

## ラットにおけるオクタコサノールの体内分布とその代謝

ヤルル・カビル<sup>1)</sup>・木村修一<sup>1)</sup>・川村美笑子<sup>1)</sup>・井戸達雄<sup>2)</sup>  
 (東北大学, <sup>1)</sup>農学部栄養化学\*, <sup>2)</sup>サイクロトロン RI センター\*\*)

### Biodistribution and Metabolism of Octacosanol in Rats

Yearul KABIR<sup>1)</sup>, Syuichi KIMURA<sup>1)</sup>, Mieko KAWAMURA<sup>1)</sup>, and Tatsuo IDO<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Food Chemistry and <sup>2)</sup>Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University

Octacosanol ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{26}\text{CH}_2\text{OH}$ ) is a natural substance, and is known to increase moter endurance and physical performance. The physiological role of octacosanol on exercise and the biodistribution and metabolism of ( $8\text{-}^{14}\text{C}$ )-octacosanol in rats were studied. The amount of voluntary exercise was significantly higher in octacosanol fed rats than those fed control one. After  $^{14}\text{C}$ -octacosanol administration, radioactivity was mainly found in the liver and adipose tissue, especially in brown adipose tissue at early atage. But with time radioactivity decreased in liver and increased in adipose tissue. The radioactivity of octacosanol was partly expired as  $^{14}\text{CO}_2$ . HPLC analysis of metabolite showed that liver extract has no octacosanol but fatty acid derivatives. Octacosanol may be partly oxidized and degraded to fatty acids through  $\beta$ -oxidation.

オクタコサノールは、麦芽油等から抽出される炭素鎖28の天然アルコールである (Fig. 1)。この長鎖アルコールの生体内における役割については、運動能を向上させることや<sup>1-4)</sup>、ホルモン様の作用を持つこと<sup>5)</sup>等が報告されているが、はたしてどれだけ消化吸收され、生体内でどのような挙動をとるのかについては、ほとんど明らかにされていない。

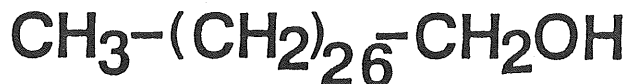


Fig. 1. Chemical formula of octacosanol.

\*所在地：仙台市青葉区堤通雨宮町 1-1 (〒981)

\*\*所在地：仙台市青葉区荒巻字青葉 (〒981)

本研究では、まず、オクタコサノールの運動機能への影響を知る目的で、オクタコサノール投与群と対照群の自由運動時における走行距離を比較測定した。また、オクタコサノールの体内動態を調べるため、 $^{14}\text{C}$ で標識した〔 $8-^{14}\text{C}$ 〕オクタコサノールをラットに経口投与し、組織内への移行及び集積性をオートラジオグラフィーにより検討した。さらに、TLC及びHPLCにより代謝物の分析を行うとともに、その代謝についての情報をうるための呼気中の $^{14}\text{C}$ 濃度についても検討した。

## 方 法

### 1) 飼育実験

4週令のWistar系雄ラットを、オクタコサノール添加飼料（Table 1）で飼育したオクタコサノール添加群と、オクタコサノール無添加飼料で飼育した対照群、各5匹を4週間、運動ケージ<sup>6)</sup>で飼育し、自由運動をさせたときの走行距離を測定した。

**Table 1.** Composition of experimental diets (%)

| Constituents                                    | Control Basal diet | Octacosanol supplemented diet |
|-------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Casein                                          | 20.0               | 20.0                          |
| Soybean Oil <sup>a</sup>                        | 5.0                | 5.0                           |
| Salt Mixture <sup>b</sup>                       | 4.0                | 4.0                           |
| Vitamin Mixture <sup>b</sup><br>(Water soluble) | 1.0                | 1.0                           |
| Vitamin Mixture <sup>c</sup><br>(Fat Soluble)   | 1.0                | 1.0                           |
| Cellulose Powder                                | 5.0                | 5.0                           |
| Corn starch                                     | 64.0               | 63.94                         |
| Octacosanol                                     |                    | 0.06                          |

a : Five grams of soybean oil contain 100 I.U. of vitamin D.

b : Harper's salt and vitamin mixture.

c : One gram of fat soluble vitamin mixture contains vitamin A 1,500 I.U., vitamin E 10 mg, *p*-aminobenzoic acid 10 mg and Cholin Chloride 150 mg.

### 2) 〔 $8-^{14}\text{C}$ 〕オクタコサノール経口投与実験

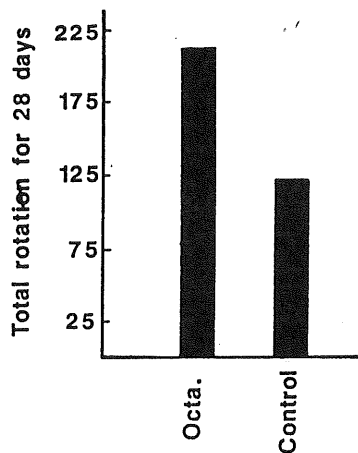
実験に用いたのは、4週令のWistar系雄ラットで、毎日10時間間隔で2回ずつ、連続5日間〔 $8-^{14}\text{C}$ 〕オクタコサノール $2\mu\text{Ci}$ を混合した大豆油0.5mlを経口投与した。検討した項目は、呼気中の $^{14}\text{C}$ 濃度、全身オートラジオグラフィー、体内分布、TLC及びHPLCによる肝ホモジネートのクロロホルム-メタノール抽出物の脂質分析である。

## 結 果 と 考 察

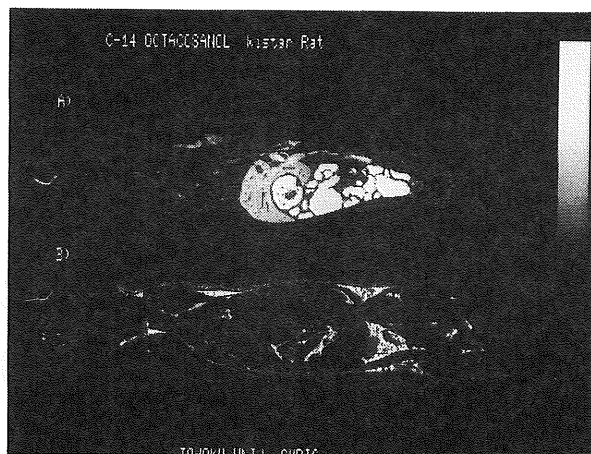
ラットの成育および食餌摂取量は、オクタコサノール添加飼料で4週間飼育したオクタコサノール投

与群と、オクタコサノール無添加の飼料で飼育した対照群との間に差はなかった。走行距離については、両群間で有意差が認められ、オクタコサノール投与群のそれは、対照群に比べて高い値を示した (Fig. 2)。

[ $8-^{14}\text{C}$ ] オクタコサノールは、投与直後には、ほとんどが消化管に分布し、一部は肝臓に移行していることが認められた (Fig. 3)。また、微量ではあるが、褐色脂肪組織にも集積していた。5日間連続投与をした4日後では、褐色脂肪組織を含む各種脂肪組織および筋肉に高い集積が認められ、肝臓の濃度は減少していた (Fig. 3)。



**Fig. 2.** The amount of voluntary exercise of rats fed octacosanol diet. Mean value of 4 rats in each group. Octa.=Octacosanol.



**Fig. 3.** Whole-body autoradiograms of Wistar rats at 4 hr (A) and 4 day after serial 10-dose administration (B) of  $^{14}\text{C}$ -octacosanol.

呼気中の炭酸ガスとしては、投与後1日目にもっとも高い $^{14}\text{C}$ の放射能が検出された (Fig. 4)。肝臓への集積は、投与4～6時間後に最大濃度となりその後減少した (Fig. 5)。

つづいて〔8- $^{14}\text{C}$ 〕オクタコサノールの経日的な体内分布の変化を Table 2 に示す。肝臓における濃度は時間の経過と共に減少した。投与開始後5日間、各種脂肪組織ならびに筋肉への集積は、他の臓器に比較して高かった。中でも、投与1日目の、褐色脂肪組織の濃度は顕著に高い値を示した。この体内分布の結果は先に述べたオートラジオグラムと一致していた。

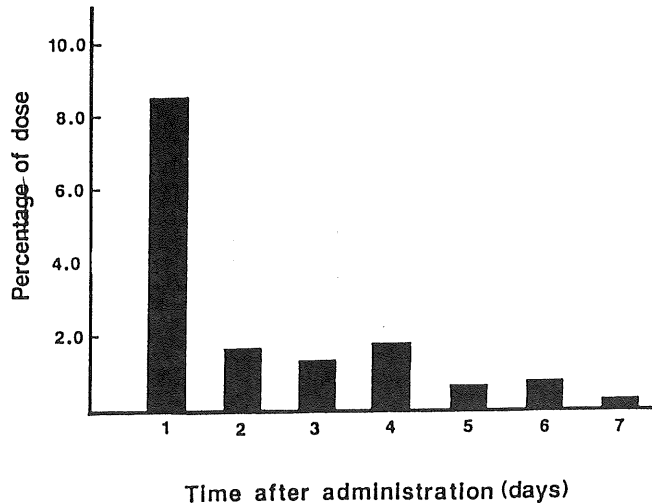


Fig. 4. The expiration of  $^{14}\text{CO}_2$  over 7 days after administration of  $^{14}\text{C}$ -Octacosanol.

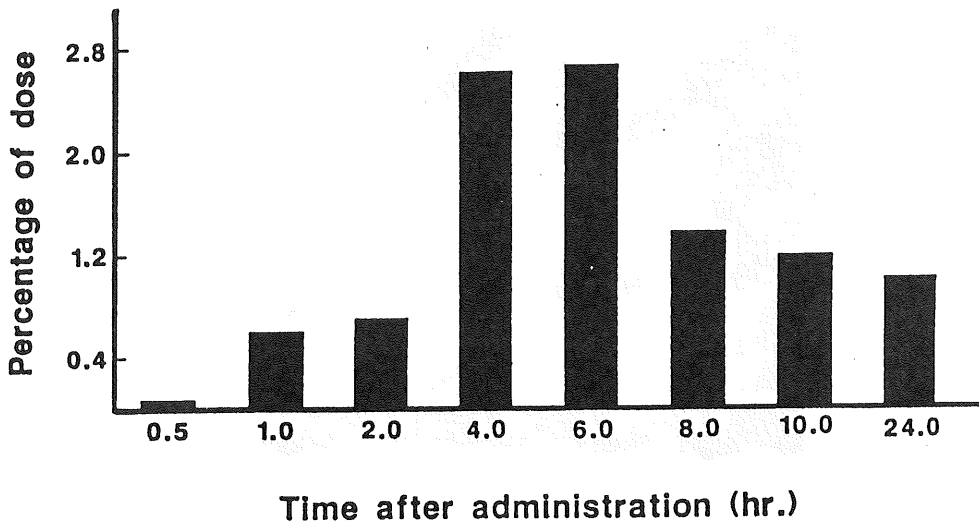


Fig. 5. Radioactivity in rats liver at various time after administration of  $^{14}\text{C}$ -Octacosanol.

**Table 2.** Biodistribution of radioactivity in rats after serial dose of oral administration of  $^{14}\text{C}$ -octacosanol<sup>a</sup>

| Organ                                       | Number of dose administered (2 dose / day) |             |             |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------|-------------|
|                                             | 2                                          | 6           | 10          |
| Percentage of dose per g tissue (per organ) |                                            |             |             |
| Liver                                       | 2.59 (9.52)                                | 0.97 (3.37) | 0.98 (3.52) |
| B.A.T.                                      | 6.69 (0.85)                                | 3.29 (0.52) | 2.80 (0.64) |
| P.A.T.                                      | 3.93 (0.36)                                | 1.99 (0.22) | 2.87 (0.48) |
| E.A.T.                                      | 2.46 (0.43)                                | 1.41 (0.33) | 1.55 (0.40) |
| Digestive tracts <sup>b</sup>               | 1.49 (8.22)                                | 0.79 (4.97) | 0.46 (3.14) |
| Spleen                                      | 0.59 (0.11)                                | 0.31 (0.06) | 0.29 (0.06) |
| Kidney                                      | 0.33 (0.25)                                | 0.23 (0.17) | 0.22 (0.18) |
| Heart                                       | 0.31 (0.09)                                | 0.22 (0.07) | 0.19 (0.06) |
| Lung                                        | 0.41 (0.23)                                | 0.30 (0.16) | 0.49 (0.31) |
| Brain                                       | 0.08 (0.11)                                | 0.07 (0.10) | 0.06 (0.09) |
| Muscle <sup>c</sup>                         | 3.51                                       | 2.22        | 2.49        |
| Plasma (per ml)                             | 0.02                                       | 0.19        | 0.16        |

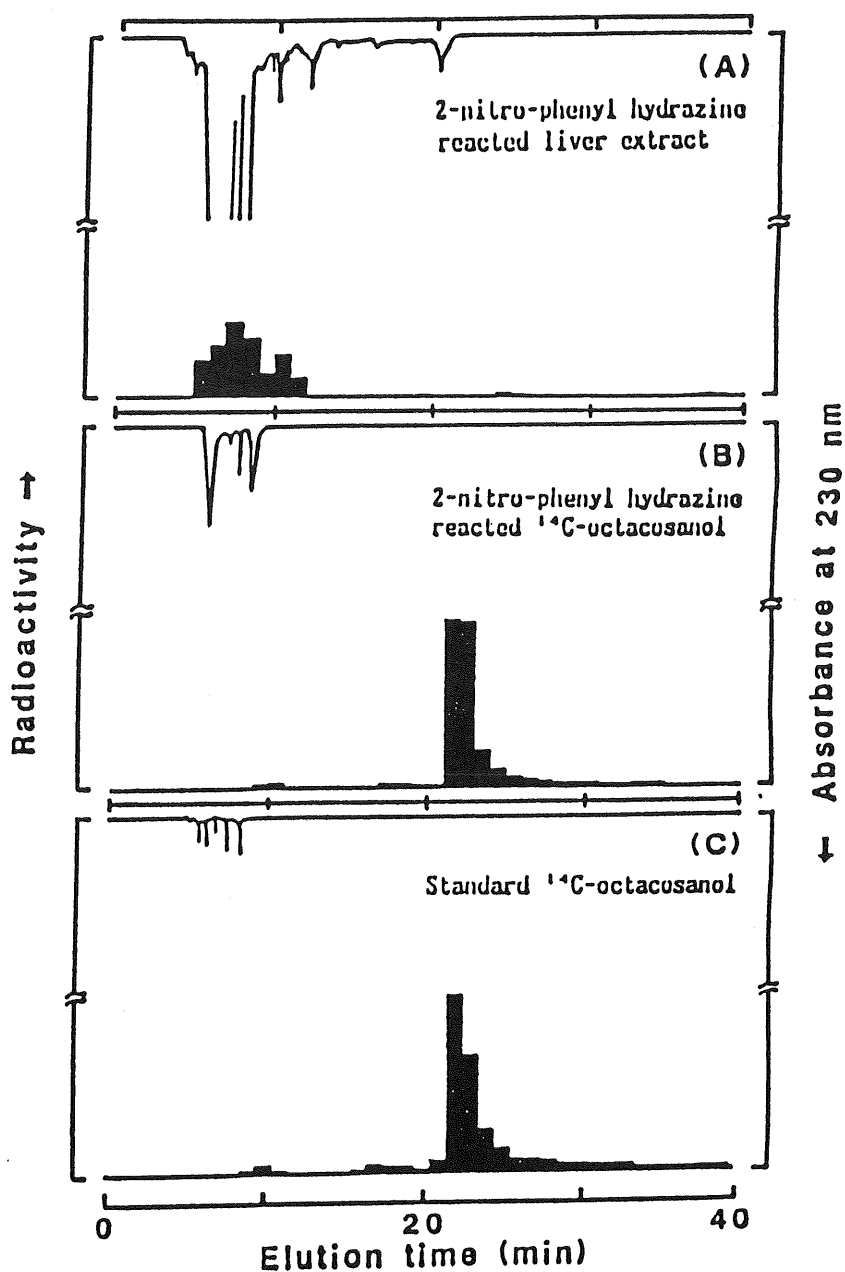
a : Four weeks old, male Wistar rats were given  $[8-^{14}\text{C}]$ octacosanol through stomach tube. At various time the animals were killed and rapidly dissected.

b : Including contents.

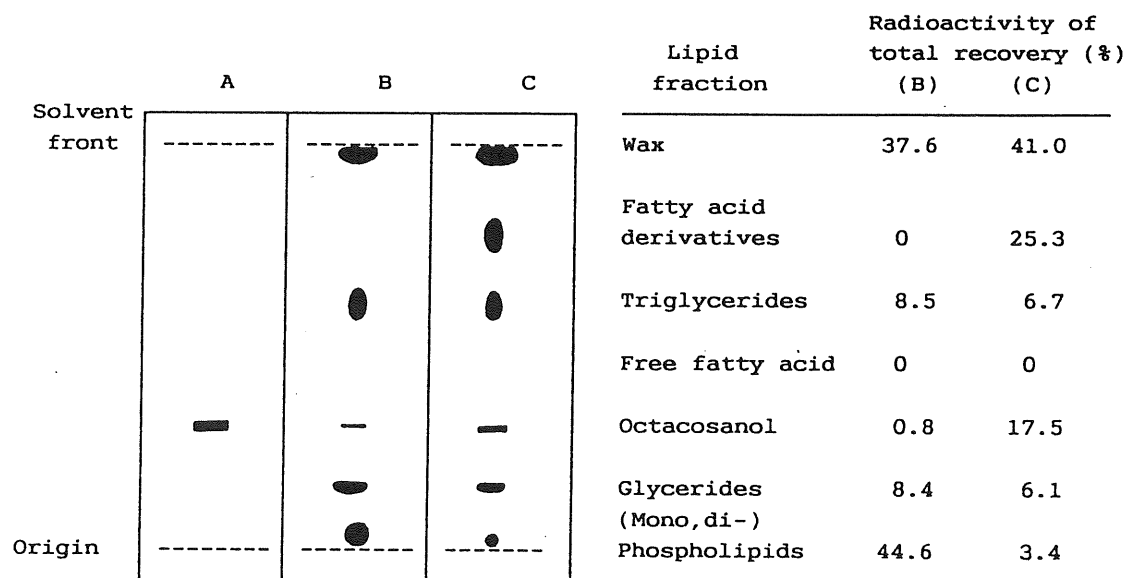
c : Calculated from an estimated muscle mass equal to 45% of body weight. Values are the means of 3 rats except in case of 10-dpse where only one animal was used. B.A.T.=Brown adipose tissue, P.A.T.=Perirenal adipose tissue, E.A.T.=Epididymal adipose tissue.

肝臓の抽出物を HPLC を用いて分析した結果、経口投与した  $[8-^{14}\text{C}]$  オクタコサノールのピークは検出されず、脂肪酸をはじめとする他の化合物に代謝されていることが示唆された (Fig. 6)。同様の結果が、TLC を用いた分析でも得られた (Fig. 7)。

以上の結果より、消化管内に入ったオクタコサノールの一部は吸収され、そのオクタコサノールは炭酸ガスにまで代謝されること、換言すれば脂肪酸の  $\beta$  酸化経路に組み込まれているという極めて興味ある事実が明らかになった。また、メカニズムの詳細は不明であるけれども、オクタコサノールの生理作用発現に褐色脂肪組織が関与している可能性も示された。



**Fig. 6.** HPLC analysis of the liver lipid extract treated with 2-nitrophenyl hydrazine. Column : YMC-Pack FA. Eluent : Acetonitrile-MeOH-H<sub>2</sub>O (95:3:2, v/v/v), pH : 4-5. Flow rate : 2.0 ml/min.



Chromatogram A : Standard octacosanol.

Chromatogram B : Liver lipids from  $^{14}\text{C}$ -octacosanol administered rat.

Chromatogram C : 2-nitro-phenyl hydrazine reacted liver extract.

**Fig. 7.** Thin layer chromatogram of liver lipids from rat after serial dose administration of  $^{14}\text{C}$ -octacosanol.

Plate : Silica gel. Developing solvent system : petroleum ether-diether ether-acetic acid (85 : 15 : 1). total activity recovered from TLC plate : 100%.

## 文 献

1. KATAHIRA R. and I. SHICHIGO (1984) Seiyakukojō 4 : 461
2. SAINTO-JOHN M. and MCNAUGHTON (1986) L. Int. Clin. Nutr. Rev. 6 : 81
3. SHIMURA S., T. HASEGAWA, S. TAKANO *et al.* (1987) Nutr. Rept. Int. 36 : 1029
4. KABIR Y., S. OKAZAKI and S. KIMURA (1989) Abstracts. The 14th Int. Cong. Nutr., Seoul, Korea, August 340
5. LEVIN E. (1963) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112 : 331
6. YASHIRO M. and S. KIMURA (1980) J. Nutr. Sci. Vitaminol. 26 : 59