

# アルコール摂取時の代謝変動に及ぼす 内分泌の影響 (第2報) 性差について

Effects of Hormonal Agents on Metabolic Changes  
Induced by Acute Alcohol Ingestion in Rats.

## II The Effects of Sex Distinction

小住 フミ子 ・ 鮫島 かな子

FUMIKO OZUMI and KANAKO SAMEISHIMA

[Received Sept 29, 1973]

It is well known that excessive ingestion of alcohol is associated with derangements in liver function and the development of liver disease. Nevertheless, the exact mechanisms whereby the intake of alcohol produces the fatty liver or liver diseases have remained to be solved.

The experiments reported here were undertaken to ascertain the reason why the acute ethanol administration to rats maintained on an adequate diet results in the significant changes in hepatic triglyceride, plasma free acid, hepatic glycogen and blood glucose and why such effects were modified by endocrinic agents and sex distinction. The dose of ethanol administered to rats was 6.0<sup>g</sup>/kg of Body weight.

Castrated rats were used for the experiment after one month has elapsed after the operation, and all rats were sacrificed after 10 hours had elapsed since oral administration of ethanol.

An increase of hepatic triglyceride level has been found after the acute ethanol intoxication. Female rats showed a more significant increase of hepatic triglyceride.

Furthermore, a single intoxicating dose of ethanol induced the depletion of liver glycogen stores and hypoglycemia in intact rats and those with ovary extirpation, but hyperglycemia in those with testicle extirpation.

The single administration of alcohol increased the plasma fatty acid level in normal rats but decreased the level in castrated ones. It is suggested that ethanol intoxication may cause the mobilization of fat from the depots to the liver and that adrenal hormones and sex distinction are involved in the mechanism of this mobilization.

アルコール摂取と肝障害、とくに脂肪肝発生機序に関しては、種々の面から検討がなされ、アルコール性脂肪肝発生に關与する成因については種々の説が唱えられているが、その成因に関しては未だ明らかでない。

著者らは先にアルコール性脂肪肝発生機作に關連して、大量のアルコール摂取時における脂肪肝発生への内分泌系の關与について報告した。今回は性差ならびに性ホルモンの關与の面から検討を加えたのでその結果を報告する。

## I 実験材料並びに実験方法

実験動物：前報<sup>1)</sup>にしたがい体重150~250gのWister系ラットを用い、肝中性脂肪、血中遊離脂肪酸、肝グリコーゲン、及び血中グルコースを測定した。

各処理法は24時間絶食後前報<sup>1)</sup>にしたがい体重100gあたり1.5mlの生理食塩水及びエタノールの注入を行った。また、睪丸摘出並びに卵巣摘出は各々両側の睪丸並びに卵巣を摘出した1ヶ月後に各処理を行なった。

### <測定方法>

前報<sup>1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8.)</sup>にしたがい肝中性脂肪、血漿遊離脂肪酸、肝グリコーゲン、血中グルコースの測定を行なった。

<第1表>にラットの各処理法を示した。

(第1表) Rat の各処理

処 理	性 別	数	平 均 体 重	肝 重 量 (g)
正 常 群	雄	10	215.63	6.83 ± 1.16
正 常 群 + 50%アルコール	雄	16	213.33	6.13 ± 0.23
正 常 群	雌	13	195.00	4.78 ± 0.56
正 常 群 + 50%アルコール	雌	16	191.11	4.18 ± 0.50
睪丸摘出群	雄	10	216.67	5.50 ± 0.49
睪丸摘出群 + 50%アルコール	雄	9	232.00	8.60 ± 0.67
卵巣摘出群	雌	5	181.67	4.02 ± 0.34
卵巣摘出群 + 50%アルコール	雌	11	174.29	3.63 ± 0.33
ノルエピネフィリン	雄	5	198.51	5.02 ± 0.34
ノルエピネフィリン + 50%アルコール	雄	7	206.32	5.20 ± 0.88

## II 実験結果

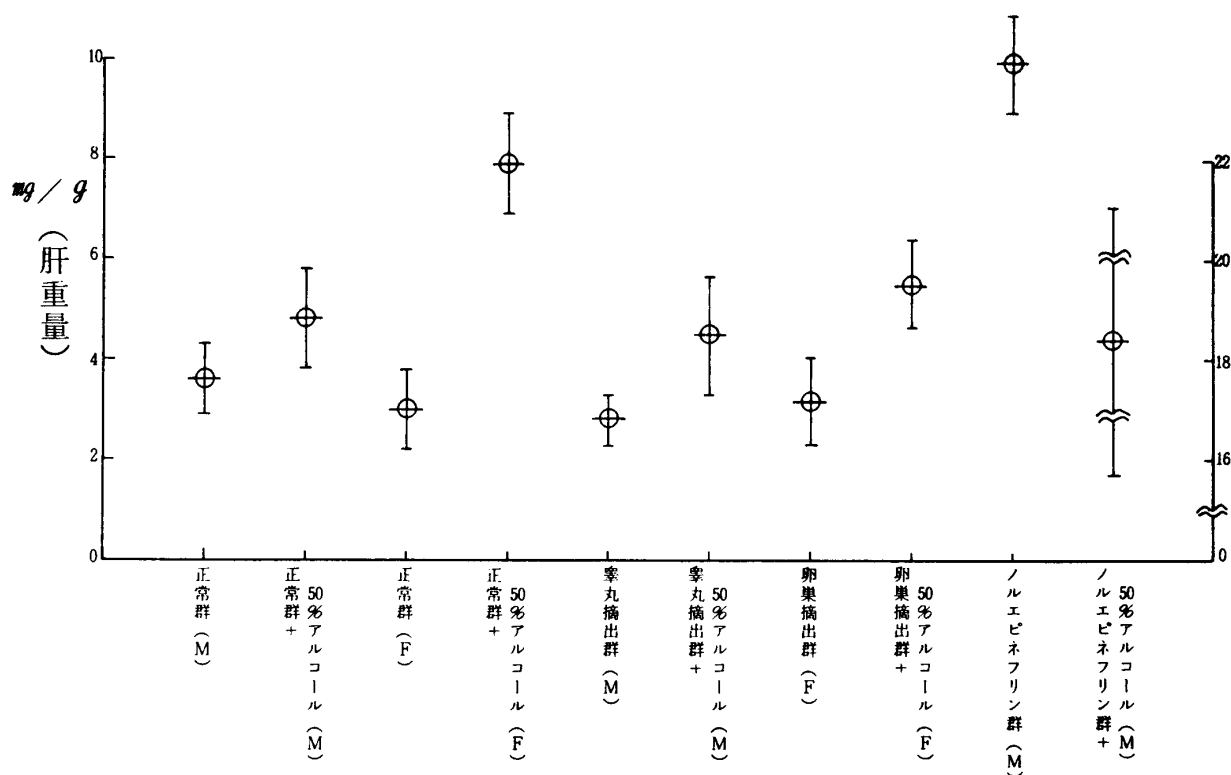
アルコールの大量一回投与を行うと、肝への脂肪蓄積が起ることは周知の事である。

雄、雌ラット及び去勢ラットについて体重1kgあたり6gのエタノールを経口的に投与し、その結果をみたのが<第II表>である。

〔第Ⅱ表〕 各処理と Ethanol の影響

処 理	肝中性脂肪 (mg/g肝重量)	血漿遊離脂肪酸 ( $\mu$ Eq/l)	肝グリコーゲン (mg/g肝重量)	血糖(全血) (mg/100 ml)
雄正常群	3.644 $\pm$ 0.744	700.8 $\pm$ 161.9	0.784 $\pm$ 0.165	143.26 $\pm$ 13.21
雄正常群+50%アルコール	4.812 $\pm$ 1.070	950.2 $\pm$ 98.7	0.332 $\pm$ 0.035	91.23 $\pm$ 14.72
雌正常群	3.048 $\pm$ 0.882	903.9 $\pm$ 105.1	0.491 $\pm$ 0.130	174.70 $\pm$ 17.64
雌正常群+50%アルコール	7.956 $\pm$ 1.059	1.000.0 $\pm$ 178.3	0.321 $\pm$ 0.074	139.79 $\pm$ 20.00
睾丸摘出群	2.827 $\pm$ 0.549	779.3 $\pm$ 127.3	0.500 $\pm$ 0.090	109.19 $\pm$ 24.87
睾丸摘出群+50%アルコール	4.552 $\pm$ 1.251	639.0 $\pm$ 61.0	0.367 $\pm$ 0.032	133.19 $\pm$ 24.68
卵巢摘出群	3.182 $\pm$ 0.960	575.4 $\pm$ 59.1	0.473 $\pm$ 0.120	124.98 $\pm$ 10.04
卵巢摘出群+50%アルコール	5.531 $\pm$ 0.940	484.2 $\pm$ 128.1	0.357 $\pm$ 0.070	98.35 $\pm$ 26.20
ノルエピネフィリン	9.980 $\pm$ 1.012	774.2 $\pm$ 150.8	1.895 $\pm$ 0.267	111.40 $\pm$ 6.59
ノルエピネフィリン+50%アルコール	18.421 $\pm$ 2.770	1.173.0 $\pm$ 150.1	1.122 $\pm$ 0.236	131.70 $\pm$ 11.62

〔第1図〕は肝中性脂肪の変動を示した。



〔第1図〕 肝中性脂肪の変動

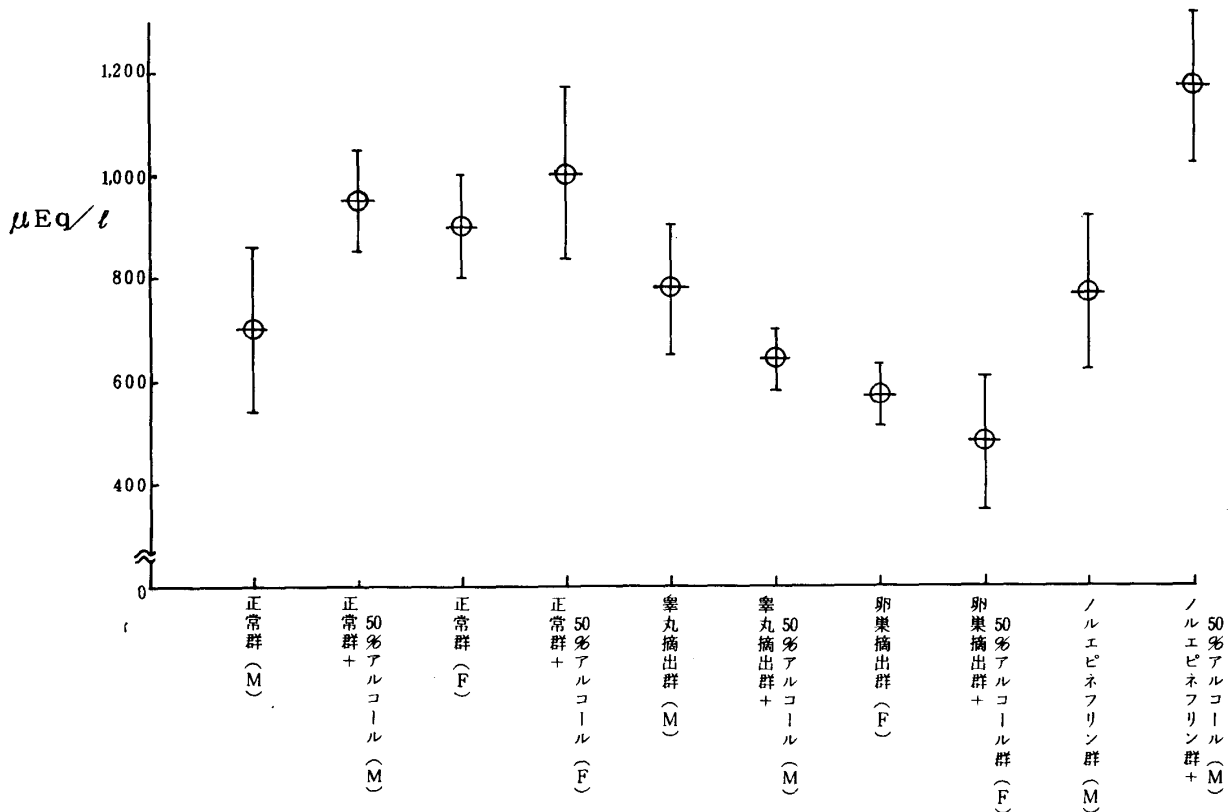
M: 雄  
F: 雌

その結果、肝中性脂肪の変化ではアルコールの一回大量投与によって著しい中性脂肪の肝内蓄積がみられている。その蓄積増加は雄ラットより雌ラットの方により著明な結果を見、性差のあることを示している。また去勢ラットに於てもアルコール投与群においてその増加をみている。

去勢したラットと無処置対照群におけるアルコール投与の比較では、雌雄ラット共に去勢ラットの方が低くなってはいるが、雌に於けるその差は大であった。

更にノル、エピネフィリン投与群においてアルコール投与による中性脂肪の増加は一段と大きかった。次に血漿遊離脂肪酸についての結果を<第2図>に示した。無処置対照群に比較し、アルコール投与群に於いて血漿遊離脂肪酸の著しい増加がみられた。しかし、去勢対照群においては雌雄共にアルコール投与によって低い値がみられ、特に雌性ラットにおいてその差は大きかった。また、ノルエピネフィリンにおいては雄性アルコール50%投与群が無処置対照群より高い血漿遊離脂肪酸の値を示した。

アルコール性脂肪肝発生機構と関連して肝グリコーゲンの変動についても検討を加え、その結果を<第3図>に示した。



[第2図] 血漿遊離脂肪酸の変動

無処置対照群に比し、アルコール投与の群では肝グリコーゲン量は雌雄共に低下し、雌性ラットの方が、雄性ラットに比べて低い値を示し、性ホルモンが関与している事を示唆しているようである。また去勢ラット群についてみても、いずれもアルコール投与によって、肝グリコーゲン含量は低下した。

更に肝グリコーゲンの変動と関連してアルコール摂取による血中グルコースの変動を<第4図>に示した。

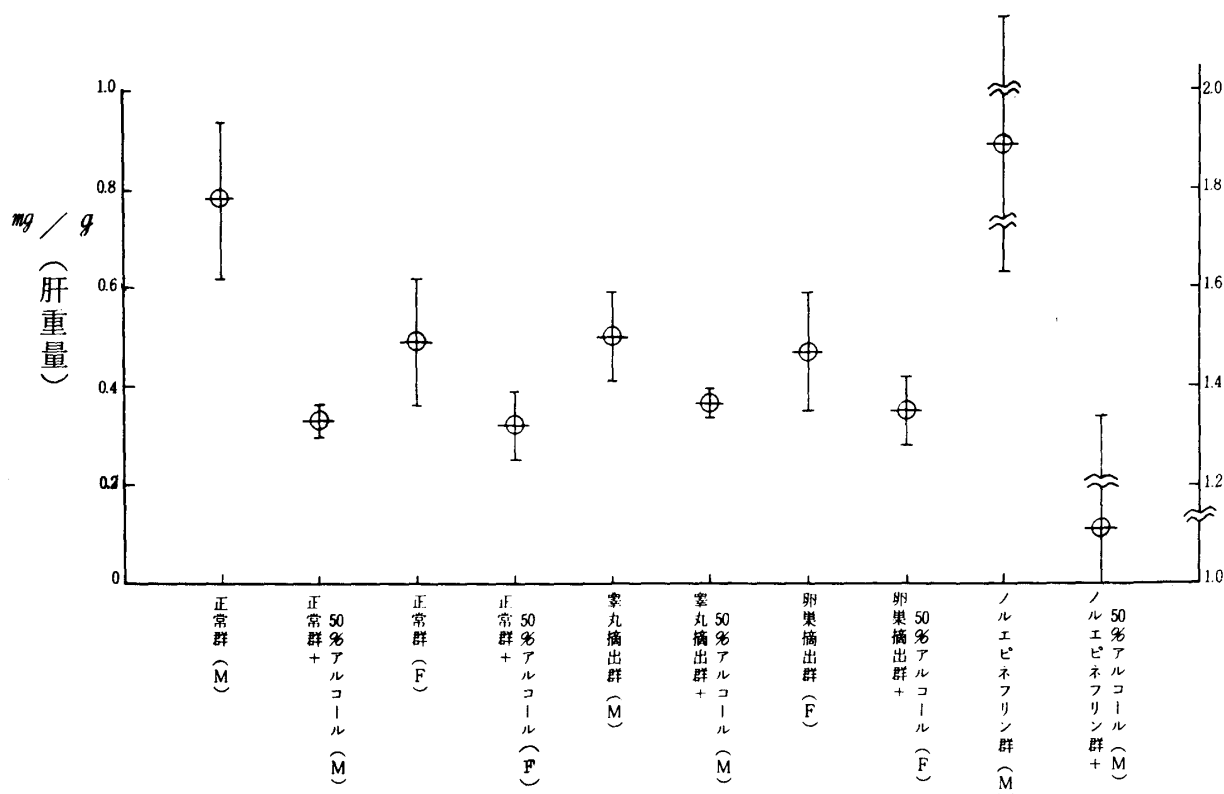
無処置対照群にアルコール投与を行なった群では雌雄共に血中グルコースの低下がみられた。

更に去勢ラット群においては睾丸摘出群+50%アルコールに於て血中グルコースの上昇をみ、卵巣摘出+50%アルコールに於て低い値を示した。この事は雌性の性差と共に何らかのホルモンが関係しているものと思われる。

### Ⅲ 考 察

一回の大量アルコール投与<sup>9)</sup>と長期のアルコール投与<sup>10)</sup>による脂肪肝発生の機序は異なった態度を示すとされている。即ち、投与方法の相異によって肝内に蓄積する中性脂肪の脂肪酸構成にちがいが生じている。と云われている。<sup>11,12)</sup>

今回は一回大量アルコール投与による脂肪肝発生を性差およびホルモン、とくに性ホルモンの関与



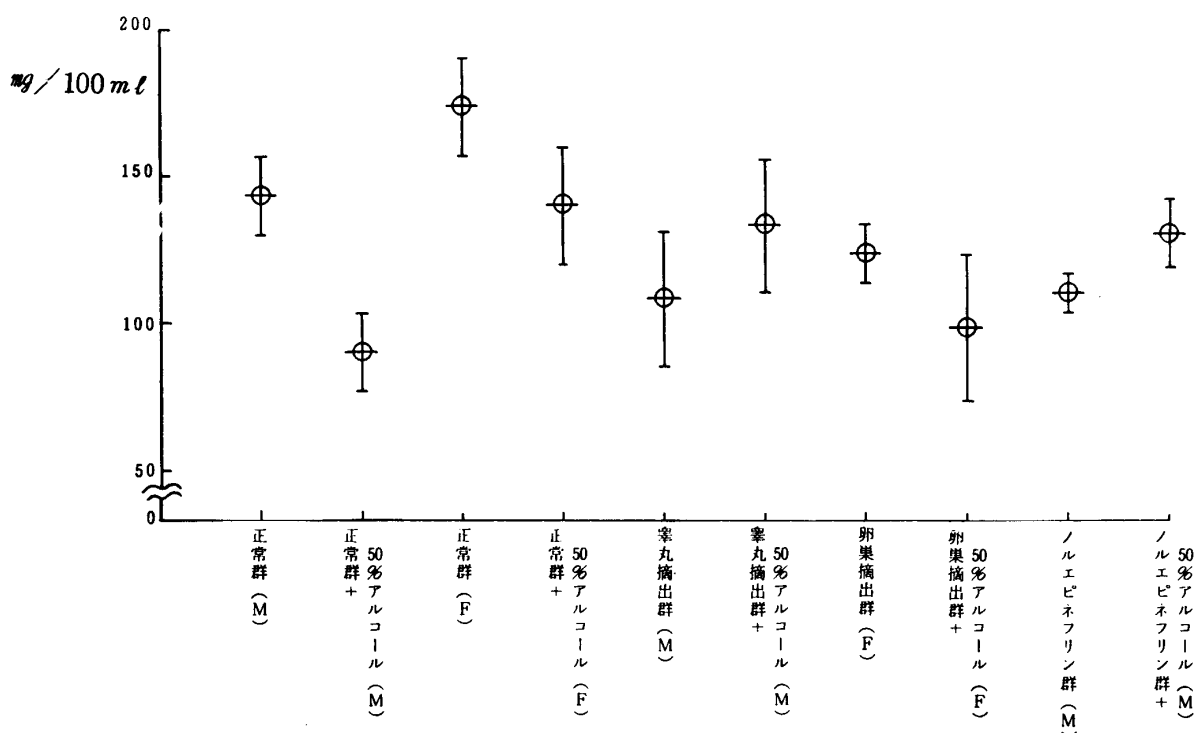
〔第3図〕 肝グリコーゲンの変動

の面より検討を加え興味ある結果を得た。

アルコール性脂肪肝の発生に関与する最も根本的なものの一つにNADHの過剰生産が考えられている。すなわち、NADHの生成はアルコール脱水素酵素によるNADの還元によるものである。この実験から、アルコールの一回大量投与は無処置対照群に於て、肝中性脂肪の増加、遊離脂肪酸の血中動員の増加、肝グリコーゲンの減少、及び血中グルコースの減少をもたらしている。このことはアルコール摂取時の肝内NADHの増加は解糖系の中間代謝産物であるジハイドロオキシアセトン磷酸を $\alpha$ -グリセロリン酸生成の方向にむかわせる。故に、肝内の中性脂肪の蓄積が増大し、アルコール性脂肪肝発生をみている。

さらに又、アルコール投与によってもたらされる肝中性脂肪の蓄積の増大は第1図にみられるように雌性ラットに著しく、卵巣摘出を行なうと幾分抑制されるようである。これは脂肪酸合成に際して生体には還元状態が必要であり、その中でも特にNADPHが必要と云われている。NADH $\rightarrow$ NADPHの変化を触媒する酵素、Transhydrogenaseの補酵素が女性ホルモンのエストロゲンであるため、女性ホルモンとアルコール性脂肪肝発生には何らかの関係があるのではないかと考えられる。

他方、雄性の実験ラット群は、雌性の実験ラット群に比べアルコール投与による肝内中性脂肪の蓄



〔第4図〕 血中グルコースの変動

積は少ないようである。さらに雄性ラットに去勢を行うと、僅かに中性脂肪の増加が増強される傾向がみられ、これはアルコール性脂肪肝発生にテストステロンも関与することを示唆するようである。

ノルエピネフィリンはアルコール刺激によって誘出され、肝中性脂肪の増大、遊離脂肪酸の血中動員の増大、肝グリコーゲンの分解、血中グルコースの増大を助長するといわれている。これはノルエピネフィリンが末梢脂肪組織からの血中遊離脂肪酸動員の増加を促し、肝内中性脂肪の蓄積が増大するものと考えられる。第1図から第4図までの結果もそれを示唆している。

一方、エタノール又はその酸化産物であるアセトアルデヒドはノルエピネフィリン分泌の促進効果があるといわれている。<sup>13)</sup> これらの事を考え合わせると、アルコール性脂肪肝発生には末梢脂肪組織からの遊離脂肪酸の血中動員も一つの重要な因子であるように思われる。また、肝グリコーゲン及び血中グルコースについて検討すると、アルコール投与によって肝グリコーゲンは減少し、分解の方向に傾いている事がわかる。また血中グルコースもアルコール投与によって無処置対照群で低血糖がみられているが、この事は Isselbach<sup>14)</sup> らの大量アルコール飲用が低血糖を誘発するという報告と一致している。

又他方、エタノール投与によって増加した遊離脂肪酸が解糖系を介して生成される $\alpha$ -グリセロリン酸と結合して中性脂肪の合成を促進し、 $\alpha$ -グリセロリン酸の消失を促し、ために肝グリコーゲンは分解の方向に向い、解糖の促進、さらに血中グルコースの減少をきたすものと考えられる。またこのことは、アルコール性脂肪肝発生において $\alpha$ -グリセロリン酸が律速段階であることも示唆するものと考えられる。

一方、睾丸摘出群に於ては血中グルコースはアルコール投与によって増加しており、卵巣摘出群のアルコール飲用による低血糖と比較して、血糖調制上、性差のある事を示している。

今後、さらに estrogen・testosterone の投与をも試み、詳細にアルコール性脂肪肝発生とホルモンとの関係を明らかにしていきたいと思います。

#### <結 論>

Wister系ラットを一定期間オリエンタル固型食で飼育し、去勢ラット群では睾丸摘出並びに卵巣摘出1ヶ月後に、各々エタノールを体重kgあたり6g一回経口的に投与し、次のような結果を得た。

(1) アルコール投与群の肝内中性脂肪量はいずれも対照群より高く、雌雄の性差では雌性ラットの肝内中性脂肪量が雄性ラットに比し高かった。また、去勢ラット群に於ては卵巣摘出群にエタノールを投与すると肝中性脂肪量の増大がおさえられ、女性ホルモンがアルコール性脂肪肝発生に影響があるように思われた。

(2) 血漿遊離脂肪酸は正常ラットではアルコール投与群の値が対照群より高いが、去勢ラットに於てはアルコール投与によって雌雄共に低い値が得られた。

(3) アルコール投与によって肝グリコーゲン含量はいずれも低下した。

(4) 血中グルコースはアルコール投与によって無処置対照群並びに卵巣摘出群に於ては低下したが、

睾丸摘出群では増加した。

稿を終るに臨み、本研究に際し御校閲並びに御指導いただきました鹿児島大学医学部生化学教室大保不二夫教授に深甚な謝意を捧げると共に、終始御指導たまわりました同教室稲益良尚助教授に深く感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) 小住フミ子・鮫島かな子: アルコール摂取時の代謝変動に及ぼす内分泌の影響について  
鹿児島県立短大紀要 自然科学篇第23号(1973. 3)
- 2) Folch, J., Lees, M. and Slonane-stanley, G. H : A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. Biol. Chem., 226 : 497~509. 1957.
- 3) Van Handel, E. and Zilversmit, D. B : Micromethod for the direct determination of serum triglyceride, J. Lab. Clin. Med., 50 : 152, 1967.
- 4) Itaya, K. and Ui, M.: Colorimetric determination of free fatty acids in biological fluids. J. Lipid Res., 6.:16, 1965.
- 5) Good, C. A., Kramer, H. and Somogyi, M. : Determination of glycogen, J, Biol chem., 100:: 485, 1933.
- 6) Seifter S., Dayton, S., Novic, B. and Muntwyler, E.: The estimation of glycogen with the anthrone reagent, Arch. Biochem. Biophys., 25: 191, 1950.
- 7) Van Handel, E.: Estimation of glycogen in small amount of tissue, Anal. Biochem., 11 : 256, 1965.
- 8) Huggett, A. St. C, and Nixon, D.A.: Use of glucose oxidase, peroxidase, and O-dianisidine in determination of blood and urinary glucose, Lancet, 2 : 368, 1957.
- 9) Elbo, E. E, Woales, W.R., and Di Luizo, N. R. : Alteration and Metabolization of lipids in acute ethanol-treated rats, Am. J. physiol., 26 : 923, 1961.
- 10) Lieber, C. S., Spritz, N., and Decarli, L. M.: Role of dietary adipose and endogenously synthesized fatty acids in the pathogenesis of alcoholic fatty liver, J. Clin. Invest., 45. 51, 1966.
- 11) Moon, V. H.: Experimental cirrhosis in relation to human cirrhosis. Arch. path., 18 : 3 81. 1934.
- 12) Hartroft. W. S. : Alcohol, Metabolism and liver disease. Fed. proced. 26, 1432. 1967.
- 13) Mallow, S and Bloch, J. L : Role of hypophysis and adrenals in fatty infiltration of liver resulting from acute ethanol intoxication. Amer. J. physiol. 184 : 29, 1956.
- 14) Isselbach, K. J. and Greenberger, N. J : Metabolic effects of alcohol on the liver, New Engl. J. Med. 270 : 402, 1964.