

# PIXEによる2-ブロモエタノール投与ラット血清

## および肝臓中のBr測定

太田顕成、ト桂蘭<sup>\*1</sup>、曾根由美子<sup>\*2</sup>、中山茂信<sup>\*3</sup>、三原春枝<sup>\*3</sup>、早川和重  
世良耕一郎<sup>\*4</sup>、二ツ川章二<sup>\*5</sup>、斉藤義弘<sup>\*5</sup>、畠山 智<sup>\*5</sup>

北里大学医学部放射線科学、生化学<sup>\*2</sup>、実験動物学<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> 中国深川市人民医院腫瘍放射線治療科  
228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1

<sup>\*4</sup> 岩手医科大学サイクロトロンセンター  
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

<sup>\*5</sup> 日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター  
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

### 1. はじめに

エタノールの代謝および毒性に関する研究は古くから行われてきた。この度、作業環境測定用標準品として、2-ブロモエタノール( $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ =124.96)が市場に出たので、エタノール代謝との比較を目的にしてラット血中および肝臓における分布測定をPIXE分析により行った。腹腔投与された2-ブロモエタノールのFischerラットおよびLECラット肝臓および血中における濃度測定について結果が報告される。

### 2. 方法と材料

#### 2.1 薬品

2-Bromoethanolは和光純薬工業社から購入された。他に、和光純薬工業社の硝酸( $\text{HNO}_3$ 、有害金属測定用)と関東化学(株)の銀標準液(1,000ppm、原子吸光分析用)が使用された。

#### 2.2 動物と実験

雌性FischerおよびLECラットが7週齢で納入され、実験は8週齢に達してから開始された。ラットの飼育飼料は固形CE-2(CLEA,東京)が使用された。飼料と水は自由に与えられた。

2-ブロモエタノールは12.5%エタノール溶液によって希釈され、ラット体重kg当たり0.1mmole量の2-ブロモエタノール溶液0.5mlが腹腔内に注射された。投与後計時に頸静脈から採血され、また肝臓左葉の一部が切除摘出された。

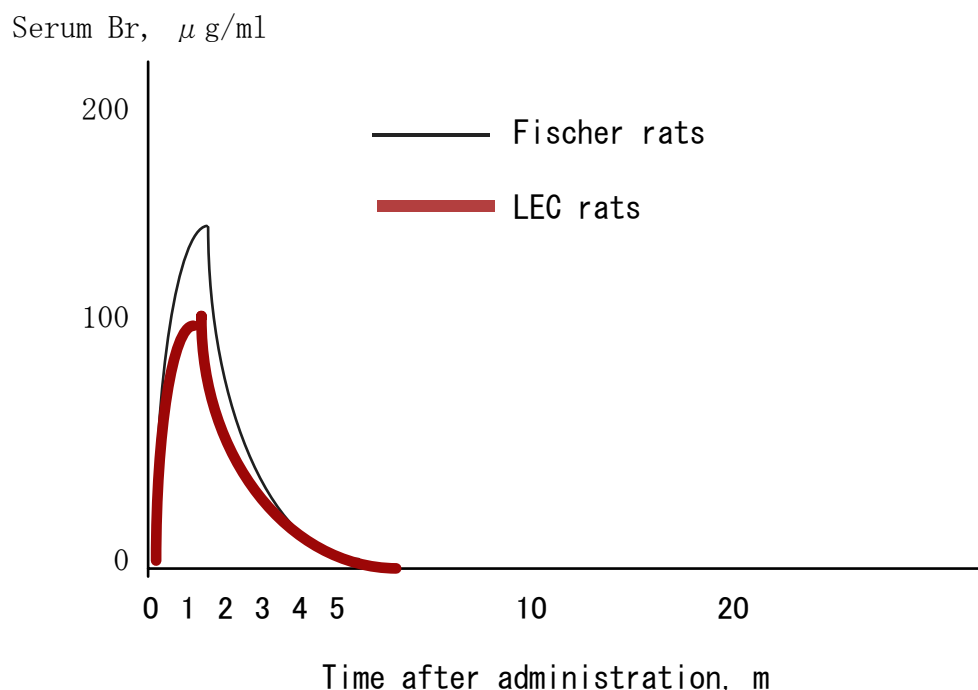
#### 2.3 分析試料の調製とPIXE分析

血液から分離された血清  $100 \mu\text{l}$  および抽出された肝臓  $50 \text{mg}$  はそれぞれ  $10\%$  アンモニア水に溶解された。得られたアンモニア水溶解液は、内部標準元素として銀(Ag)が加えられた後 PIXE 分析された。<sup>1)</sup>

### 3. 実験結果

#### 3.1 2-ブロモエタノール投与ラット血清中の Br 分析

図1は2-ブロモエタノールが8週齢 Fischer ラットおよび LEC ラットに投与されたときの血清中の Br の濃度計時曲線を示す。2-ブロモエタノールは投与数分以内に最大値に達し、5分後には略消失していることが分かる。Fischer ラットと LEC ラットとの間には大きな差異は認められなかった。なお、対照未処置の Fischer および LEC ラットの血清中には Br は検出されなかった。

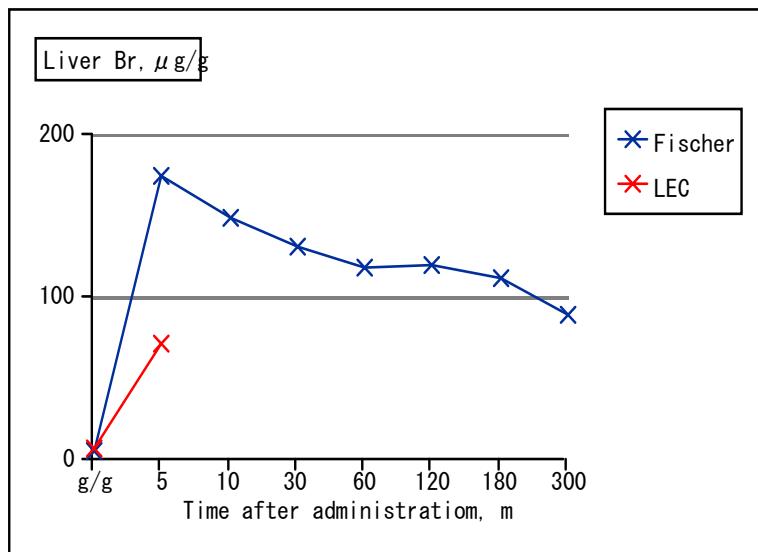


**Fig. 1 Metabolism of 2-Bromoethanol in Fischer and LEC rats after administration of a single dose of 0.1mmole of 2-Bromoethanol.**

#### 3.2 2-ブロモエタノール投与ラット肝臓中の Br 分析

図2は2-ブロモエタノールが8週齢 Fischer ラット(8例)および LEC ラット(2例)に投与されたときの肝臓中の Br の濃度曲線を示す。2-ブロモエタノールは投与5分以内に最大値に達し、その後緩やかな速度で減少していることが分かる。

なお、通常の Fischer および LEC ラットの肝臓に、Br はそれぞれ約  $5.00 \mu\text{g/g}$  および  $6.75 \mu\text{g/g}$  が存在する。



**Fig. 2 Fixed metabolites of 2-Bromoethanol in the liver of Fischer and LEC rats after administration of a single dose of 0.1mmole of 2-Bromoethanol.**

#### 4. 考察

口腔から摂取されたエタノールは口腔から直腸にいたる全消化管から吸収され、拡散によって体内水分量に従って分布する。本実験では2-ブロモエタノール溶液は腹腔に投与されたので、消化管を経て門脈から肝臓に取り込まれたものと考えられる。

エタノールは体内で酸化酵素（アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素）により脱水素され、acetyl-CoA を経てTCA回路に入り代謝される。<sup>2, 3)</sup>

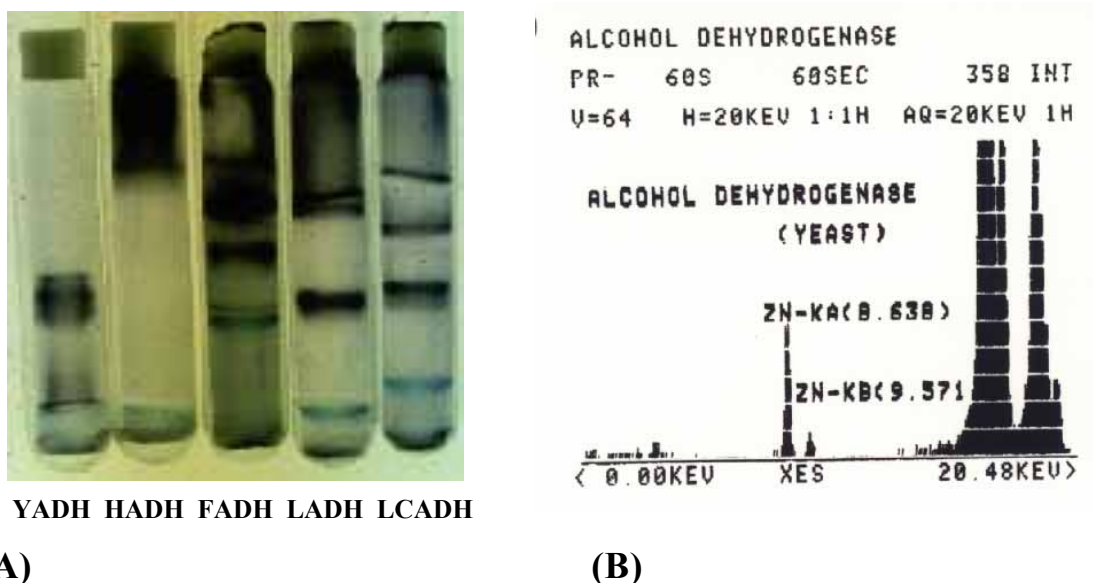


図3. Aに示すようにラット肝臓には、エタノールとNADを基質とする脱水素酵素としてアルコール脱水素酵素アイソザイムの他に非アルコール脱水素酵素系が存在する。ちなみに、ラット肝臓のアルコール脱水素酵素は同一サブユニットから成る2量体であることが明らかにされており、Zn<sup>2+</sup>モルを含む金属酵素である（図3. B）。

アルコール脱水素酵素の基質特異性は低く、広範囲の物質を基質とすることが分かっている。従って、2-ブロモエタノールも容易にアルコール脱水素酵素の基質に成り得る。この場合、中間代謝物として2-ブロモアセトアルデヒドを経て臭素水が生じる可能性がある。しかし、本実験の条件下では、エタノールおよび2-ブロモエタノール濃度がK<sub>m</sub>以下であり、またBrの電子親和力およびBr炭素結合の結合エネルギーは、ヨウ素のそれより大きく塩素のそれと同等であるので、“unmetabolized ethanol”として検出された可能性の方が大きい。

エタノール代謝の研究は標識元素<sup>14</sup>Cを用いて主に combustion 法による報告が多数ある。本実験によって得られた血清濃度曲線と肝臓濃度はそれぞれ文献値の“unmetabolized

ethanol” および “ fixed metabolites of ethanol” とよく一致している。



**Fig. 3 A and B. (A): Acrylamide gel electrophoretic profiles of yeast ADH(YADH), horse liver ADH (HADH), Fischer rat liver ADH(FADH), Lewis rat liver ADH(LADH), and LEC rat liver ADH (LCADH). (B):A fluorescent X-ray spectrum of a yeast alcohol dehydrogenase enzyme crystal excited by a Mo secondary target and detected with a Si(Li) semiconductor detector. Two characteristic x-ray signals can be seen where the peaks corespnd Znk  $\alpha$  and Znk  $\beta$ .**

**謝辞**

本実験を行うに当たり、日本アイソトープ協会の研究助成に感謝申し上げます。共同利用施設の使用に当たり、PIXE測定、サイクロトロンと実験装置の維持と管理および放射線管理において、滝沢研究所仁科記念サイクロトロンセンターの職員の方に深く感謝申し上げます。

**参考文献**

1. ニツ川章二、畠山 智、斉藤義弘、世良耕一郎、「PIXE 試料調整法の検討」NMCC 共同利用研究成果報文集、1、70-81、1993
2. C. S. Lieber, Ethanol Metabolism and Pathophysiology of Alcoholic Liver disease, 19-47, "Alcohol Related diseases in Gastroenterology, edited by H. K. seitz and B. Kommerell. Springer-Verlag, New York, 1985
3. 石井裕正、アルコール内科学、29-73, 医学書院、東京、1981