

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14404

研究課題名(和文) 乳酸醗酵酒粕による血中LDLコレステロール低下作用の解明

研究課題名(英文) Elucidation of blood LDL cholesterol lowering effect of lactic acid fermented sake lees

研究代表者

鈴木 浩史 (Suzuki, Hiroshi)

新潟大学・研究推進機構・特任助教

研究者番号：60791382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：通常マウスを用いた通常食摂取群、酒粕摂取群、乳酸醗酵酒粕摂取群での比較研究では、酒粕および乳酸醗酵酒粕の摂取では便中総コレステロール排泄を促進することによって、血中総コレステロールの上昇を抑制する作用を示すことが推測された。
非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスを用いた研究では、高脂肪食のみを摂取させた群で見られた肝機能障害や肝線維化など非アルコール性脂肪性肝炎の進行などが、乳酸醗酵酒粕摂取群では有意に抑制されていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳酸醗酵酒粕という日常的に摂取可能な食品による生活習慣病発症予防が証明できれば、種々の疾患の原因となる生活習慣病の発症を予防することで健康寿命の延伸につながり、国民の健康に大きく寄与できるものと推測される。今後は、ヒト試験でのその効果の証明へと進めていき、日常的に摂取可能な食品による生活習慣病の発症予防という目標を目指していきたい。

研究成果の概要(英文)：In a comparative study in the normal diet group, sake lees group, and lactic acid fermented sake lees group using normal mice, the groups of sake lees and lactic acid fermented sake lees decreased the total blood cholesterol by promoting the excretion of total cholesterol in the stool.

In a study using non-alcoholic steatohepatitis model mice, the progression of non-alcoholic steatohepatitis such as liver dysfunction and liver fibrosis was lesser in the mice fed lactic acid fermented sake lees than in the mice fed only a high-fat diet.

研究分野：機能性食品

キーワード：機能性食品 コレステロール 非アルコール性脂肪性肝炎

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

酒粕は、古くから肝保護作用や皮膚の保湿作用などの機能性を持つことが報告されており、日常的に摂取することで生活習慣病などの発症を予防できることが期待される機能性食品の一つと考えられてきた。しかし、酒粕は味や匂いの面、および酒粕の中にはアルコールが含まれるものもあること等から全国民が日常的に生活習慣病の発症を予防するために取り入れることには障壁があった。乳酸醗酵酒粕は、酒粕を脱アルコール化し乳酸菌による発酵を加えたものであり、味覚や匂いの面等から食品としての魅力に劣る酒粕を日常的に摂取できる食品に改良したものである。酒粕では、動物実験での肝保護作用やヒト試験での血中コレステロール上昇抑制作用などが報告されている。一方、乳酸菌についても動物実験での血中コレステロール上昇抑制作用が報告されている。酒粕と乳酸菌の両方の成分を併せ持つ乳酸醗酵酒粕もこれらの機能性を持つことが期待されるが、乳酸醗酵酒粕に用いられている酒粕および乳酸菌は既知の報告で用いられたものとは異なる上に、その二つを組み合わせたとところでその機能性を持つかどうかは定かではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日常的に食品として摂取できる乳酸醗酵酒粕を用いた動物実験を行い、その血中コレステロール上昇抑制効果を証明し、その機序の解明および将来的にヒト試験でもその効果を確認することを目的として計画・実行された。

3. 研究の方法

(1) まず、C57BL/6J マウスを用いて、通常食のみを摂取させる通常食摂取群、酒粕のみを摂取させる酒粕摂取群、乳酸醗酵酒粕のみを摂取させる乳酸醗酵酒粕摂取群に分類し、血中総コレステロールの比較・検討を行った。具体的には、7週齢のオスのC57BL/6J マウスを3群に分類し、被験食摂取開始後3日後の便を回収し、9週齢で全例解剖を行い、全血液および肝臓を摘出して脂質の解析に用いた。

(2) 次に、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) モデルマウスを用いて、通常のC57BL/6J マウスに通常食を摂取させる通常食摂取群、NASH モデルマウスに高脂肪食のみを摂取させる高脂肪食摂取群、NASH モデルマウスに高脂肪食とエネルギー等を等しく調製した高脂肪食+乳酸醗酵酒粕を摂取させる乳酸醗酵酒粕摂取群とに分類し、乳酸醗酵酒粕によるNASHの進行抑制効果などが確認されるかの検討を行った。具体的には、生後2日目の仔マウスにストレプトゾトシン (STZ) 200 μ g を皮下注射して糖尿病を発症させ、4週齢より高脂肪食を摂取させてNASHモデルマウスを作成した。本研究ではオスマウスのみを用いた。10週齢より高脂肪食摂取群と乳酸醗酵酒粕摂取群に分類し、14週齢で全例解剖を行った。通常食摂取群は、オスのC57BL/6J マウスにSTZ処置も行わずに、通常食のみを摂取させて14週齢で解剖を行った。

4. 研究成果

(1) 一つ目の研究では、エネルギー摂取量は通常食摂取群、酒粕摂取群、乳酸醗酵酒粕摂取群で大きな差は認められなかったものの、体重については乳酸醗酵酒粕摂取群で他の二群と比較して小さい傾向を示した。血中のHDLコレステロールは、乳酸醗酵酒粕摂取群で酒粕摂取群と比較して有意に増加していた。血中LDLコレステロールは酒粕摂取群で通常食摂取群と比較して有意に減少し、乳酸醗酵酒粕摂取群では通常食摂取群と比較して低い傾向を示したものの有意差は認められなかった。便においては、酒粕摂取群および乳酸醗酵酒粕摂取群で、通常食摂取群と比較して便量の増加、総コレステロール増加、胆汁酸増加が認められた。肝臓を用いた蛋白分析では、脂質代謝の活性化を示すマーカーであるp-AMPKが酒粕摂取群で通常食摂取群より増加し、その増加が乳酸醗酵酒粕摂取群では抑制されていた。その他の脂質合成に関与する蛋白であるPPAR α 、SREBP1c、SREBP2はいずれも大きな群間差は認められなかった。

以上のデータをもとに、酒粕および乳酸醗酵酒粕の摂取では便中総コレステロール排泄を促進することによって、血中総コレステロールの上昇を抑制する作用を示すことが推測された。

(2) 次に、NASHモデルマウスを用いて高脂肪食摂取下での乳酸醗酵酒粕摂取がどのような影響を及ぼすかを調べる研究を行った。研究では、高脂肪食摂取群で見られた肝機能障害や肝線維化の進行などが、乳酸醗酵酒粕摂取群では有意に抑制されていた。体重については、高脂肪食摂取群および乳酸醗酵酒粕摂取群では通常群と比較して小さかったが、この両群での差は認められなかった。血糖値については、高脂肪食摂取群および乳酸醗酵酒粕摂取群いずれも通常食摂取群と比較して有意に上昇していたものの、乳酸醗酵酒粕摂取群では高脂肪食摂取群と比較して有意に減少していた。血中中性脂肪および総コレステロールについては、高脂肪食摂取群および乳酸醗酵酒粕摂取群で通常食摂取群より増加が認められ、両群間で差は認められなかった。

乳酸醗酵酒粕によるNASH進行抑制効果の機序については、今現在更なる解析を進めている段階であり、本研究についてはこれらのデータがまとめ次第、欧米誌への論文投稿を検討している。

なお、予定していたヒト試験については、コストがかかることや新型コロナウイルスの本邦を含む全世界的な感染拡大によって対面での作業が難しくなったこと等から準備を進めることができず、予定していた期間内に行うことはできなかった。乳酸醗酵酒粕による動物実験での機能性を報告した論文を公表し、今後可能ならばヒト試験でのその効果の証明へと進めていき、日常的に摂取可能な食品による生活習慣病の発症予防という目標を目指していきたい。

<引用文献>

- ① 渡辺 敏郎、健康と美容に貢献する酒粕の成分、日本醸造協会誌、2012、282-291
- ② 持田 和美、栗林 喬、斉藤 憲司、菅原 正義、ラットのコレステロール代謝改善効果を有する酒粕粉末の調製、日本食品工学科学会誌、vol. 47、No. 2、2000、78-84
- ③ 田中（東）幸雅、松村 敦、大野 克利、石畑 公江、米田 幸生、山田 敏広、ふなずしからのコレステロール低下作用を有する乳酸菌の分離、日本食品科学工学会誌、vol. 56、No. 3、2009、177-183
- ④ 芦田 優子、斉藤 義幸、川戸 章嗣、杉並 孝二、今安 聡、酒粕がラットのコレステロール代謝に及ぼす影響、日本農芸化学会誌、vol. 71、No. 2、1997、137-143
- ⑤ Kubo H, Hoshi M, Matsumoto T, Irie M, Oura S, Tsutsumi H, Hata Y, Yamamoto Y, Saito K, Sake lees extract improves hepatic lipid accumulation in high fat diet-fed mice, *Lipids in Health and Disease*, 16(1)、2017、106
- ⑥ Fujii M, Shibazaki Y, Wakamatsu K, Honda Y, Kawauchi Y, Suzuki K, Arumugam S, Watanabe K, Ichida T, Asakura H, Yoneyama H, Abstract - A murine model for non-alcoholic steatohepatitis showing evidence of association between diabetes and hepatocellular carcinoma, *Medical Molecular Morphology*, 46(3)、2013、1-8

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------