

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：27102
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2014～2016
課題番号：26462819
研究課題名(和文)アセトアルデヒドによる喉の渇きのメカニズムの解明

研究課題名(英文)Thirst induce by acetaldehyde

研究代表者

稲永 清敏 (INENAGA, Kiyotoshi)

九州歯科大学・歯学部・名誉教授

研究者番号：90131903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：二日酔いでの喉の渇きは、「エタノール利尿による」という通説がある。このことに疑問を持ち、ラットを用いて実験を行った。ヒトで泥酔するほどのエタノールの投与で喉の渇き行動は誘発されたが、利尿ではなく、むしろ抗利尿が観察された。私たちは、二日酔いでの喉の渇きは、エタノールの分解産物であるアセトアルデヒドが口渇中枢(喉の渇きをコントロールする脳部位)に直接作用するか、あるいは、アセトアルデヒドが降圧作用を起こし、レニン-アンジオテンシン系を活性化することによる間接的な口渇中枢ニューロンの活性化によって起こることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The sensation of thirst experienced after heavy alcohol drinking is widely regarded as a consequence of ethanol (EtOH)-induced diuresis, but EtOH in high doses actually induces anti-diuresis. The present study was designed to investigate the introduction mechanism of water and salt intake after heavy alcohol drinking, focusing on action of acetaldehyde, a metabolite of EtOH and a toxic substance, using rats. Systemic administration of a high-dose of EtOH at 2.5 g/kg induced water and salt intake with anti-diuresis. Our results suggest that acetaldehyde evokes the thirst sensation following heavy alcohol drinking, by two distinct and previously unsuspected mechanisms, independent of diuresis. First acetaldehyde indirectly activates AT1R in the dipsogenic centers via the peripheral renin-angiotensin system following the depressor response and induces both water and salt intake. Secondly acetaldehyde directly activates neurons in the dipsogenic centers and induces only water intake.

研究分野：生理学

キーワード：アセトアルデヒド 喉の渇き アンジオテンシン 二日酔い 口渇中枢

1. 研究開始当初の背景

(1) 口渇感と口腔乾燥感は多くのヒトが訴える症状である。生理的な口渇感、血漿浸透圧の上昇あるいは体液量の減少により誘発されるが、これらの情報を伝える媒体として働く神経伝達物質、ホルモン、サイトカインなどが変化することによっても神経性あるいは液性修飾を受ける。その口渇感の誘発には、関係した脳神経核(口渇中枢)の活性化が起こることが重要であると考えられている。

(2) アルコール(エタノール)を多量に摂取した場合に生じる口渇感、従来、エタノール利尿(アルコール利尿)が原因となり、体液量が減少することにより生じると考えられてきた。この考えは、エタノールは下垂体後葉からのバゾプレッシン分泌を抑制するという結果に支持されていた。しかしながら、アルコール摂取で血中バゾプレッシンは変化がほとんど認められないという報告や、高濃度のアルコール摂取や投与では逆に、減少するという報告もなされている。また、ヒトで、アルコールを、二日酔いをする程摂取すると、摂取後利尿が起こるが、その後、抗利尿を招来するという報告もある。このようにエタノール利尿説は見直される必要があった。エタノール過剰摂取した場合には、口渇感のほかに、吐き気や眠気を招来する。後者の症状は、エタノール代謝産物であるアセトアルデヒドによると考えられている。しかし、アセトアルデヒドは下垂体後葉からのバゾプレッシン分泌に余り有効でないという報告があったことから、アセトアルデヒドの口渇感誘発の可能性は考えられてこなかった。

(3) アセトアルデヒドは血管を弛緩させ、血圧を低下させる。血圧低下は、レニン-アンジオテンシン系を活性化させる。アンジオテンシンは脳内の口渇中枢に作用し、口渇感を誘発する。

(4) また、血中に増加したアセトアルデヒドは、脳血液関門を欠いた口渇中枢ニューロンに直接作用する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、行動学的・組織学的・生化学的手法を用いてアセトアルデヒドの口腔乾燥感誘発機構を詳細に調べ、口腔乾燥症の成因を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

実験にはウイスター系雄ラットを用いた。エタノールあるいはアセトアルデヒドの腹腔内注入刺激による水および0.3M食塩水摂取

行動を二瓶選択法にて測定した。アセトアルデヒドは体内ではアセトアルデヒド脱水素酵素による直ちに分解されるので、アセトアルデヒド脱水素酵素阻害剤であるシアナミド(50mg/mL/kg, i.p.)を併用あるいは前投与した。尿量、血圧、血漿レニン・ナトリウム濃度および血漿浸透圧を測定した。AVP-eGFP遺伝子導入ラットを用いて、バゾプレッシン分泌についても調べた。アセトアルデヒド投与による口渇中枢のc-Fos陽性細胞数の変化を調べた。さらに、脳スライス標本を用いて、アセトアルデヒドの脳弓下器官ニューロンへの直接作用について調べた。

4. 研究成果

(1) ヒトで泥酔状態を引き起こすとされるエタノールの腹腔内投与により、水および食塩水の摂取量が増加した。一方、尿量は減少した。AVP-eGFPラットを用いた結果から、バゾプレッシン分泌量はむしろ増加しているものと推定された。したがって、我々の実験条件下では、バゾプレッシン分泌量が減少し利尿作用が起こることによって、口渇感を誘発しているのではない、ということが判った。

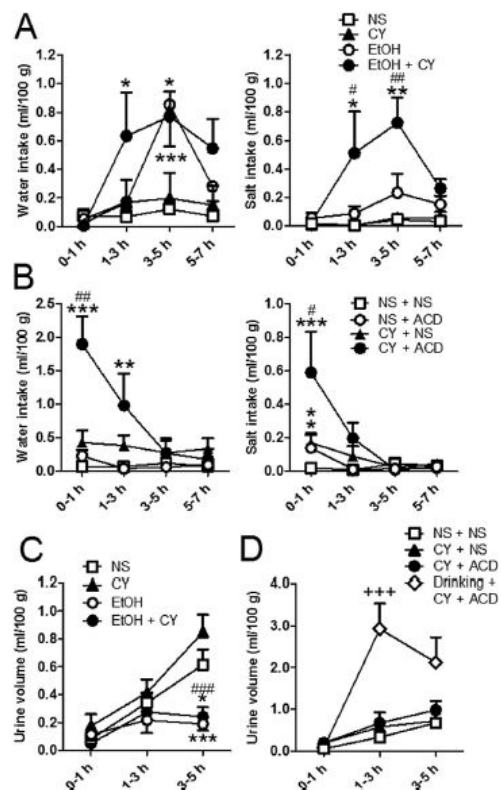


図1. エタノール(EtOH)およびアセトアルデヒド(ACD)によって水分および塩分摂取行動の誘発。A: EtOH(2.5g/kg)腹腔内投与3-5時間後に水分摂取行動は有意に増加した(EtOH)。水分および塩分(0.3M NaCl)摂取行動は、シアナミドの併用投与(EtOH+CY)により有意に増加した(EtOH+CY)。B:

ACD(100mg/kg)腹腔内投与による水分・塩分摂取行動の誘発。ACDは投与すると直ちに分解されるので、ACD単独では効果はほとんど認められなかったが(NS+ACD)、CYの前投与(CY+ACD)により有意に水分・塩分摂取が増加した。一方、同じような条件下での尿量の測定で、尿量は減少(C、EtOHおよびEtOH+CY)、もしくは、変化が認められなかった(D)。尿量を測定する時に、飲水ができるような環境下では、尿量は1-3時間後に増加した(D、Drinking+CY+ACD)。このことは、腎は正常に機能していることを示している。

(2)アセトアルデヒド投与による水分および塩分摂取行動誘発のメカニズムを調べた。アセトアルデヒド投与により、血圧の低下、血漿レニン活性の上昇が観察された。アンギオテンシン変換酵素阻害剤のカンデサルタン腹腔内あるいは脳室内投与により水分および塩分摂取行動は抑制された。血漿ナトリウム濃度や浸透圧に変化は認められなかった。口渇中枢の脳弓下器官および終板器官のc-Fos陽性細胞数は、アセトアルデヒド投与により、有意に増加した。この増加は、カンデサルタンの脳室内投与により認められなくなった。

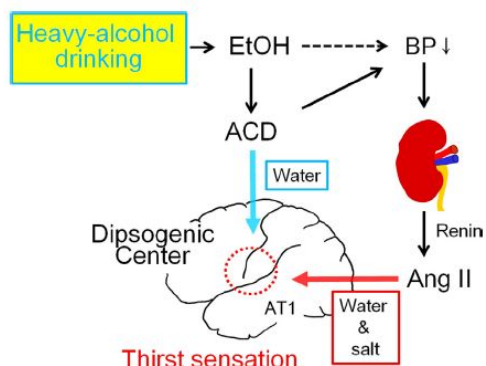
(3)アセトアルデヒドの脳室内投与により、水分摂取行動の誘発が認められた。一方、食塩水摂取量には変化がなかった。血圧にも変化は認められなかった。

(4)脳弓下器官のスライス標本を用いて、アセトアルデヒドのニューロンへの直接作用について調べた。アセトアルデヒドは濃度依存性にニューロン活動の変化を引き起こした。この効果は、シナプス入力を遮断しても認められた。(3)の結果と合わせて考えると、アセトアルデヒドは口渇中枢ニューロンに直接作用して、飲水行動を誘発することが判った。

(5)以上をまとめると、アルコール摂取後に誘発される喉の渇きは、エタノールの分解産物であるアセトアルデヒドが降圧作用を引き起こし、その結果、レニン-アンギオテンシン系の活性化、アンギオテンシンの口渇中枢ニューロンへの作用によって誘発される過程と、アセトアルデヒドが、直接、口渇中枢ニューロンに作用し、水分摂取行動を引き起こす過程が考えられる。後者の場合には、塩分摂取行動を誘発しない点で、前者と異なる。

図2.二日酔いをした時に誘発される喉の渇き：エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドは血圧低下を引き起こす(BP↓)。血圧低下により、腎臓からレニンが放出される。その結果、アンギオテンシンが増加し、口渇中枢(Dipsogenic center)にはたらいて、

水分および塩分摂取行動を引き起こす(赤の線)。エタノール自体も血圧を低下させる。また、アセトアルデヒドは口渇中枢に直接はたらき、水分摂取行動を引き起こす(青の線)。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Ujihara I, Hitomi S, Ono K, Kakinoki Y, Hashimoto H, Ueta Y, Inenaga K. (2015) The ethanol metabolite acetaldehyde induces water and salt intake via two distinct pathways in the central nervous system of rats. *Neuropharmacology* 99:589-99.

Inenaga K, Ono K, Hitomi S, Kuroki A, Ujihara I Thirst sensation and oral dryness following alcohol intake. *Japanese Dental Science Review*, 印刷中

[学会発表](計 7 件)

Ujihara I, Hitomi S, Ono K, Kakinoki Y, Inenaga K. (2014) Acetaldehyde induces thirst sensation through the renin-angiotensin system in rats. *Neuroscience*, Washington DC.

氏原泉, 人見涼露, 小野堅太郎, 柿木保明, 稲永清敏 (2014) 二日酔い時の喉の渇きはアセトアルデヒドが原因で起こる西日本生理学会, 沖縄.

氏原泉, 人見涼露, 小野堅太郎, 柿木保明, 稲永清敏 (2014) 飲酒後の喉の渇きはレニン・アンジオテンシン系が関与する九州歯科学会, 北九州.

氏原泉, 人見涼露, 小野堅太郎, 柿木保明, 稲永清敏 (2014) 二日酔いで喉の渇きはアセトアルデヒドが原因で起こる日本生理学会, 鹿児島.

Ujihara I, Hitomi S, Ono K, Kakinoki Y, Inenaga K. (2015) The action of the ethanol metabolite acetaldehyde on water and salt intake in rats. *Asia-Pacific Conference Fukuoka*.

Ujihara I, Inenaga K, Hitomi S, Ono K,

Kakinoki Y. (2015) The ethanol metabolite acetaldehyde induces the sensation of thirst. 日本生理学会, 神戸.
稲永清敏 (2015) アンジオテンシン と喉の渇き 三叉神経領域の感覚 - 運動統合機能研究会, 福岡.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

稲永 清敏 (INENAGA, Kiyotoshi)
九州歯科大学・歯学部・名誉教授
研究者番号： 9 0 1 3 1 9 0 3

(2)研究分担者

小野 堅太郎 (ONO, Kentaro)
九州歯科大学・歯学部・教授
研究者番号： 4 0 3 1 6 1 5 4

人見 涼露 (HITOMI, Suzuro)
九州歯科大学・歯学部・助教
研究者番号： 7 0 5 4 8 9 2 4