

アルコール代謝研究の最新動向

和泉 自泰

世界各国で新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が猛威を振るい、日本国内でも感染者数が増加していることから予断を許さない状況が続いていると同時に、これまでの価値観やライフスタイルの変化も余儀なくされている。対面での飲み会が難しくなった昨今において、お酒が人々のコミュニケーションを円滑にする重要なツールの一つであることを再認識されている研究者は多いのではなかろうか。

さて、近年、アルコール (エタノール) 代謝が生体内に及ぼす影響に関する興味深い研究が報告された^{1,2)}。摂取したエタノールは、胃 (20 %) や小腸 (80 %) で吸収され、その大部分が肝臓にて代謝される。肝臓に輸送されたエタノールは、アルコール脱水素酵素 (ADH) により、酸化ストレス、ミトコンドリア損傷、サイトカイン合成促進を引き起こすアセトアルデヒドに変換される。この有害物質であるアセトアルデヒドは、その後、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の作用を受け、酢酸に代謝される。ALDH には、アルデヒドが低濃度のときに働く ALDH2 と、高濃度にならないと働かない ALDH1 の2つが存在し、日本人の約 40 % は ALDH2 が欠損している、あるいはその活性が低い³⁾。アルコール分解能の低い方が無理な飲酒をすると、顔面や体の紅潮、頭痛、はき気などの症状が現れるのは肝臓内にアセトアルデヒドが高蓄積するためである。

肝臓でエタノールから代謝された酢酸は血液を循環し、水と二酸化炭素に分解され、汗や尿、呼気中に含まれて体の外へ排出するとされている。そのため、ALDH2 が欠損していないアルコール分解能の高い人は、大量の飲酒によっても無害のようにも思われる。しかし、過剰なエタノール摂取は肝臓内での中性脂質の合成が亢進・蓄積することで脂肪肝となり、長期的な飲酒によって肝線維症や肝硬変といったアルコール性肝障害 (ALD) を引き起こす恐れがある。ALD は過剰なエタノール摂取による脂肪滴が貯留することが主な病因であるが、その分子機序は十分に分かっていなかった。Choi らは、慢性的なアルコール摂取により、肝細胞と肝星細胞 (肝傷害時に活性化される繊維芽細胞) とのグルタミン酸を介したシグナル伝達により ALD を引き起こすことを提唱した¹⁾。過剰なアルコール摂取は肝細胞内に活性酸素種を生成させ、(還元型) グルタチオン (GSH) 欠乏状態となる。そのため、シスチン-グルタミン酸アンチポーター

を介して、GSH 合成材料のシスチンを肝細胞内に積極的に取り込み、副次的にグルタミン酸を放出する。細胞外のグルタミン酸レベルが増加することで、肝星細胞の代謝型グルタミン酸受容体 5 (mGluR5) とグルタミン酸が結合し、mGluR5 が活性化される。その後、活性型 mGluR5 を介したシグナル伝達により、肝星細胞のジアシルグリセロールリパーゼ β (DAGL β) が亢進し、内因性カンナビノイドである 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) 産生を誘発する。肝星細胞から放出された 2-AG は、肝細胞のカンナビノイド受容体 (CB1R) と結合することで、肝細胞内の脂質合成関連遺伝子が上方制御され、中性脂質の合成と蓄積が促進される。

近年のアルコール代謝研究のもう一つの大きな発見は、肝臓でエタノールから代謝された酢酸が、脳内のヒストンアセチル化に関与し、脳のエピジェネティックな制御に影響していることを突き止めたことである²⁾。Mews らは、マウスに重水素を標識した d_6 -エタノールを腹腔内投与し、脳の海馬と肝臓でヒストンのアセチル化修飾部位 (H3K9 や H3K27 など) が重水素標識されたことを確認した。酢酸をアセチル-CoA へと代謝する酵素、アセチル-CoA シンテターゼ 2 (ACSS2) は、海馬や肝臓で高発現している。ACSS2 をノックダウンしたマウスを用いて同様の実験を行うと、背側海馬のヒストンのアセチル化部位の標識率は抑制された。すなわち、肝臓でエタノールから代謝された酢酸は脳内に輸送された後にアセチル-CoA へと変換され、ヒストンのアセチル化に直接的に関与している。また、エタノール誘導性ヒストンアセチル化は、シグナル伝達・学習・記憶などに関連する遺伝子発現をエピジェネティックに制御していることが分かり、アルコール中毒の原因が慢性的なヒストンのアセチル化と関係している可能性がある。一方、ヒストンアセチル化は長期記憶の固定にきわめて重要であるため⁴⁾、ヒストンアセチル化自体が負の側面を有しているわけではない。結論としては、やはり適量飲酒が大切である。

- 1) Choi, W. M. *et al.*: *Cell Metab.*, **30**, 877 (2019).
- 2) Mews, P. *et al.*: *Nature*, **574**, 717 (2019).
- 3) ASAHI BREWERIES, LTD.:
<https://www.asahibeer.co.jp/csr/tekisei/> (2020/8/5).
- 4) Mews, P. *et al.*: *Nature*, **546**, 381 (2017).