

氏名	大 塚 正 人
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3059号
学位授与の日付	平成8年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	アルコール摂取時に生ずるアセトアルデヒド、ジアセチル、アセトイン、2,3-ブタンジオール等の生理化学的研究
論文審査委員	教授 大森 晋爾 教授 山本 格 教授 亀井 千晃 教授 金澤 浩 教授 山本 啓司

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ジアセチル (DI)、アセトイン (AC) 及び2,3-ブタンジオール (BU) 等の C_4 化合物は長い間微生物の中間代謝産物として知られていた化合物である。しかし、これら化合物の正確な定量法がないために、 C_4 化合物の生合成・代謝についてはほとんど知られていなかった。そこでこれら C_4 化合物の簡便で高感度・選択的な定量法を開発した。DI、AC 及び BU の検出限界は GC への注入量として約 10 fmol であった。正常ラット肝臓ホモジネートに対する平均添加回収率は 96.8 % であった。また、正常なラット各組織中の C_4 化合物の含量を定量したところ、BU は測定した全ての臓器中で、DI、AC に比べて約 2 倍の濃度で存在していた。正常ラットでは、DI 及び AC は主に BU へと還元される方向に代謝されていた。更に、BU のグルクロン酸抱合体を BU を投与したラットの尿から精製・単離、同定した。

正常ラットにエタノール及びアセトアルデヒドを 5 mmol/kg の割合で経口投与したところ肝臓中に、0.75 μ mol の C_4 化合物が、主として BU として検出された。またこの濃度はジスルフィラムを前投与しておくことにより、3 倍以上に上昇した。さらに、脳においても C_4 化合物の顕著に蓄積していた。ヒトがエタノールを摂取した場合、その血漿中に BU を検出することが出来た。その濃度はエタノール摂取後 90 分で、約 20 nmol/ml であった。この値はエタノール摂取前に比べ 10 倍高い値となった。さらに、その濃度に ALDH2 の遺伝的多型の違いにより個体間で顕著な差異があるという興味深い事実が明らかになった。

さらに、エタノールの中間代謝産物でアセトインの生成源であるアセトアルデヒドの生体試料に応用可能な簡便で高感度・選択的な定量法を開発した。アセトアルデヒドの検出限界は GC への注入量として約 10 fmol であった。

急性アルコール中毒や二日酔いの生理化学的研究は不思議と行われていない。本研究はそれらの日常ごく一般的に見られる現象が解明される糸口となった。これらのことからこの現象の予防と治療が可能になる可能性が生じた。

論文審査結果の要旨

本研究は、今まで未解決の分野であったアルコール代謝に関連して生成するジアセチル (DI)、アセトイン (AC) 及び2,3-ブタンジオール (BU) 等のC₄化合物の哺乳動物における生化学について明らかにするための一助として行われた。上記の者はまずこれらC₄化合物の簡便で高感度・選択的な定量法を開発した。DI、AC 及び BU の検出限界はGCへの注入量として約 10 fmol であった。この定量法を用いて正常なラット各組織中のC₄化合物の含量を定量したところ、BU は測定した全ての臓器中で、DI、AC に比べて約 2 倍の濃度で存在していた。正常ラットでは、DI及びACは主にBUへと還元される方向に代謝されていた。更に、BUのグルクロン酸抱合体をBUを投与したラットの尿から精製・単離、同定した。

ヒトがエタノールを摂取した場合、その血漿中にBUを検出することが出来た。その濃度はエタノール摂取後 90 分で、約 20 nmol/ml であった。この値はエタノール摂取前に比べ 10 倍高い値となった。さらに、その濃度にALDH2の遺伝的多型の違いにより個体間で顕著な差異があるという興味深い事実を明らかにした。

さらに、エタノールの中間代謝産物でアセトインの生成源であるアセトアルデヒドの生体試料に応用可能な簡便で高感度・選択的な定量法を開発した。アセトアルデヒドの検出限界はGCへの注入量として約 10 fmol であった。

急性アルコール中毒や二日酔いの生化学的研究は不思議と行われていない。本研究はそれらの日常ごく一般的に見られる現象が解明される糸口となった。これらのことからこの現象の予防と治療が可能になる可能性が生じた。

以上の研究内容及び成果は、博士(薬学)の学位に値する。