

ミトコンドリアの代謝系から考えるアルコール関連疾患

Alcohol-related diseases considered from mitochondrial metabolic systems

横山 裕一*

慶應保健研究, 41(1), 007-019, 2023

要旨: 生体のエタノール代謝のミトコンドリア機能への影響を文献的に総括した。真核生物は細胞の核内にATP産生器官のミトコンドリアを有する。ミトコンドリアは、種々のホルモン、酵素、ミトコンドリア周辺の代謝系と共同で、ATP産生量を調節、過剰時はその保存、不足時はその補充に寄与する。ATPの過不足はATP/AMP比でモニターされる。即ち、AMP増加時(ATP減少時)にAMP活性化蛋白リン酸化酵素(AMPK)が活性化され、解糖系、TCA回路、中性脂肪や脂肪酸の分解が、活性化され、ATPが補充され、ATP保存系の中性脂肪合成が抑制される。大量の飲酒はAMPK活性を抑制し、ATP不足時の代償反応を阻害、ATP保存系を活性化する。ATPが極度に減少すると、肝臓はアセチルCoAからケトン体を合成し、エネルギー源として脳などの末梢細胞に供給するが、大量飲酒はNAD/NADH比を低下させ、ケトン体からのアセチルCoA産生が抑制され、ケトン体利用も阻害する。加えて、AMPKの抑制によりグルコーストランスポート機能は低下し、グルコース利用も抑制される。その状況で、大酒家はエタノール代謝の結果産生された酢酸からアセチルCoAを形成しATPを産生する。その際、エタノール摂取が強制的に中断されると、酢酸からのATP供給も途絶え、脳内のエネルギーは枯渇、それが大酒家の離脱症状の本態の一部と推察されている。

keywords: AMP-活性化蛋白リン酸化酵素, ホルモン感受性脂肪分解酵素,
アセチルCoA脱炭酸酵素, TCA回路, 酢酸
AMP-kinase, Hormone sensitive lipase, acetyl CoA carboxylase,
Tricarboxylic acid cycle, acetic acid

はじめに

生物の重要なエネルギー源である Adenosine triphosphate (ATP) は、真核生物では、主にミトコンドリア (Mit) で産生される。本論は、文献的に、Mitの代謝系を概観し、それらの代謝系に対するエタノールの影響を考察し、アルコール関連疾患のMit疾患の一面を概説する。

1. ミトコンドリアの構造と機能

(Mitの構造)

Mitは内膜、外膜、マトリクスで構成され、内膜と外膜の間に、膜間腔というスペースがある¹⁾。

外膜にはporin²⁾という蛋白が存在し、分子量10kD以下の分子の自由通過を許している。しかし、高分子量の分子は特異チャンネルが存在する場合のみ通過できる。内膜の自由通過は、

*慶應義塾大学保健管理センター
(著者連絡先) 横山 裕一 〒252-0882 神奈川県藤沢市遠藤5332

さらに小さい分子量の分子に限定され、それ以外の分子の通過はやはり特異チャンネル依存性である¹⁾。マトリクスと称される内膜の内側には、内膜が陥入し、衝立状になり、それによって区切られた夫々の空間をクリステと称する。この内膜の陥入構造により内膜面積が拡大、内膜に存在するATP産生系（電子伝達系）を増やし、ATP産生量増大に寄与している¹⁾。

マトリクスには、nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) や flavin adenine dinucleotide (FAD) を夫々の還元型 (NADH, FADH₂) に変え、電子伝達系に渡すトリカルボン酸 (tricarboxylic acid ; TCA) 回路という酵素群³⁾、脂肪酸β酸化系、Mit特有のDNA (mtDNA) を発現させ、蛋白質を形成するための転写因子、翻訳因子、リボゾームなどが存在する¹⁾。
(Mitの機能)

ATPの産生、供給がMitの重要な機能である。他に、Mitはステロイド代謝、ヘム合成、カルシウムや鉄の濃度調整、アポトーシス発動にも関与している。Mit電子伝達系のチトクロ-

m cがMit障害で、細胞質に漏れ出すとアポトーシスが惹起される⁴⁾。

2. TCA回路と電子伝達系

(解糖系とピルビン酸)

各細胞に取り込まれたグルコース (GLU) は9段階の化学反応 (解糖系) を経てピルビン酸に変換される。ピルビン酸は、ピルビン酸共輸送体により、Mitへ入り、マトリクス内で、その一部はピルビン酸脱水素酵素 (PDH) の働きで、アセチルCoAに変換される。PDHは反応時に補酵素としてNAD 1分子を用い、反応の結果、NADH 1分子が形成される (「NAD要求性」)。同酵素が機能するためには、ビタミン (Vit) B1誘導体チアミンピロリン酸も必要である。残りのピルビン酸は、ピルビン酸脱炭酸酵素 (PCX) の働きで、オキサロ酢酸に変換される。この2つの代謝産物 (アセチルCoAとオキサロ酢酸) がクエン酸合成酵素 (CAS) の働きで結合しクエン酸になる⁵⁾。

(TCA回路：表1)

MitマトリクスにあるTCA回路³⁾はクエン酸

表1 TCA回路を構成する化学反応

化学反応	責任酵素	付加分子	形成分子
①クエン酸 → アコニット酸	アコニット酸ヒドラターゼ		
②アコニット酸 → イソクエン酸	アコニット酸ヒドラターゼ		
③イソクエン酸 → オキサロコハク酸	イソクエン酸脱水素酵素 (NAD)	NAD	NADH
④オキサロコハク酸 → αケトグルタル酸	イソクエン酸脱水素酵素 (NADP)	NADP	NADPH
⑤αケトグルタル酸 → スクシニルCoA	オキソグルタル酸脱水素酵素	NAD	NADH
⑥スクシニルCoA → コハク酸	スクシニルCoA合成酵素	GDP (ADP)	GTP (ATP)
⑦コハク酸 → フマル酸	コハク酸脱水素酵素	ユビキノ	ユビキノール
⑧フマル酸 → リンゴ酸	フマラーゼ		
⑨リンゴ酸 → オキサロ酢酸	リンゴ酸脱水素酵素	NAD	NADH
⑩オキサロ酢酸 → クエン酸	クエン酸合成酵素	アセチルCoA	CoA

NAD : nicotinamide adenine dinucleotide

NADH : 還元型NAD

NADP : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NADPH : 還元型NADP

GDP ; guanosine diphosphate

GTP ; guanosine triphosphate

ADP ; adenosine diphosphate

ATP ; adenosine triphosphate

CO₂ ; 二酸化炭素

CoA ; coenzyme A

(TCAの一種)が、9段階の反応を経て、オキサロ酢酸となり、オキサロ酢酸がアセチルCoAと結合し、再度クエン酸に戻る系である。本系は「クエン酸回路」やその提唱者の名前から「Krebs回路」という別称もある。

TCA回路の計10段階の反応を表1まとめた。表中の①と②、③と④を、夫々を纏めて一段階と見做し、8段階の反応と定義する場合もある。③⑤⑨の反応は、夫々、「NAD要求性」で、クエン酸1分子がTCA回路を一周するとNADH 3分子が形成される。

また、⑦の反応は、後述の電子伝達系の一部でもある。

⑤の反応はVit B1誘導体チアミンピロリン酸を要求する。

⑥の反応ではguanosine diphosphate (GDP)からguanosine triphosphate (GTP)が産生される。GTPは、情報伝達因子や遺伝子翻訳の緒因子として働き、微小管の形成にも寄与する。尚、この反応で、adenosine diphosphate (ADP)からATPが産生される場合もある⁶⁾。

(電子伝達系)

電子伝達系はMitの内膜に存在する酵素群で、複合体I～IVで構成される(表2)⁷⁾。

マトリクスで形成された(通常はTCA回路由来の)NADHを用い、複合体Iでユビキノールが形成され、それを端緒に、複合体III, IVでシトクロームc Fe^{2+} 、シトクロームc Fe^{3+} が形成される。夫々の反応で H^+ が形成されるが、 H^+ は膜間腔に汲み出され、膜間腔とマトリクスの間で H^+ 濃度差(プロトン勾配)が生じる。すると、ATP合成酵素(ATPS)は、その勾配を用い、 H^+ を膜間腔からマトリクスへ戻し、その際に発生するエネルギーを使い、ADPをリン酸化し、ATPを産生する⁸⁾。ATPSを電子伝達系の複合体Vと呼称することもある(図1)。

TCA回路のコハク酸脱水素酵素(表1の⑤)はマトリクス内でコハク酸をフマル酸に変換するが、この系が電子伝達系構成酵素(複合体II)であることを上述した。この反応ではFAD 1分子から $FADH_2$ 1分子が形成され、その際電子が引き抜かれ、ユビキノンに付加され、ユビキノールを形成する。ユビキノールは複合体Iで産生されたものと同様に複合体IIIに渡され、複合体IVの反応へと続き、 H^+ の膜間腔への汲み出しが起こる。尚、複合体IIの反応自体には H^+ の汲み出しは伴わない(図1)。

表2 電子伝達系を構成する化学反応

名称	責任酵素	化学反応
複合体I	NADH・ユビキノン還元酵素	$NADH + \text{ユビキノン} + 5H \rightarrow NAD + \text{ユビキノール}^* + 4H$ (放出)
複合体II	コハク酸脱水素酵素**	$\text{コハク酸} + \text{ユビキノン} \rightarrow \text{フマル酸} + \text{ユビキノール}^*$
複合体III	ユビキノール-シトクロムc還元酵素	$\text{ユビキノール} + 2\text{シトクロムc} (Fe^{3+}) + 2H \rightarrow \text{ユビキノン} + 2\text{シトクロムc} (Fe^{2+})^{***} + 4H$ (放出)
複合体IV	シトクロムc酸化酵素	$O_2 + 4\text{シトクロムc} (Fe^{2+}) + 8H \rightarrow 2H_2O + 4\text{シトクロムc} (Fe^{3+})^{***} + 4H$ (放出)
(複合体V)****	ATP合成酵素	$ADP \rightarrow ATP$

ADP : adenosine diphosphate

ATP : adenosine triphosphate

NAD : nicotinamide adenine dinucleotide

NADH : 還元型 NAD

* : 複合体IIIへ渡される

** : TCA回路と兼任

*** : 複合体IVへ渡される

**** : 非正式な名称

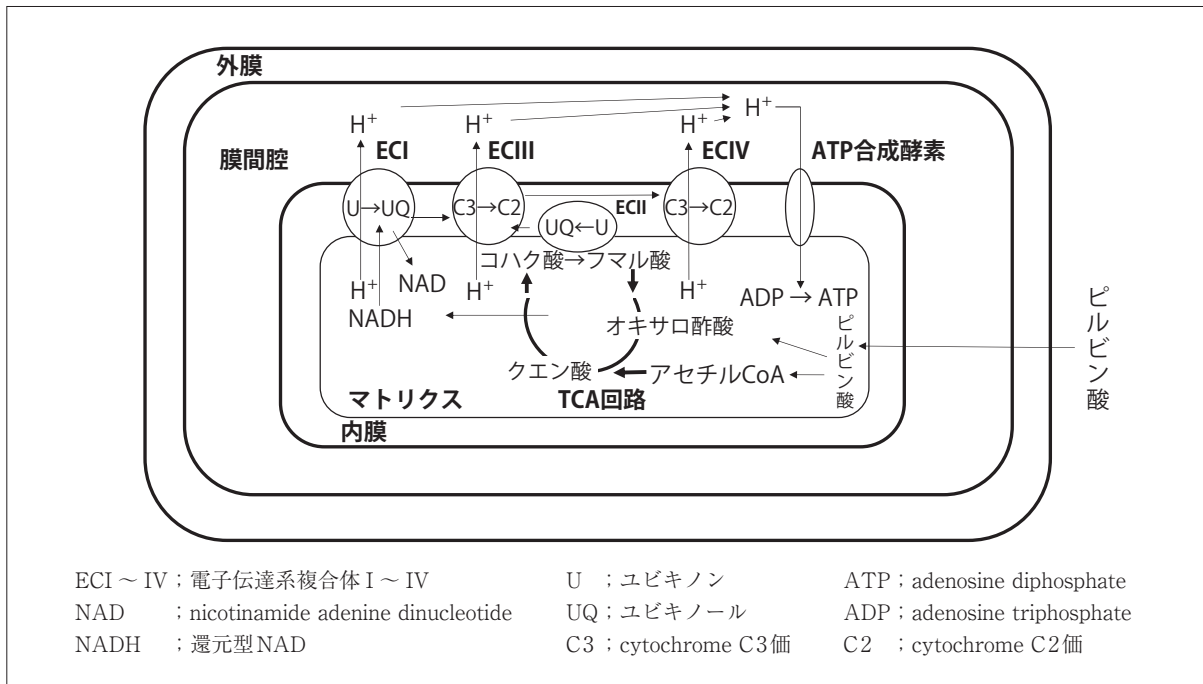


図 1 ミトコンドリアのTCA回路と電子伝達系

3. エネルギー環境の変化とTCA回路およびその周辺系の代謝変化 (図 2)

生体では、ATPが過剰な場合、それを適切な分子に保存するが、不足すると、保存先の分子を分解し、ATPを供給し、生命の維持を図る。TCA回路とその周辺系はその調節を行う。(糖貯蔵と糖新生)

ATP産生の中心的役割を果たしているのは、細胞内の糖代謝/TCA回路/電子伝達系の一連の反応である。生体はGLUが不足した場合、貯蔵庫から糖を取り出すか、別の分子から糖を合成することで対応する。

肝臓と骨格筋はGLUを重合し、グリコーゲン⁹⁾として貯蔵できる。グリコーゲンは、解糖系の最初の代謝産物GLU6リン酸(グルコース6P)が、糖代謝の傍流に入り、GLU1リン酸、UDP-GLUを介して産生される。低血糖時に、その産生系の逆反応でGLUが供給される。グリコーゲン産生は糖摂取時の過剰血糖緩和の役割も果たすので、同系を有する骨格筋が多いことは食後高血糖防止に有利である(図2)。

解糖系3番目の代謝産物フルクトース1,6ピ

スリン酸(フルクトース1,6BP)はアルドラーゼの作用で、グリセルアルデヒド3リン酸(GA3P)とジヒドロキシアセトンリン酸(DHAP)に分かれる(「F1,6BP分岐」)。前者は、「NAD要求性」のGA3P脱水素酵素(GA3PDH)により1,3ビスホスホグリセリン(1,3BPG)になり、同分子は続く4段階の反応を経て、ピルビン酸になる解糖系の本流である。後者は解糖系の傍流であるが、「NADH要求性」のグリセロール3-リン酸(G3P)脱水素酵素(G3PDH)の作用でG3Pになり、さらにグリセリンとなる¹⁰⁾。グリセリンの一部は中性脂肪に変換されるが、緊急時にはグリセリンや中性脂肪を起点にこの生成系が逆流し、GLUが供給される。後述の脂肪酸から形成される中性脂肪もグリセリンに転換可能で、低血糖時のGLUの産生に寄与する(図2)。

もう一つの糖新生系は、Mitクリステ内に存在するTCA回路のクエン酸を基点とした8番目の代謝産物リンゴ酸が、Mit内膜にあるリンゴ酸-aケトグルタル酸シャトルで膜間腔に放出され、オキサロ酢酸に変化し、Mitの外膜を

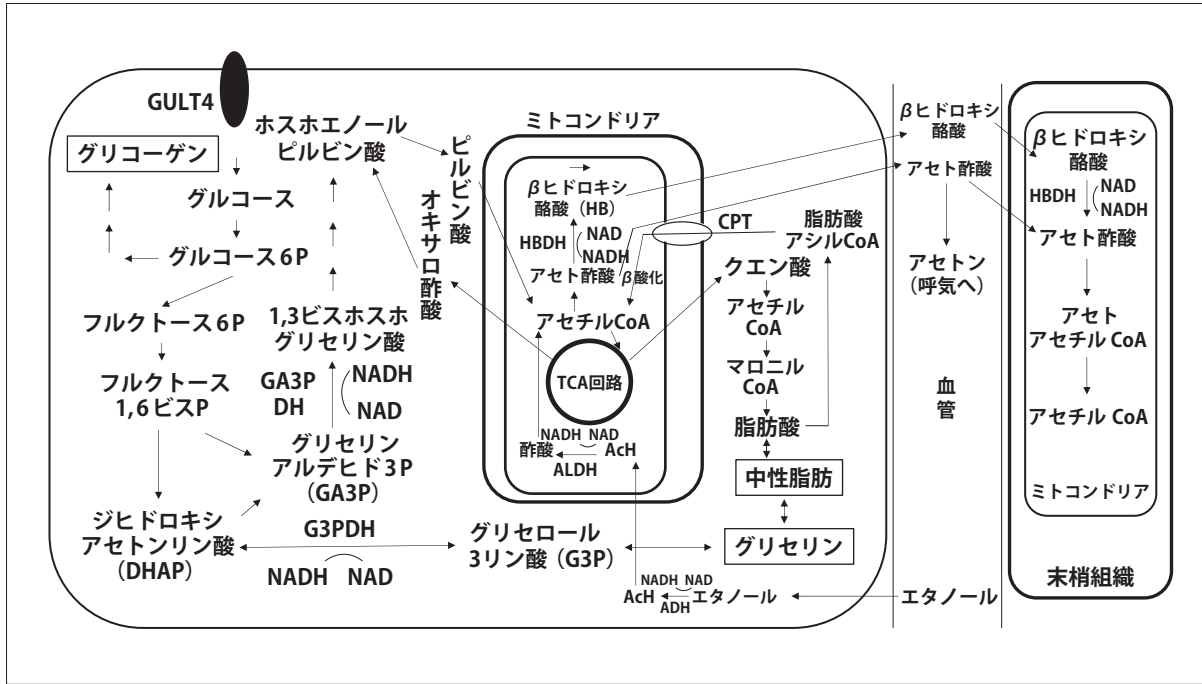


図2 TCA回路とグリコーゲン, グリセリン, 中性脂肪, ケトン体

自由通過し、解糖系8番目の代謝産物ホスホエノールピルビン酸に変わり、解糖系に入り、解糖系を逆流しGLUを産生するものである(図2)¹¹⁾。ATP不足の状態では、かつ、解糖系由来のピルビン酸供給は期待できない場合、この糖新生系が発動する。即ち、後述する脂肪酸から形成されるアセチルCoAや蛋白質由来のアミノ酸から形成されるTCA回路の中間産物を起点にTCA回路を作用させることで、GLUを供給する。

(TCA回路と脂肪酸, 中性脂肪)

ATPが余剰の場合、Mitのクエン酸はTCA輸送系で細胞質へ汲み出され、ATP-クエン酸リアーゼの作用でATPとCoAが付加され、その後、開裂し、アセチルCoAとオキサロ酢酸になる。その後、アセチルCoA脱炭酸酵素(ACC)の作用で、アセチルCoAにCO₂由来のカルボキシル基が付加され、マロニルCoAが産生される。更に、脂肪酸合成酵素複合体の作用で、マロニルCoAへCO₂由来のカルボキシル基が付加され、炭素数が増え、パルミチン酸(C₁₆脂肪酸)となる。そのパルミチン酸を含む種々の脂肪酸

3分子がグリセロール基に捕獲されたものが中性脂肪である¹²⁾(図2)。

中性脂肪は、エネルギー源として細胞内に蓄積される。細胞内のATPが不足した場合、中性脂肪は、上述のように、グリセリンに変化し、GLU供給源になることでATP補充に寄与するが、中性脂肪がホルモン感受性脂肪分解酵素(HSL)等の脂質分解酵素によって脂肪酸に分解されることでATP補充に寄与する経路もある。その脂肪酸は細胞質で、acylCoA合成酵素の働きでCoAと結合し、脂肪酸acylCoA(FAACo)となる。中鎖または短鎖脂肪酸からできたFAACoは、Mitの外膜、内膜を自由通過し、そのままマトリクスに入りβ酸化を受け、アセチルCoAに変換される。一方、長鎖脂肪酸を含むFFACoは、Mitの外膜は通過できるが、内膜は通過できない。よって、まず、Mitの膜間腔に入り、外膜の膜間腔側に表出するカルニチンパルミトイル転移酵素-1(CPT-1)の働きでカルニチンと結合し、脂肪酸アシルカルニチン(FAAC)となる。FAACはMit内膜に表出するFAAC交換体を介し、マトリクスに

入り¹³⁾、内膜のマトリクス側にあるCPT-IIの働きで、FAACoに戻り、 β 酸化に供され、アセチルCoAとなりTCA回路を起動させる(図2)。(TCA回路とケトン体)

極めてATP量が不十分な場合の代替のエネルギー源は、主に、肝臓でアセチルCoAから合成されるケトン体で、それをエネルギー源として用いることができる筋肉、腎、脳などの細胞へ供給される。筋肉や腎は自力でも脂肪酸からケトン体を合成できるが、脂肪酸は脳・血液関門を通過しないため、脳はケトン体を作れず、自力でATPが賄えない場合、通常、肝臓から送られるケトン体が唯一のATP源となる(図2)。

肝臓ではアセチルCoA 2分子がアセチルCoAアセチル転移酵素によりアセトアセチルCoAになり、さらに3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA合成酵素の働きで、HMG-CoAとなる。このHMG-CoAは、HMG-CoAリアーゼの働きで、ケトン体のアセト酢酸とアセチルCoAに分かれる。更に、アセト酢酸の一部は3-ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(HBDH)の「NADH要求性」反応により、やはりケトン体の3-ヒドロキシ酪酸になる(「反応A」)。両ケトン体は血中に放出され、末梢へ供給されるが、その際、アセト酢酸の一部はアセトンになる。アセトンは細胞へは届けられず、呼気中へ放出される。細胞がアセト酢酸を取り込むと、スクシニルCoA:3-ケト酸CoA転移酵素の働きでアセトアセチルCoAになり、同分子がアセチルCoA 2分子となり、TCA回路に供される。しかし、細胞がヒドロキシ酪酸を取り込んだ場合、アセチルCoAを獲得するためには、HBDHによってアセト酢酸に戻す必要があるが、この反応は上述の「反応A」の逆反応で「NAD要求性」である。(「反応B」)¹⁵⁾(図2)。

(TCA回路とアミノ酸)

ATPが不足し、かつGLUや脂肪酸も供給されない場合、アミノ酸がTCA回路に流入し、ATP産生に寄与する。アミノ酸はGLUになるもの(糖原生)、ケトン体になるもの(ケト原

生)、どちらにもなりうるもの(両原生と仮に命名する)に分類される。ケト原生アミノ酸はロイシンとリジン、両原生アミノ酸はチロシン、イソロイシン、トリプトファン、フェニルアラニン、残りが糖原生アミノ酸である¹⁴⁾。このアミノ酸の主な供給源は骨格筋であるが、エネルギーの維持に骨格筋分解が必要になる状況は、異常な状態で、重症糖尿病での骨格筋減少が良い例である(図3)。

4. エネルギー状態の変化に反応する酵素

エネルギー状態の変化に応じ活性が変化する酵素のAMP(adenine monophosphate)活性化蛋白リン酸転移酵素(AMPK)やホルモン感受性脂肪分解酵素(HSL)がTCA回路とその周辺の反応系に影響を与える。

(AMP蛋白リン酸転移酵素¹⁶⁾)

種々のタンパクをリン酸化するAMPKは体内のAMP/ATP比の上昇(AMPの上昇またはATPの低下)で活性化する。ATPが不足する運動時や飢餓時活性化が典型例である。

AMPKの α サブユニット172番目のアミノ酸スレオニンがリン酸化されると、本酵素は活性化するが、細胞内のAMPK脱リン酸化酵素(AMPKK; LKB1/MO25/STRAD複合体)がそのリン酸基を外すと非活性型に戻る。しかし、AMPKにAMPが結合すると、AMPKKの脱リン酸化が阻害され、AMPK活性が保たれる。

活性化AMPKは、骨格筋でGLUトランスポーター4(GLUT4)の細胞膜への融合を促進し、骨格筋、脂肪、脳などの細胞でのGLUの取り込みを増加させる。さらに、解糖系のいくつかの酵素を活性化し、解糖系を促進し、TCA回路の α ケトグルタミン酸脱水素酵素、コハク酸脱水素酵素、リンゴ酸脱水素酵素(表1の⑤⑦⑨)の活性化を介しTCA回路も活性化する。その結果ATP産生が増える。

一方、特に肝臓で、hepatocyte nuclear factor 4(HNF4)やCREB regulated transcription coactivator 2(CRTC2)を阻害し、糖新生を

阻害する。

活性化AMPKはACCをリン酸化し、その活性を弱める¹⁷⁾。その結果、アセチルCoAからの脂肪酸合成が抑制され、その中間産物のマロニルCoA、それに続く中性脂肪の産生量も減る。このマロニルCoAは長鎖脂肪酸のMitへの取り込みの律速段階であるCPT-1を阻害する¹⁸⁾。即ち、AMPK活性化によりACC活性が抑制された場合、マロニルCoAの産生は低下し、その結果、マロニルCoAによるCPT-1の阻害が外れ、Mitへの長鎖脂肪酸の流入と、それに続く脂肪酸 β 酸化が増え、Mit内でのアセチルCoAの産生が増える。

活性化AMPKは、ステロール調節因子結合蛋白1c (SREBP1c) をリン酸化することで、コレステロール合成も抑制する¹⁶⁾。
(ホルモン感受性脂肪分解酵素)

ホルモン感受性脂肪分解酵素 (Hormone sensitive lipase, HSL) は中性脂肪を脂肪酸に分解する酵素で、アドレナリン、ノルアドレナリン、グルカゴン、adrenocorticotrophic hormone (ACTH) により活性が高まる。これらのホルモンは細胞膜のアデニル酸サイクラーゼを活性化し、細胞内のATPを環状AMP (cAMP) に変換し、細胞内のcAMP量を増やす。その結果、cAMP蛋白リン酸化酵素が活性化され、HSLはリン酸化を受け活性化する。一方インスリンはcAMPを減少させ、HSLの活性化を阻害する。HSLは、飢餓時や運動時に中性脂肪を分解し、細胞に脂肪酸を供給し、組織のATP源を確保することに役立っている¹⁹⁾。

5. 飽食・飢餓とMitとその周辺の代謝系の要約

空腹、運動時には、ATPの減少、相対的なAMPの上昇により、AMPKが活性化され、解糖系、TCA回路が活性化される。クエン酸の多くがTCA回路に供され、ATP産生に利用されるのでATP産生量も増える。AMPK活性化は細胞質ではACC活性を抑え¹⁷⁾、クエン酸から

産生されたアセチルCoAからマロニルCoA、さらには中性脂肪を産生する経路を抑制する。すると、CPT-1活性を抑制するマロニルCoAの低下がCPT-1を活性化し、その結果、Mitへの長鎖脂肪酸由来のFAACoの取り込みが増え、Mit内の脂肪酸 β 酸化とそれに続くアセチルCoAの形成も増え、ATP産生量増加に寄与する。一方、空腹により活性化されたHSLで中性脂肪が脂肪酸に分解されるため、FAACoも十分量が供給される。

ATPが更に必要になった場合、グリコーゲン、グリセリン、TCA回路由来のアミノ酸からグルコースが作られ、ATP産生に寄与する。また、更なるATPの不足時には、主に肝臓で、アセチルCoAからケトン体が形成され、腎臓、筋肉、脳などへ、ATP産生源として供給される¹⁵⁾。

反対に、過食、運動不足時には、ATPが過剰になり、相対的にAMPが減るため、AMPK活性は低下する。すると、上述の解糖系やTCA回路は活性化されず、空腹時、運動時に比べ、ATP産生量は減少する。TCA回路の活性低下は、クエン酸の余剰を招くが、その余剰はTCA輸送系で細胞質に汲み出され、アセチルCoAに変化し、AMPKの低下で活性化されたACCにより、マロニルCoAに変換、さらに中性脂肪になる。

過食時にはHSLは活性化されず、更に高インスリン血症が伴うと同酵素は抑制され、中性脂肪から脂肪酸、引き続きFAACoへの変換は抑制されるので、中性脂肪は細胞内に蓄積する。また、マロニルCoAの上昇によりCPT-1活性が抑制されるため、長鎖脂肪酸由来FAACoのMitへの取り込みも抑制される。即ち、過食時には脂肪酸を介するATP産生系は二重に抑制を受けることになる。

内臓脂肪 (中性脂肪) 蓄積が諸疾患を起こすなら、それを回避することは重要で、そのための生活習慣は運動と空腹で、逆に、過食、運動不足は中性脂肪の蓄積を助長する。

6. エタノール代謝とMitおよびその周辺の代謝系の関係

(エタノール代謝とMit)

生体内でエタノールは二段階酸化を受け、酢酸に変換される。まず、アルコール脱水素酵素 (ADH) の作用でアセトアルデヒドになり、次に、アセトアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の作用で酢酸になる²⁰⁾。第一段階に CYP11E1 やカタラーゼも関与するが本論では割愛する。ヒトでは、アセトアルデヒドに親和性が高い ALDH のアイソザイムは、Mit に発現する ALDH2 で、第二段階の反応は Mit のマトリクスで起こる²¹⁾。また、ADH、ALDH とも「NAD 要求性」で、エタノール代謝に伴い NADH 産生が増え、NAD/NADH 比の低下状態 (redox state: 「還元状態」) となり、他の「NAD 要求性」の酵素反応を障害し、更には、その酵素の逆反応、即ち「NADH 要求性」反応が惹起される²⁰⁾。一方で、Mit 内のアセトアルデヒドから酢酸への代謝で産生された NADH も Mit の電子伝達系に渡され、ATP 産生に寄与する可能性もある。

エタノールが AMPK を抑制することは広くコンセンサスを得ているが、その機序はまだ不明で、飲酒に伴う「還元状態」に因るものか、エタノールまたはその代謝産物の作用なのか議論されている²²⁾。

アセチル CoA 合成酵素 (ACoAS) の働きで、エタノール代謝系の最終産物の酢酸に CoA が結合すると、TCA サイクルの起点になるアセチル CoA になる²³⁾。

これらを鑑み、エタノール代謝と Mit およびその周辺代謝系は深い関係にあると推察される。尚、アルコール性肝障害では、Mit の巨大化など Mit の形態異常や機能低下が観察されるので、総体的にはエタノールは Mit 毒性を有すると考えられる²⁰⁾。

(エタノール代謝と TCA 回路)

解糖系が「F1,6BP 分岐」で本流の GA3P と傍流の DHAP に分かれ、本流の GA3P は「NAD

要求性」の GA3PDH の作用で 1,3BPG になり、解糖系が進むことを上述した。しかし、この反応は飲酒に伴う「還元状態」では抑制され、その結果、糖代謝の最終産物で、Mit へ入り、TCA 回路の起点として重要なピルビン酸の産生が減少すると推察される (図 2)。ピルビン酸産生量の低下は TCA 回路の機能低下を齎す。

さらに、「NAD 要求性」に乳酸をピルビン酸に変換する乳酸脱水素酵素 (LDH) は、飲酒に伴う「還元状態」では「NADH 要求性」酵素として、逆反応、即ち、ピルビン酸を乳酸に変換する反応を起こす。このこともピルビン酸量減少の原因となる。

また、ピルビン酸をアセチル CoA に変換する PDH および、表 1 に示した TCA 回路の ③ ⑤ ⑨ の反応が、「NAD 要求性」であり、大量飲酒に伴う「還元状態」ではそれらの反応が障害され、Mit 内へのピルビン酸の供給量が減り Mit 内の TCA 回路の働きも低下すると想定される。

加えて、PDH と TCA 回路の ⑤ の反応は VitB1 要求性である。アルコール依存症患者の Wernicke-Korsakoff 症候群の発症原因として VitB1 欠乏は有名であるが²⁴⁾、飲酒に伴う VitB1 欠乏も Mit 内の TCA 回路機能を低下させる原因になると推察される。

これらのことから、過剰な飲酒は TCA 回路の機能を抑制すると想定される。

(エタノール代謝と糖)

エタノールによる AMPK の抑制は、GLUT4 を不活性化し、GLU 利用障害を齎す。

アルコール依存症者は、食事をせずに飲酒を続ける連続飲酒発作状態に陥ることがあるが、その際、低血糖が惹起される。通常、低血糖は、① グリコーゲン分解、② (時に中性脂肪から供給される) グリセリンの分解、③ TCA サイクルから産生されるリンゴ酸由来のオキサロ酢酸を介した GLU 供給で代償される。③ に関して、TCA 回路の反応は、低血糖状態ではピルビン酸供給が低下し、中性脂肪由来の脂肪酸から産生されたアセチル CoA や蛋白質由来のアミノ酸

から産出されたTCA回路の中間代謝産物を起点とすることは上述した。

しかし、連続飲酒発作を起こすような大酒家では、① 通常、食事を十分摂取せずグリコーゲンが枯渇している、② グリセリンから産生されるG3PをDHAPへの変換するG3PDHの「NAD要求性」反応が、飲酒に伴う「還元状態」で抑制されGLUが供給されない、③ TCA回路が障害されているためオキサロ酢酸を供給できない、などの理由で低血糖の代償は難しい。
(エタノール代謝と中性脂肪)

解糖系での「F1,6BP分枝」からの傍流DHAPが形成されるが、G3PDHが「NADH要求性」に働くと、DHAPはG3Pになり、さらに、グリセリン、中性脂肪が産生されることを上述した。この反応系は飲酒に伴う「還元状態」で増強され、中性脂肪の産生増大に寄与すると考えられる²⁵⁾。加えて、解糖系の本流の、もう一方の代謝産物GA3Pは「NAD要求性」GA3PDHの作用で1,3BPGになるが、この反応は飲酒に伴う「還元状態」で抑制されるので、本流の停滞が起こり、傍流のDHAPの供給量が多くなることも推察される。

加えて、近年、エタノールによるAMPK抑制²²⁾も飲酒と中性脂肪の関係を説明する因子として注目されている。AMPK抑制によるACCの活性化は中性脂肪合成を増やす。さらに、その合成系の中間代謝産物であるマロニルCoAの増加によるMitのCPT-1の阻害に伴うMitへの長鎖脂肪酸の取り込みおよびそれに続くβ酸化の抑制も、中性脂肪蓄積に寄与することは上述した(図3)。

飲酒はこれらの機序によって生体内の中性脂肪を増やす。

(エタノール代謝とケトン体)

Mitから生体へのATP供給が不十分な場合、肝臓で、アセチルCoAから、ケトン体の一種、アセト酢酸が形成され、さらに、HBDHの「NADH要求性」反応(「反応A」)で、やはりケトン体の一種、3-ヒドロキシ酪酸になることを上述した。反応Aは、飲酒に伴う「還元状態」で増強すると想定され、大酒家ではケトン体産生時には、アセト酢酸が減り、3ヒドロキシ酪酸が増える可能性がある。アセト酢酸と3-ヒドロキシ酪酸は、血流を介し、末梢細胞に運ばれる。アセチルCoAはアセト酢酸から形成されるた

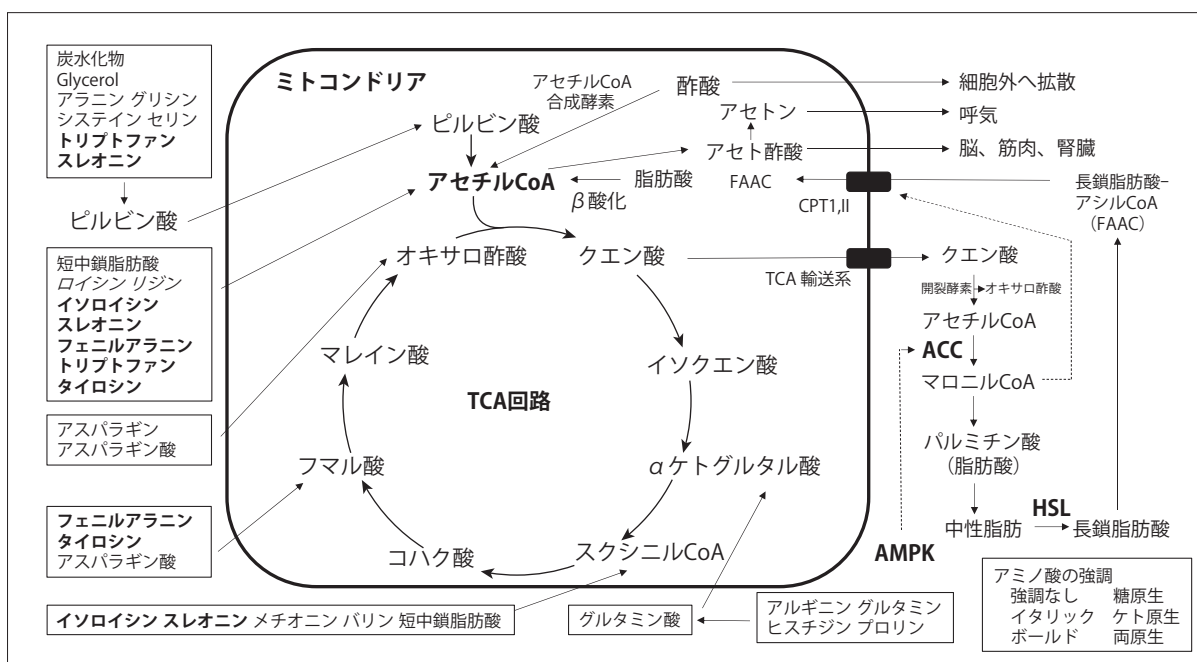


図3 TCA回路と脂肪酸, アミノ酸, 酢酸, ケトン体

め、末梢細胞は、ヒドロキシ酪酸を取り込んだ場合、アセチルCoAを入手するには、HBDHの「反応A」の逆反応、即ち「NAD依存性」の「反応B」でヒドロキシ酪酸をアセト酢酸に戻す必要がある。しかし、飲酒に伴う「還元状態」で「反応B」が抑制された場合、アセト酢酸の形成が阻害され、その結果、ケトン体からのエネルギー獲得も不十分になる可能性も想定される。

7. エタノール代謝とMitおよびその周辺の代謝系の関係から考えるアルコール関連疾患

(高尿酸血症)

飲酒による「還元状態」ではLDHはピルビン酸から乳酸が産生されるため、大酒家では多量の乳酸が形成される。乳酸は尿に排泄されるが、その際、尿のpHが酸性に傾き、その結果、尿酸の排泄が阻害され、高尿酸血症が起こる²⁶⁾。

(糖尿病)

過剰飲酒は、肝臓に肝炎、線維症、肝硬変を起こすのと同様に、膵臓に膵炎、膵線維症、膵硬変を起こす。よって大酒家は膵障害を起こし、膵臓のインスリン分泌細胞障害を合併し、糖尿病を発症する。

加えて、飲酒がAMPKを抑制するのであれば、GLUT4活性化が抑制され、細胞の糖利用低下が起こり、過剰のインスリン分泌とその後に起こるインスリン分泌細胞の疲弊が惹起され、糖尿病を発症する機序も想定される。

(高中性脂肪血症、脂肪肝)

エタノールが中性脂肪を増やす機序を上述したが、それらは飲酒による高中性脂肪血症や脂肪肝発症の原因となる。また、飲酒がAMPKを阻害するのであれば、飲酒は空腹や運動でAMPKを活性化させ中性脂肪を減少させるダイエットの効果を打ち消す可能性がある。

(飲酒とメタボリックシンドローム)

内臓脂肪細胞に中性脂肪が蓄積し、同細胞が肥大化し、同細胞から分泌されるアディポサイトカイン動態が変化、それにより糖尿病、高脂

血症、高血圧が齎されるが、これら一連の症候をメタボリックシンドローム (MetS) と総称する²⁷⁾。一方、飲酒も糖尿病、高脂血症、高血圧を合併し、しばしば、MetSと混同される。しかし、本稿で記した如く、飲酒による糖尿病や高脂血症の発症機序は内臓脂肪の蓄積とは独立しており、高血圧も然りである²⁸⁾。よって、筆者は、飲酒はMetS診断の攪乱因子となり²⁹⁾、血中のアディポサイトカインレベルがMetSとアルコール性関連疾患の区別または混合型であることの判定に有益であり³⁰⁾、純粋なアルコール性関連疾患の患者に対しては、ダイエットの指導のみでは無く、積極的な節酒または禁酒の介入を行うべきべきと²⁹⁾を報告している。

(ケトアシドーシス)

大酒家が連続飲酒発作に陥るとケトアシドーシスが起こる。アシドーシスの原因の一部は、上述の、飲酒に伴う「還元状態」での、LDHの「NADH依存性」反応に起因する高乳酸血症²⁶⁾

であると想定される。一方、ケトアシドーシスは、飲酒によるTCA回路障害などに伴うATP供給の減少に因るケトン体の形成であると想定される。糖尿病性ケトアシドーシスは高血糖を背景とした危険な状態であるが、過剰飲酒に伴うケトアシドーシスは、必ずしも高血糖を伴わない。

(連続飲酒発作時の低血糖と脳機能障害)

大酒家が連続飲酒発作に陥ると、食事をしなくなるため、低血糖発作を起こす。上述したように、大酒家では、低血糖への代償系が抑制されており、低血糖発作が起きやすい。また、大酒家では、ケトンの利用障害が生じている可能性も上述したが、低血糖状態のエネルギー源をケトン体に依存する脳細胞では、更にエネルギー維持が難しいと想定される。加えて、大酒家では、AMPKの活性低下によるGLUT4の不活性化も伴っており、低血糖に対する緊急のGLU投与に対しても抵抗性である。しばしば、大酒家の低血糖発作は治療抵抗性で、その結果、脳の機能障害を残すことがある。

(アルコール離脱症候群)

アルコール依存症者が入院などでエタノール摂取ができなくなると、48～72時間後に振戦せん妄状態に陥り、幻覚、痙攣、自律神経失調、が起こる(アルコール離脱症状)³¹⁾。

近年、マウスにエタノールを投与すると、脳細胞の、APKM活性低下とGLUT4機能抑制が起こり、糖の取り込みが抑制され、代償として、モノカルボン酸輸送系が増加し、モノカルボン酸の一種の酢酸の取り込みが増加することが報告されている³²⁾。酢酸は、ACoASの働きでアセチルCoAになり、TCA回路に供されるが、ラットを用いた実験で、アイソトープ標識酢酸で血中の酢酸濃度を2-3mMに保持すると脳細胞のTCA回路に入るアセチルCoAの多くは酢酸由来となり、糖、中性脂肪、アミノ酸由来のものが減少することが示されている³³⁾。

酢酸は、細胞膜、Mitの外膜、内膜を自由通過するため、飲酒後のMit内の酢酸濃度は血中濃度とはほぼ平衡状態になるが、その濃度の上昇に伴い、大酒家の脳細胞では、TCA回路に入るアセチルCoAはアルコール代謝で産生された酢酸由来が増える可能性、即ち、ATPは糖、脂肪酸やアミノ酸ではなく、摂取したエタノール由来になっていると示唆される。その状況で、飲酒を突然中断させると、血中のエタノール濃度の低下に伴い、酢酸濃度が低下し、酢酸由来のアセチルCoAは減少する。しかも、緊急で糖を投与しても、AMPK活性が回復しGLUT4が機能し始めるまで糖由来のアセチルCoAの産生も期待できない。その結果、脳細胞内のATPレベルが急激に減少し、脳の活動が異常になると推察されるが、これが、アルコール依存症者における振戦せん妄の病因とする考えがある³⁴⁾。

加えて、大酒家で、TCA回路そのものが障害されている場合、ATPの産生源として期待できるのは、TCA回路由来のNADHではなく、Mit内でアセトアルデヒドがALDHにより酢酸に変換される際に形成されたNADHとなる。そのことも、飲酒が強制的に中断されると、脳細胞が

ATPを確保できなくなる原因となる。

(大酒家の脳萎縮)

上述の連続飲酒発作による低血糖や酢酸によるエネルギー供給が途絶えることによる脳細胞障害は大酒家における脳萎縮の原因の一部を説明すると考える。また、低血糖や離脱症状が無くても、飲酒に伴うTCA回路障害やケトン体利用障害により、通常から、大酒家が脳細胞の正常機能を維持することは困難で、そのために脳萎縮が生じている可能性もある。

近年、脳で発現するADHのアイソザイムは、主にClass I, III, VIとされる。それらは、脳全体に一樣に発現しているわけではなく、部位別の局在がある。尚、筆者は、Class IV ADHのcDNA³⁵⁾ および遺伝子³⁶⁾ の構造を決定した。Class I ADHはさらに、3つのsubunitに分かれ、その組み合わせでエタノールへのKm値が変わるが0.05mM～4mMとされる。一方、Class IV ADHのエタノールへのKm値は37mMである。また、Class III ADHはエタノールを代謝しない³⁷⁾。即ち、エタノールの血中濃度が低い場合にはClass I ADH、上昇した場合にはClass IV ADHがエタノールをアセトアルデヒドに変換し、続くALDHの反応が起こる。ラットの検討であるが、ADH1は、小脳の顆粒細胞層、プルキンエ細胞、海馬の顆粒細胞と錐体細胞、大脳皮質に、ADH4は、プルキンエ細胞、海馬の顆粒細胞と錐体細胞、大脳皮質の錐体細胞に検出されている³⁸⁾。血中エタノール濃度が高濃度に保たれた場合、海馬や大脳皮質がエタノールの標的になり、そこで脳細胞の変性が起こり、萎縮が生じることが想定されるが、大酒家にみられる大脳や海馬の萎縮とエタノール代謝は深く関連している可能性がある。

結語

最近の知見を加え、TCA回路とその周辺反応による生体のエネルギー調節を概説し、それらの知見から、いくつかのアルコール関連疾患の発症機序を考察した。

文献

- 1) Cooper GM. Mitochondria. In *The Cell : A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA) : Sinauer Associates ; 2000.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9896/> (Cited 2023-3-3)
- 2) Grevel A and Becker T. Porins as helpers in mitochondrial protein translocation. *Bio Chem* 2020 ; 401 : 699-708.
- 3) Martínez-Reyes I and Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun.* 2020 ; 11 : 102.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941980/> (Cited 2023-3-3)
- 4) Ow YP¹, Green DR, Hao Z et al. Cytochrome c : functions beyond respiration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008 ; 9 : 532-542.
- 5) McCommis KS and Fick BN. Mitochondrial pyruvate transport : a historical perspective and future research directions. *Biochem J* 2005 ; 466 : 443-454.
- 6) Fraser ME and Hayakawa K. Interactions of GTP with the ATP-grasp Domain of GTP-specific Succinyl-CoA Synthetase. *JBC* 2006 ; 281 : 11058-11065.
- 7) Guo R, Gu J, Zong S et al. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. *Biomed J* 2018 ; 41 : 9-20.
- 8) Song J, Pfanner N, and Becker T. Assembling the mitochondrial ATP synthase. *Proc Nat Sci USA* 2018 ; 115 : 2850-2852.
- 9) Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, et al. Glycogen and its metabolism : some new developments and old themes. *Biochem J* 2012 ; 441 : 763-787.
- 10) Moriyama M, Fujimoto Y, Rikimaru S et al. Mechanism for increased hepatic glycerol synthesis in the citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mouse : Urine glycerol and glycerol 3-phosphate as potential diagnostic markers of human citrin deficiency. *Biochem Biophys Acta-Molecul Basis Dis* 2015 ; 1852 : 1787-1795
- 11) Xiong Y, Lei QY, Zhao S et al. Regulation of glycolysis and gluconeogenesis by acetylation of PKM and PEPCCK. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2011 ; 76 : 285-289.
- 12) The Medical Biochemistry PAGE. Synthesis of Fatty Acids, Triglycerides, and Phospholipids.
[https://themedicalbiochemistrypage.org/synthesis-](https://themedicalbiochemistrypage.org/synthesis-of-fatty-acids-triglycerides-and-phospholipids/)
[of-fatty-acids-triglycerides-and-phospholipids/](https://themedicalbiochemistrypage.org/synthesis-of-fatty-acids-triglycerides-and-phospholipids/) (Cited 2023-3-3)
- 13) 大村恒夫。小胞体：概説と物質代謝。臨床化学 1999 ; 28 : 37-47
- 14) Wu G. Amino acids : metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids* 2009 ; 37 : 1-17.
- 15) Laffel L. Ketone bodies : a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabet Met Res Rev* 1999 ; 15 : 412-426.
- 16) Herzig S and Shaw RJ. AMPK : guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 ; 19 : 121-135.
- 17) Gross AS , Zimmermann, Pend T et al. Acetyl-CoA carboxylase 1-dependent lipogenesis promotes autophagy downstream of AMPK. *J Biol Chem* 2019 ; 294 : 1202-12039.
- 18) Shi J, Zhu H, Arvidson DN et al. The First 28 N-terminal amino acid residues of human heart muscle carnitine palmitoyltransferase I are essential for malonyl CoA sensitivity and high-affinity binding. *Biochemistry* 2000 ; 39 : 712-717.
- 19) Recazens E, Mouisel E, and Langin D. Hormone-sensitive lipase : sixty years later. *Prog Lipid Res.* 2021 ; 82 : 101084.
- 20) Lieber CS. Alcohol and the liver : metabolism of ethanol, metabolic effects and pathogenesis of injury. *Acta Med Scand* 1985 ; 703 Suppl : 11-55.
- 21) Zakhari S. Overview : How Is Alcohol Metabolized by the Body? National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
<https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh294/245-255.htm> (Cited 2023-3-3)
- 22) You M, Matsumoto M, Pacold CM et al. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 1798-1808
- 23) Schwer B Bunkenborg J Verdin RO et al. Reversible lysine acetylation controls the activity of the mitochondrial enzyme acetyl-CoA synthetase 2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 ; 103 : 10224-10229.
- 24) Wijnia JW. A Clinician's View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *J Clin Med.* 2022 ; 11 : 6755.
- 25) Lieber CS. Alcoholic fatty liver : its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004 ; 34 : 9-19.
- 26) Lieber CS, Jones DP, and Losowsky MS. Interrelation of uric acid and ethanol metabolisms in man. *J Clin Invest.* 1962 ; 41 : 1863-1870.
- 27) National Heart, Lung, and Blood Institution

(MHLBI, NIH) Metabolic Syndrome - What Is Metabolic Syndrome?

<https://www.nhlbi.nih.gov/health/metabolic-syndrome> (cited on April 14, 2023).

- 28) March KC, Muniz JJ, Tirapell MC. Hypertension and chronic ethanol consumption : What do we know after a century of study? *World J Cardiol* 2014 ; 6 : 283-294.
- 29) Yokoyama H, Hirose H, Sito I. Effects of excessive ethanol consumption on the diagnosis of the metabolic syndrome using its clinical diagnostic criteria. *Int Med* 2007 ; 46 : 1345-1352.
- 30) Yokoyama H, Hirose H, Saito I. Two types of unsafe drinker judged to have metabolic syndrome : typical metabolic syndrome or alcohol-related syndrome? *Med Sci Monit* 2009 ; 15 : PH57-64.
- 31) Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav* 2009 ; 15 : 92-97.
- 32) Lindberg D, Choi KM, Peyton L et al. Chronic ethanol exposure disrupt lactate and glucose homeostasis and induce dysfunction of the astrocyte-neuron lactate shuttle in the brain. *Alcohol* 2019 ; 43 : 1838-1847.
- 33) Rowlands BD, Klugmann M, Rae CD. Acetate metabolism does not reflect astrocytic activity, contributes directly to GABA synthesis, and is increased by silent information regulator 1 activation. *J Neurochem* 2017 ; 140 : 903-918.
- 34) Ritzmann RF and Tabakoff B. Body temperature in mice : a quantitative measure of alcohol tolerance and physical dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 1976 ; 199 : 158-170.
- 35) Yokoyama H, Barona E, Lieber CS. Molecular cloning of human class IV alcohol dehydrogenase cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1994 ; 216 : 219-224.
- 36) Yokoyama H, Barona E, Lieber CS. Molecular cloning and chromosomal localization of the *ADH7* gene encoding human Class IV (σ) ADH. *Genomics* 1996 ; 31 : 243-245.
- 37) Zakhari S et al. Overview : How is alcohol metabolized by the body. *Alcohol Res Health* 2006 ; 29 : 245-245.
- 38) Martinez SE, Vaglenova J, Sabria J et al. Distribution of alcohol dehydrogenase mRNA in the rat central nervous system : Consequence for brain ethanol and retinoid metabolism. *Eur J Biochem* 2001 ; 268 : 5045-5056.