アルコールと脳内微量元素

鈴木 裕

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

Alcohol and Trace Elements in the Brain

Yutaka SUZUKI

Division of Neurology, Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

When men drink excessive amounts of alcohol over a prolonged period, they may develop neurological diseases, such as peripheral neuropathy, Wernicke encephalopathy, and alcohol-induced cerebellar degeneration. Trace elements in the brain can lead to the increased expression of receptors, enzymes for the synthesis and metabolism of the neurotransmitter, and proteins that modulate function, etc. It is possible that various neurological symptoms occur when trace elements in the brain are affected by excessive consumption of alcohol, even though the trace elements in the brain are maintained at a constant level. Drinking excessive levels of alcohol increases the level of zinc in the brain, while lower levels of zinc in blood are seen in men with signs of chronic excessive alcohol consumption, such as with alcoholic cirrhosis. It is speculated that increased free radicals by acute alcoholic intake, cause zinc to be increased in the brain in response to this phenomenon. Copper is closely related to neurological diseases, such as Wilson's disease or Menkes disease, but there have been no reports regarding encephalopathy induced by changes in copper and its metabolites in the brain due to drinking. About 80% of manganese in the brain exists within the astrocytes, and is involved in glutamine metabolism. However, there have not been many reports concerning the relation between alcohol and manganese. Low levels of manganese in the blood are observed in chronic alcoholics and these patients exhibit delirium tremens, tetany, convulsions, athetosis and involuntary movement. The level of iron in the blood increases with chronic excessive alcohol drinking, but there have been no reports indicating that iron levels in the brain are modified by alcohol intake. Metallothionein (MT) contributes significantly to zinc and copper metabolism and functions as a protective protein, but MT in the brain is increased when the MT-I overexpressing transgenic mouse (MT-I*) is administered 4 g/kg of ethanol by a gastric tube. Acute ethanol administration can generate oxygen free radicals and cause oxidative stress in the brain. The mechanism of induction of MT in the brain after oral ethanol administration may be associated with oxidative stress caused by ethanol or its metabolites, and can be considered a protective mechanism against ethanol toxicity.

Key words: Alcohol, Encephalopathy Trace Elements, Zinc, Copper, Metallothionein
アルコール, 脳内微量元素, 亜鉛, 銅, メタロチオネイン

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2008; 67 (1): 7-10)

はじめに

アルコールと人との関係は紀元前 5000 年からとも 7000 年からもいわれ、長い歴史を有する。適度な飲酒は、食欲増進、快適な睡眠、精神的緊張の緩和、人間関係を円滑にするなど有益なことが多い。しかし、過量になると諸臓器に障害をもたらす。神経系では末梢神経障害、Wernicke 脳症、アルコール性小脳変性症などがよく知られている。

一方、生体は、すべて元素から成り立っており、体重の 99.4%の常在元素(酸素、炭素、水素、窒素、カルシウム、リンなど)と 0.6%の微量元素からなる。鉄は体内

に 3-5 g 存在し、これよりも少ないものを微量元素という。微量元素は 23 種類あるが、必須の微量元素は鉄、銅、亜鉛、マンガン、セレン、ヨウ素、モリブデン、クロム、コバルトの 9 種類である。この微量元素は生命の維持、発育のために正常な生理機能を保つために働いている。脳内では神経伝達物質の代謝、合成、神経伝達物質の受容体の発現、機能調節などに関係している。微量元素は細胞内代謝や細胞応答に関与する種々の酵素やホルモンなどの活性に関わっているため、一定のバランスが保つように維持されている。しかし何らかの原因で過剰になったり、あるいは欠乏したりすると諸臓器に影響がでてくる。そこでアルコールによって多くの神経疾患

が引き起こされるが、アルコールと脳内微量元素についてどのような関係があるのかについて検討してみた。さらに微量元素ではないが亜鉛や銅代謝と密接に関連し、話題の一つになっているメタロチオネイン (MT) についても言及してみた。なお本文中ではアルコールはエタノールの意味で用いた。

I. アルコールと脳内微量元素

アルコールの多量摂取者では各種栄養素の不足や吸収障害などによりビタミン、電解質ばかりでなく微量元素にも変化が生じてくる。その原因としては、アルコールやその代謝産物のアセトアルデヒドの直接作用および肝などの諸臓器障害が関与しているものと思われる。脳内の微量元素が変化すると種々の神経症状が惹起される可能性がある。

a. 亜鉛

ヒトの脳内亜鉛濃度は約 $10 \mu\text{g}/\text{湿重量}$ で、鉄に次いで多い微量元素である¹⁾。DNA 合成、RNA 合成、ステロイドホルモン、成長ホルモンなどの受容体の遺伝子発現など多くの物質代謝に関与している。亜鉛欠乏では腸性肢端皮膚炎、味覚障害がよく知られている。亜鉛は神経系では海馬、扁桃体に多く存在し情報伝達物質として作用するが、脳虚血時には細胞から細胞外にでて中枢神経障害を生じる²⁾。Kasarskis らは慢性のアルコール摂取者の剖検脳では脳内各部位の亜鉛が正常脳に比べて 15–20% 低下していたと報告した³⁾。そこでラットに3ヶ月間アルコール含有食 (自由摂取) を与える実験を行ってみたが脳内亜鉛には変化がなかったという。一方、アルコール性肝硬変などのアルコールの慢性多量摂取者では低亜鉛血症がみられるとの報告が多い。この低亜鉛血症は、亜鉛の吸収障害、肝での貯増亜鉛の低下、尿中亜鉛の排泄増加など多くの要因が関与していると思われる。これらのことから慢性アルコール摂取者の脳内亜鉛の低下は肝不全による血清亜鉛の低下による2次的なものと考えられる。しかし高濃度のアルコール摂取は脳内亜鉛の濃度を直接的に変化させる可能性があると思われる。筆者らはマウスにアルコールを経管チューブを用いて急性に大量に摂取させると海馬や小脳などの亜鉛は増加することを示した⁴⁾。急性アルコール摂取によりフリーラジカルが発生し、これに反応して脳内亜鉛が増加したと推測されるが、詳細な機序は不明である。しかし今のところ急性の大量のアルコール摂取者で脳内亜鉛が変化したという報告はない。

b. 銅

銅は生体内でエネルギー産生、カテコラミンの代謝、抗酸化作用に関与する。電子伝達 (チトクローム c オキシダーゼ)、神経伝達物質の整合性 (ドパミン β ヒドロ

キシラーゼ)、活性酸素の除去 (スーパーオキシドジスムターゼ) などに関与する酵素に必要である。銅代謝異常の代表的な神経疾患には Wilson 病、Menkes 病がある。Menkes 病では、著明な銅欠乏がみられ、チトクローム c オキシダーゼ活性が低下する。脳萎縮が著明で精神運動発達遅延、失調、痙攣などがみられる。また最近では銅はアルツハイマー病や筋萎縮性硬化症などとも関連している^{5,6)}といわれ、銅の代謝は神経疾患と密接に関係していると思われる。多量飲酒者の血清銅は、高値、正常、低値のいずれの報告もあるが、高値をみとめるという報告が多い。またアルコール性肝硬変者では肝内銅含有量増加がみられるという。消化管からの銅の吸収亢進、肝細胞から総胆管への排泄障害、肝細胞内での銅代謝異常などが原因と考えられている。しかしマウスに経管チューブを用いて急性に大量にアルコールを摂取させても脳内の各部位の銅濃度には変化がなかった⁴⁾。また人でも飲酒による脳内銅濃度の変化や銅代謝異常による脳症は報告がない。

c. マンガン

ヒトの脳内マンガン濃度は約 $0.3 \mu\text{g}/\text{湿重量}$ である¹⁾。脳内マンガンの 80% はアストロサイトに存在し、グルタミン代謝に関与しているといわれている。マンガンの粉塵吸入をすると大脳基底核にマンガンが集積し、ドーパミン作動性神経路に障害を生じ、パーキンソンニズムが生じることはよく知られている。マンガン欠乏症の報告は少ないが、てんかんと関連性を指摘する報告もある。アルコールとマンガンとの関係に関する報告は多くない。ラットにアルコールを慢性的に摂取させると肝でのマンガンは増加するが脳内マンガンは変化がなかった⁷⁾との報告がある。また、アルコール依存症で血清、尿中マンガが高値を示した⁸⁾という報告もある。

d. セレン

ヒトの脳内セレン濃度は約 $0.2 \mu\text{g}/\text{g}$ である⁸⁾。脳内セレンはドーパミン伝達経路で濃度が高い¹⁸⁾。アルコールを摂取するとフリーラジカルが発生し¹⁰⁾、これに対して生体内では防御機構が働く。Glutathione (GSH) peroxidase がこの中心的役割を果たすが、セレンはこの酵素の補酵素として働く。多量飲酒者では血清セレンの低下が起きる。詳細な機序は不明であるがアルコールの直接作用ではないかといわれている。この血清セレンの低下により GSH peroxidase 活性の低下が生じ、血清過酸化脂質が増加して細胞障害を生じる。しかし、セレン欠乏時でも脳は他の臓器と異なりセレン濃度保持機構にすぐれ、脳内セレン濃度は低下しにくいといわれている。セレンに関連した脳症の報告はない。

e. Mg

慢性多量飲酒者では食事による Mg の摂取不足や胃、

小腸による吸収障害，尿中 Mg の排泄増加などにより低 Mg 血症となり，特に神経系に影響を及ぼす．振戦せん妄，テタニー，けいれん，アテトーゼや舞蹈病様不随意運動などが生じる¹¹⁾．抑うつ，不安，興奮などの精神症状も生じる．硫酸 Mg の投与で不随意運動などは改善する．この低 Mg 血症には低 Ca 血症を伴うため，神経症状は低 Ca 血症に起因しているという説もある¹²⁾．

f. 鉄

鉄は体内に 3–5 g 存在する．脳内ではドパミンと分布が類似している．特に線条体，黒質に多く存在する．脳内細胞の中ではオリゴデンドロサイトに多く，神経系の発達に重要な役割を果たす．髄鞘の形成，樹状突起形成，神経伝達物質合成，エネルギー産生などに関与している．貧血が著明な母体からの出生児は海馬，線条体の障害があり認知機能障害，記憶が障害される．成人では，鉄が欠乏すると夜間に足がむずむずする下肢静止不能症候群が発症することがある．慢性多量飲酒者では血中鉄は増加するが，これはアルコール摂取で胃酸分泌が盛んになり，小腸での水溶性が増大し鉄吸収が促進するためである．また赤ワインには多量に鉄が含まれておりこれも一因となる．ヒトの脳内鉄濃度は約 60–70 $\mu\text{g}/\text{湿重量}$ である¹⁾．鉄は脳内の老人班形成に関与したりフリーラジカル産生に関与するため，脳内の鉄沈着とアルツハイマー病やパーキンソンニズムとの関係も指摘されている^{13,14)}．アルコール摂取で脳内鉄が変化したという報告はない．

II. アルコールと脳内メタロチオネイン

メタロチオネイン (MT) はシステインに富んだ低分子 (分子量約 6000–7000) の蛋白質で動植物など自然界に広く存在し，生体の防御機構に関わっているといわれている．当初，MT はカドミウム (Cd) 結合蛋白質として単離され，金属に強い親和性を示すことで知られた．重金属の解毒作用，亜鉛や銅などの代謝調節，フリーラジカル消去能などを有するといわれている．今までに 4 種の亜型 (MT-I, II, III, IV) が確認されている (Table 1)．そのうち神経系に特異的に発現する MT-III が発見されてから，神経系での研究も盛んに行われてきている．MT の神経系での機能の詳細は不明であるが，Table 2 のようなものが推測されている．MT は神経系では灰白質の約 20% を占めるアストロサイトに多く存在する¹⁵⁾．アストロサイトは神経終末に多く存在し，神経の情報伝達の調整や神経細胞の保護作用などの働きをしている．従ってアストロサイトの機能と MT は密接に関与していることが推測される．飲酒すると肝だけでなく脳でもフリーラジカルが発生する¹⁰⁾ が，これはフリーラジカル scavenger であるグルタチオン (GSH) とシステインがアルデヒドの毒性を消去するためにアルデヒドと結合し，フリーラジカル

Table 1 Metallothionein (MT) の存在部位

MT-I	上皮系細胞
MT-II	上皮系細胞
MT-III	中枢神経系，泌尿生殖器系？
MT-IV	表皮，舌，食道などの扁平上皮．泌尿生殖器系？

Table 2 推測される Metallothionein (MT) の生理作用

1. 重金属の除去作用
2. 亜鉛結合蛋白質の生合成と活性の制御
3. カテコラミンや GABA 系神経伝達物質の調整
4. 銅や亜鉛などの重金属の再分布
5. 酸化ストレスからの細胞防御作用

処理能が減少するためと考えられている．脳は肝臓などと比べるとフリーラジカルの処理機構が弱いといわれているが，フリーラジカルが発生すると，脳内でもこれに反応して，システインに富む MT が増加すると推測されている．実際，アルコールを MT-I 発現過剰マウス (MT-I*) に経口投与させると，脳内 MT が増加する⁴⁾．またアストロサイトの培養細胞では MT 含量が多いほうがフリーラジカル scavenger の機能が強く働く¹⁶⁾．これらのことからフリーラジカルが発生して生じる脳症や神経疾患では，MT が重要な役割を果たしていることが推測される．人でも多量に飲酒すると脳内 MT の増加が予想されるが，現時点でこのことを検討した報告はされていない．

結 論

アルコールと脳内微量元素および MT の関係について概説した．これらに関する報告は多くはないが，アルコール多量摂取者では微量元素の絶対的な摂取不足，代謝異常およびアルコール摂取によるフリーラジカル発生に反応して脳内微量元素や MT が変化するのではないかとと思われる．しかし詳細な機序は不明であり，これからの検討が望まれる．

文 献

- 1) 武田厚司．脳におけるセレン微量元素の動態と役割に関する研究．*Biomedical Research on Trace Elements* 1988; **9** (1): 1–11.
- 2) Koh JY, Suh SW, Gwag BJ, et al. The role of zinc in selective neuronal death after transient global cerebral ischemia. *Science* 1996; **272** (5264): 1013–1016.
- 3) Kasarskis EJ, Manton WI, Devenport LD, et al. Effects of alcohol ingestion on zinc content of human and rat central nervous systems. *Exp Neurol* 1985; **90**: 81–95.
- 4) Suzuki Y, Cherian MG. Effect of ethanol on brain metallothionein in transgenic mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; **24**: 315–321.
- 5) Squitti R, Lupoi D, Pasqualetti P, et al. Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; **59** (8): 1153–1161.

- 6) Llanos RM, Mercer JF. The molecular basis of copper homeostasis copper-related disorders. *DNA Cell Biol* 2002; **21** (4): 259–270.
 - 7) Bogden JD, Al-Rabiai S, Gilani SH. Effect of chronic ethanol ingestion on the metabolism of copper, iron, manganese, selenium, and zinc in an animal model of alcoholic cardiomyopathy. *J Toxicol Environ Health* 1984; **14** (2–3): 407–417.
 - 8) 桂城俊夫, 高橋竜哉, 渋谷克彦, 他. 特異な MRI と血清・尿中マンガン高値を示したアルコール依存症の一例. 神奈川県精神医学会, 1996; **46**: 59–63.
 - 9) 渡辺知保. 脳におけるセレン: 特異的機能はあるのか? *Biomedical Research on Trace Elements* 2001; **12** (3): 197–206.
 - 10) Montoliu C, Valles S, Renau-Piqueras J, et al. Ethanol-induced oxygen radical formation and lipid peroxidation in rat brain: effect of chronic alcohol consumption. *J Neurochem* 1994; **63**: 1855–1862.
 - 11) Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand Suppl* 1981; **647**: 125–137.
 - 12) Fankshen D, Raskin D, Dimich A, et al. The significance of hypomagnesemia in alcoholic patients. *Am J Med* 1964; **37**: 802–812.
 - 13) Ehmann WD, Markesbery WR, Alauddin M, et al. Brain trace elements in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1986; **7** (1): 195–206.
 - 14) Good PF, Olanow CW, Perl DP. Neuromelanin-containing neurons of the substantia nigra accumulate iron and aluminum in Parkinson's disease: a LAMMA study. *Brain Res* 1992; **593** (2): 343–346.
 - 15) Aschner M. Astrocyte metallothioneins (MTs) and their neuroprotective role. *Ann N Y Acad Sci* 1997; **825**: 334–347.
 - 16) Suzuki Y, Apostolova MD, Cherian MG. Astrocyte cultures from transgenic mice to study the role of metallothionein in cytotoxicity of tert-butyl hydroperoxide. *Toxicology* 2000; **145**: 51–62.
-