

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350121

研究課題名(和文)少量アルコール摂取の効能に関する基盤研究

研究課題名(英文)Study on the beneficial effect of low dose of alcohol

研究代表者

加藤 範久 (Kato, Norihisa)

広島大学・生物圏科学研究科・教授

研究者番号：20144892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、老化促進モデルマウスSAMP8を用いて少量エタノールの効果を検証した。その結果、少量エタノールの摂取で老化の進展が抑制され、脳機能が改善されることを示し、エタノールのJ-カーブ効果を実証した。さらに、その機構解析を行った結果、少量エタノール摂取による脳のアルコール脱水素酵素1の発現誘導がその機構の一端に関わっていることが示唆された。DMH誘発大腸がんモデルラットでも少量エタノール摂取により大腸腫瘍の発現が抑制されることを見出し、エタノールのJ-カーブ効果を実証した。さらに、その機構解析を行ったところ腸内細菌叢の変化が関わっていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to examine the effect of low dose of ethanol on the senescence and brain function in senescence-accelerated model mice (SAMP8). As a result, low dose of ethanol suppressed the aging process and improved brain function. The J-curve effect of ethanol was found in this animal model. This study further suggested the induction of gene expression of brain alcohol dehydrogenase 1 by ethanol intake is involved in the mechanisms. In DMH-induced colon cancer model rats, low dose of ethanol suppressed colon tumorigenesis. The J-curve effect of ethanol was also demonstrated. In this experiment, alterations in microflora and bile acid metabolism were likely to be associated with the effect. Taken together, these studies indicated that low dose of ethanol caused beneficial effect for aging, brain function, and colon carcinogenesis.

研究分野：栄養学

キーワード：エタノール J-カーブ効果 老化 SAMP アルコール脱水素酵素 大腸がん 腸内細菌

### 1. 研究開始当初の背景

アルコールの多量摂取の有害作用は広く知られ、膨大な研究が報告されている。一方、近年の様々な疫学的調査では、少量（適量）のアルコール摂取が心臓病や糖尿病、がん、脳疾患等に対して予防的に作用することが示唆され、J-カーブ効果として提唱されている。ところが、少量のアルコール摂取の影響に関する実験的研究は極めて少ないのが現状である。我々は、以前の研究で高脂肪食摂取ラットにエタノールを1%、あるいは2%含む飲料水を摂取させたところ、1%エタノール摂取により肝機能が改善され、2%エタノール群ではその効果が減弱していることを明らかにした。実験動物でアルコールのJ-カーブ効果を実証したのはこの研究が最初であった。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、少量アルコールの影響を他の疾患モデルの動物実験で明らかにすることを目的として、四つの疾患モデル動物で検討を行った。即ち、老化促進マウス、肥満・糖尿病モデルマウス、乳がんモデルラット、及び大腸がんモデルラットに対する少量エタノール摂取の効果を明らかにすることにした。

### 3. 研究の方法

老化に対する少量エタノールの影響に関する研究では、実験動物として老化促進マウス SAMP1 と SAMP8 を用いた。肥満・糖尿病モデルマウスに対する影響に関しては、KKAy マウスを用いた。乳がん発現、及び大腸がん発現に対する影響に関する研究では、DMBA 誘発乳がんモデルラット、及び DMH 誘発大腸がんモデルラットを使用した。これらの実験系で DNA マイクロアレイやメタボローム解析などを導入して解析を行った。

### 4. 研究成果

（老化促進マウスに対する効果）SAMP1、及び SAMP8 マウスにおいて、1%エタノール摂取により老化の進展が抑制され、2%エタノールではその効果が減弱し、J-カーブ効果が確認された。SAMP8 マウスでは、脳機能、特に探索行動が1%エタノール摂取で高まり、2%エタノールでは効果は見られなかった。さらに、全脳の遺伝子発現を DNA マイクロアレイで網羅的に調べたところ、脳疾患の進展と関係する臭覚受容体の遺伝子群の発現が1%エタノール群で大幅に増加し、2%エタノール群では対照群と差がなくなり、少量エタノールの老化に対する効果との関連性が認められた。さらに、脳のアルコール脱水素酵素1の遺伝子発現が1%エタノール摂取により劇的に増加することを見出し、老化抑制との関連性が示唆された。さらに、少量エタノール摂取により筋力の増大を見出した。骨格筋の遺伝子発現を DNA マイクロアレイにより網羅的に調べたところ、アセチルコリンシグナリングに関連する因子の遺伝子発現が少量のエタノール摂取により増大していた。この結果は、少量のエタノールによる運動神経系の改善を示唆している。さらに、SAMP8 マウスの血漿のメタボロミックス解析を行ったところ、老化抑制因子であるキヌレニンが1%エタノール群で増加傾向を示した。メチル基供与体として知られるベタインや N,N-ジメチルグリシン、メチオニンがエタノール摂取群で減少していた。意外なことに腸内細菌由来の幾つかの代謝物もエタノール摂取群で変動していた。これらの代謝物の変動が少量エタノールの効能にどのように関わっているのか今後検討が必要である。

（肥満・糖尿病モデルマウスに対する効果）KKAy マウスに対する効果を調べたところ、血中のコレステロールが1%エタノール群で有意に減少していた。興味あることに、アディポネクチンは1%エタノール群で有意に増加

し、少量アルコールの有益な作用が示唆された。

(乳がんモデルラット、及び大腸がんモデルラットに対する効果) 乳がんの発症率については、エタノール摂取の影響は見られなかったが、腫瘍組織の大きさは、1%エタノール群で減少傾向が認められた。大腸がんの発現に関しては、1%エタノール摂取は大腸における前癌性病変の腺腫と腺癌の発生を抑制することが示された。下行結腸の遺伝子発現の解析を行ったところ、興味あることに、アルデヒド脱水素酵素1の遺伝子発現が1%エタノール群で増加傾向を示した。その他のエタノール代謝関連酵素の遺伝子発現の変動はなかった。さらに、意外なことにIL-6の遺伝子発現が1%エタノール摂取で顕著に増加していた。IL-6は従来、腫瘍形成促進因子とされてきたが、最近では抗腫瘍因子としての作用も報告されており、このIL-6発現増加の意義を今後検討する必要がある。腸内細菌叢の遺伝子解析を行ったところ、大腸がんとの関連が示唆されている*Clostridium leptum*と*Clostridium cocoides*が1%エタノール群で減少していた。盲腸内容物の胆汁酸も解析した結果、がん抑制に関わるとされるムリコール酸が1%エタノール群で増加していた。これらの腸内環境関連因子の変動が1%エタノールの大腸腫瘍の発現抑制に関わっている可能性が考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

1. Akiko Kimoto, Hanae Izu, Churan Fu, Sofya Suidassari, Norihisa Kato, Effects of low dose of ethanol on the senescence score, brain function and gene expression in senescence-accelerated mice 8

(SAMP8). *Exp Ther Med* 14(1): 印刷中, 2017. (査読あり)

2. Aimi Osaki, Yukako Okazaki, Akiko Kimoto, Hanae Izu, Norihisa Kato, Beneficial Effect of a Low Dose of Ethanol on Liver Function and Serum Urate in Rats Fed a High-Fat Diet. *J Nutr Sci Vitaminol* 60(6): 408-412, 2014. (査読あり) doi: 10.3177/jnsv.60.408.

〔学会発表〕(計29件)

1. Kan Takahara, Fumio Shimamoto, Norihisa Kato. Effects of Low Dose of Alcohol on DMH-induced Colon Carcinogenesis in Rats. 11<sup>th</sup> Global Summit on Food & Beverages, 2016年9月24日, USA, ラスベガス
2. Norihisa Kato, Beneficial effect of low dose of alcohol. 2nd International Conference on Nutraceuticals and Nutrition Supplements, 2016年7月19日, タイ, バンコク
3. Norihisa Kato, Effect of low dose of alcohol beneficial for health. 2nd International Conference on Nutraceuticals and Nutrition Supplements, 2016年7月18日, タイ, バンコク (招待講演)
4. 加藤範久, 高原 貫, Fu Churan, 木本晶子, 伊豆英恵. 少量エタノール摂取の老化促進マウスの筋力に及ぼす影響. 日本栄養・食糧学会, 2016年5月14日, 神戸
5. 伊豆英恵. お酒のサイエンス～酒都・西条の酒まつりでお酒を楽しむ～. 生化学若い研究者の会中四国支部秋セミナー, 2016年10月8日, 東広島
6. Norihisa Kato. Beneficial effect of low dose of alcohol. University of

- Constantine 1, Faculty of Natural and Life Sciences, 2016年2月23日, アルジェリア, コンスタンチン (招待講演)
7. 伊豆英恵. 少量飲酒のサイエンス～アルコールのJカーブ効果の検証～. 広島大学健康長寿研究拠点第5回 Workshop, 2016年11月27日, 東広島
  8. Kan Takahara, Akiko Kimoto, Hanae Izu, Norihisa Kato. Effect of Low Dose of Alcohol in KKAY Obese/Diabetic Mice. The 6th International Conference on Food Factors (ICoFF 2015), 2015年11月23日, 韓国, ソウル
  9. Norihisa Kato. Beneficial Effect of Low Dose of Ethanol in Rodents. The 6th International Conference on Food Factors (ICoFF 2015), 2015年11月23日, 韓国, ソウル (招待講演)
  10. 加藤範久. 少量のアルコールは健康に良い? -アルコールのJカーブ効果の検証- 第48回日本栄養食糧学会大会中国・四国支部大会, 2015年11月1日, 広島 (招待講演)
  11. 高原貴, 木本晶子, 伊豆英恵, 加藤範久. KKAY 肥満・糖尿病モデルマウスに及ぼす少量アルコール摂取の影響. 第48回日本栄養食糧学会大会中国・四国支部大会, 2015年11月1日, 広島
  12. 伊豆英恵, 加藤範久. 少量エタノール摂取の健康への影響. 第9回 (2015)国際酒文化・科学技術研究会, 2015年10月13日, 中国, 山西省太原市
  13. Norihisa Kato, Hanae Izu. Beneficial Effect of Low Dose of Ethanol on Senescence-Accelerated Mice. 15th International Nutrition & Diagnostics Conference (INDC). 2015年10月8日, チェコ, プラハ (招待講演)
  14. Kan Takahara, Akiko Kimoto, Hanae Izu, Norihisa Kato. Effect of Low Dose of Alcohol in KKAY Obese/Diabetic Mice. 15th International Nutrition & Diagnostics Conference (INDC), 2015年10月6日, チェコ, プラハ
  15. Norihisa Kato, Hanae Izu. Beneficial Effect of Low Dose of Ethanol on Senescence-Accelerated Mice. 15th International Nutrition & Diagnostics Conference (INDC). 2015年10月6日, チェコ, プラハ
  16. 伊豆英恵. 百薬の長、アルコールの効能を科学する. 広島大学インキュベーション研究拠点「日本食・発酵食品の革新的研究開発拠点」キックオフセミナー, 2016年5月14日, 東広島
  17. Churan Fu, Akiko Kimoto, Aimi Osaki, Hanae Izu, Tsutomu. Fujii, Norihisa Kato. Effect of Ingestion of Low Dose of Ethanol on the Senescence in Senescence-Accelerated Mice (SAMP8). 平成27年度第69回日本栄養・食糧学会大会, 2015年5月15日, 横浜
  18. 伊豆英恵, 木本晶子, 浦上真治, 藤井 力, 加藤範久. 肥満・糖尿病モデル KK-A<sup>y</sup> マウスにおける少量エタノール摂取の影響. 日本農芸化学会, 2015年度大会, 2015年3月26-29日, 岡山
  19. 柴田紗知, 味八木茂, 石飛博之, 萱島知子, 伊豆英恵, 藤井 力, 松原主典. 低用量のエタノール摂取による変形性関節症予防効果. 日本農芸化学会 2015年度大会, 2015年3月26-29日, 岡山

20. 今田純雄, 伊豆英恵, 長谷川智子. 習慣的飲酒と幸福感・健康との関連 (2). 日本心理学会第78回大会, 2014年9月10-12日, 京都
21. Akiko Kimoto, Aimi Ohsaki, Hanae Izu, Norihisa Kato. Effect of Ingestion of Low Dose of Ethanol on the Senescence in Senescence-Accelerated Mice (SAMP1). 14th International Nutrition & Diagnostics Conference. 2014年9月2-5日, チェコ, プラハ
22. Norihisa Kato, Akiko Kimoto, Aimi Ohsaki, Hanae Izu. Beneficial effects of low dose of alcohol in rodents. 14th International Nutrition & Diagnostics Conference, 2014年9月2-5日, チェコ, プラハ
23. 伊豆英恵. 習慣的飲酒と幸福感・健康との関連. 洋酒技術研究会9月例会, 洋酒技術研究会, 2014年9月3日, 東京 (招待講演)
24. 柴田紗知, 萱島知子, 伊豆英恵, 藤井 力, 松原主典. 少量アルコール摂取の健康機能—変形性関節症予防効果に着目して—. 日本調理学会平成26年度大会, 2014年8月29-30日, 広島
25. 伊豆英恵. 適量飲酒の効能について. 日本油化学会関西支部シンポジウム. 日本油化学会関西支部, 2014年7月12日, 東広島 (招待講演)
26. Sumio Imada, Hanae Izu, Tomoko Hasegawa. Gender difference in the relationship among personality, drinking motives, alcohol consumption and subjective happiness. 28<sup>th</sup> International Congress of Applied Psychology. 2014年7月8-13日, フランス, パリ
27. 木本晶子, 伊豆英恵, 岡崎隆真, 大

崎愛未, 浦上真治, 藤井 力, 加藤 範久. 老化促進マウス (SAMP1) に与える少量アルコール摂取の影響. 第68回日本栄養・食糧学会, 2014年6月1日, 江別

28. 伊豆英恵. 少量飲酒の健康への影響 (J-カーブ). 第50回独立行政法人酒類総合研究所講演会, 2014年5月27日, 東広島 (招待講演)
29. 伊豆英恵. 習慣的飲酒と幸福感・健康との関連. 第48回日本酒造技術研究連盟研究会, 日本酒造技術研究連盟, 2014年4月19日, 東広島

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/nutri/index.htm>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加藤 範久 (KATO, Norihisa)  
 広島大学・大学院生物圏科学研究科・教授  
 研究者番号: 20144892

### (2) 研究分担者

伊豆 英恵 (IZU, Hanae)  
 独立法人酒類総合研究所・品質・評価研究部門・主任研究員  
 研究者番号: 00335746

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号:

### (4) 研究協力者

( )