 α (n)-³H.

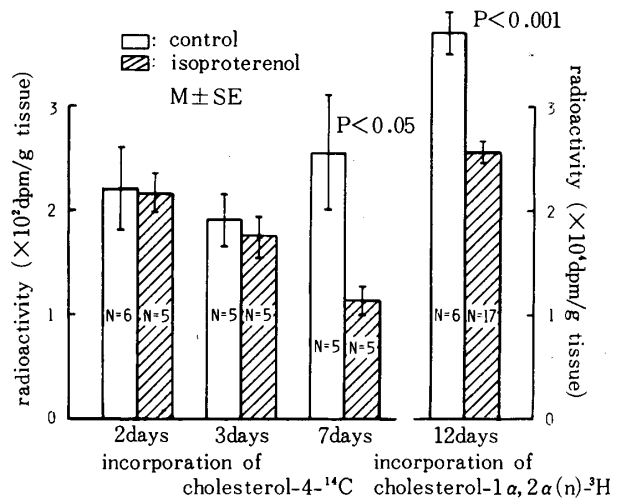


Fig. 5 Effect of isoproterenol injection for 2, 3, 7 and 12 days on the incorporation of cholesterol-4-¹⁴C or -1 α , 2 α (n)-³H in submandibular glands.

まれた放射性コレステロールに対するイソプロテレノールの作用を示す。

イソプロテレノールを2日間あるいは3日間投与した場合は変化がなかった。しかし, 7日間あるいは12日間投与すると dpm/g 組織のとりこみは低下した。しかし, 顎下腺の体重比の増加を考慮すると, マウス一匹の顎下腺全体としての dpm/顎下腺/マウスでは, 変化がなかった (Table 6)。

さらに, このイソプロテレノール12日間投与後の顎下腺の細胞分画への放射性コレステロールのとりこみをみると, Fig. 6 に示すごとく

Table 6 Effect of isoproterenol injection for 12 days on weight in sublingual and on the incorporation of cholesterol-1 α , 2 α (n)-³H in submandibular and sublingual glands.

	submandibular	sublingual	
	the incorporation of cholesterol- ³ H	weight	the incorporation of cholesterol-1 α , 2 α (n)- ³ H
	dpm/gland/mouse	X10 ⁻² % of body wt.	dpm/mg tissue
control (N=6)	6524.1 \pm 348.2*	5.4 \pm 0.2*	35.4 \pm 1.8*
isoproterenol (N=17)	8050.9 \pm 419.6*	5.7 \pm 0.1*	29.3 \pm 0.9**

* Mean \pm standard error

** P<0.005

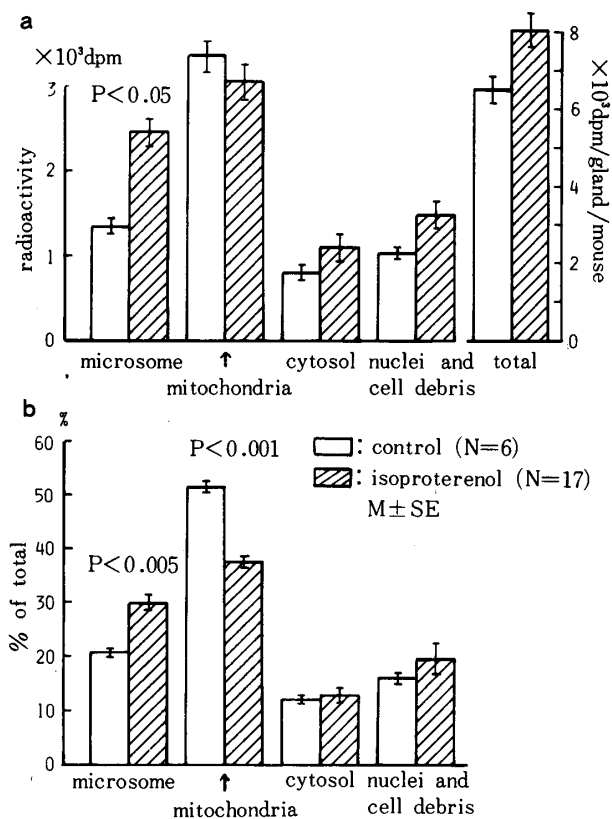


Fig. 6 Effect of isoproterenol injection for 12 days on the incorporation of cholesterol-1 α , 2 α (n)-³H.

dpm/顎下腺/マウスには変化がなく,その細胞分画ではミトコンドリア分画,核+細胞片およびサイトゾールには変化がなく,マイクロゾーム分画では増加した (Fig.6 a)。これを総放射能に対する各分画での割合 (%) にすると, マイクロゾーム分画で増加し, ミトコンドリア分画で減少した (Fig. 6 b)。舌下腺へのコレステロール-³H

のとりこみの dpm/mg 組織では減少し, dpm/舌下腺/マウスでは変化がなかった。また, 舌下腺の体重比には変化がなかった (Table 6)。

考 按

イソプロテレノール36日間投与により, 顎下腺重量の増加が認められた (Fig. 1)。イソプロテレノール連続投与により, 唾液腺は腫張しこの腫張は腺房細胞の hypertrophy (肥大) と hyperplasia (増殖) の両方によることが知られている。¹⁻⁵⁾ 根津ら⁷⁾ は, イソプロテレノールを7日間投与すると, 顎下腺重量は増加し, 総コレステロール値は減少し, コレステロール生合成は増加すると報告している。従って新しい細胞の構築のために, 細胞の膜面構成成分として重要なコレステロールの生合成は促進するものと考えられる。総コレステロール値が減少しているのは, 細胞の増殖にコレステロール生合成が追いつかないのではないだろうか。また, 総コレステロール値の減少を補うために feedback 機構が働き, コレステロール生合成の増加をきたすものと考えられる。

一方, 肝では, イソプロテレノールによる作用は認められなかった。腎では, 重量をわずかに減少させた。腎の総コレステロール値が減少しているので, 顎下腺同様, feedback によってコレステロール生合成は増加していると思われ

る。しかし、イソプロテレノールの作用は、顎下腺にくらべて軽微であった。また、体残余臓器、腎および唾液腺の総コレステロール値の減少している事はイソプロテレノールには何かの方法により脱コレステロール作用があるのかも知れない。

さらに、イソプロテレノールの投与期間を延長し、45日間投与すると (Fig. 2), 依然顎下腺の重量増加は認められる。しかし、36日間投与とは異なり総コレステロール値は増加し、コレステロール生合成には変化がなく、従って、顎下腺の肥大はもはや最大に達したものと言える。唾液腺の肥大・増殖が活発な時には、コレステロールの生合成が促進し、コレステロールの供給が盛んであるが、これ以上の細胞増殖・肥大が進行しないときは、コレステロール生合成の増加の必要がなくなり、生合成は低下し正常に戻るのであろう。また、イソプロテレノールにより肥大した顎下腺では新しい細胞の構築が行なわれないため、コレステロール- $1\alpha, 2\alpha$ (n)- ^3H のとりこみは肥大によって dpm/mg コレステロールは抑制されるが、dpm/g 組織、dpm/顎下腺/マウスには変化がないことから、肥大した顎下腺では注射した放射性コレステロールは肥大しているからといって余分には利用されていないことを示す。

ラットの場合では、イソプロテレノール長期投与による唾液腺肥大は、約40日で最大に達するという報告がある⁸⁾。

次にイソプロテレノール24日間投与後21日間放置すると、唾液腺の肥大は消失した (Fig. 3)。イソプロテレノール投与による唾液腺の肥大・増殖は可逆的で、薬物の投与を中止すると正常に戻るという報告がある⁹⁾。

しかし、この場合コレステロール生合成は変化がないが、総コレステロール値は増加のままであり、コレステロール代謝は正常に戻っていない。イソプロテレノール投与を中止すると、

唾液腺の細胞増殖・肥大が止まり、重量が減少しもとに戻るとコレステロールの供給の必要がなくなり、コレステロール生合成は正常に戻ったと考えられる。しかし、コレステロール値が増加のままであるのは、唾液腺のコレステロール代謝が緩慢のためにコレステロールの消失が遅いためであろう。これは正常マウスの放射性コレステロールのとりこみと消失の経日的変化 (Fig. 4) では、肝ではとりこみも消失も速いにくらべて、顎下腺および舌下腺では、とりこみが遅くしかもその消失も遅いことでも明らかである。

放射性コレステロール注射後すなわち顎下腺にとりこまれた放射性コレステロールに対するイソプロテレノールの作用は、7日間あるいは12日間投与 (Fig. 5) では dpm/g 組織あたりの放射能は減少していたが、顎下腺の肥大を考慮すると、dpm/顎下腺/マウスへのとりこみには変化がない。すなわち肥大にともなって余分な放射性コレステロールが他組織から移送されていないことを示している。従って、再生肝¹⁰⁾の場合のように再生に必要なコレステロールは、コレステロール生合成の増加と他組織からのコレステロールの移送によるのとは異っている。またこの時期はちょうど顎下腺が肥大し、コレステロール生合成が増加し総コレステロール値の減少している時期に相当し、また、注射した放射性コレステロールの経日変化 (Fig. 4) より、顎下腺へのコレステロールのとりこみのピークに達する時期である。これらのことより、顎下腺肥大中の細胞の成長に必要なコレステロールは、組織外からのコレステロールの移送によるのではなくおそらく、生合成によって新生されたコレステロールによって供給されるものと推定される。さらに、顎下腺の各細胞分画への放射能の割合 (Fig. 6) は、マイクロゾーム分画で増加していることから、顎下腺肥大時のコレステロールの供給は、一部マイクロゾーム分画

によるものと考えられる。また、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA reductase¹¹⁾ はマイクロゾーム分画に存在し、マイクロゾーム分画が生合成の中心であることから、前述の顎下腺肥大が最大に達した時期、およびイソプロテレノール投与中止時には、この分画でのコレステロールの増加により、negative feedback 機構が働き、コレステロール生合成は抑制され正常に戻るものと考えられる。

結 論

イソプロテレノールの *in vitro* の実験およびイソプロテレノール連続投与時さらに投与中止放置時のマウス唾液腺コレステロール代謝について、次の結果を得た。

1. *in vitro* におけるコレステロール生合成：唾液腺および肝の無細胞ホモジネートへのイソプロテレノールの添加は、コレステロール生合成に変化を与えなかった。

2. イソプロテレノールを36日間投与すると顎下腺は肥大し、総コレステロール値は減少しコレステロール生合成は促進し、コレステロールの供給が盛んになった。一方、肝では、体重比、総コレステロール値、コレステロール生合成には影響なく、腎では、体重比がわずかに減少し、総コレステロール値の減少、コレステロール生合成の増加をきたした。また、体残余臓器の総コレステロール値は減少し、コレステロール生合成には変化がなかった。

3. イソプロテレノールを45日間投与すると顎下腺の肥大は最大に達し、総コレステロール値の増加をきたし、コレステロール生合成は変化がなく正常に戻った。尚、舌下腺の体重比、総コレステロール値は変化がなかった。

4. イソプロテレノールを24日間投与後21日間投与を中止放置すると、唾液腺肥大は消失し重量は正常に戻った。しかし、コレステロール生合成は変化がないが、総コレステロール値は

増加のままで、コレステロール代謝は正常に戻っていない。肝、腎ともに、体重比、総コレステロール値は変化がなかったが、コレステロール生合成が減少した。また、体残余臓器の総コレステロール値、コレステロール生合成は変化がなかった。

5. コレステロール-¹⁴Cまたは-³Hのとりこみ：

1) 注射した放射性コレステロールの経日変化は、顎下腺、舌下腺は12日目頃に最大となり、消失の半減期は肝、顎下腺、舌下腺でそれぞれ3.1日、17日、26日であった。

2) イソプロテレノール45日間投与後コレステロール-³H注射後24時間後のとりこみはdpm/mgコレステロールでは減少したが、dpm/g組織、dpm/顎下腺/マウスでは変化がなかった。

3) 放射性コレステロール注射に対するイソプロテレノールの作用は、a. 2日間、3日間投与では変化がなかったが、7日間、12日間投与では、dpm/g組織のとりこみは減少したが、dpm/唾液腺/マウスのとりこみは変化がなかった。b. 12日間投与の顎下腺へのとりこみはdpm/顎下腺/マウスでは変化がないが、dpm/g組織では減少した。細胞分画へのとりこみは、マイクロゾーム分画で増加した。また総とりこみに対する割合ではマイクロゾーム分画で増加し、ミトコンドリア分画で減少し、核+細胞片、サイトゾールには変化がなかった。また、舌下腺へのコレステロール-³Hのとりこみはdpm/舌下腺/マウスでは変化がなかったが、dpm/mg組織では減少した。

以上のごとく、顎下腺についてイソプロテレノールの36日間投与では、顎下腺は肥大し、総コレステロールは減少し、コレステロール生合成が増加するが、45日間投与すると、顎下腺の肥大は最大に達し、総コレステロール値は増加し、コレステロール生合成の増加も停止し、正常に戻る。また、24日間投与後21日間放置する

ことにより肥大は消失し, コレステロール生合成も正常に戻るが, 総コレステロール値は増加のままである。

イソプロテレノールによる肥大した顎下腺への放射性コレステロールのとりこみは dpm/mg コレステロールの比放射能では減少しているが dpm/顎下腺/マウスへのとりこみには変化がなかった。また, 放射性コレステロールのとりこみは, イソプロテレノールによって dpm/g 組織は減少したが, dpm/顎下腺/マウスに変化がなく, その時の細胞分画の総とりこみに対する割合ではミトコンドリア分画で減少し, マイクロゾーム分画で増加した。これらのことからイソプロテレノールによる肥大した唾液腺のコレステロールは主として唾液腺自身のコレステロール生合成に由来すると思われる。

以上のように, イソプロテレノールは, マウス唾液腺のコレステロール代謝に強く影響していた。さらに, 軽微であるが, 腎にも作用していることが明らかになった。

尚, 本研究の一部は昭和58年度東日本学園大学特別研究費および昭和58年度文部省科学研究費補助金(一般研究C)の援助を受けたことを付記する。

参考文献

1. Seifert, G. : Secretory Mechanisms of Salivary Glands, 191-208, Academic Press, New York and London, 1967.
2. Inoue, H., Tanioka, H., Shiba, K., Asada, A., Kato, Y. and Takeda, Y. : Effect of isoproterenol on polyamine metabolism in mouse salivary glands, *J. Biochem.*, 75; 679-687, 1974.
3. 山本 巖, 石田 甫: カテコールアミンと唾液腺細胞増殖, *歯基礎誌*, 18; 379-395, 1976.
4. 金森孝雄, 早川太郎: 唾液腺分泌細胞に対する交感神経性作動性アミンの作用ならびにその作用機構に関する最近の知見, *歯科ジャーナル*, 16(5); 657-665, 1982.
5. 佐々木武仁: Isoproterenol によるマウス唾液腺の増殖誘導機構, *医学のあゆみ*, 80(5); 285-292, 1972.
6. Abe, K. and Dawes, C. : The secretion of protein and of some electrolytes in response to α - and β -adrenergic agonists by rat parotid and submandibular salivary glands enlarged by chronic treatment with isoproterenol, *J. Dent. Res.*, 59; 1081-1089, 1980.
7. 根津恵理子, 中村治雄: 交感神経薬および副交感神経薬のマウス唾液腺コレステロール代謝に及ぼす作用, *歯基礎誌*, 19(4); 500-506, 1977.
8. Zak, B. : Simple rapid microtechnic for serum total cholesterol, *Amer. J. Clin. Path.*, 27; 583-588, 1957.
9. Fernandez-Sorensen, A. and Carlson, D.M.: Isolation of a "proline-rich" protein from rat parotid glands following isoproterenol treatment, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 60; 249-256, 1974.
10. Takeuchi, N., Katayama, Y., Matsumiya, K., Uchida, K. and Yamamura, Y. : Feedback control of cholesterol synthesis in partially hepatectomized rats, *Biochim. Biophys. Acta.*, 450; 57-68, 1976.
11. 中村治雄, 本多佐保, 倉橋昌司, 猪股孝四郎: 顎下腺コレステロール生合成とHMG-CoA reductaseの調節, *歯基礎誌*, 23(1); 197-201, 1981.