

식이성 아연이 에탄올 대사 효소활성과 에탄올 제거율에 미치는 영향

정재홍 · 조수열

영남대학교 식품영양학과

Effects of Dietary Zinc on the Ethanol Metabolizing Enzyme Activity and Ethanol Elimination Rate in Rat

Jae-Hong Jeung and Soo-Yeul Cho

Dept. of food and Nutrition, Yeungnam University, Kyungsan, 713-800, Korea.

Abstract

This study was undertaken to investigate the effects of dietary zinc on the activity of ethanol metabolizing enzyme and ethanol elimination rate in rat. Eighty male rats of Sprague-Dawley strain weighing about $80 \pm 5g$ were divided into 5 groups such as C group [ad libitum control diet (100ppm Zn) plus isocaloric sucrose solution], CE group [ad libitum control diet plus 25% ethanol solution], PF group [pair fed control to zinc deficient diet (5ppm Zn) plus isocaloric sucrose solution], ZnD group [ad libitum zinc deficient diet plus isocaloric sucrose solution] and ZnDE group [ad libitum zinc deficient diet plus 25% ethanol solution]. Growth rate was significantly decreased in zinc deficient and ethanol treated groups compared with the control group. Hepatic alcohol dehydrogenase (ADH) activity, microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) activity and blood ethanol elimination rate were decreased in zinc deficient group compared with the control group. Whereas ADH, MEOS activities and blood ethanol elimination rate were elevated by ethanol treated diets, catalase and AIDH activities were not affected by dietary zinc level. AIDH activity was increased in zinc sufficient group by the treatment of ethanol. However, AIDH activity was not changed by zinc deficient diet, and the catalase activity was not affected in all experimental groups.

서 론

아연(Zn)은 생체 필수미량 원소로서 고등동물의 세포분열과 단백질 합성에 관여할 뿐만 아니라¹⁾ 여러가지 metalloenzymes^{2,3)}의 prosthetic group으로 알려져 있는 금속이다. 1956년 Vallee 등⁴⁾이 알콜성 간경변 환자에서 비정상적인 아연대사가 일어난다고 보고함으로써 에탄올의 섭취와 아연의 영양상태 간에 상호연관성이 있음을 처음으로 시사한 바 있다. 그 후 다른 연구자들⁵⁻⁸⁾에 의해서 이러한 관련성이 확립되어 에탄올에 의한 간손상시 Zn의 영양 상태

가 악화된다는 결론을 내리게 되었다.

최근 아연이 에탄올 대사의 rate limiting enzyme 인 alcohol dehydrogenase의 metal성분으로 밝혀진³⁾ 이래 식이성 아연이 에탄올의 대사에 영향을 미친다는 보고들^{2,9,10)}이 있으나 이들의 상호관련성에 대한 체계적인 연구는 미비한 실정이다. 이에 본 연구에서는 식이성 아연이 에탄올의 생체대사에 미치는 영향을 검토코저 아연이 충분한 식이(100ppm)와 아연이 부족한 식이(5ppm)로 실험 동물을 사육하면서 에탄올을 일정기간 투여한 다음 체중증가량과 에탄올 제거율 및 간장중 에탄올 대사에 관여하는 효소로 알려져 있는 alcohol dehydrogenase(ADH),

microsomal ethanol oxidizing system(MEOS), catalase, aldehyde dehydrogenase(ALDH)의 활성을 측정하여 상호 비교 검토하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 식이

S·D계 웅성 흰쥐를 1주일간 기본 식이로 적응시킨 다음 체중이 80 ± 5 g인 쥐들을 난괴법에 따라 8마리씩 각각 5군으로 나누어 4주간 및 7주간 일정한 조건 하에서 사육하였다. 사육시 이용된 모든 기구들은 0.5% EDTA 용액으로 세척하여 무기질의 오염을 방지하였다. 실험식이(표1)는 기본식이에 $ZnCO_3$ 의 첨가량을 달리하여 Zn충분식이(100ppm) 및 Zn부족식이(5ppm)로 나누어 조제하였으며 에탄올의 투여는 1일 1회씩 체중 kg당 2.5 g씩 위내삽관법으로 투여하였다. 대조군은 에탄올 대신 isocaloric

Table 1. Composition of diet

Ingredient	Composition(%)
Casein	20.0
DL-Methionine	0.3
Corn starch	50.0
Sucrose	15.0
Cellulose*	5.0
Corn oil	5.0
AIN-mineral mixture**	3.5
AIN-vitamin mixture ¹⁰⁾	1.0
Choline bitartrate	0.2

*Cellulose : Sigma Co., LTD. U.S.A.

** Zinc free mineral mixture(g / kg)

Calcium phosphate, dibasic	500.0
Sodium citrate, monohydrate	220.0
Potassium sulfate	52.0
Manganous carbonate	3.5
Magnesium oxide	24.0
Ferric citrate	6.0
Zinc carbonate	※
Cupric carbonate	0.3
Potassium iodate	0.01
Sodium selenite	0.01
Chromium potassium sulfate	0.05
Sucrose, finely powdered to make	1,000.0

sucrose 용액을 동량 투여하였다.

시료의 채취 및 분석

사육기간에 따라 성장시킨 실험동물을 ether마취 하에서 개복한 다음 복부 대동맥으로부터 채혈한 후 곧바로 간장을 적출하였다. 채취한 혈액은 혈청을 분리하여 실험에 사용하였다.

효소원의 조제¹²⁾

적출한 간조직 일정량에 병냉의 0.25M sucrose 용액 4배량을 가해 glass teflon homogenizer로 마쇄하여 간균질액(20w/v%)을 만들었다. 이 균질액을 $700 \times g$ 에서 10분간 원심분리하여 핵 및 미마쇄부분을 제거한 다음 그 상정액을 $10,000 \times g$ 에서 20분간 원심분리하여 mitochondria분획을 얻었다. 한편 mitochondria분획을 제거한 상정액을 $105,000 \times g$ 에서 1시간 초원심분리하여 microsome 분획과 가용성 분획을 얻고 mitochondria분획과 함께 효소활성 측정에 사용하였다.

효소활성의 측정

Alcohol dehydrogenase활성은 Bergmeyer¹³⁾의 방법, microsomal ethanol oxidizing system의 활성은 Lieber와 Decarli¹⁴⁾의 방법, catalase의 활성은 Aebi¹⁵⁾의 방법, aldehyde dehydrogenase 활성은 Koivula와 Koivusalo¹⁶⁾의 방법에 준하여 측정하였다.

혈중 에탄올 제거율 측정

사육기간에 따라 성장시킨 흰쥐의 체중 kg당 5 g의 에탄올을 복강내로 주사한 다음 1시간 간격으로 6시간까지 꼬리정맥으로부터 채혈한 혈액을 Payne 등¹⁷⁾의 방법에 준해 gas liquid chromatography로 에탄올의 혈중농도를 정량한 다음 제거율¹⁸⁾(mg/100ml/hr)을 산정하였다.

통계 처리

실험성적을 완전임의 배치법에 의하여 처리에 대한 분산분석을 하였고 각 수준간 유의성은 Duncan's multiple range test¹⁹⁾를 행하였다.

Table 2. Net weight gain of five different dietary groups during experimental period

Period (weeks)	Treatments					SEM
	C	CE	PF	ZnD	ZnDE	
Net weight gain (g)						
4	80.50 ^c	70.85 ^b	69.87 ^b	64.31 ^b	43.62 ^a	2.32
7	138.32 ^c	107.92 ^b	89.14 ^a	70.86 ^a	72.86 ^a	4.33

- 1) Means for 8 rats.
- 2) SEM is standard error of means.
- 3) Values with different superscripts in the same line are significantly different (a,b,c, p<.01).
- 4) C : ad libitum control diet plus isocaloric sucrose solution.
 CE : ad libitum control diet plus 25% ethanol solution.
 PF : pair fed control to zinc-deficient diet plus isocaloric sucrose solution.
 ZnD : ad libitum zinc-deficient diet plus isocaloric sucrose solution.
 ZnDE : ad libitum zinc-deficient diet plus 25% ethanol solution.

결과 및 고찰

체중증가량

식이성 아연수준과 알코올 섭취가 실험동물의 체중증가량에 미치는 영향은 표2와 같다.

모든 실험기간에서의 실험동물의 체중증가량은 식이성 아연수준과 에탄올 투여에 의하여 영향을 받

는 것으로 나타났다. 대조군인 C군과 ZnD군의 그 전날 섭취한 양만큼 제한해서 공급한 PF군을 대조로 했을 때 식이성 Zn부족군(ZnD, ZnDE)에서 체중 증가량은 현저히 감소했다.

실험기간이 길어질수록 대조군에 비하여 전체군에서 체중증가가 낮게 나타났다. ZnD군과 ZnDE군은 C군에 비하여 현저히 감소했으나 PF군에 대해서는 상호군간의 유의성은 없었다. 특히 C군에 비하여 CE

Table 3. Hepatic alcohol dehydrogenase activity in cytosol of five different dietary groups during experimental period

Period (Weeks)	Treatments					SEM
	C	CE	PF	ZnD	ZnDE	
n mole / min / mg protein						
4	19.12	24.11	19.64	15.61	21.43	1.94
7	18.01 ^a	32.60 ^b	19.52 ^{ab}	13.54 ^a	17.71 ^a	1.96
n mole / min / g liver						
4	766.67 ^{bc}	971.33 ^c	585.27 ^a	640.48 ^{ab}	884.82 ^{bc}	61.14
7	723.24 ^a	1328.67 ^b	783.33 ^a	537.54 ^a	708.87 ^a	85.32
n mole / min / kg body weight						
4	255.72 ^a	271.43 ^a	223.68 ^a	236.23 ^a	422.35 ^b	26.96
7	223.97 ^a	407.47 ^b	232.48 ^a	204.52 ^a	228.72 ^a	22.18

- 1) Means for 8 rats.
- 2) SEM is standard error of means.
- 3) Values with different superscripts in the same line are significantly different(a,b,c, p<.01).

군의 체중증가율이 낮은 것은 에탄올이 체에너지 요구량을 증가시키기 때문으로 사료되며 isocaloric sucrose를 투여한 control군에 비하여 에탄올 투여군에서 산소소비량이 훨씬 더 높았다는 보고²⁰⁾는 이를 뒷받침해 주고 있다.

간 가용성 분획의 alcohol dehydrogenase의 활성 식이중 아연수준과 에탄올 투여에 따른 간조직 중 ADH 활성도 변화를 기간별로 측정된 결과는 표3과 같다. 4주 및 7주 모두에서 CE군은 C군에 비해 ADH활성이 증가하였으나 ZnD군에서는 오히려 감소하였고 ZnDE군에서는 ZnD군에 비하여 증가하는 경향을 나타내었다.

에탄올 투여군에서 각 대조군에 비하여 ADH의 활성이 증가된 결과는 타 연구자들의 보고^{9,21,22)}와 일치하는 것으로 에탄올 투여로 인한 adaptive increase로 생각되어진다. 한편, ZnDE군의 ADH활성 증가율이 CE군의 증가율보다 낮게 나타난 것은 아연이 ADH의 prosthetic group이란 점을 고려해 볼 때 식이중 아연결핍의 결과로 ADH의 합성이 원활하지 못하여 나타난 것으로 사료되어진다.

간 Microsomal ethanol oxidizing system의 활성 식이중 아연 수준과 에탄올 투여에 따른 간조직 중 MEOS활성을 기간별로 측정된 결과는 표4와 같다. 4주에서 MEOS의 활성은 CE 및 ZnDE군에서 C군과 ZnD군에 비해 모두 현저하게 증가하였으나 ZnD군에서는 C군과 비슷한 수준으로 나타났다. 한편 7주에서 CE군은 정도의 차이는 있으나 4주에서와 마찬가지로 유의하게 증가하였다.

그러나 ZnD군은 4주에서와는 반대로 C군에 비해 활성이 감소하였고 ZnDE군은 ZnD군과 별다른 차이를 관찰할 수 없었다. 이러한 실험 결과는 장기간의 에탄올에 생체가 노출되면 간 MEOS의 활성을 증가시킨다는 보고²³⁾와 유사한 결과로 에탄올에 의한 adaptive increase작용에 의해 간세포의 SER(smooth endoplasmic reticulum)을 증식²⁴⁾시킴으로서 나타난 결과로 생각된다.

그러나 Zn의 섭취량을 제한하였을 때는 에탄올의 투여기간이 길어질수록, 간조직이 회복할 수 없을 정도로 손상이 유도되어 나타난 결과로 사료된다. 한편 에탄올 투여에 의한 ADH 활성 증가율보다 MEOS의 활성증가율이 CE군 및 ZDE군 모두에서 더크게 나타난 점은 ADH가 에탄올의 주대사 효소

Table 4. Hepatic microsomal ethanol oxidizing system activity of five different dietary groups during experimental period

Period (Weeks)	Treatments					SEM
	C	CE	PF	ZnD	ZnDE	
	n mole / min / mg protein					
4	21.81 ^{AB}	36.98 ^C	20.17 ^A	22.25 ^{AB}	33.76 ^{BC}	3.97
7	29.65 ^{AB}	42.45 ^B	30.20 ^{AB}	19.98 ^A	18.39 ^A	4.79
	n mole / min / g liver					
4	174.45 ^{ab}	252.25 ^b	161.36 ^a	170.35 ^{ab}	253.62 ^b	19.65
7	209.48 ^A	338.89 ^B	213.77 ^A	159.82 ^A	159.54 ^A	37.57
	n mole / min / kg body weight					
4	61.92 ^{ab}	93.57 ^c	57.05 ^a	63.80 ^{ab}	89.22 ^{bc}	6.74
7	74.28 ^a	137.68 ^b	62.25 ^a	54.31 ^a	48.95 ^a	8.42

1) Means for 8 rats.

2) SEM is standard error of means.

3) Values with different superscripts in the same line are significantly different(A,B,C, $p < .05$; a,b,c, $p < .01$).

란 점을 고려해 볼 때 본 실험의 조건과 결과만으
로서는 설명하기가 힘들며 지속적인 연구검토가 필
요하다고 생각되어진다.

간 mitochondria분획의 catalase활성
식이성 아연의 수준과 에탄올 섭취에 따른 catalase
활성을 표5에 나타내었다.

Table 5. Hepatic Catalase activity in mitochondrial fraction of five different dietary groups during experimental Period

Period (Weeks)	Treatments					SEM
	C	CE	PF	ZnD	ZnDE	
	μ mole / min / mg protein					
4	100.82	97.75	107.42	87.45	114.70	8.01
7	80.42	108.53	104.38	9.21	116.53	7.80
	μ mole / min / g liver ($\times 10^3$)					
4	1.61	1.61	1.44	1.50	1.84	0.12
7	1.44	1.64	1.42	1.84	1.90	0.07
	μ mole / min / kg body wt. ($\times 10^3$)					
4	5.74	5.69	5.34	5.13	6.40	0.48
7	4.22 ^{bc}	4.34 ^{bc}	5.74 ^{ac}	5.92 ^a	6.56 ^a	0.19

1) Means for 8 rats.

2) SEM is standard error of means.

3) Values with different superscripts in the same line are significantly different (a,b,c, $p < .01$).

Table 6. Hepatic aldehyde dehydrogenase activity in mitochondrial fraction of five different dietary groups during experimental period.

Period (Weeks)	Treatments					SEM
	C	CE	PF	ZnD	ZnDE	
	n mole / min / mg protein					
4	16.52 ^{AB}	19.32 ^B	14.17 ^A	15.85 ^A	16.63 ^{AB}	1.03
7	14.21 ^{AB}	17.85 ^C	13.36 ^A	17.42 ^C	16.48 ^{BC}	0.96
	n mole / min / g protein					
4	576.41 ^A	772.67 ^B	597.71 ^A	634.24 ^A	670.67 ^{AB}	43.20
7	538.32 ^a	714.43 ^b	526.20 ^a	646.67 ^{ab}	682.67 ^{ab}	40.13
	n mole / min / kg protein					
4	203.28	232.31	208.80	204.52	299.76	0.98
7	166.08 ^a	212.04 ^b	162.37 ^a	238.14 ^{bc}	259.37 ^c	9.34

1) Means for 8 rats.

2) SEM is standard error of means.

3) values with different superscripts in the same line are significantly different (A,B,C, $p < .05$; a,b,c, $p < .01$).

4주 및 7주 실험동물군 모두에서 유의한 catalase의 활성변동은 관찰되지 않았다. 이러한 실험성적은 다른 연구자들^{25,26)}의 발표와 잘 일치하는 것으로 장기적인 에탄올 투여에 의해서도 활성의 변동이 초래되지 않은 것은 시험관내의 반응과는 달리 생체 내에서 catalase가 에탄올의 대사에 관여할 가능성이 적다는 보고²⁷⁾를 볼 때 타당성있는 결과로 생각된다.

간 mitochondria 분획의 aldehyde dehydrogenase 활성

식이중 아연의 수준과 에탄올 투여에 따른 간조직 mitochondria 분획의 AIDH 활성을 표6에 나타내었다.

각 실험군 간의 AIDH의 활성은 식이성 아연에 의해 별다른 변화는 관찰되지 않았다. 그러나 에탄올 급여군(CE, ZnDE)에서의 효소활성은 isocaloric sucrose 용액을 급여한 군에 비해 통계학적으로 유의성은 없었으나 증가하는 경향을 나타내었다. 이러한 효소활성의 증가현상은 에탄올의 1차 대사 산물인 acetaldehyde가 관여하였을 것으로 생각되며 또한 에탄올을 투여한 실험군에서 ADH 및 MEOS의 활성이 높은 점 등을 고려해 볼 때 상호관련성이 있는 것으로 사료된다.

혈중 에탄올 제거율

혈중 에탄올 제거율은 표7에 나타나있다. 4주와 7주에 있어서 CE군은 각각의 대조군에 비하여 2배 이상 증가되었으며 ZnD군과 ZnDE군간의 혈청 에탄올 제거율은 증가하는 경향을 나타내었으나 유의

성은 없었다. ZnD군에서의 에탄올 제거율은 대조군에 비해 약간 감소하는 경향을 보였다. 이러한 실험 결과는 Burch와 Hahn의 보고¹⁰⁾와 유사한 것으로서 에탄올을 장기적으로 섭취한 실험군인 CE군과 ZnDE군에서 에탄올 대사 효소인 ADH 및 MEOS의 활성이 유도되어 에탄올의 대사 속도가 C군 및 ZnD군에 비해 빨리 진행되어 짐으로서 나타난 결과로 생각되어 진다.

이상의 실험 성적을 종합해 볼 때 CE군과 ZnDE군이 C군이나 PF군에 비하여 ADH의 활성과 MEOS의 활성 및 AIDH활성이 증가한 것은 에탄올 투여에 의한 생체의 adaptation작용에 기인되어 나타난 것으로 사료된다. 또한 CE군의 효소활성 증가율이 ZnDE군에 비해 전반적으로 높게 나타나는 점으로 보아 아연이 충분한 식이로 사육한 실험동물은 에탄올에 노출되었을 때 생체의 adaptation작용을 원활히 조절함으로써 에탄올의 대사속도를 증가시켜 에탄올에 의해 야기될 수 있는 여러가지 독작용으로부터 생체를 보호해 줄 것으로 사료되나 이 점에 대해서는 추후 계속적인 연구 검토가 있어야 할 것이다.

요 약

식이성 아연이 에탄올의 생체대사율에 미치는 영향을 검토코저 흰쥐에 식이중 아연의 함량(100ppm, 5ppm)을 달리하여 성장시키면서 에탄올을 4주 및 7주간 급여한 다음, 체중증가량과 에탄올의 대사에 관여한다고 알려져 있는 alcohol dehydrogenase, microsomal ethanol oxidizing system, catalase 및

Table 7. Ethanol elimination rate of five different dietary groups during experimental period

Period (Weeks)	Treatments					SEM
	C	CE	PF	ZnD	ZnDE	
	Ethanol elimination rate (mg / 100ml / h)					
4	10.87 ^a	23.83 ^b	11.42 ^a	9.38 ^a	15.25 ^a	1.57
7	13.20 ^a	25.52 ^b	16.10 ^a	10.67 ^a	13.30 ^a	1.57

1) Means for 8 rats.

2) SEM is standard error of means.

3) values with different superscripts in the same line are significantly different (a,b, p < .01).

aldehyde dehydrogenase의 활성변동과 혈중 에탄올 제거율을 측정한 결과는 다음과 같다.

실험기간 중 체중증가량은 대조군에 비해 Zn이 부족한 실험군에서 감소되었으며, 에탄올을 투여한 CE군과 ZnDE군은 control군에 비해 현저히 감소하였다. Zn 부족한 군(ZnD)에서의 간 ADH, MEOS의 활성 및 혈액중 에탄올 제거율이 아연이 충분히 함유된 대조군에 비해 감소하였으나, catalase와 AIDH의 활성은 별다른 차이를 관찰할 수 없었다.

한편 에탄올을 투여한 CE 및 ZnDE군에서는 대조군(C 및 ZnD)에 의하여 ADH, MEOS 및 혈액중 에탄올 제거율이 증가하였으며 그 증가율은 아연을 충분히 급여한 CE군에서 아연이 부족한 ZnDE군에 비하여 높게 나타났다. AIDH의 활성은 에탄올의 투여에 의해 CE군에서는 증가하였으나 ZnDE군에서는 별다른 변동을 관찰할 수 없었으며 catalase의 활성은 전실험군에 있어서 차이를 발견할 수 없었다.

문헌

- Kirchgessner, M., Roth, H.P. and Weigand, E. : In trace elements in human health and disease. Academic Press, New York, 189(1976).
- Reinhold, J.G., Pascoe, E., Arslanian, M., and Bitar, K. : Relation of zinc metallo-enzyme activities to zinc concentrations in tissues. *Biochem. Biophys. Acta*, 215, 430(1970)
- Parasad, A.S., Oberleas, D. : Changes in activities of zinc-dependent enzymes in zinc-deficient tissues of rats. *J. Appl. Physiol.*, 31, 842(1971)
- Vallee, B.L., Wacker, W.E.C., Bartholomey, A. F. and Hoch, F.L. : Zinc metabolism in hepatic dysfunction. *New. Eng. J. Med.*, 225, 403(1956)
- Sullivan J.F. and Lankford, H.G. : Zinc Metabolism and Chronic Alcoholism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 17, 57(1965)
- Sullivan, J.F. and Heaney, R.R. : Zinc Metabolism in Alcoholic Liver Disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 23, 170(1970)
- Smith, J.C., Jr., Brown, E.D., White, S.C. and Finkelstein, J.D. : Plasma vitamin A and Zinc Concentrations in Patients with Alcoholic Cirrhosis. *Lancet* 1, 1251 (1975)
- Weismann, K., Roed-Peterson, J. Hjorth, N. and Kopp. H. : Chronic Zinc Deficiency Syndrome in a Beer Drinker with Billroth II Resection. *Int. J. Dermatol.*, 15, 757(1976)
- Prasad, A.S., Overleas, D., Wolf, P. and Horwitz, J.P. : Studies on zinc deficiency : changes in trace elements and enzyme activities in tissues of zinc deficient rats. *J. Clin. Invest.* 46, 549 (1967)
- Burch, Das, R.E. and Hahn, H.K.J. : Effects of zinc deficiency on ethanol metabolism and alcohol and aldehyde dehydrogenase activities. *J. Lab. clin. Med.*, 104, 610(1984)
- American Institute of Nutrition : Ad Hoc committee on standards for nutritional studies. *J. Nutri.*, 107, 1340(1977)
- Schneider, W.C. : *Methods for the isolation of particulate componets of the cell.* Burgess Publishing co. Minneapolis, 177(1964)
- Bergmeyer, H.U. : *Methods of enzymatic analysis.* Academic Press, 428(1974)
- Lieber, C.S. and DeCarli, L.M. : Ethanol oxidation by hepatic microsomes : Adaptive increase after ethanol feeding. *Science*, 162, 917(1968)
- Aebi, H. : *Methods of enzymatic analysis.* Academic Press, 673(1974)
- Koivula, T. and Koivusalo, M. : Different forms of rat liver aldehyde dehydrogenase and their subcellular distribution. *Biochem. Biophys. Acta.*, 397, 9(1975)
- Payne, J.P., Foster, D.V. and Hill, D.W. : Observations on interpretation of blood alcohol levels derived from analysis of urine. *Birt. Med. J.*, 3, 819(1967)
- Bancroft, H. : *Introduction to Biostatistics.* New York. Hoeber medical Division. Harper and Row Inc., 161, (1957)
- Steel, R.G.D. and Torrie, J.H. : *Principles and procedures of statistics.*, McGraw-Hill Book Co. New York.(1980)
- Pirola, R.C. and Lieber, C.S. : Hypothesis energy wastage in alcoholism and drug abuse : Possible role of hepatic microsomal enzymes. *Am. J. Clin. Nutr.* 29, 90(1976)
- Rosemary D. Hawkins, Kalant, H. and Khanna, J.M. : Effects of choronic intake of ethanol metabolism. *Can. J. Physiol, Pharma.*, 44, 241 (1966)
- 김형노, 지은정, 김우현 : 알코올 대사에 미치는 Nicotinamide의 함량. 전북의대 논문집, 4(1980)
- Charles S. Lieber and Leonore M. Decarli. : Hepatic Microsomal Ethanol-oxidizing system In vitro characteristics and adaptive properties

- in vivo. *J. Biol. Chem.*, **245**, 2505(1970)
24. Charles S. Lieber, and Leonore M. Decarli. : The Role of the Hepatic Microsomal Ethanol Oxidizing system(Meos) for Ethanol Metabolism in vivo. *J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*, **181**, 279(1972)
25. Hawkins, R.D., Kalant, H. and Khanna, J.M. : Effect of chronic intake of ethanol on rate of ethanol metabolism. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **44**, 241(1966)
26. Freinkel, N., Arky, R.A., Singer, A.K., Bleicher, S.J., Anderson, J.B., Silbert, C.K. and Foster, A.E. : Alcohol hypoglycemia. IV. Current concepts of its pathogenesis. *Diabetes*. **14**, 350(1965)
27. Lundquist, F. : Enzymatic Pathways of ethanol metabolism. In *International Encyclopedia of Alcohol and Alcoholism*, Section 20, Pergamon, Oxford, 95(1970)

(Received August 26, 1988)