

## 論文審査結果報告書

論文提出者氏名 氏原 泉

学位論文題目：The ethanol metabolite acetaldehyde induces water and salt intake via two distinct pathways in the central nervous system of rats

審査委員	(主査) 教授	竹内 弘	印
	(副査) 教授	自見 英治郎	印
	(副査) 教授	安細 敏弘	印

### 論文審査結果の要旨

痛飲後に起こる喉の渇きは一般的に、エタノールがバソプレシン分泌を抑制することにより起こる「アルコール利尿」が原因であると考えられている。一方で、高濃度のアルコールにより抗利尿が起こることが報告されており、このメカニズムは明らかでない。申請者の氏原氏は、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドが喉の渇きの原因物質ではないかという仮説をたて、証明することを目的とし本研究を行った。

Wistar 系雄性ラットを用い、行動学的・分子生物学的・生化学的・電気生理学的手法により、実験を行った。水と 0.3M 食塩水を入れた瓶による二瓶選択法を用いて、エタノール単独、あるいはアセトアルデヒド脱水素酵素阻害剤のシアナミドとの併用による腹腔内投与後の水および食塩水摂取量を調べた。アセトアルデヒド腹腔内投与の実験では、アセトアルデヒド投与 1 時間前にシアナミドを、アンジオテンシン AT1 阻害剤のカンデサルタン(皮下、あるいは脳室内)を 15 分前に投与した。代謝ケージを用いて尿量を測定した。また、バソプレシン分泌細胞に対するエタノールの作用を、AVP-eGFP ラットを用いて調べた。血圧測定は、麻酔下で大腿動脈にカテーテル手術を行った後、記録を行った。断頭により採血を行い、血漿レニン活性を調べた。c-Fos 免疫組織の実験では、アセトアルデヒド腹腔内投与 90 分後、麻酔下にて固定を行い、通法に従って染色を行った。口渇中枢である脳弓下器官、終板器官における c-Fos 陽性細胞数を測定した。さらに、脳弓下器官のスライス標本を用いて細胞外記録を行った。グルタミン酸による興奮性入力や GABA による抑制性入力を遮断するため、CNQX、AP5、bicuculline を用いた。

エタノール腹腔内投与により、水および食塩水の摂取量が増加した。エタノールあるいはアセトアルデヒドと、シアナミドとの併用投与により、水および食塩水の摂取量が増大した。尿量はむしろ減少した。AVP-eGFP の結果より、エタノール投与後に血中バソプレシン濃度は増加することが示唆された。また、アセトアルデヒドの投与により、血圧が低下し、血漿レニン活性が増加した。アセトアルデヒドにより誘発された水および食塩水の摂取量の増加は、カンデサルタンの皮下および脳室内投与により減弱した。アセトアルデヒドにより口渇中枢における c-Fos 陽性細胞数が増加し、この増加はカンデサルタンの脳室内投与により抑制された。さらに、アセトアルデヒドの脳室内投与により水分摂取量が増加し、食塩水の摂取量および血圧は変化しなかった。脳弓下器官のスライス標本を用いた細胞外記録において、アセトアルデヒドが直接神経細胞に作用することが示された。

以上の結果は、痛飲後に起こる喉の渇きは、アセトアルデヒドによる血圧低下がレニン・アンジオテンシン系を活性化し、またアセトアルデヒドが直接口渇中枢に作用して起こる可能性を示唆している。アルコール摂取後に感じる喉の渇きにおけるアセトアルデヒドの関与を丁寧に示した本研究成果は、アルコールの利尿作用を原因とする通説に加えて意外かつ新しい作用機序を提案する非常に有意義なものであると考える。

本研究内容に関して、申請者の氏原泉氏に対し、主査と 2 名の副査から、各実験方法の意義や得られたデータの解析方法及び解釈の仕方等について質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。