ラット脳内ノルアドレナリン, ドーパミン, セロトニン およびその代謝産物に及ぼす低糖質食とエタノールの影響

広 瀬 俊 夫

信州大学医学部衛生学教室

Effects of Ethanol and Low-Carbohydrate Diet on Contents of Noradrenalin, Dopamine, Serotonin and their Metabolites in Rat Brain

Toshio Hirose

Department of Hygiene, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto

Effects of ethanol consumption and intake of low-carbohydrate (low-CHO) diet on noradrenalin (NA), dopamin (DA) and its metabolite, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA), serotonin (5HT) and its metabolite, 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA) contents in six brain regions of rats were investigated.

1) Change of DA neuron

Ethanol-containing control diet (hypercaloric ethanol diet) did not affect DA content in any area of brain, but decreased HVA in cortex and hypothalamus and increased DOPAC and HVA in midbrain. Low-CHO diet increased DA content in striatum, DOPAC and HVA in midbrain, but decreased DOPAC in hippocampus and hypothalamus, and HVA in cortex, pons and medulla, hippocampus and hypothalamus. Ethanol-containing low-CHO diet (isocaloric ethanol diet) increased DA level in striatum, DOPAC and HVA in midbrain, but decreased HVA in cortex, hippocampus, striatum and hypothalamus. These results suggest that i) hypercaloric ethanol diet has an opposite effect to carbohydrate on DA metabolism: hypercaloric ethanol diet and lowered carbohydrate intake *per se* enhance DA metabolism in midbrain, whereas inhibit it in cortex and hypothalamus, ii) lowered carbohydrate intake also declines DA metabolism in pons and medulla and hippocampus, whereas enhances DA synthesis in striatum, iii) the combined effect of ethanol and carbohydrate intake on DA metabolism is inhibited each other in the rats of isocaloric ethanol diet feeding, and this diet decreased DA metabolism in striatum.

2) Change of 5HT neuron

Hypercaloric ethanol diet did not affect the contents of 5HT and 5HIAA in any region of brain. Low-CHO diet increased 5HIAA in pons and medulla, striatum and hypothalamus, but decreased it in hippocampus. Isocaloric ethanol diet decreased 5HT content in hypothalamus and 5HIAA in hippocampus. These results suggest that i) low-CHO diet enhances 5HT metabolism in pons and medulla, striatum and hypothalamus, but declines it in hippocampus, ii) isocaloric ethanol diet diminishes the effect of low-CHO diet on 5HT metabolism in pons and medulla, and striatum and inhibits 5HT synthesis in hypothalamus.

3) Change of NA neuron

Hypercaloric ethanol diet did not influence the level of NA in any region of brain as in the case of DA and 5HT neuron. Low-CHO diet and isocaloric ethanol diet increased NA content in striatum to the same degree. Isocaloric ethanol decreased NA level in cortex and hippocampus.

Key words: Noradrenalin, Dopamine, 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, Homovanillic acid, Serotonin, 5-Hydroxyindoleacetic acid, Low-carbohydrate diet, Ethanol
ノルアドレナリン, ドーパミン, 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸, ホモバニリン
酸, セロトニン, 5-ヒドロキシインドール酢酸, 低糖質食, エタノール

はじめに

アルコールは多くの人々が摂取する機会をもつ嗜好品である。近年、アルコールの消費人口の増加と共にその生体影響が各方面で論じられている。アルコール慢性摂取による中枢神経系への障害もその一つである。中でもアルコール慢性摂取により引き起こされる中枢神経系への影響として、身体依存を伴うアルコール離脱、耐性、器質的脳疾患等があげられている¹⁾。この機序を解明する目的で慢性アルコール摂取の脳内神経伝達物質に与える影響が研究されてきた。例えば大脳皮質のノルアドレナリン(NA)含量²⁾やセロトニン(5HT)代謝³⁾はアルコールによって変動しないが、線条体のドーパミン(DA)代謝は低下する⁴⁾。これらの実験の多くはLieberら⁵⁾によって開発された液体食を用いている。この餌は糖質をアルコールと等カロリー的に置換することによって作製されており、栄養的には低糖質食となっている。しかしこの低糖質食がNA, DA, 5HTニューロンにどのような影響を与えるのかまだ検討されていない。すなわち従来より言われているアルコールの影響がアルコール自身によるものか、あるいは低糖質の栄養が作用しているのか確かめる必要がある。

本実験ではこの点を確認するために、アルコールが脳内NA, DAと代謝物の3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC), ホモバニリン酸(HVA), 5HTと代謝物の5-ヒドロキシインドール酢酸(5HIAA)に及ぼす影響をおよぼすのかを検討した。

実験方法

1. 実験動物および飼育条件

Wistar系雄性ラット(6週令のものを日本SLCより購入)を実験動物として使用した。ラットは明暗サイクルの備わった恒温室(20±2℃)で飼育した。8週令に達するまで市販の固形試料と水を自由に与え、その後、試験食に切り替えた。試験食はLieberの処方⁵⁾に準じて調整した。すなわち15gの砂糖, 3.66gのカゼイン(ナトリウム塩), 51mgのLシスチン, 31mgのDL-メチオニン, 2.5gの油脂(オリーブ/コーン=4/1), 265mgのリノール酸エチル, 509mgのビタミン混合, 1.0mgの α -トコフェロール, 1.0gのミネラルおよび265mgのカラゲランを100mlの水に溶かしたものをControl食(以下C群とする)とした。この試験食の糖質のみを5gに減らした餌を低糖質食(以下L群とする)とした。それぞれの餌にエタノールを5.2%(W/V)添加して高カロリー-エ

タノール食(以下CE群とする)、等カロリー-エタノール食(以下LE群とする)とした。ラットに4種の試験食をPair Feedingによって3週間与え、糖質とアルコールを除く全ての栄養素の摂取量を等しくした。

2. 脳内DA, DOPAC, HVA, 5HT, 5HIAA, NAの測定

ラットを3週間、上記の試験食で飼育後、断頭、屠殺した。摘出した脳を速やかにドライアイスを入れた氷上のガラス練板上でGlowinsky & Iversenら⁶⁾の方法により大脳皮質、中脳、視床下部、線条体、海馬、延髄(橋を含む)、小脳に分割した。分割した脳は直ちにドライアイス-アセトンによって凍結し、その後、分析時まで-85℃にて保存した。DA, DOPAC, HVA, 5HT, 5HIAA, NAの分析には、電気化学検出器(ECD, LKB 2143)を備えた高速液体クロマトグラフ(HPLC, 日立655)を使用した。保存した小脳を除く試料を解凍後、NAとDAの測定は侯賀ら⁷⁾の方法を若干変更して行った。すなわち各脳組織に重量の7倍の0.1N過塩素酸(0.1mMアスコルビン酸を含む)を加え、テフロンホモジナイザーでホモジナイズし、17000gで遠心分離した。その上清にクロロホルムを加えて脱脂した後、1000gで5分間遠心分離した。クロロホルム層を除去後、水層にアルミナ5mgを加え、水酸化ナトリウムでpHを8.0にした。次いで上清を除去し、0.1mlの蒸留水で洗浄した。40 μ lの0.1N HClでNAとDAを脱着し、その10 μ lをHPLC{日立ゲル#3056を充填した4mm ϕ ×150mmのカラムを使用し、移動相は10%メタノールを含む0.05Mのリノール酸緩衝液(pH 3.1)を使用し、流速は0.8ml/minであった}に注入した。

DOPAC, HVA, 5HT, 5HIAAは本間⁸⁾の方法に準じて行った。NAとDAの測定と同様の方法によって得た17000gの上清0.1mlに酢酸エチル0.2mlを加え、振とう後、酢酸エチルを窒素ガスで蒸発させた。残留物を移動相溶液{2.5%テトラヒドロフラン, 1mMの1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム, 0.1MEDTAを含む0.05Mリン酸緩衝液(pH5.5)}0.1mlに溶かし、20 μ lをHPLCに注入した。

3. 統計処理

統計学的検定は分散分析を行った後、Studentのt-検定を適用した。

実験結果

1. 体重と脳重量

Table 1に、体重および脳重量の変化を示す。C群と比較してL群、LE群の体重と脳重量は、同程度に減少した。しかし、C群とCE群の間には統計的に有意な差

Table 1 Changes of Body and Brain Weight

	C	CE	L	LE
n	4	4	4	4
Body weight at start, g	186±10	189±14	187±9	186±10
Body weight at end, g	225±5	211±13	126±6 ^a	131±13 ^a
Brain weight at end, mg	1777±37	1725±64	1703±26 ^a	1608±32 ^a

The values represent the mean±SD for four rats.

^aSignificantly different (P<0.05) from control group.

異は認められなかった。

2. 脳内DA, DOPAC, HVA, 5HT, 5HIAAおよびNA含量

a) DAニューロン

Table 2はラットの脳内DA, DOPAC, HVAにおよぼす低糖質食とエタノールの影響を示す。検討した6つの部位全てに増減が観察された。大脳皮質についてみると、どの群においてもC群に比べてDAとDOPACに変化は認められないが、CE群、L群、LE群のHVAが同程度減少した。延髄においては、CE群とLE群のDA, DOPAC, HVAは変わらないが、L群のHVAが減少したのみであっ

た。海馬におけるDAはいずれの群においても変化は認められないが、DOPACがL群において、HVAがL群とLE群において減少した。線条体ではDAがL群とLE群において増加する一方で、LE群のHVAが減少していた。しかしこの部位ではDOPACに変化が認められなかった。統計的に有意な差異が認められなかったが、線条体ではCE群、L群でHVAが減少傾向であった。視床下部においてはDAに変化が認められないが、DOPACがL群で、HVAがCE群、L群およびLE群で減少した。これらの部位とは対照的に、中脳においてはDAに変化は認められない

Table 2 Effects of Ethanol and Low Carbohydrate Diet on contents of Dapamine and Its Metabolites in Various Brain Regions of Rats

	C	CE	L	LE
n	4	4	4	4
DA In Brain (ng/g)				
Cortex	305±56	307±15	296±30	299±30
Midbrain	259±34	321±69	410±126	421±186
Pons+Medulla	49±4	67±23	59±15	67±14
Hippocampus	28±4	20±8	29±10	26±2
Striatum	3591±265	4203±1114	6603±245 ^a	6361±727 ^a
Hypothalamus	789±104	852±89	772±94	789±51
DOPAC In Brain (ng/g)				
Cortex	136±30	113±30	131±27	159±64
Midbrain	42±10	70±6 ^a	58±2 ^a	76±24 ^a
Pons+Medulla	35±8	42±18	30±3	41±8
Hippocampus	40±6	34±7	27±5 ^a	29±7
Striatum	1676±430	1847±183	1422±260	1720±443
Hypothalamus	311±58	299±54	211±32 ^a	312±102
HVA In Brain (ng/g)				
Cortex	100±28	69±5 ^a	66±12 ^a	54±12 ^a
Midbrain	66±5	96±11 ^a	85±13 ^a	105±27 ^a
Pons+Medulla	35±11	41±10	25±1 ^a	37±10
Hippocampus	30±7	25±6	18±3 ^a	15±6 ^a
Striatum	603±185	469±50	426±80	389±81 ^a
Hypothalamus	322±72	185±48 ^a	205±33 ^a	210±13 ^a

The values represent the mean ± SD for four rats.

^aSignificantly different (P<0.05) from control group.

が、DOPACとHVAがCE群、L群およびLE群で増加した。

b) 5HTニューロン

C群に比較して、延髄ではL群の5HTに変化は見られないが、その代謝物の5HIAAが増加した。線条体ではL群の5HIAAが増加し、統計的に有意な差異ではないが、5HT含量の増加傾向が見られた。視床下部についてみると、L群の5HTは変わらないが、5HIAAが増加した。一方、この部位におけるLE群の5HTは減少したが、5HIAAには変化が認められなかった。海馬においては、統計的に有意ではないが、L群の5HTが増加傾向を示した。一方、この部位においてL群とLE群の5HIAAが減少した。大脳皮質ではLE群の5HTが、L群とLE群の5HIAAが増加傾向を示したが、有意差は認められなかった。L群とLE

群を比較すると、視床下部ではLE群で5HT、5HIAAが減少し、線条体ではLE群の5HIAAが減少した(Table 3)。

c) NAニューロン

Table 4は各部位におけるNAの含有量を示す。C群に比較して、大脳皮質と海馬においてLE群のNAが減少した。一方、線条体では、L群とLE群のNAが増加した。その他の部位においてはNAの変化は認められなかった。いずれの部位においてもCE群のNA含有量には変化が認められなかった。

考 察

脳内におけるカテコールアミンの生合成経路として、DAニューロン(チロシン-DOPA-DA)、NAニューロン(チロシン-DOPA-DA-NA)などが知られている⁹⁾。各ニュー

Table 3 Effects of Ethanol and Low Carbohydrate Diet on Contents of Serotonin and Its Metabolites in Various Brain Regions of Rats

	C	CE	L	LE
n	4	4	4	4
5HT In Brain (ng/g)				
Cortex	290 ± 77	301 ± 94	280 ± 70	385 ± 63
Midbrain	657 ± 143	757 ± 105	707 ± 131	625 ± 62
Pons + Medulla	310 ± 47	336 ± 51	344 ± 63	302 ± 58
Hippocampus	235 ± 78	244 ± 94	452 ± 141	284 ± 115
Striatum	294 ± 68	374 ± 70	460 ± 101	362 ± 22
Hypothalamus	680 ± 36	561 ± 132	619 ± 27	492 ± 37 ^{ab}
5HIAA In Brain (ng/g)				
Cortex	293 ± 54	305 ± 63	357 ± 100	369 ± 51
Midbrain	379 ± 36	361 ± 42	427 ± 51	324 ± 33
Pons + Medulla	327 ± 3	308 ± 30	455 ± 35 ^a	385 ± 28
Hippocampus	253 ± 44	213 ± 38	168 ± 22 ^a	177 ± 11 ^a
Striatum	362 ± 54	489 ± 80	626 ± 104 ^a	400 ± 49 ^b
Hypothalamus	294 ± 63	322 ± 90	546 ± 28 ^a	286 ± 36 ^b

The values represent the mean ± SD for four rats.

^aSignificantly different (p<0.05) from control group.

^bSignificantly different (p<0.05) from Low-CHO group.

Table 4 Effects of Ethanol and Low Carbohydrate Diet on Content of Noradrenalin in Various Brain Regions of Rats

	C	CE	L	LE
n	4	4	4	4
NA In Brain (ng/g)				
Cortex	436 ± 216	367 ± 25	364 ± 31	335 ± 21 ^a
Midbrain	449 ± 51	470 ± 90	733 ± 207	566 ± 182
Pons + Medulla	424 ± 54	376 ± 58	399 ± 82	506 ± 114
Hippocampus	314 ± 44	296 ± 70	285 ± 42	228 ± 29 ^a
Striatum	118 ± 56	192 ± 102	228 ± 24 ^a	306 ± 86 ^a
Hypothalamus	1493 ± 61	1302 ± 194	1652 ± 109	1422 ± 217

The values represent the mean ± SD for four rats.

^aSee footnote a in Table 2.

ロンの最終合成物質(DA, NA)はそれぞれシナプス後膜のレセプターに作用した後、大部分はモノアミン酸化酵素(MAO)によって代謝され、一部はカテコール-O-メチル転移酵素(COMT)によって代謝される。一方、脳内に取り込まれたトリプトファンはセロトニンニューロン系に入り、5HIAAに代謝される⁹⁾。

DAニューロンにおいては、エタノールの影響(CE群)は大腦皮質と視床下部(いずれもDA代謝の低下が推察された)および中脳(DA代謝の亢進が推察された)に認められたのみであった。一方、低糖質食の影響が線条体で見られたが、これはDOPAC, HVAは変わらないが、DAの含有量は明らかに増加しており、DA合成の亢進が推察された。中脳ではDA代謝の亢進が、大腦皮質、延髄、海馬および視床下部ではDA代謝の低下が推察された。すなわちDAニューロンに対してはエタノール摂取というより糖質不足の影響が強かった。Pirkeら¹⁰⁾は絶食ラットの視床下部にてDA代謝の低下を報告している。さらに菊池ら¹¹⁾は絶食マウスの線条体においてDAが増加し、代謝物のDOPAC, HVAは変わらないが、3MTが減少することから、絶食によりDA合成の亢進とDA代謝の低下を報告している。これらの研究者により報告されている絶食の影響が、本実験の糖質不足の影響と類似している。低糖質食群(L群)の摂取エネルギーは明らかに他の群より低く、この影響が視床下部のDAニューロンにも影響を与えている可能性がある。一方、エタノール群(CE群)は糖質を十分に摂取している群であるにもかかわらず、大腦皮質、中脳、視床下部において糖質不足の作用と同じ傾向を示していた。これはエタノールがこれらの部位のDAニューロンに対して糖質と逆の作用を示すことを示唆するものであり、興味ある知見である。

DAニューロンに対する低糖質食とエタノールの相互作用は複雑である。線条体においてはエタノール単独の影響は見られないが、低糖質食とエタノールの組合せ(LE群)においてDA代謝の低下が推察された。また、DAが増加していることにより、DA合成の亢進あるいはDA代謝の低下によるDAの蓄積が推察された。すなわちこの部位では糖質不足とエタノールの作用が両方とも誘引されるか、あるいはどちらかの作用が強められたと思われる。線条体においてはエタノールと糖質不足の相反する作用が、両者の共存によって初めて出現する可能性がある。一方、大腦皮質、中脳、視床下部においては、エタノールと糖質不足が共存しても両者による作用が増強しなかった。延髄にいたっては認められた影響は糖質不足の場合だけで、エタノールの添加によって糖質不足の影

響が打ち消された。海馬ではエタノールの影響というよりは糖質不足の影響と判断された。すなわちこれらの部位ではエタノールが糖質不足の影響を補う作用を示している。

これまでエタノールのDAニューロンに与える影響については統一的な見解が得られていない。例えばFaddaら¹²⁾は慢性エタノール胃内投与後の大腦皮質や線条体でDA代謝の低下を、Eisenhoferら⁴⁾は1週間、エタノール含有の液体食投与後の線条体でDA代謝が低下したことをそれぞれ報告している。一方、Ahteeら²⁾はエタノール8~10g/kgを7~10日間、胃内投与後の中毒期(血中エタノール濃度が高い)における線条体にてDAとHVAが対照群と変わらないことを、Reggianiら¹³⁾は6%のエタノール溶液を3週間で与えたラットの線条体にてDOPACが変わらないとしている。このように線条体におけるエタノールのDA代謝に関する結果は矛盾している。本研究においてはエタノールをコントロール食と与えた場合の線条体のDA代謝は変化せず、低糖質食とエタノールの組合せによってDA代謝の低下が認められた。これはエタノールの線条体のDA代謝に与える影響が、同時に摂取される糖質の量に左右されていることを示している。従来の研究では餌の摂取状況についてはほとんど触れられていないが、エタノールのDA代謝に与える影響を検討する場合には餌の摂取量に注意する必要がある。

DAニューロンと異なり、エタノールの5HT代謝に対する影響は全く見られなかった。糖質不足によって海馬の5HIAAが減少し、5HT代謝の低下が推察された。これとは対照的に、延髄、線条体、視床下部では5HIAAが増加し、5HT代謝の亢進が推察された。Knottら¹⁴⁾は絶食ラットの全脳を用いた実験において、5HIAAが増加していることを報告している。Fuenmayorら¹⁵⁾は絶食マウスの全脳部で5HIAAの増加を報告している。さらに菊池ら¹¹⁾もマウスの線条体にて5HTと5HIAAの増加を報告している。すなわち絶食と低糖質食の線条体における5HT代謝への影響が類似している。低糖質食で見られた5HT代謝の亢進が、全体的なエネルギー不足によるものか、あるいは糖質からのエネルギー不足によるものなのかを確認する必要がある。

5HT代謝に対するエタノールと糖質不足の相互作用をみると(LE群)、海馬では糖質のみの影響がみられ、延髄と線条体では糖質不足の影響がエタノールによって打ち消された。一方、視床下部では5HT合成の低下が推察されたが、5HT代謝には影響を与えなかった。これはニューロンの機能は保たれているが、潜在的な異常状態と考え

られ、この状態が長期化すれば5HT神経機能に破綻をきたす可能性がある。視床下部においてはエタノールと低糖質食はそれぞれ5HTニューロンの異なった過程に作用をおよぼすと考えられる。Menaら³⁾は、15%エタノール溶液と市販の固形飼料を21日間投与後のラット脳の視床下部を含む間脳にて5HT、5HIAA含量に有意な変化を見いだしていない。本研究においては高カロリー-エタノール食では視床下部の5HTと5HIAA両方に変化は認められないが、低糖質食とエタノールの組合せによって5HTは減少した。すなわち高カロリー-エタノール食の結果は、Menaら³⁾の結果と一致するが、等カロリー-エタノール食の結果は矛盾している。この場合にもエタノールの影響は糖質を減らすことによって誘引されることが予想される。

エタノールのNAに対する影響は、大脳皮質と海馬において、糖質を減らすことによってはじめて認められた。この結果はラットに7~10日間、エタノール胃内投与後(Ahteeら²⁾)の大脳皮質においてNA含量には変化を与えないという報告と一致する。この部位においてはエタノール単独の作用はみられず、糖質不足という栄養状態であればエタノールの影響が観察される可能性がある。一方、線条体においてはエタノールの影響というよりも糖質の影響の方が強く、低糖質食の影響がエタノールによって弱められたと思われる。

以上総合するとエタノールと糖質不足はDAニューロンに対して一般的に相反する影響を与えた。すなわちエタノールの添加と糖質不足がDAニューロンに同様の影響を与える傾向にあった。しかしエタノールの5HT、NAニューロンに与える影響は全くなく、糖質不足のこれらに対する影響が顕著に認められた。低糖質食とエタノールの相互作用は部位やニューロンの種類によって異なり、一定した法則性がなかった。しかし一般的に言えることはエタノールと糖質不足は相互に影響、あるいは片方の因子の影響を減弱させる傾向があることである。このような中で線条体のDAニューロン、視床下部の5HTニューロンおよび大脳皮質と海馬のNAニューロンに対しては、糖質不足とエタノールの相互作用により影響が誘引されており、注目された。近年、慢性エタノール摂取による脳内NA、DA、5HTへの影響が、盛んに研究されているが、この場合、エタノール投与によって見られる影響はエタノール単独の作用のみならず、糖質不足ということが関与している可能性がある。

結 語

脳内DA、DOPAC、HVA、5HT、5HIAAおよびNAにおよぼす低糖質食とエタノールの影響について検討した。その結果、以下の結論を得た。

1. 低糖質食群および低糖質食にエタノールを添加した群の体重および脳重量が減少する。
2. 低糖質食によって線条体でDA合成の亢進が推察される。エタノールと低糖質食の組合せによって線条体でDA合成の亢進あるいは代謝物の減少によるDAの蓄積が推察されるが、視床下部では5HT合成の低下が推察される。
3. コントロール食と共に与えたエタノール(高カロリー-エタノール食)によって大脳皮質と視床下部ではDA代謝の低下が推察されるが、中脳では亢進が推察される。低糖質食によって大脳皮質、延髄、海馬、視床下部ではDA代謝の低下が、中脳では亢進が推察される。一方、線条体では低糖質食とエタノールの相互作用によってDA代謝の低下が推察されるが、大脳皮質、中脳、視床下部では相互の影響が相加されることはない。延髄ではDA代謝に対する低糖質食の影響がエタノールによって打ち消されるが、海馬ではエタノールの影響を受けない。
4. 5HT代謝に関してはいずれの部位でもエタノール単独(高カロリー-エタノール)の影響は見られない。低糖質食によって延髄、線条体、視床下部では5HT代謝の亢進が推察されるが、海馬では低下が推察される。一方、低糖質食とエタノールの同時投与は、延髄、線条体、視床下部の低糖質食による5HT代謝の亢進を打ち消すが、海馬における低糖質食の作用には影響を与えない。
5. NA含量に関してもエタノール単独(高カロリー-エタノール食)の作用は見られない。線条体では低糖質食によってNA含量の増加がみられる。低糖質食とエタノールの同時投与は、大脳皮質と海馬のNA含量を減少させるが、線条体における低糖質食の作用には影響を与えない。

以上の結果によってエタノール単独の作用のみならず、糖質の摂取量の低下が脳内NA、DA、DOPAC、HVA、5HT、5HIAAに影響を与えていることが推察される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご指導を頂きました村山忍三教授、また直接ご指導ご助力くださいました那須民江

講師, 脳分割手技等においてご指導頂きました本間健資先生(産業医学総合研究所)に深謝いたします。

本研究の一部は第60回日本衛生学会(平成2年4月福岡)において発表した。

文 献

- 1) 石井裕正, 岡崎薫, 松崎松平(監訳): LIEBERアルコールと臓器障害, p.294, 医歯薬出版, 東京(1979)
- 2) Ahtee, L. and Svartstorm-Fraser, M.: Effect of ethanol dependence and withdrawal on the catecholamines in rat brain and heart, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **36**, 289-298 (1975)
- 3) Mena, M.A. and Herera, E.: Monoamine metabolism in rat brain regions following long term alcohol treatment, *J. Neural Transm.*, **47**, 227-237 (1980)
- 4) Eisenhofer, G., Szabo, G. and Hoffman, P.L.: Opposite changes in turnover of noradrenalin and dopamine in the CNS of ethanol-dependent mice, *Neuropharmacology*, **29**, 37-45 (1990)
- 5) Charles, S., Lieber, M.D., Leonore, M. and DeCarli, B.A.: The feeding of ethanol in liquid diets, *Clin. Exp. Res.*, **10**, 550-553 (1986)
- 6) Glowinsky, I. and Iversen, L. L.: Regional studies of catecholamines in the rat brain, *J. Neurochem.*, **13**, 655-669 (1966)
- 7) 俣賀宣子, 西川徹, 仙波純一, 高島瑞夫, 融道男: 電極式検出器付高速液体クロマトグラフィーによる脳内DOPAC, HVAの微量定量法, *医学のあゆみ*, **116**, 216-219 (1981)
- 8) Honma, T.: Comparative study of fluorometric and electrochemical detection of catecholamine, serotonin, and metabolites in rat brain by high-performance liquid chromatography, *Anal. Lett.*, **19**, 417-431 (1986)
- 9) Fernstrom, J.D.: Role of precursor availability in control of monoamine biosyntheses in brain, *Physiol. Rev.*, **63**, 484-536 (1983)
- 10) Pirke, K.M. and Spyra, B.: Catecholamine turn over in the brain and the regulation of luteinizing hormone and corticosterone in starved male rats, *Acta Endocrinol.*, **100**, 168-176 (1982)
- 11) 菊池 康: マウスにおけるmethamphetamineおよびapomorphine誘導運動並びに脳内monoamine代謝に及ぼす絶食の影響, *岩医大歯誌*, **12**, 241-253 (1987)
- 12) Fadda, F., Argiolas, A., Melis, M.R., Serra, G., and Gessa, G.L.: Differential effect of acute and chronic ethanol on dopamine metabolism in frontal cortex, caudate nucleus and substantia nigra, *Life Science*, **27**, 979-986 (1980)
- 13) Reggiani, A., Barbaccia, M.L., Spano, P.F. and Trabucchi, M.: Dopamine metabolism and receptor function after acute and chronic ethanol, *J. Neurochem.*, **35**, 34-37 (1980)
- 14) Knott, P.J. and Curzon, G.: Free tryptophan in plasma and brain tryptophan metabolism, *Nature*, **239**, 452-453 (1972)
- 15) Fuenmayor, L. D.: The effect of fasting on the metabolism of 5-hydroxytryptamine and dopamine in the brain of the mouse, *J. Neurochem.*, **33**, 481-485 (1979)

(受付 1990年10月11日 受理 1991年2月5日)