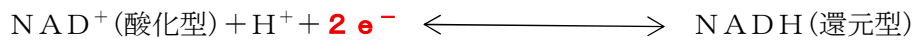


酒を飲むとNADHが貯まる、すると・・・

私は富山医科薬科大学附属病院薬剤部時代に論文博士号を取得したのですが、治療に関連したテーマではなく生化学に関連したテーマでした。本来ならば治療関連が良かったのですが、これは私のパワー不足と言っても良いでしょう。大学時代の研究室も生化学関連でしたから、その呪縛から逃れられなかったのかもしれませんが。今回はお酒と博士論文の実験で利用したNADHの話になります。

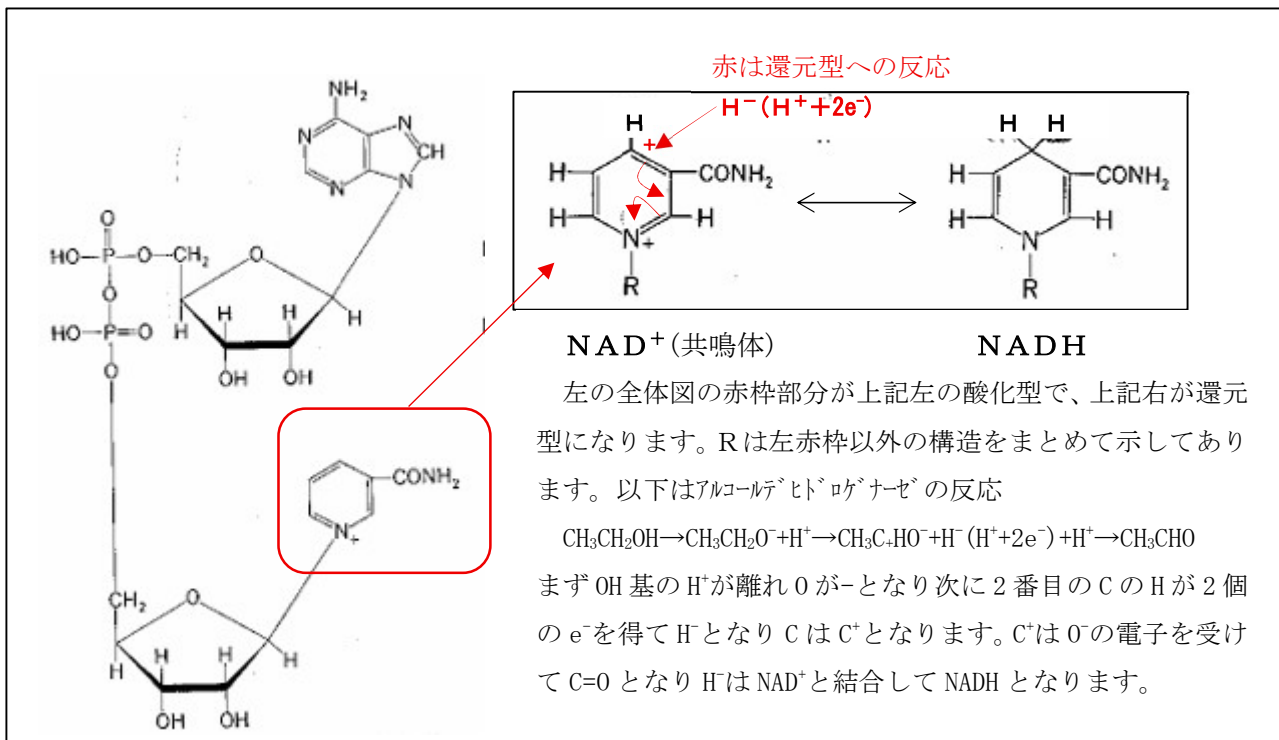
1) NADHとは

ニコチン酸アミドアデニンジヌクレオチドの還元型(H)の略名になります。体内物質に電子(e^-)を供給する補酵素としての役割があり、酸化型とは以下のような反応式で表現されます。



(一般には $NAD^+ \longleftrightarrow NADH + H^+$ と表現される方が多い)

生化学の分野では非常によくでてくる補酵素で下記左に酸化型の NAD^+ を示します。



2) NADHの重要な役割とはなにか？そしてメトホルミンとの関係は？

いくつかの役割がありますが、体内のエネルギー源であるATPを産生する役割があるが重要な役割でしょうか。ブドウ糖が代謝される時にはまず細胞質の解糖系に入り、さらにミトコンドリア内のTC A回路に入っていく、この間にNADHが生成されてきます。そしてNADHはミトコンドリア内の電子伝達系(呼吸鎖)に電子を渡します。その電子伝達系の流れの中でATPが合成されます。

電子伝達系は複数の複合体で構成されていますが、その入り口にNADH-CoAオキシドリダクターゼ(複合体I)があります。この酵素によりNADHから電子を引き抜きNAD⁺に変えると共に電子を他の複合体III、複合体IVと流していきます。治療薬関連ではビグアナイド系糖尿病治療薬メトホルミ

ンや**ブホルミン**が複合体 I を軽度に阻害します。複合体 I を阻害すると $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$ の流れが止まるためミトコンドリア内の **NADH** が増加し **NAD⁺** が不足します。ミトコンドリア内の **TCA** 回路の出発点の反応には **NAD⁺** が必要なので TCA 回路の動きも抑制されます。解糖系の最終産物のピルビン酸から TCA 回路での最初の反応のアセチル CoA 合成も抑制されて **ピルビン酸** が蓄積されます。

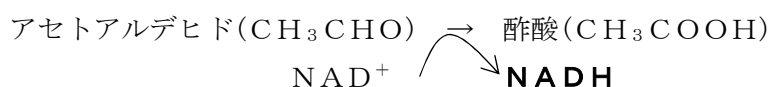
行き場を失ったピルビン酸は乳酸デヒドロゲナーゼと蓄積した **NADH** を利用して **乳酸** に変換されます。これが **ビグアナイド系薬** による **乳酸アシドーシス発生機序** の一つ(他にも複数の要因あり)とされています。なおビグアナイド系薬が無くても酒の代謝で **NADH** は下記のように貯まります

3) お酒と NADH の関係

お酒には色々な酒類がありますが端的に言えば主成分をエタノールにした水溶液になります。エタノールは胃から吸収されほとんどが肝臓で2つの酵素系で代謝されます。一つは **アルコールデヒドロゲナーゼ** で代謝の約 75% を占めます。もう一つが **CYP2E1** で代謝の約 25% を占めアルコール誘導性のある酵素です。今回は代謝の多くを占める **アルコールデヒドロゲナーゼ** に注目していきます。**アルコールデヒドロゲナーゼ** は肝臓内の細胞質内でエタノールから **アセトアルデヒド** を合成します。



さらに肝臓内の **アルデヒドデヒドロゲナーゼ** によって **酢酸** を合成します。



☞嫌酒薬シアナミドはアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害する薬剤になります。

エタノール由来の酢酸のほとんどは血中へ出て筋肉や心臓などの他の臓器に取り込まれて **アセチル CoA 合成酵素** によって **アセチル CoA** となり各臓器で **脂肪酸** を合成します。この脂肪酸が **β酸化** されると **ATP** を量産しますから各臓器でのエネルギー源になっていきます。

肝臓は酢酸の他臓器への供給臓器になりますが、肝臓でも残存する酢酸を脂肪酸に変換します。脂肪酸を代謝する **β酸化** には **NAD⁺** が必要なのですが、肝臓の細胞質内には上記の反応式のように **NADH** が多量にあるために肝臓内に残された脂肪酸は **β酸化** されずに **脂肪酸のまま** 残ります。

一方で **中性脂肪の骨格のグリセロール3リン酸** の合成には **NADH** を必要とするコースがあります。肝臓の細胞質内で多量に残された **NADH** はこの **中性脂肪骨格作り** に利用され、さらに **残存している脂肪酸** とエステル結合して **中性脂肪(トリグリセライド)** を形成する流れになります。

つまり **お酒を飲む** と肝臓には **中性脂肪が溜まり** やすくなって、いわゆる **脂肪肝** になりやすくなります。

さらに **NADH** が細胞質内で増加すると **糖新生の出発物質ピルビン酸** を生成する反応(乳酸からピルビン酸への変化や糖原性アミノ酸からピルビン酸への変化などには **NAD⁺** が必要)が滞り、ピルビン酸からブドウ糖に変化する **糖新生が抑制** されて **低血糖のリスク** がでてきます。実際に糖尿病薬の各添付文書を見ると「9.1 低血糖をおこすおそれのある以下の患者又は状態」の中に「**過度のアルコール摂取者**」と明記されています。まとめると **酒を飲むと NADH** が増加して **乳酸アシドーシス、脂肪肝、低血糖** が起こりうることが分かります。特に糖尿病治療薬全般に注意が必要そうです。各添付文書には過度の飲酒への注意が記載されていますが **NADH** との関係には踏み込んではいません。果たして真相は???

ところで「**酒は百薬の長**」という言葉が昔からありますが現在では飲まない方が体に良いというのが定説になってきているようです。また最近のモーニングショーで **NAD⁺** が減る(**NADH** が増える)と老化が進むため体内の **NAD⁺** を増やすと老化が抑制されるという研究結果を報告していました。さらに **NAD⁺** の前駆体 **NMN** がより効果的だそうです(サプリメントも販売中)。やはり **NAD⁺** を減らす酒は寿命を減らすため理論的には百薬の長とは言えないのでしょうか? (終わり)