



Title	エタノール投与時の $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸の出現機構に関する研究
Author(s)	船橋, 一照
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35784">https://hdl.handle.net/11094/35784</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	ふな 船	はし 橋	かず 一	てる 照
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8021	号	
学位授与の日付	昭和63年	3月	9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	エタノール投与時の $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸の出現機構に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	四方	一郎	
	(副査)			
	教授	田川	邦夫	教授 和田 博

## 論文内容の要旨

### 〔目 的〕

一晚絶食させたウサギにエタノールを経口投与すると、血清中に未知のカルボン酸が出現することを発見した。本研究はこの未知のカルボン酸を同定するとともに、その出現機構を明らかにする目的で以下の実験を行った。

### 〔方法ならびに成績〕

#### 1. エタノール投与後出現する未知カルボン酸の同定

一晚絶食後、エタノールを投与したウサギから採取した血清を除蛋白後凍結乾燥し、少量の蒸留水に溶かした。この溶液を強塩基性陰イオン交換カラムにかけ、未知カルボン酸を他のカルボン酸から分離し、GC/MSおよび $^1\text{H}$ -NMR法にて分析した結果、この未知物質が $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸( $\alpha$ -HB)と同定された。

#### 2. 血清中 $\alpha$ -HB, エタノール, 酢酸におよぼす投与エタノール量の影響

一晚絶食のウサギに種々の量のエタノールを経口投与した後、血清中の $\alpha$ -HBおよび酢酸をカルボン酸分析計で、エタノールをガスクロマトグラフィーで測定した。 $\alpha$ -HBはエタノール投与前には約0.02mMであるが、投与後時間の経過とともに増加しその最高値は投与エタノール量1, 2, 4 ml/kgのとき各々0.12 (1時間後), 0.25 (4時間後), 0.35mM (6時間後) となり、エタノール投与量が多いほど高くなった。血中エタノールの消失速度は、2, 4 ml/kgのいずれの投与量においても、0.26mg/ml/hrであった。エタノールの代謝産物の酢酸は、エタノール投与後1時間でほぼ最高値となりその後その濃度を維持し、血中エタノールの消失後に減少し始める。

### 3. 血清中 $\alpha$ -HB におよぼすエタノール代謝阻害剤の影響

アルコール脱水素酵素阻害剤である 4-メチルピラゾール (4-MP), あるいはアルデヒド脱水素酵素阻害剤であるジスルフィラム (DS) を投与した後, エタノールを投与 (4 ml/kg 体重, 以後の実験はすべてこの投与量) し, 血清中  $\alpha$ -HB の変化を調べた。4-MP によってエタノール投与後の血清中  $\alpha$ -HB の増加は安全に抑制され, DS によっても 4-MP より弱いものの抑制が認められた。

### 4. 血清中 $\alpha$ -HB におよぼすアミノ酸の影響

$\alpha$ -HB は  $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase により  $\alpha$ -ケト酪酸 ( $\alpha$ -KB) から作られ,  $\alpha$ -KB はスレオニン (Thr) あるいはシスタチオニンの分解により作られる。そこで, Thr, シスタチオニンの前駆物質であるメチオニン (Met) およびセリン (Ser), シスタチオニンの分解を迎える作用のあるシステイン (Cys),  $\alpha$ -KB 生成に関係のないヒスチジン (His) をそれぞれエタノール投与 30 分前に 1 g/kg (Met+Ser のみ各 0.5 g/kg) 経口投与し, 血清中  $\alpha$ -HB 量を調べた。Thr, Met あるいは Met+Ser をエタノール投与前に与えておくとエタノール単独投与のときよりも, さらに多量の  $\alpha$ -HB が出現し, 特に Thr では著明であった (エタノール投与 2 時間後で各々エタノール単独投与の 20, 2.6, 4 倍)。またそれらのアミノ酸は単独投与でも  $\alpha$ -HB が増加した。Cys 前投与ではエタノール投与による  $\alpha$ -HB の増加が抑制され, 一方, His 投与はほとんど影響なかった。

### 5. 血清中 $\alpha$ -HB 量の変化における絶食と摂食の違い

絶食を行わずにエタノールを投与すると, 血清中  $\alpha$ -HB 量はあまり増加せず投与 4, 6 時間後では各々絶食時の約 38, 26% であった。

### 6. 血清中 $\alpha$ -HB 量におよぼすグルコースの影響

5 g/kg のグルコースをエタノール投与 30 分前に経口投与しておくと, エタノールによる  $\alpha$ -HB 量の増加は少なく, 摂食の結果とよく似ていた。

#### [総括]

一晚絶食させたウサギにエタノールを投与したとき出現する未知のカルボン酸が  $\alpha$ -HB であることを GC/MS,  $^1\text{H-NMR}$  を用いて同定した。血清中  $\alpha$ -HB 量は投与エタノール量に比例して増加し, その出現にはエタノールが代謝されることが必要であることを, エタノールの代謝阻害剤である 4-MP, DS を用いた実験から明らかにした。おそらくエタノール代謝による NADH/NAD 比の上昇を戻すために  $\alpha$ -ケト酪酸から  $\alpha$ -HB が産生したものと考えられる。一方アミノ酸投与実験から  $\alpha$ -HB が Thr あるいは Met から生成されてくる可能性が示唆された。摂食およびグルコース投与では, エタノール投与後の  $\alpha$ -HB の増加は減少した。絶食時, つまりアミノ酸がエネルギー源や糖新生に利用されているときに, エタノールを与えると  $\alpha$ -HB の生成が促進され, 血中に増加してくるものと思われる。

## 論文の審査結果の要旨

エタノール摂取により血中の種々のカルボン酸が変動することはよく知られている。本研究では、①絶食下にエタノールを摂取すると血中に未知のカルボン酸が増加することを見出し、そのカルボン酸が $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸( $\alpha$ -HB)と同定された。② $\alpha$ -HBの産生は、エタノール代謝阻害剤やグルコース投与および摂食によって抑制された。③ $\alpha$ -HBの前駆体である $\alpha$ -ケト酪酸( $\alpha$ -KB)を産生するスレオニンやメチオニン投与によってエタノール投与後の $\alpha$ -HBの産生が促進された。④絶食のようにアミノ酸がエネルギー源や糖新生に用いられているときにはスレオニンやメチオニンからの $\alpha$ -HB生成が増加しており、エタノール投与後の $\alpha$ -KBから $\alpha$ -HBへの代謝促進は、エタノール投与によるNADH/NAD比の上昇を下げる役割を果たしていることを示唆した。エタノール摂取後のNADH/NAD比の上昇を下げる新たな経路を見出すとともに、エタノールがアミノ酸の代謝経路に影響することを示唆した本研究は、エタノール肝障害の成因を解明する上で重要な研究であり、学位に値するものである。