

シリーズ “アミノ酸” No.26

アラニン、グルタミンによる肝障害改善作用

味の素(株)アミノ酸事業本部専任部長 馬渡一徳

はじめに

アルコールは主として肝臓で代謝され、お酒はアルコール発酵が人類の手によって見出されたときから、ずっとわれわれの食文化の中に息づく食品であった。私たちの食生活の中で、“適量の飲酒”は食事をおいしくし、食事を楽しくする大切な一要素であると考えられる。一方で、飲酒の常習化は脂肪肝をはじめとする肝障害の原因となり、恒常的かつ多量のアルコール摂取は、肝機能の低下のみならず脂質代謝や糖代謝に好ましからざる影響を及ぼすことも知られている。



図1 ラットによるアミノ酸水溶液選択摂取試験の様子

生活者の健康診断時、飲酒などによる肝機能の低下例は、特に男性において高血糖値や高コレステロール濃度と同じように少なくない頻度で認められ、その成因からいってこれらも生活習慣病やその予備段階と考えても差し支えないのではないかと考えられる。これらを予防していくには、過度の飲酒習慣を改善するとともに、適切な栄養療法等を用いて低下した肝機能を改善していく必要性もあると考えられた。

アミノ酸にはさまざまな生理機能があり、特にわれわれは肝臓で代謝されるアミノ酸の中に、肝機能をうまく改善するアミノ酸が存在するのではないかと考えた。一方でこれまで多くの研究者がアミノ酸などの栄養成分によるアルコール代謝の調節を試みてきたが、これまでの薬理的な手法を用いた方法では目覚ましい進歩があったとはいえ、システインなど限られた栄養学的方法によりアルコール代謝の調節は試みられてきた^{1)~3)}。

これまでわれわれは、動物をヒトの日常生活と同様のさまざまな条件下に置き、その際に生体にとって不足する栄養成分を動物自らによって選択摂取により明らかにする実験系を確立してきた。その一例として、当社のライフサイエンス研究所の鳥居邦夫らは、必須アミノ酸であるリジンが欠乏する食餌をラットに与え、各種アミノ酸の水溶液を選択摂取させる試験を実施した(図1)。その結果では、食餌中にほぼ不足する量のリジン水溶液がラットにより数多くのアミノ酸の中から選択摂取され、生体は不足する栄養素を認知しこれを補う行動をとり得ることを示し、生理学の研究領域において大きな

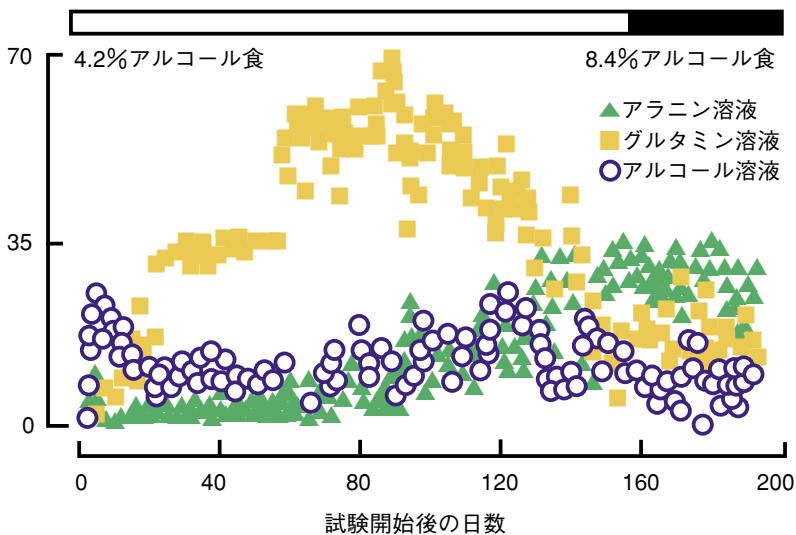


図2 アルコール長期負荷ラットにおけるアミノ酸およびアルコール水溶液の選択摂取量 (ml/日)

インパクトをもたらした⁴⁾⁵⁾。そこでわれわれはこの試験法を用い、長期間にわたり多量にアルコールを食餌由来で供与したラットがどのようなアミノ酸を選択摂取するかを調べ、選択摂取されたアミノ酸（アラニン、グルタミン）が、アルコール代謝や肝障害の改善にどのように寄与しているかを調べた。

1. アルコール長期負荷ラットにおけるアミノ酸の選択摂取試験

この試験ではラットの食餌として15%全卵たんぱく質食を用い、そのうちの炭水化物（デキストリン）画分を α -サイクロデキストリンに包摂した“粉末アルコール”で置換し（1日あたり食餌由来でのアルコール摂取量が約4.2 g/kgとなるように調整）、これを200日以上にわたって供与した。同時に各種アミノ酸等の水溶液あわせて15種類も選択摂取させた。その結果（図2）、試験開始直後のラットは食餌由来のアルコールに加えて5%アルコール水溶液を好んで摂取し、ラットにおいてもヒトと同様にアルコールに対する高い嗜好性が示された。しかしながら試験開始40日を経過後、ラットの体重は漸減し脱毛する個体が頻発し（図3）、試験開始2ヵ月を経過した後、死亡例が出現し、その個体では肝臓にアルコールに起因すると思われる炎症所見が認められた。ところが、その後残ったラットは2種類のアミノ酸（アラニンとグルタミン）を選択摂取し、その後、動物の体重減少や脱毛な



図3 体重が漸減し脱毛するラット



図4 二日酔いモデルにおける行動薬理学的試験の様子

どの症状が軽快したことから、これらのアミノ酸がアルコールの代謝に何らかの好ましい影響を及ぼしているのではないかということが推測された。なお、これら選択摂取された2種類のアミノ酸（アラニンとグルタミン）は、正常な飼料を供与したラットではほとんど選択摂取されない。

2. 二日酔いモデルにおける行動薬理的試験

そこで次に“二日酔い”のモデルを作製・評価するために、周囲1mのチタニウム製回転ケージで自発的な運動（走行）に馴化させたラットを用い、アルコール投与もしくはアルコールとアミノ酸の同時投与前後の自発運動量（走行距離）を経時的に記録した（図4）。その結果、アルコール4.2g/kg投与後（ip）のラットの自発運動量は、2日間以上にわたって著明に抑制され続けた。この条件にて、アルコール投与30分前にアラニンとグルタミンの1：1の混合物を2g/kgとなるよう経口投与すると、ラットの自発運動量はアルコー

ル投与後1日目は抑制されたものの、2日目では著しい改善効果が認められた（図5）。等重量の必須アミノ酸混合物（成分栄養剤「エレンタール」組成の必須アミノ酸組成）を投与した場合にはこのような効果は認められず、先の試験でラットが選択摂取したアラニンとグルタミンがアルコール代謝、もしくは肝障害を改善している可能性が示唆された。なお、この試験では、須田らによってアルコールの代謝が改善されるとされているアラニンとオルニチンの評価も実施し、アラニンとグルタミンと同水準ほどでは無かったが、自発運動量の改善傾向が認められた。

3. アルコール代謝に関する試験

このようなアルコール投与後の自発運動量の改善作用は、まずはアルコール代謝の改善に起因した可能性が考えられたため、血中アルコールとその代謝産物濃度を測定する試験を行なった。ラットにアミノ酸とアルコールを同時に経口投与すると、アミノ酸により消

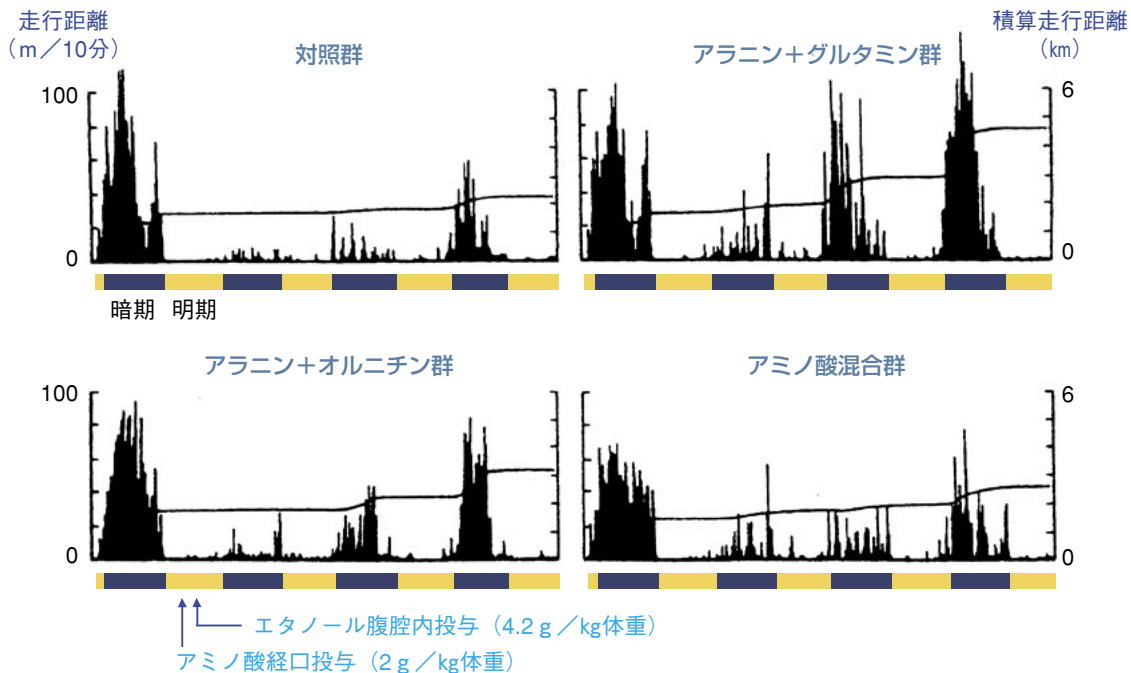


図5 アルコール投与後のラット自発運動量に及ぼすアミノ酸投与の影響

化管内でのアルコールの吸収遅延を来す可能性があるため、アルコール（1 g/kg）を外頸静脈より静脈内投与後、アラニンとグルタミンの1：1の混合物を経口投与（2 g/kg）し、その後、鎖骨下静脈より採血を行ない、血中アルコール、アセトアルデヒドの濃度を経時的に測定した。なお、アセトアルデヒド濃度はヘッドスペースガスクロマトグラフにより測定した。その結果（図6、7）、アラニンとグルタミンを投与した群で、対照となる非

アミノ酸投与・アルコール投与群と比較し、アルコールおよびアセトアルデヒドの血中濃度が有意に低下し、アルコール代謝がこれらのアミノ酸の投与によって促進することが認められた。

アルコールの代謝は肝臓で行なわれ、その約7割はアルコールデヒドロゲナーゼ（ADH）およびアセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH）を介した代謝経路で行なわれ、残りの約3割はミクロゾームの酸化系（MEOS）によって処理されること

が知られている（図8）。アルコール代謝の主たる経路では前者のADH、ALDHにおいて、その代謝過程で多量のNADH（還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）が産生されるが⁶⁾、アラニンやグルタミンのような糖原性アミノ酸は、それらを糖新生に用いることによって過剰なNADHを消費し、その結果としてアルコールの代謝を促進した可能性が考えられた。

そこでその可能性を確認する目的で、肝臓や血中のNAD/NADH比を反映するとされている、血中アセト酢酸/ β -ヒドロキシ酪酸濃度比（血中ケトン体濃度比）をアルコール投与後、アラニンとグルタミンを投与もしくは非投与の条件で同様に経

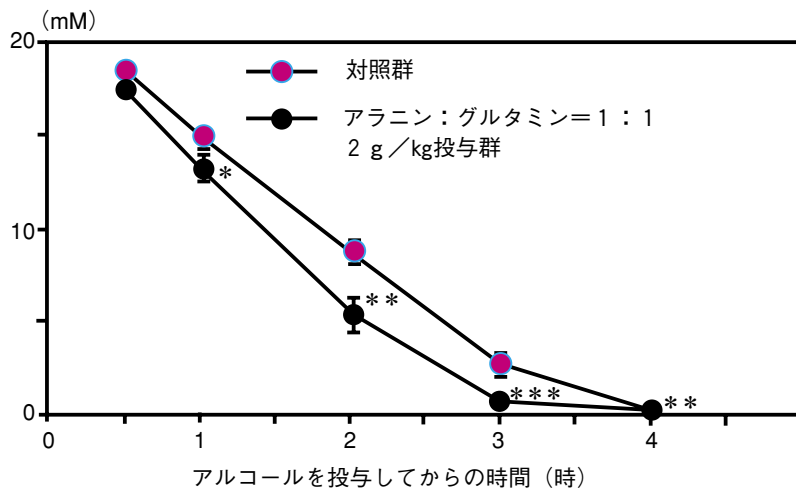


図6 アルコール投与ラットにおける血中アルコール濃度に及ぼすアラニン、グルタミン投与の影響

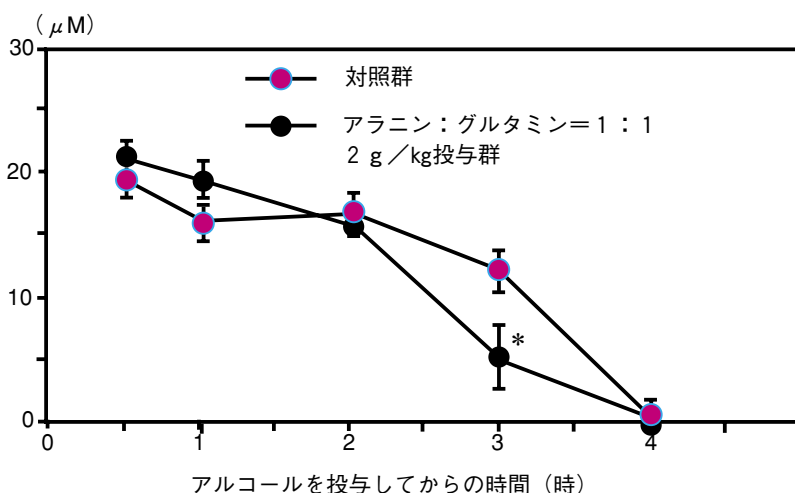


図7 アルコール投与ラットにおける血中アセトアルデヒド濃度に及ぼすアラニン、グルタミン投与の影響

時的に測定したところ、アルコール投与後一過性に著しく低下した血中ケトン体濃度比（NADHの過量産生を反映する）が、アラニン・グルタミンの投与によってほぼ正常範囲内に保たれたことから、過量に産生されたNADHがアラニンとグルタミンの投与によって、うまく糖新生に利用された可能性が高いと考えられた（図9）。

アルコールの代謝酵素であるADHなどは、本来は胆汁酸の代謝酵素系であり、生体は胆汁酸の代謝酵素の存在によりアルコールを楽しみ、そして代謝する能力を得ている。一般的にはアルコールの代謝はその摂取量の多少によっては異なるものの、アルコール摂取後約24時間内にはほぼ終了する⁷⁾。しかし先に実施したラットの自発運動量測定試験での自発運動量の抑制や、ヒトが感じる二日酔い時の倦怠感は飲酒後24時間を越えて継続する場合があります、このような症状は血中のアルコール濃度のみをもっては説明できない。アルコールを多量に摂取した場合には、肝臓のミトコンドリアがアセトアルデヒドなどにより障害を受けやすく、また多量に高濃度のアルコールを摂取すると、肝臓の中心静脈周囲が低酸素状態となり、肝細胞の壊死などが生じる場合がある。このような変化の後には、肝機能が低下し、さまざまな肝臓の栄養代謝やエネルギーの産生機構も障害されることから、

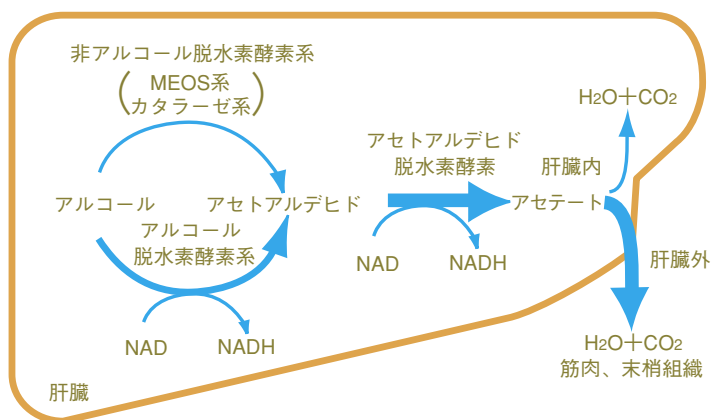


図8 肝臓におけるアルコール代謝

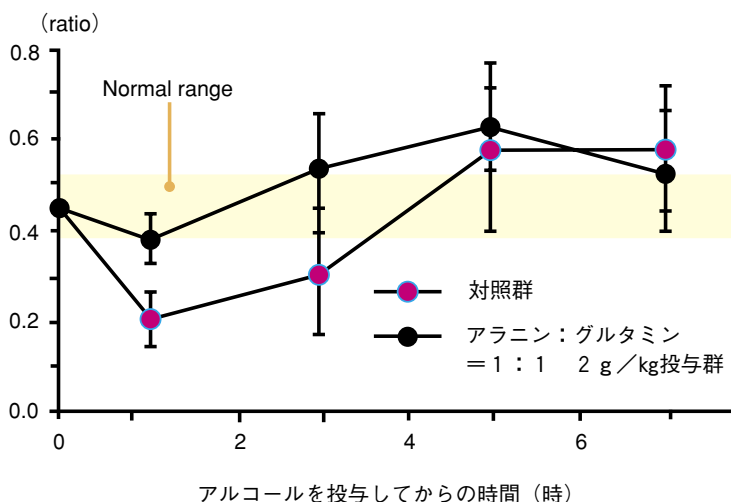


図9 アルコール投与ラットの血中アセト酢酸/β-ヒドロキシ酪酸比に及ぼすアラニン、グルタミン投与の影響

血中アルコールが消失した後も継続される二日酔い時の倦怠感は、このような肝臓の軽度な障害によってももたらされるものと考えられる。またアミノ酸によるこれらの変化の改善作用は、アルコール代謝の改善のみならず、肝障害に関わる多くの作用点を有するものと推測された。

4. ガラクトサミン肝障害モデル・肝切除モデルを用いた試験

そこで障害された肝細胞自体へのアミノ酸の影響を調べる目的で、初代培養肝細胞を調製し、その培地（Williams' E培地）に肝障害

を惹起するガラクトサミン塩酸塩を添加（4 mM）し、アミノ酸を培地に加えた場合の細胞障害の指標となる培地中への逸脱酵素であるLDH（乳酸脱水素酵素）濃度を測定したところ、アラニン培地に添加した場合ではその添加量（0～60mM）に依存して培地中への

LDHの逸脱が抑制されたが、対照として添加したグリシン（15mM）にはそのような効果は認められなかった（図10）[この試験では培地中で不安定なグルタミンを添加する試験は実施せず⁹⁾。また、同様の方法で実施した実験において培地中の肝細胞のATP濃度を測定したと

ころ、アラニン培地に加えた条件でガラクトサミン塩酸塩によって減少した肝細胞中のATP濃度が回復する傾向が観察された（図11）。

ガラクトサミンによる肝障害は肝臓でのウリジンの過量な消費によって生じ、その用量が大きい場合には劇的な肝障害を惹起することで知られている。われわれはラットにガラクトサミン塩酸塩（600 mg/kg）とアラニン、グルタミンを投与（2 g/kgを複数回）し、この肝障害が著明に抑制されることを見出した（図12）。大阪市立大学の田中らの研究では、肝障害時の肝再生の指標となるポリアミン代謝が、アラニンとグルタミンの投与によって改善されることが示されている⁹⁾。われわれの試験でも、肝臓を広範囲（70%）に切除したラットにおいて、アラニンとグルタミンを肝切除後18時間目もしくは21時間目に投与（1：1混合物を2 g/kg経口投与）し、肝切除後24時間目の肝湿重量の回復と肝再生の指標となるS期細胞数の増加を認めており（図13）、

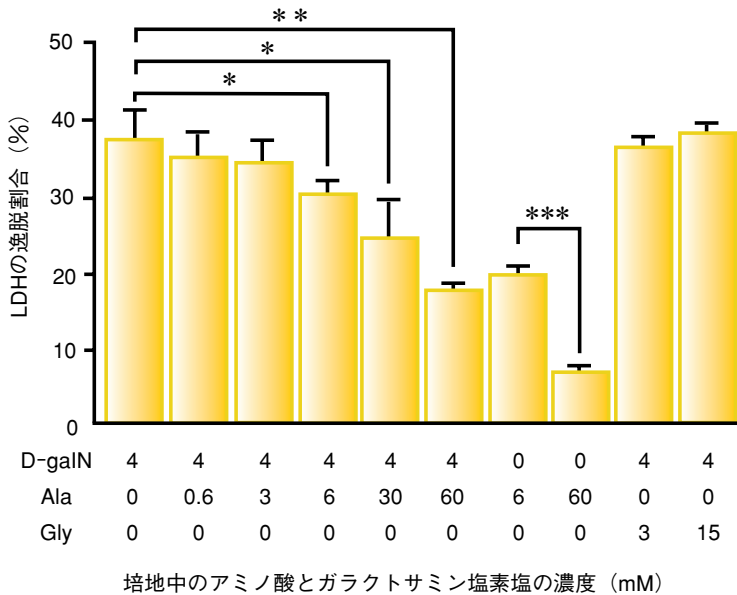


図10 ガラクトサミン塩酸塩によって惹起された初代培養肝細胞の障害に対するアラニンの影響

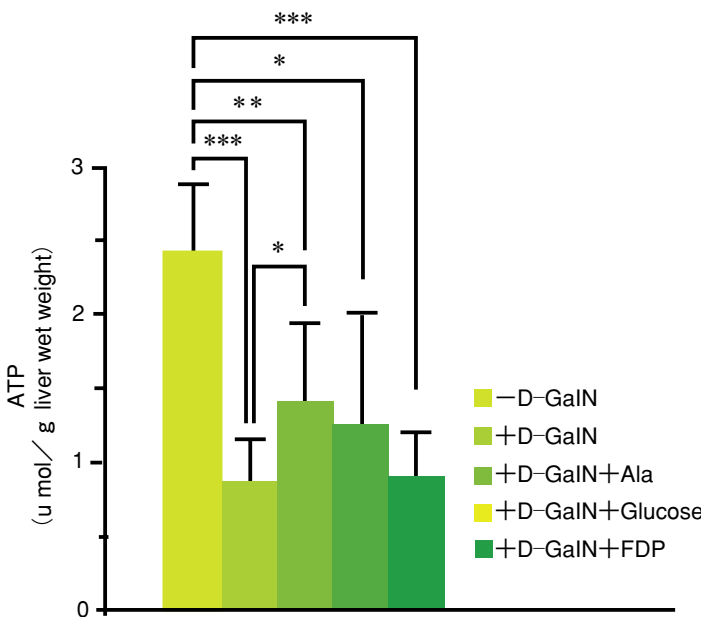


図11 ガラクトサミン塩酸塩によって惹起された初代培養肝細胞中のATP濃度に及ぼすアラニンの影響

アラニンとグルタミンが肝臓の再生にも有効である可能性が示唆されている。

5. おわりに

アラニンとグルタミンは代表的な糖原性アミノ酸であり、糖新生に用いられることにより過量のNADHを消費し、その結果としてアル

コールの代謝を促進することが考えられる。肝臓中に過量に生じたNADHは α -グリセロリン酸経路に回され、結果として脂肪の生合成を促進することにより脂肪肝をもたらしやすいと考えられるが、われわれが行なったアルコールと硫酸ヒドラジンの同時投与によるラットにおける脂肪肝の進行をも、食餌にアラニンとグルタミンを混与するだけで

改善されることが示されており¹⁰⁾、この作用点は飲酒後の肝機能を正常化するうえで極めて重要であると考えられる。

また、アラニンとグルタミンは極めて生体内で酸化されやすいエネルギー源であり、主要なエネルギー産生機構である解糖系が障害された場合には、その代替となつてエネルギーを供給することにより肝障害を抑えるものと推測される。肝障害時には肝細胞中に多量のカルシウムが流入し、その障害はさらに進行すると考えられ、その際には肝臓は多量のATPを必要とする。しかし、皮肉なことに肝障害時には解糖系などの主要なエネルギー産生機構が障害されることが多く、肝臓中のATP濃度は著しく低下する場合が多い。われわれは先に述べたように肝障害モデルや肝切除モデルで、アラニンやグルタミンの投与により、肝臓中のATP濃度が上昇することを認めており、これらアミノ酸が障害された肝臓での有用なエネルギー源となりうることを示した。また、グルタミンは核酸の前駆体ともなるので、肝臓の再生時にその点でも重要なアミノ酸であると考

“シリーズ”アミノ酸

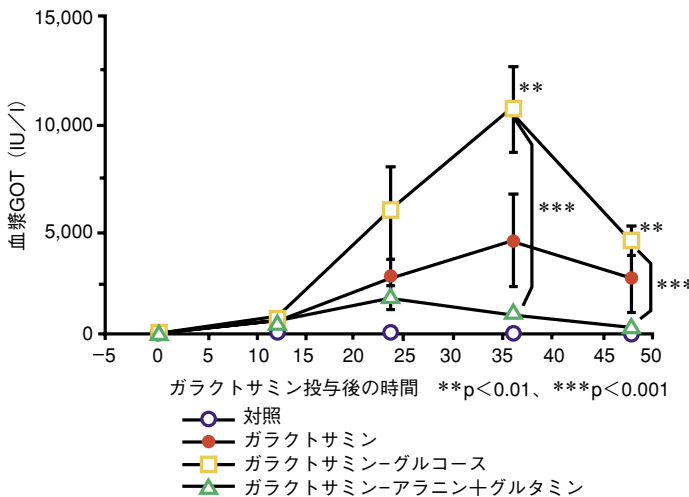


図12 ガラクトサミン肝障害ラットの血漿GOTに及ぼすAla、Gln混合物の効果

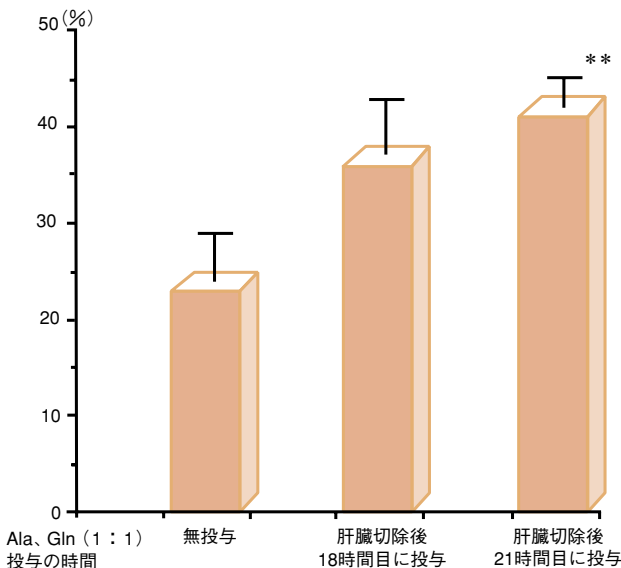


図13 肝広範囲切除24時間後の肝再生指標 (PCNAラベリングインデックス) に及ぼすアラニン、グルタミン投与の影響

えられた。アミノ酸は生体内での代表的な栄養源であり、多くの代謝経路を経て生体内のさまざまな生理活性物質に利用されているため、今後さらにこれらのアミノ酸の役割が明らかになっていくものと思われる。

厚生労働省による国民栄養調査の結果では、飲酒習慣が高い世代は男性では30～60代、女性では30～40代であるが¹¹⁾、これらの世代は生活習慣病の予防を考慮すべき世代であり、飲酒による肝機能の低下や脂質代謝の異常は、まずは食生活の改善や運動習慣の定着を図るべきであるが、それでもなお生活者の健康努力は十分とはいえない点多々あり、今後アミノ酸などの栄養法を用いて、生活者の健康状態の改善を少しでも図っていくことが望ましいと考えられる。この点でアラニンやグルタミンは肝臓の機能を改善していくうえで極めて有用であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Tsukamoto S, Kanegae T, Nagoya T: Effect of amino acids on acute alcohol intoxication in mice. Jpn J Alcohol & Drug Dependence 25 429-440 (1990)
- 2) Estrela JM, Seaz GT, Such L, Vina J: The effect of cysteine and N-acetylcysteine on rat liver glutathione(GSH). Biochem Pharmacol 32 3483-5 (1983)
- 3) Masaki N, Yamada S, Ogata I, Ohta Y, Fujikawa K: Enhancement of carbone tetrachloride-induced liver injury by glucagon and insulin treatment. Res Exp Med 188 27-33 (1988)
- 4) Mori M, Kawada T, Ono T, Torii K: Taste preference and protein nutrition and L-amino acid homeostasis in male Sprague-Dawley rats. Physiol Behav 49 987-95 (1991)
- 5) Mori M, Kawada T., Torii K: Appetite and taste preference in

growing rats given various levels of protein nutrition. Brain Res Bull 27 417-22 (1991)

6) Cederbaum AI, Dicker E, Rubin E. Transfer and reoxidation of reducing equivalents as the rate-limiting step in the oxidation of ethanol by liver cells isolated from fed and fasted rats. Arch Biochem Biophys 183 638-646 (1977)

7) Torii K, Mawatari K, Kawada T, Mori M, Masaki H, Yugari Y. Effect of alanine and glutamine intubation on ethanol metabolism and spontaneous motor activity in ethanol-loaded rats. Pharma Med 5 81-7 (1987)

8) Maezono K, Kajiwara K, Mawatari K, Shinkai A, Maki T. Alanine protects of liver from injury caused by D-galactosamine and CCl4. Hepatology 24 185-91 (1996)

9) Tanaka T, Imano M, Yamashita T, Monna T, Nishiguchi S, Kuroki T, Otani S, Maezono K, Mawatari K. Effect of combined alanine and glutamine administration on the inhibition of liver regeneration caused by long-term administration of alcohol. Alcohol Alcohol 29S 125-32 (1994)

10) 鈴木博、打越敏之、前園克己、馬渡一徳、岡部和彦らEffect of both alanine and glutamine administration to newly developed animal model of chronic alcoholic liver injury. アルコール代謝と肝 12 207-213 (1992)

11) 健康・栄養情報研究会編、国民栄養の現状 第一出版刊

(「J・JSMUFF」 Vol.1, No.2, 2003年より転載)

馬渡一徳/Mawatari Kazunori

1984年九州大学大学院食糧化学工学科修士課程修了。同年味の素(株)入社。生物科学研究所に勤務。92年臨床開発部、94年健康栄養事業推進部、99年アミノサイエンス研究所、現在アミノ酸事業本部専任部長。

発行 味の素株式会社 コーポレート・コミュニケーション部

〒104-8315 東京都中央区京橋1丁目15番1号 TEL.03(5250)8183

東京支社	〒144-0052	東京都大田区蒲田5丁目37番1号「ニッセイアロマスクエア」4階	TEL.03(5713)7506
大阪支社	〒530-0047	大阪府大阪市北区中之島6丁目2番57号 味の素グループ大阪ビル9・10階	TEL.06(6449)5865
中国支社	〒703-0041	広島県広島市中区小町6番2号	TEL.082(247)1111
九州支社	〒812-8683	福岡県福岡市博多区博多駅南3丁目3番31号	TEL.092(451)1111
名古屋支社	〒466-8554	愛知県名古屋市昭和区阿由知通り2丁目3番地	TEL.052(735)8510
東北支社	〒980-0011	宮城県仙台市青葉区上杉2丁目3番11号	TEL.022(263)1363

本誌送付先変更のご連絡は下記までお願い致します。

〒104-0041 東京都中央区新富町1丁目18番12号 Tビル (株)物流計画「Ajico News 食と健康の情報誌」係
TEL.03(5542)6333 FAX.03(5542)6222