

アルコールならびに食事組成のコレステロール・ 胆汁酸代謝に及ぼす影響

—— 催胆石性胆汁生成との関連において ——

奈良県立医科大学第3内科学教室

藤 本 隆 由

EFFECTS OF ETHANOL AND DIETARY COMPOSITION ON CHOLESTEROL AND BILE ACID METABOLISM IN RATS —— RELATION TO PRODUCTION OF LITHOGENIC BILE ——

TAKAYOSHI FUJIMOTO

The 3rd Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received November 30, 1989

Summary: This experiment was designed to define the effect of ethanol ingestion on cholesterol and bile acid metabolism in the liver as well as lithogenicity of bile in rats fed with different diets.

HMG-CoA reductase and cholesterol 7α -hydroxylase activities were significantly decreased in rats fed with high-fat diet compared with those fed with standard diet. These reductions were more marked in the latter enzyme than in the former. In rats fed with high-protein diet, both enzyme activities were significantly elevated, and these elevations were more marked in the latter than in the former.

Ingestion of ethanol decreased HMG-CoA reductase and 7α -hydroxylase activities, and these decreases were more marked in the latter than in the former in rats fed with standard and high-protein diets compared with pair-fed controls. However, ingestion of ethanol elevated both enzyme activities in rats fed with high-fat diet compared with pair-fed controls, and this elevation was greater for HMG-CoA reductase than for 7α -hydroxylase.

Dietary composition did not affect hepatic cholesterol ester hydrolase activities, but high-fat diet with ethanol decreased those activities compared with pair-fed control.

Hepatic total cholesterol content increased in rats fed with high-fat diet, and decreased in rats fed with high-protein diet compared with those fed with standard diet. Administration of ethanol showed a tendency to increase hepatic total and esterified cholesterol contents in all dietary groups. The increases were particularly remarkable in rats fed with high-fat diet.

High-protein diet remarkably increased cholesterol solubility in bile, however, high-fat diet diminished cholesterol solubility compared with standard diet. Ethanol showed a tendency to diminish cholesterol solubility in bile in all dietary groups, particularly in rats fed with high-fat diet.

These results indicated that the effect of ethanol on cholesterol and bile acid metabolism depends on dietary composition, and high-protein and low-fat diet intake is effective to prevent gallstone formation facilitated by alcohol ingestion.

Index Terms

alcohol, diet, HMG-CoA reductase, cholesterol 7 α -hydroxylase, biliary lipids

緒 言

近年、わが国における生活環境、とくに食生活の欧米化は疾病様相に多大の影響を与えつつある。消化器疾患領域では、その代表疾患として胆石症をあげることができ

る。日本人の胆石保有率は年々増加し、1950年頃には3%程度であったが、1970年代後半には約16%と数倍に達している。しかも興味深いことに、胆石の種類の中で、戦前はビリルビン系胆石が圧倒的に多いのが日本人胆石の特徴であったが、戦後十数年を境に大きく変貌してコレステロール系胆石が増加し始め、今では両者の比率は完全に逆転している¹⁾。

ビリルビン系胆石の減少は、その成因とも関係する環境衛生の改善に負う点が大いだが、コレステロール胆石がかくも増加した原因としては、食生活の内容が欧米化し脂肪摂取量が増加したことによると考えられている²⁾³⁾。

一方、脂肪の量以外に戦後の日本人の食生活の内容に関連する事項としては、アルコール消費量の増加が特徴である。すなわち、わが国の成人一人当たりのアルコール消費量は、純エタノールに換算して1951年には2.4リットルであったが、1987年には約9リットルで、約4倍と増加しており、この量は米国における成人一人当たりの消費量にはほぼ匹敵するまでになっている⁴⁾⁵⁾。

したがって、コレステロール系胆石の増加原因の一つとして、脂肪等の増加以外に飲酒の影響についても検討する必要があるであろう。すなわち、胆汁中コレステロールのミセル形成にあずかる胆汁酸の代謝とアルコール代謝の関連を示唆する報告⁶⁾⁷⁾があること、およびコレステロール代謝自身にアルコールが影響を及ぼすからである。

そこで著者は肝におけるコレステロール・胆汁酸代謝と胆汁脂質組成に及ぼす食事組成ならびにアルコールの影響をラットを用いて検討し、催胆石性胆汁生成に関連していささか興味ある知見を得たので報告する。

1 実験方法

1. 実験動物および飼育条件

実験動物は体重約200gのSprague-Dawley系雄ラットを用いた。飼育条件はラットをそれぞれ一匹ずつ個々のケージに分け、室温23℃、湿度60%の定環境下で飼育し、午前7時点灯、午後8時消灯とした。飼料は等カ

ロリーになるように一匹あたり20g/dayずつ与え、8週間飼育した。なおアルコールの投与は15%エタノール溶液として自由に飲用させた。

2. 飼料組成 (Fig.1)

実験食は単位重量あたりのカロリーが等しくなるように、casein, cornstarch, sucrose, soyabean oil, codliver oil, cholesterol, salt mixture, vitamin mixture, choline chloride, cellulose powderを用いて、標準食(蛋白20.9%, 脂肪4.7%, 炭水化物74.3%; %はカロリー比を表す)、高脂肪食(蛋白15.7%, 脂肪23.6%, 炭水化物60.7%)および高蛋白食(蛋白79.6%, 脂肪4.7%, 炭水化物15.7%)の3種類の飼料を作成した。なお飼料中のコレステロール含有量は標準食、高蛋白食は1gあたり0.04mg、高脂肪食は1gあたり0.2mgとなるようにした。

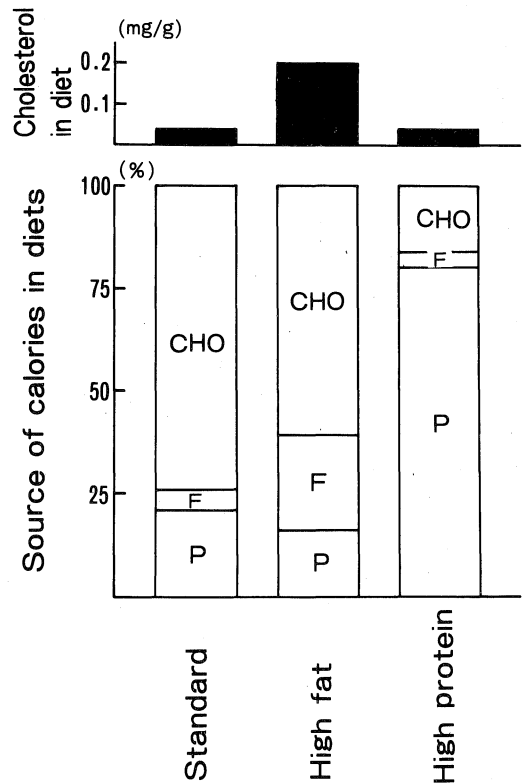


Fig. 1. Composition of diets. (P; protein, F; fat, CHO; carbohydrate)

3. 実験群

食事組成の違いおよびアルコール投与の有無により下

記の6群にわけた。

- A群：標準食群
- B群：標準食+アルコール投与群
- C群：高脂肪食群
- D群：高脂肪食+アルコール投与群
- E群：高蛋白食群
- F群：高蛋白食+アルコール投与群

4. 測定項目, 測定方法

1) 測定項目

肝 HMG-CoA reductase, 肝 cholesterol 7 α -hydroxylase, 肝 cholesterol ester hydrolase, 肝コレステロール, 胆汁中の胆汁酸とコレステロールおよびレシチンを測定した。

2) 試料採取法

ラットをそれぞれの実験条件下で8週間飼育した後, 実験前日の午後7時以降は絶食とし, 翌朝9時から11時の間に試料の採取を行った。採取法はエーテル麻酔下に開腹し, 腹部大動脈から採血して, 十分に脱血した後に肝を直ちに分離し, その一部を肝ミクロゾーム分画のHMG-CoA reductase 活性, cholesterol 7 α -hydroxylase 活性及び cholesterol ester hydrolase 活性の測定に供した。残りの肝は直ちに冷凍保存し, 後日, 肝コレステロールの測定に備えた。なお胆汁の採取法はエーテル麻酔下に開腹し, ポリエチレンチューブを胆管に挿入して90分間にわたり採取した。

3) 測定方法

HMG-CoA reductase 活性: Schoenfield ら⁹⁾の方法に準じて測定した。すなわち, 肝を低温恒温室内でホモジナイズした後, 遠心分離法によりミクロゾーム分画を分離し, 得られたミクロゾーム懸濁液に, NADPH generation system および HMG-3-¹⁴C-CoA を加え, 37°C, 30分間 incubation し, 生成した ¹⁴C-mevalonic acid をラクトン化した後, 抽出操作を行い薄層クロマトグラフィーにより分離し, 液体シンチレーションカウンターを用いてその放射活性を測定した。HMG-CoA reductase 活性は使用した HMG-CoA の放射活性と薄層の全分画により得た総放射活性より回収率の補正を行い算出した。なおミクロゾームの蛋白量は Lowry 法⁹⁾により測定した。

Cholesterol 7 α -hydroxylase 活性: Schoenfield ら⁹⁾の方法に準じ肝ミクロゾーム懸濁液に, NADPH generation system 及び Tween 80 で可溶化した 3-¹⁴C-cholesterol を加え, 37°C, 30分間 incubation し, 生成した 7 α -hydroxy-3-¹⁴C-cholesterol を抽出後, 薄層クロマトグラフィーにより分離し, 以下は HMG-CoA

reductase 活性の測定と同様にして, cholesterol 7 α -hydroxylase 活性を算出した。

Cholesterol ester hydrolase 活性: 壽山¹⁰⁾の方法に準じ肝ミクロゾーム懸濁液に, 4-¹⁴C-cholesteryl oleate を含む磷酸緩衝液を加え, 37°C, 30分間 incubation した後, 生成した 4-¹⁴C-cholesterol を Dole の方法¹¹⁾で抽出し, 薄層クロマトグラフィーにより分離した。以下は上記と同様にして cholesterol ester hydrolase 活性を算出した。

肝コレステロール: 肝を Folch ら¹²⁾の方法で抽出後, 酵素法¹³⁾により測定した。

胆汁組成: 胆汁中の総胆汁酸は酵素法¹⁴⁾, コレステロールは酵素法¹³⁾, レシチンは Fiske-Subbarow 変法¹⁵⁾で測定した。

4) 推計学的検定

有意差検定は Student t-test を用いて行った。

II 成 績

1. 体重の変動

各群の体重の平均値の推移を Fig. 2 に示した。各群とも体重は追適的に増加したが, アルコール非投与群の中では, 高蛋白食群 (E群) がA, C群に比べて体重の増

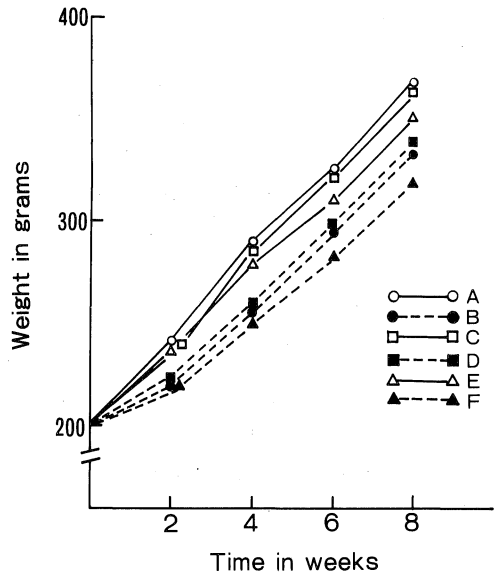


Fig. 2. Changes in mean body weight of each group.

A: standard diet, B: standard diet+alcohol, C: high fat diet, D: high fat diet+alcohol, E: high protein diet, F: high protein diet+alcohol.

加が緩徐であった。さらにアルコール投与のB, D, F群では対応するそれぞれのアルコール非投与群に比べて体重の増加が下回っており、特に高蛋白食摂取下(F群)ではその傾向をみるがA, C, E群とそれぞれの対応するB, D, F群の間に有意差はなかった。

2. HMG-CoA reductase 活性 (Fig. 3)

HMG-CoA reductase 活性は食事組成の違いのみでも異なり、標準食群(A群)に比べて高脂肪食群(C群)では有意に低下した。また高蛋白食群(E群)では高活性を示し、A群に比べて上昇傾向を認めた。一方、それぞれの食事群についてアルコール投与の影響をみると、標準食下(B群)と高蛋白食下(F群)では、それぞれのアルコール非投与群に比べて本酵素活性は有意に低下するが、高脂肪食下(D群)では非投与群に比べて有意の上昇を示した。

3. Cholesterol 7 α -hydroxylase 活性 (Fig. 4)

Cholesterol 7 α -hydroxylase 活性は HMG-CoA reductase 活性と同様に食事組成の違いのみで異なった変動を示した。すなわち標準食群(A群)に比べて高脂肪食群(C群)では有意に低下し、高蛋白食群(E群)では有意に上昇した。一方、各食事群についてアルコールの影響を見ると、標準食下(B群)と高蛋白食下(F群)ではそれぞれの非投与群に比べて有意に低下するが、高脂肪食下(D群)では有意に上昇した。

4. HMG-CoA reductase/Cholesterol 7 α -hydroxylase 活性比の変動 (Fig. 5)

肝でのコレステロール合成とコレステロールから胆汁酸への異化代謝の比率を表現する目的で両酵素の活性比を算出した。すなわち、この比が高いほどコレステロールプールは増加すると考えられる。

まず食事組成の違いのみについて観察すると、酵素活性比は標準食群(A群)に比べて高脂肪食群(C群)では有意に上昇した。高蛋白食群(E群)では活性比は有意に低下した。一方アルコール投与時の変動では、各食事群ともにアルコール非投与群に比べて活性比は上昇傾向にあった。

5. Cholesterol ester hydrolase 活性 (Fig. 6)

本酵素活性の食事組成の差による有意差はないが、高脂肪食群(C群)で標準食群(A群)に比べて若干上昇傾向を示した。一方アルコール投与では、高脂肪食においてアルコール投与D群は非投与C群に比べて有意に低下するが、他の食事組成では変動は認めなかった。

6. 肝コレステロール濃度 (Fig. 7)

標準食群(A群)に比べて、高脂肪食群(C群)では総コレステロール、エステル型、遊離型ともに有意に増加した。高蛋白食群(E群)ではエステル型、遊離型いずれも減少傾向を示し、総コレステロールは有意に減少した。

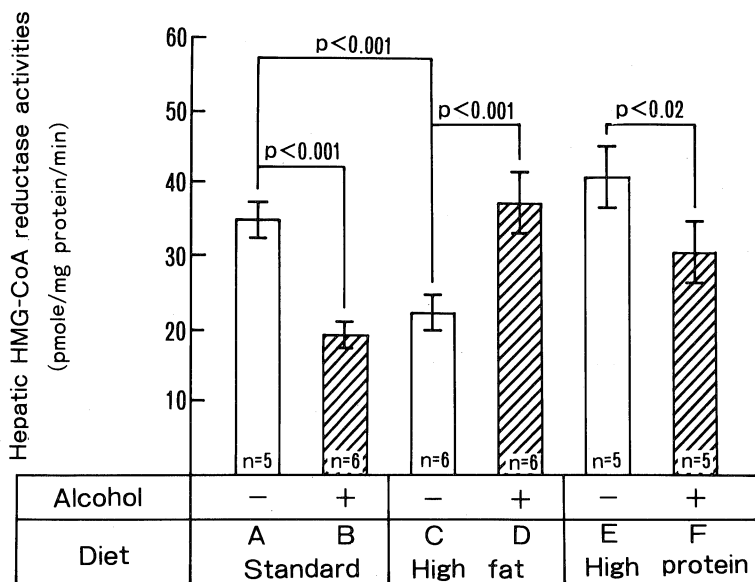


Fig. 3. Effect of ethanol on activities of hepatic HMG-CoA reductase in rats fed with different diets (mean \pm SD). Statistical significance was estimated with Student's t-test.

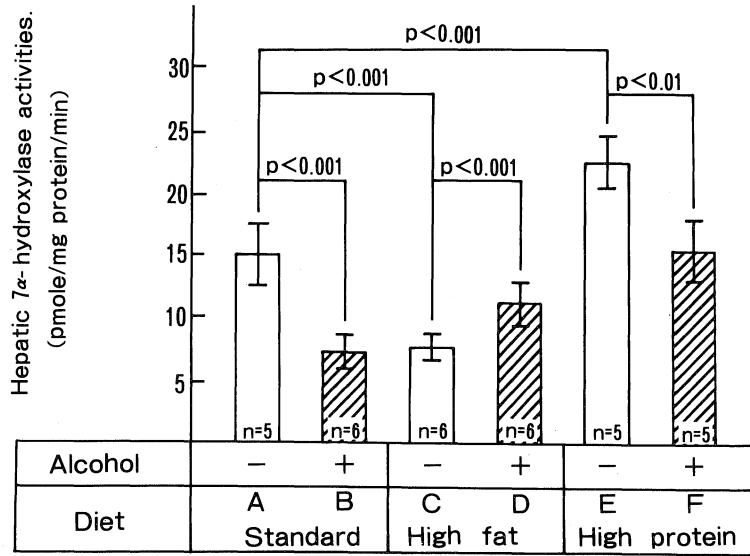


Fig. 4. Effect of ethanol on activities of hepatic 7α-hydroxylase in rats fed with different diets (mean±SD).

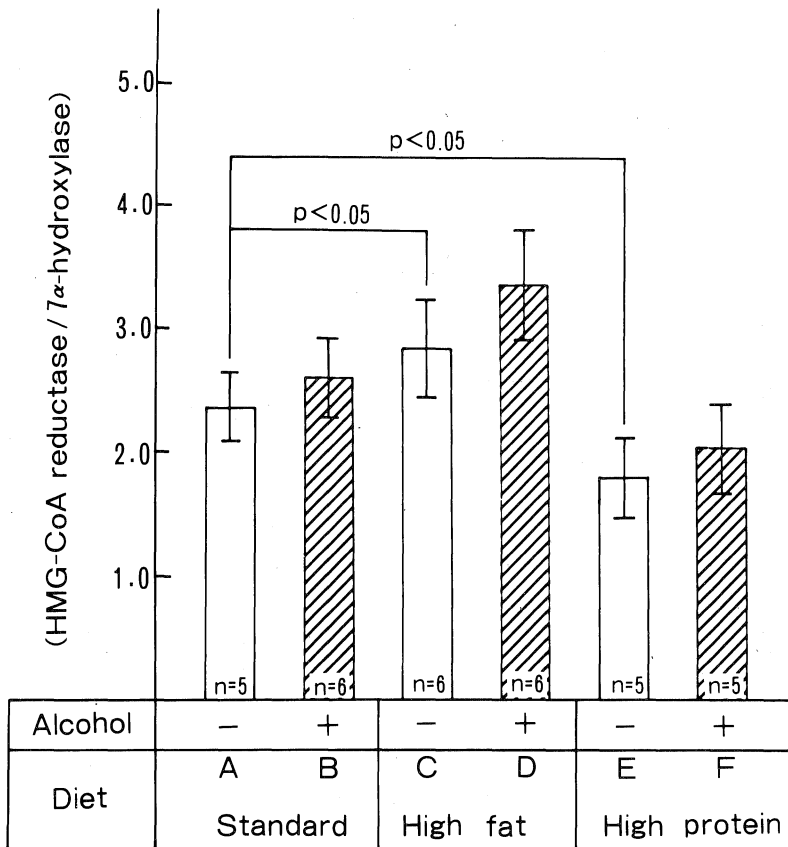


Fig. 5. Effect of ethanol on HMG-CoA reductase/7α-hydroxylase activity ratio in rat liver (mean±SD).

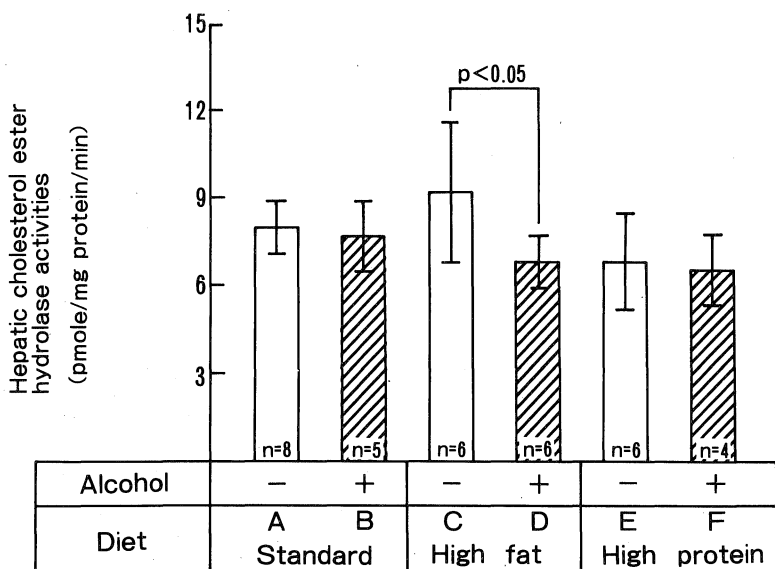


Fig. 6. Effect of ethanol on activities of hepatic cholesterol ester hydrolase in rats fed with different diets (mean±SD).

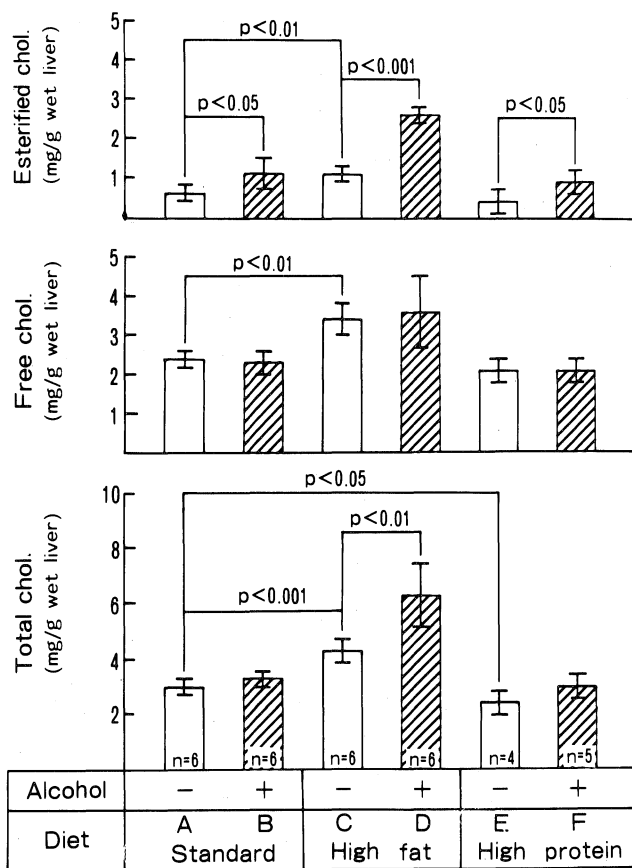


Fig. 7. Effect of ethanol on hepatic cholesterol content in rats fed with different diets (mean±SD).

一方、アルコール投与による影響は、各食事群ともにエステル型はアルコール投与により有意に増加し、特に高脂肪食下 (D群) においては著明であった。遊離型にはアルコールの影響は見られなかった。総コレステロールは標準食と高蛋白食において、それぞれのアルコール非投与群に比べて増加傾向にあり、高脂肪食においては非投与群に比べて有意に増加した。なおその値は高脂肪食ほど高値であり高蛋白食ほど低値の傾向にあった。

7. 胆汁中への胆汁酸、コレステロールおよびレシチン排泄量 (Fig. 8)

胆汁酸排泄量は標準食群 (A群) に比べて高脂肪食群 (C群) では有意に減少するが、高蛋白食群 (E群) では著明に増加した。一方、アルコールを投与すると標準食下 (B群) と、高蛋白食下 (F群) では有意に減少するのに対し、高脂肪食下 (D群) では有意に増加した。

コレステロール排泄量は、食事組成の違いにより変化

しないが、アルコール投与によって高脂肪食下 (D群) で有意の増加を示した。

レシチン排泄量には、食事組成の違い、ならびにアルコール投与により目立った影響は認められなかった。

8. 胆汁脂質比

胆汁脂質の構成成分である胆汁酸、コレステロールおよびレシチンの胆汁中濃度を相対濃度 (相対モル%) で表し Fig. 9 に示した。さらに、胆汁中コレステロール容存能の指標として胆汁脂質比¹⁶⁾ (総胆汁酸+レシチン/コレステロール) を算定し Fig. 10 に示した。

まず食事組成の胆汁脂質におよぼす影響をみると、標準食群 (A群) に比べて高脂肪食群 (C群) では胆汁酸、レシチンに著変はないがコレステロールが有意に増加し、胆汁脂質比は有意に低下した。高蛋白食群 (E群) ではコレステロールとレシチンは有意に減少し、胆汁酸は有意に増加した。その結果胆汁脂質比は著明に上昇した。

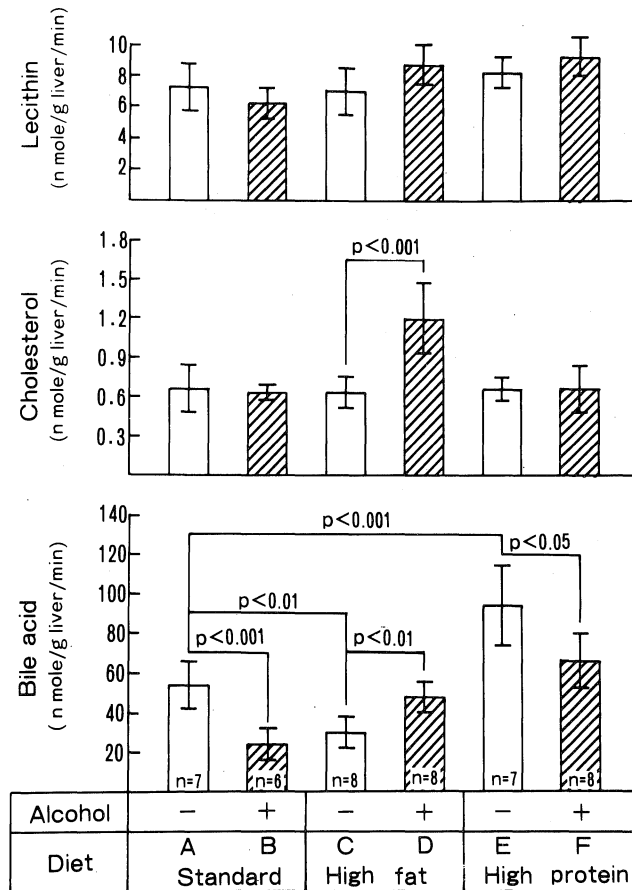


Fig. 8. Effect of ethanol on excretion of bile acid, cholesterol and lecithin into bile in rats fed with different diets (mean±SD).

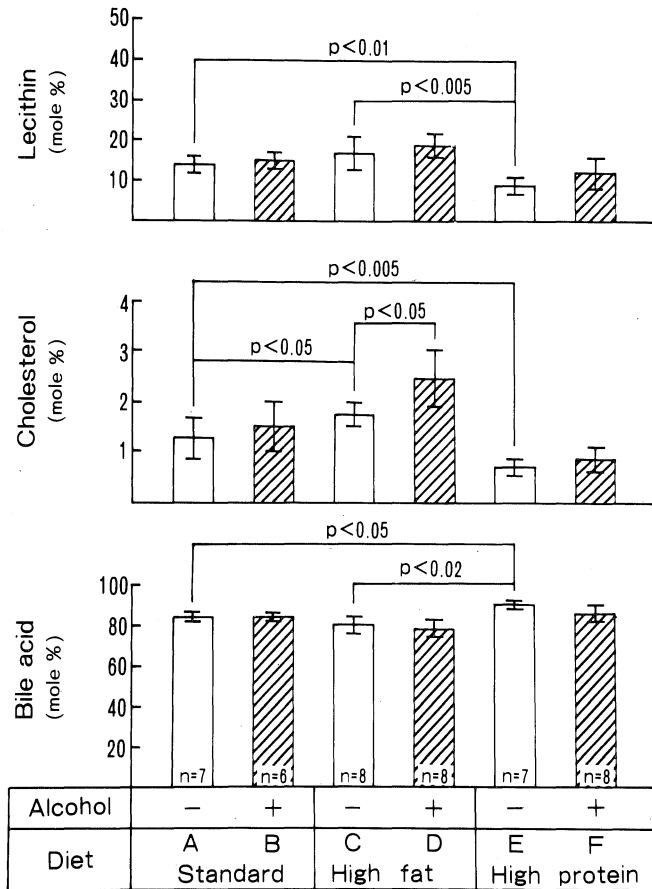


Fig. 9. Effect of ethanol on relative biliary lipid concentration in rats fed with different diets (mean±SD).

一方アルコール投与の影響をみると、いずれの食事組成においても胆汁酸、レシチンに著変はないが、コレステロールは増加傾向にあり、特に高脂肪食下 (D群) では有意であった。したがって、胆汁脂質比は低下する方向に動き、特に高脂肪食下 (D群) においてその低下は有意であった。

考 察

長期にわたるアルコール摂取は、肝におけるコレステロール、胆汁酸代謝に影響を及ぼすと考えられている¹⁷⁾。アルコールにより血清および肝コレステロールは一般に増加するとの報告^{18)~22)}が多いが、相反する報告^{23)~25)}も散見され、未だ合意は得られていない。その理由は、Carrollら²⁶⁾も指摘しているように、アルコール摂取時の食事組成が大きく関与するためと考えられる。

一方、コレステロール系胆石症と食事との関係は古く

から色々と議論されている^{27)~29)}。しかし、アルコールと胆石症との関係はビリンビン系石に関する報告³⁰⁾³¹⁾がみられるものの、コレステロール系石に関する報告はほとんどない。

そこで著者は、異なった食事組成下におけるアルコールのコレステロール、胆汁酸代謝系への影響を観察した。すなわち、肝におけるコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA reductase 活性と、コレステロールから胆汁酸への異化の律速酵素である 7 α -hydroxylase 活性を測定し、それによって引き起こされる肝コレステロール、および胆汁組成の変動について検討した。

まず食事組成の違いによるコレステロール、胆汁酸代謝の変動であるが、標準食に比べて高脂肪食では HMG-CoA reductase と 7 α -hydroxylase 活性はともに低下し、HMG-CoA reductase/7 α -hydroxylase 活性比は高値であった。これは肝におけるコレステロールの合成

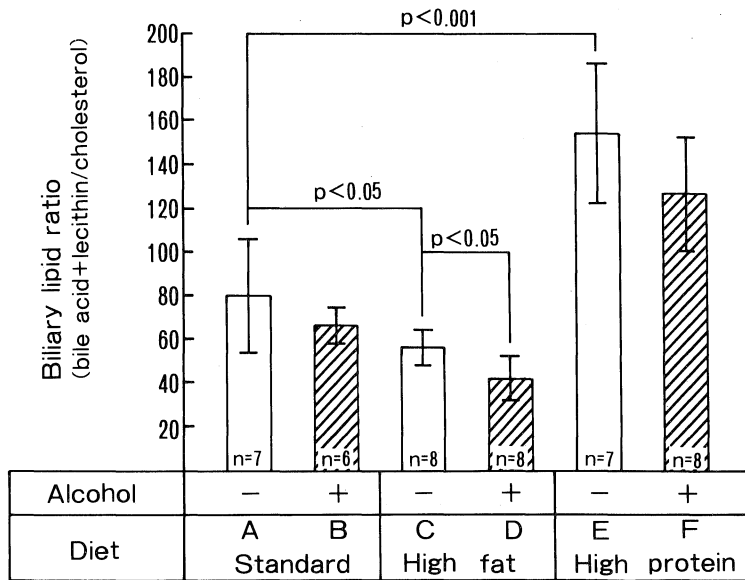


Fig. 10. Effect of ethanol on biliary lipid ratio in rats fed with different diets (mean \pm SD).

抑制より胆汁酸への異化の抑制がより強いことを意味する。したがって内因性コレステロールプールが増加し、肝コレステロール含量が増加したと考えられる。なお、Nestelら³²⁾も高脂肪食下でヒツジを飼育し、著者と同じく肝コレステロール合成と胆汁酸合成両方の減少を認めている。

一方、高蛋白食では両酵素ともに高活性を示すが、その両酵素活性比は明らかに低下していた。また肝コレステロールの著明な減少と、胆汁中への胆汁酸排泄の著しい増加が認められた。これは、コレステロール・胆汁酸の代謝回転が活発であり、かつコレステロール合成の増加よりも胆汁酸への異化が促進していることを意味し、肝でのコレステロールプールの減少を示唆している。Huffら³³⁾もウサに高蛋白食を投与し、コレステロールプールの減少、コレステロールの turnover の促進、胆汁酸への異化の促進を証明しており、著者の高蛋白食下での成績と一致する。

次にそれぞれの食事群にアルコールを投与した場合であるが、高脂肪食では HMG-CoA reductase および 7α -hydroxylase 活性はともにアルコール非投与群に比べて上昇し、HMG-CoA reductase/ 7α -hydroxylase 活性比も上昇した。これは、アルコールにより肝でのコレステロールの合成およびコレステロールから胆汁酸への異化はともに増加するが、コレステロール合成が異化を上回っていることを意味する。肝コレステロール含量の

明らかな増加は、以上のメカニズムにより生じたものと考えられる。

一方、標準食や高蛋白食ではアルコールによって両酵素活性はともに低下し、その酵素活性比は上昇した。すなわち、これらの食事条件下ではコレステロール合成およびコレステロールから胆汁酸への異化はアルコールにより抑制されるが、異化の抑制がより強いことを意味し、その結果肝コレステロール含量が増加傾向にあったと考えられる。

ところで、一般にアルコールは肝コレステロールを増加させると報告¹⁷⁾されているが、この現象を種々の食事組成下において、酵素学的に説明した論文はみあたらない。著者の成績によれば、コレステロール、胆汁酸の両律速酵素は各食事群ともアルコールによって、程度の差はあれ肝コレステロールが増加の方向に変動することが明らかとなった。さらにその増加の程度は、食事組成が高脂肪であるほど増加が著明で、高蛋白では軽微なことも判明し、これは Smith²¹⁾らの報告と一致する。

次に肝コレステロールエステルについては、いずれの食事群ともアルコールによって明らかに増加し、特に高脂肪食下で著明した。Lefèvreら³⁴⁾も食事時のコレステロール含量が多いほど、アルコールによるエステル型の増加が顕著であると報告しており、著者の成績と一致する。そこで cholesterol ester hydrolase 活性に及ぼすアルコールの影響をみると、標準食や高蛋白食ではその影

響は少ないが、高脂肪食ではこの酵素活性が有意に低下した。つまり、コレステロール含量の多い高脂肪食下ではアルコールにより肝エステルコレステロールの加水分解が減少し、エステル型が著増するものと考えられる。

ところで、コレステロールは元来水に不溶性の物質であるが、胆汁酸およびレシチンと共に複合ミセルを形成することにより胆汁中で安定した溶存状態におかれている。したがって胆汁酸、レシチンに対するコレステロールの相対的増加はコレステロール系胆石生成の第一歩である催石胆汁 (lithogenic bile) を生成する。その成因は肝でのコレステロール、胆汁酸代謝の異常であると言われている³⁸⁾³⁹⁾。また、lithogenic bile 生成の誘因としてコレステロール系胆石保有者は脂肪摂取量が多い事などが Scragg ら²⁷⁾により報告されており、食事因子も重要であると考えられる。

著者の成績でも、高脂肪食では標準食に比べてコレステロール溶存能は有意に低下し、Scragg ら²⁷⁾の考えと一致した。

蛋白摂取量と胆汁中コレステロール飽和度とは関係がないとする疫学的調査報告¹⁾³⁷⁾をみるが、著者のラットを使用した成績では高蛋白食で胆汁脂質比は上昇し、コレステロール溶存能が著明に高まった。したがって、ヒトでも厳密かつ詳細に生化学的な調査研究を行うと、蛋白摂取量と胆汁中コレステロール飽和度との間に関係を見出せるかもしれない。

次にアルコールの影響については、アルコールは胆汁中コレステロールや胆汁酸濃度に影響を与えないとする報告³⁸⁾³⁹⁾もあるが、一方で、Cohen ら⁴⁰⁾、Goto ら⁴¹⁾はアルコール投与によって胆汁中コレステロールが増加することを認めている。著者の成績では、いずれの食事組成においてもアルコール飲用によって胆汁中コレステロールは増加し、コレステロール溶存能の低下を認め、この現象は高脂肪食下で特に著明であった。

また飲酒時には一般に動物性脂肪や摂取カロリーが非飲酒時に比べて増大する傾向にあると言われている⁴²⁾。したがって、食事組成との関連において胆石形成の面からみると、アルコール飲用時には高脂肪食の摂取を制限するのが安全であると結論できる。

ところでアルコールはどのようなメカニズムによってコレステロール、胆汁酸代謝に変動を起こすのであろうか。

アルコールは肝でアセトアルデヒドを経てアセテートへと酸化される。しかし、アルコールの長期投与は TCA cycle を抑制する。したがって、アセテートの酸化は抑制され、acetyl-CoA プールは増加する⁴³⁾。この増加した

acetyl-CoA プールを前駆物質としてコレステロールが合成される⁴⁴⁾。さらに長期アルコール投与は滑面小胞体を増生させる。この滑面小胞体はコレステロールと胆汁酸の合成部位でもある。また Lefèvre ら³⁴⁾は脂肪の比較的多い液体飼料でラットに長期アルコールを投与し、HMG-CoA reductase の部位でアルコールがコレステロール合成を促進すると報告している。著者の実験でも高脂肪食下ではアルコールにより HMG-CoA reductase 活性の明らかな上昇を認めた。このように、コレステロール合成の基質となる acetyl-CoA の増加、および HMG-CoA reductase 活性の上昇がアルコールによるコレステロール合成促進の原因の一つと考えられる。

一方アルコールが肝コレステロール代謝に影響を与えるならば、当然胆汁酸代謝にも影響を及ぼすであろう。なぜなら胆汁酸の前駆物質となるコレステロール源としては、肝で新たに合成されたコレステロール、肝内蓄積のコレステロールエステル、血中リポ蛋白より肝に転送されたコレステロールが考えられるが、ラットでは肝で合成されたコレステロールがミクロゾームの異化系路に多量に入り、他のコレステロールよりも優先的に胆汁酸の前駆物質になることが知られている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。このことはアルコールによる肝でのコレステロール合成の促進が胆汁酸合成の促進を引き起こす可能性が強い。事実、著者の成績では、肝コレステロール合成が促進していた高脂肪食下で飼育したラットでは、胆汁酸合成の律速酵素である 7α -hydroxylase 活性も上昇していた。

一方、標準食や高蛋白食においてはアルコールによりコレステロールと胆汁酸合成の両律速酵素の活性の低下を認めた。この成績は、著者の標準食の組成に似た飼料で飼育したラットにおいてアルコールは HMG-CoA reductase 活性を減少させ、なおかつ、それを上回る 7α -hydroxylase 活性を減少させたとの Laksmanan ら¹⁸⁾の成績と一致する。

また、ラットにアルコールを投与すると、胆汁酸の半減期は延長し、胆汁酸プールは増加し、胆汁酸の体外排泄は減少したことより、アルコールは腸管での胆汁酸吸収を増加させると推測した報告³⁴⁾もある。このような胆汁酸プールの増加があればフィードバック制御が働いて、両酵素活性は低下すると考えられ、これが標準食および高蛋白食での酵素変動の原因と考えられる。

しかし、一方で長期アルコール飲用により、腸管での脂肪吸収は時として低下し、特に食事時の脂肪が多いほどその吸収障害は著明であると言われている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。この際、腸管内で脂肪とミセルを形成する胆汁酸の吸収も低下している可能性がある。事実、Topping ら⁴⁹⁾はブタ

で、また Cohen ら⁴⁰⁾はラットで、高脂肪食下でアルコールを長期投与し、胆汁酸の体外排泄の増加を観察している。また Nestel ら⁵⁰⁾は、アルコール性高脂血症者では胆汁酸の体外排泄が増加していると報告している。これらの場合は胆汁酸プールの減少を補うために肝での胆汁酸合成は促進すると考えられる。したがって高脂肪食下ではアルコールがコレステロールおよび胆汁酸の両酵素活性を上昇させると推測される。

以上よりアルコールがコレステロール・胆汁酸代謝に及ぼす影響を考える場合は食事組成の違いを念頭に入れることが重要と考えられた。

結 語

異なった食事組成下でラットにアルコール (15% エタノール溶液) を投与し、コレステロール・胆汁酸代謝の変動と催胆汁生成に及ぼす影響を検討し、以下の結果を得た。

1) 標準食に比べ高脂肪食では、HMG-CoA reductase 活性、 7α -hydroxylase 活性はともに低下した。しかし、低下の程度は後者の方がより強く、肝でのコレステロール合成の抑制よりも胆汁酸への異化の抑制がより強いと考えられた。高蛋白食では両酵素活性はともに上昇するが、上昇の程度は後者の方がより強い。よって、胆汁酸への異化がコレステロール合成の増加を上回っていると考えられた。

2) アルコールは標準食群と高蛋白食群で HMG-CoA reductase 活性と 7α -hydroxylase 活性の両者を低下させるが、後者の抑制がより強い。一方、高脂肪食群では両酵素活性をともに上昇させるが、前者の活性上昇がより強いことが認められた。このことから、食事組成が異なっても、程度の差こそあれ、アルコールは酵素学的に肝コレステロールを増加させる方向に働くことが示唆された。

3) cholesterol ester hydrolase 活性には食事組成の違いによる有意差はない。しかし、高脂肪食下ではアルコールにより有意に低下した。

4) 肝総コレステロールは標準食群に比べ高脂肪食群では明らかに増加し、高蛋白食群では有意に減少した。一方、アルコール投与により、各食事群ともエステル型および総コレステロールは増加の方向に傾き、特に高脂肪食での増加は顕著であった。これにより食事組成の違い、ならびにアルコールによる両酵素活性の変動をうらぎる結果が得られた。

5) 胆汁中胆汁酸排泄量は高脂肪食群で減少し、高蛋白食群では著明に増加した。一方、アルコールにより標準

食と高蛋白食下では減少し、高脂肪食下では増加した。これらは、前述の 7α -hydroxylase 活性変動と相似し、よって、胆汁中胆汁酸排泄量は肝内合成を反映すると考えられた。

コレステロール排泄量は、食事組成の影響を受けないが、アルコールにより高脂肪食下で唯一、有意の増加を示した。

レシチンの排泄量には、食事組成の違い、ならびにアルコールによる目立った影響は認められなかった。

6) 胆汁中コレステロール溶存能は高蛋白食群では著明に増加し、高脂肪食群では低下した。一方、アルコールによりいずれの食事組成においても低下の方向に動き、特に高脂肪食下においてその低下は有意であり、催胆汁性胆汁に傾いた。

以上より、アルコール飲用時のコレステロール・胆汁酸代謝は食事組成により異なり、特に胆石形成を予防する見地から、アルコール飲用時には高脂肪食を避け、高蛋白食摂取の配慮が必要と考えられた。

本論文の要旨は、第 15 回日本肝臓学会総会、第 16 回アルコール医学会総会シンポジウム「アルコールと肝」において発表した。稿を終わるに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師辻井 正教授に深甚の謝意を捧げるとともに、御助言、御校閲を賜った生化学教室神谷知彌教授、病態検査学教室中野 博教授に深謝致します。また本研究の遂行にあたって常に御指導、御助力をいただいた森田倫史助教授ならびに御協力をいただいた教室の諸兄に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Kameda, H., Ishihara, F., Shibata, K. and Tsukie, E.: Jap. J. Med. 23: 109, 1984.
- 2) 山中正己: 現代医療 18: 583, 1986.
- 3) 亀田治男: 胆のう胆道疾患・胆石 (織田敏次他編). 永井書店, 東京, p 129, 1981.
- 4) 武内重五郎: アルコール性肝障害一本邦における臨床とその特徴一 (武内重五郎編). 朝倉書店, 東京, p 7, 1988.
- 5) 国税庁間税部酒税課: 酒のしおり. 国税庁間税部酒税課編, 東京, p 32, 1988.
- 6) Okuda, K., Higuchi, E. and Fukuhara, R.: Biochem. Biophys. Acta 293: 15, 1973.
- 7) Björkhem, I., Jörnval, H. and Akesson, A.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 57: 870, 1974.
- 8) Schoenfield, L. J., Bonorris, G. G. and Ganz, P.:

- J. Lab. Clin. Med. 82 : 858, 1973.
- 9) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. : J. Biol. Chem. 193 : 265, 1951.
 - 10) 壽山博武 : 肝臓 19 : 1113, 1978.
 - 11) Dole, V. P. : J. Clin. Invest. 35 : 150, 1956.
 - 12) Folch, J., Lees, M. and Sloane Stanley, G. H. : J. Biol. Chem. 226 : 497, 1957.
 - 13) Allain, C. C., Poon, L. S., Chan, C. S. G., Richmond, W. and Fu, P. C. : Clin. Chem. 20 : 470, 1974.
 - 14) Engert, R. and Turner, M. D. : Anal. Biochem. 51 : 399, 1973.
 - 15) Fiske, C. H. and Subbarow, Y. : J. Biol. Chem. 66 : 375, 1925.
 - 16) Isaksson, B. : Acta Soc. Med. Upsal. 50 : 296, 1954.
 - 17) Baraona, E. and Lieber, C. S. : J. Lipid Res. 20 : 289, 1979.
 - 18) Lakshmanan, M. R. and Veech, R. L. : J. Lipid Res. 18 : 325, 1977.
 - 19) Vasdev, S. C., Subrahmanyam, D., Chakravarti, R. N. and Wahi, P. L. : Biochim. Biophys. Acta 369 : 323, 1974.
 - 20) Redgrave, T. G. and Martin, G. : Atherosclerosis 28 : 69, 1977.
 - 21) Smith, T. L., Vickers, A. E., Brendel, K. and Gerhart, M. J. : Lipids 17 : 124, 1982.
 - 22) Kasenty, C., Baraona, E., Savolainen, M. J. and Lieber, C. S. : J. Clin. Invest. 75 : 976, 1985.
 - 23) Rothfeld, B., Varady, A., Margolis, S., Karmen, A., Paré, W. P., Isom, K. E. and Wise, L. : Biochim. Med. 13 : 276, 1975.
 - 24) Chen, N. S. C., Chen, N. C., Johnson, R. J., McGinnis, J. and Dyer, I. A. : J. Nutr. 107 : 1114, 1977.
 - 25) Eberhard, T. P. : Arch. Path. 21 : 616, 1936.
 - 26) Carroll, C. and Williams, L. : J. Nutr. 101 : 997, 1971.
 - 27) Scragg, R. K. R., McMichael, A. J. and Baghurst, P. A. : Br. Med. J. 288 : 1113, 1984.
 - 28) Mazer, N. A. and Carey, M. C. : J. Lipid Res. 25 : 932, 1984.
 - 29) Low-Beer, T. S. : Proc. Nutr. Soc. 44 : 127, 1985.
 - 30) Schwesinger, W. H., Kurtin, W. E., Levin, B. A. and Page, C. P. : Ann. Surg. 20 : 319, 1985.
 - 31) Dunnington, G., Sampliner, R., Kogan, F., Alfrey, E. and Putnam, C. : Ann. Surg. 205 : 226, 1987.
 - 32) Nestel, P. J., Poyser, A., Hood, R. L., Mills, S. C., Willis, M. R., Cook, L. J. and Scott, T. W. : J. Lipid Res. 19 : 899, 1978.
 - 33) Huff, M. W. and Carroll, K. K. : J. Lipid Res. 21 : 546, 1980.
 - 34) Lefèvre, A. F., DeCarli, L. M. and Lieber, C. S. : J. Lipid Res. 13 : 48, 1972.
 - 35) Ncolau, G., Shefer, S. and Mosbach, E. H. : J. Lipid Res. 15 : 94, 1974.
 - 36) Nicolau, G., Shefer, S., Salen, G. and Mosbach, E. H. : J. Lipid Res. 15 : 146, 1974.
 - 37) Sarles, H., Crotte, C., Gerolami, A., Mulé, A., Domingo, N. and Hauton, J. : Sand. J. Gastroenterol. 16 : 189, 1971.
 - 38) Boyer, J. L. : Gastroenterology 62 : 294, 1972.
 - 39) Crouse, J. R. and Grundy, S. M. : J. Lipid Res. 25 : 486, 1984.
 - 40) Cohen, B. I. and Raicht, R. F. : Alcohol. Clin. Exp. Res. 5 : 225, 1981.
 - 41) Goto, Y., Kikuchi, H., Abe, K., Nagashima, Y., Ohira, S. and Kudo, H. : Tohoku J. exp. Med. 114 : 35, 1974.
 - 42) 石樽清司, 池田順子, 木村みかさ : Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence 20 : 410, 1985.
 - 43) Lindros, K. O. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 41 : 635, 1970.
 - 44) Cronholm, T., Burlingame, A. L. and Sjövall, J. : Eur. J. Biochem. 49 : 497, 1974.
 - 45) Monroe, P., Vlahcevic, Z. R. and Swell, L. : Alcohol. Clin. Exp. Res. 5 : 92, 1981.
 - 46) Normann, P. T. and Norum, K. R. : Scand. J. Gastroenterol. 11 : 427, 1976.
 - 47) Mansbach, C. M., II. : J. Lipid Res. 24 : 1310, 1983.
 - 48) Baraona, E. and Lieber, C. S. : Gastroenterology 68 : 495, 1975.
 - 49) Topping, D. L., Weller, R. A., Nader, C. J., Calvert, G. D. and Illman, R. : Am. J. Clin. Nutr. 36 : 245, 1982.
 - 50) Nestel, P. J., Simons, L. A. and Homma, Y. : Am. J. Clin. Nutr. 29 : 1007, 1976.