

少量のビールは少量のノンアルコールビールに比し有意に胃 の排出能を抑え小腸機能にも影響する

誌名	日本醸造協会誌 = Journal of the Brewing Society of Japan
ISSN	09147314
巻/号	1143
掲載ページ	p. 125-131
発行年月	2019年3月

少量のビールは少量のノンアルコールビールに比し有意に胃の排出能を抑え小腸機能にも影響する

百葉の長と言われる酒類は、少量の飲酒において全死亡率が最も低くなるJカーブ効果を示すと報告されている。また、少量飲酒者は心臓疾患リスクが最も低いなどの報告があるが、まだ、まだ酒類の人体への生理作用については詳しく調べられていない。今回は、ビールとノンアルコールビールを用いて、胃と小腸の動きへの影響の一端を解説していただいた。

柴田知行

はじめに

身近なアルコール飲料であるビールは、食事の際によく飲まれているにも関わらず、食事との相互作用についてはそれ程調べられてはいない。我々はビールの食物摂取に対する作用（特に胃内からの食物の小腸への移動）を、ビールに類似したノンアルコールビールと比較する事により明らかにした¹⁾。本解説では主にこの研究の内容につき概説する。ビールとノンアルコールビールは味としては類似しているが、これらの飲料を飲用後の各個人の食物摂取に対する反応は異なっており、その違いを生み出す要素はアルコールの有無であろう事は想像に難くない。ただし、実際の食事の場面では、ビールまたはノンアルコールビールを比較的少量に摂取する事もあり、量的な影響も出ている可能性がある（全くの想像に過ぎないが、ノンアルコールビールの方が少量に摂取すると、腹部膨満感が強いかも知れない）。そこで、我々は、ビールとノンアルコールビールの作用を純粹に比較するために、150mlという比較的少量のビールまたはノンビールを使用して両者の比較を試みた。その結果、やはりアルコールの有無が胃の動きを左右する事が判明し、そこにはアルコール代謝を司る酵素の遺伝子多型などが複雑に関係している事も明らかになった。以下に、本研究について紹介する。

研究の背景

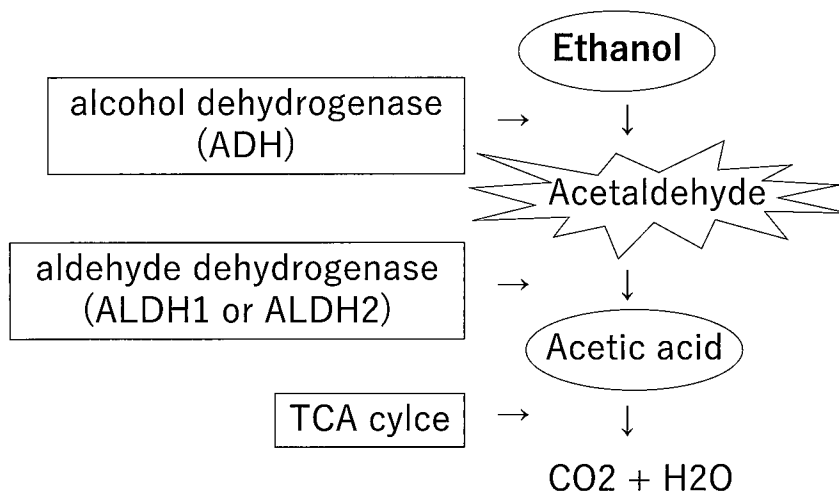
ビールは比較的低アルコールな飲料であるが、過剰なビールの摂取により、プリン体が蓄積することから痛風に影響するなどの悪影響が懸念されている。その様なビール飲料の懸念や、嗜好性の多様性変化からアルコール成分を含まないビール風味の飲料（ノンアルコールビール）が最近、開発されてきた²⁾。

今まで、少数の研究であるがビールが胃排出能に影響するという報告がされているが^{3,4)}、少量ビールとノンアルコールビールと比較した研究は認められない。

また胃排出能と小腸機能は消化吸収の面から関連しており、たとえ少量のビールでも小腸の状態に影響を及ぼす可能性がある。

ビールとノンアルコールビールの作用の違いを規定する因子は何であろうか。味そのものや炭酸の含有量の具合等よりも、アルコールの有無が重要な規定因子となっているのであろう。アルコールが人体に摂取されると、様々な反応を引き起こす。その反応は人それぞれ異なっており、少量のアルコールでも過剰な反応を起こす事や、相当な量を飲用しても、殆ど反応が変わらない人が居る事も事実である。加えて、人それぞれに適度なアルコールの摂取量や、アルコール性の肝障害が生じる飲酒量などは異なっているが、その理由として、アルコールの分解作用、すなわちアルコール代謝酵素の強さが影響を及ぼしていると考えられている

The Effect of Consuming Small Volumes of Beer on Gastric Motility and the Involvement of Gene Polymorphisms
Tomoyuki SHIBATA (Dept. of Gastroenterology, School of Medicine, Fujita Health University)



第1図 アルコール代謝経路

る。アルコール代謝酵素のうち、特にアルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase: ADH) 1B と、アルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase: ALDH) 2 がアルコールの分解に関与すると考えられている¹⁶⁾。第1図にこれらの酵素が関与するアルコール代謝について示した。図の如く、主に ADH1B により、アルコール (エタノール) はアセトアルデヒドに酸化され、主に ALDH2 により酢酸まで分解される。最終的に酢酸は水と二酸化炭素にまで分解されることになる。最近の研究では、ADH1B と ALDH2 の遺伝子多型がアルコール代謝に影響することが示されている¹⁶⁾。

ADH1B & ALDH2 多型とその機能

ADH1B (rs1229984, Arg47His) と ALDH2 (rs671, Glu487Lys) の多型では、ADH1B *2/*2 (His/His) と ALDH2 *1/*1 (Glu/Glu) 型の酵素活性が高いとされている^{17,18)}。第2図に ADH1B & ALDH2 多型と酵素活性との関連性を示す。これらの多型の違いにより、アルコールを摂取した際の反応が規定されている。例えば、ADH1B *1 の保因者の場合、エタノールの代謝に時間がかかるが、逆にアセトアルデヒドの生成が緩徐であるため、アセトアルデヒドによる不快な反応の発現も遅延傾向となる。日本人においては、ADH1B *2 の保因者が 90% であるとする報告がある。ADH1B *2 保因者ではアルコール依存症になりにくいと報告されており、ADH1B *1 の保因者が多い、

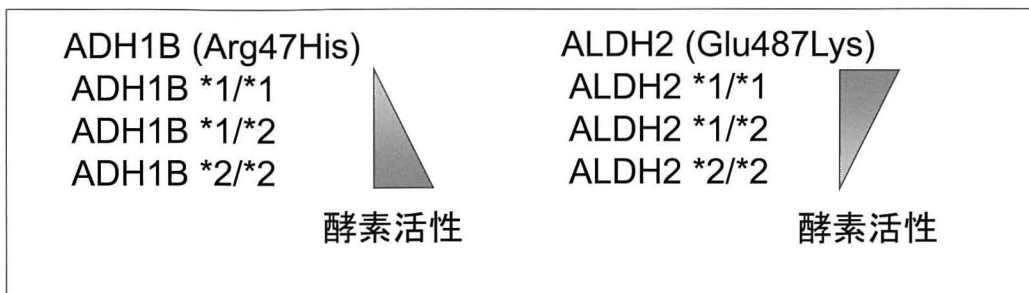
Caucasian との大きな違いとなっている。ALDH2 *1/*1 の多型は、日本人では ALDH2 *1/*1 が 58%、ALDH2 *1/*2 が 35%、ALDH2 *2/*2 が 7% と報告されている。ALDH2 *2 保因者ではアルデヒドの分解能が低いため、アセトアルデヒドによる顔面紅潮などの反応が強くなり、二日酔いにもなりやすいとされる。

DAO (diamine oxidase: ジアミン酸化酵素)

DAO (diamine oxidase: ジアミン酸化酵素) は、ヒトでは小腸や腎に分布する酵素であり、小腸上皮の増殖などに関与していると考えられている¹⁹⁾。小腸粘膜内 DAO 活性測定以外に血中の微量な小腸由来の DAO 活性も測定が可能となっている。抗癌剤の投与や、長期中心静脈栄養 (IVH) による廃用萎縮によって小腸 DAO 活性は低下する。小腸 DAO は小腸粘膜の障害によって活性が低下し、血中 DAO 値は小腸の状態とよく相関する。従って、DAO は非侵襲的な小腸障害のマーカーとして注目されている。今回、DAO を測定する事により、少量ビールやノンアルコールビールの小腸粘膜上皮への影響度の違いを検討した。

研究の目的

少量のビールとノンアルコールビールを健康なボランティアに1週毎に交互に飲んでもらい、胃排出能を含めた内臓機能への影響の違いと、アルコール代謝遺伝子多型などのバックグラウンドの関与について検討する事を目的とした。



第2図 ADH1B & ALDH2 多型と酵素活性

数字は日本人の多型頻度を示す

①ランダムに割り当てられたビール (5.0% v/v エタノール含有) 又はノンビール150mlを飲む。

②15分後にラコールNF® (半消化態栄養食) 200ml(200kcal)+¹³C-acetate 100mg を飲む。

③以下の如く、順次呼気と呼気バッグにて採取。

0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120分毎

④採取した呼気を赤外分光分析器にて測定し、呼気中¹³C濃度を検出。¹³C濃度ピークをTmaxとして計測。

⑤同様の試験を、1週間後に最初の飲料と異なる飲料で行う。

第3図 ¹³C呼気試験のプロトコール

研究対象と方法

対象

特に既往歴のない男性ボランティア 20 名を募集し解析を行った。全員ビールはまあまあ好き以上の人とした。

方法

1) アルコール飲酒に関する問診 (第1表)

表に示した通り、飲酒歴・習慣、顔面紅潮の有無などを確認した。

2) 基礎代謝測定機能付き体重計での種々の因子の測定

Body Mass Index (BMI), 体表面積 (BSA), 基礎

代謝量 (BEE) の測定を行い、それぞれ値の高い群と低い群、2群に分類した。

3) アルコール関連代謝酵素遺伝子多型の検索

被検者から採血を行い、型どおりにDNAを分離し解析に使用した。遺伝子多型解析は、TaqMan® アッセイ法にて行った。検討した多型は以下の2種類である。

ADH1B (rs1229984, Arg47His)

ALDH2 (rs671, Glu487Lys)

4) ビール又はノンアルコールビール (以下ノンビール) 摂取後、同位元素 ¹³C を用いた胃排出能の測定 ¹³C呼気試験のプロトコール (第3図)

被検者には空腹の状態で参加してもらった。同一銘

第1表 アルコール飲酒に関する問診票

問診項目	解答
施行日	年 月 日
名前	○○○○○
性別	男・女
年齢	歳
お酒は飲めるか	飲む・飲まない
毎日か	毎日・1週間に 回・つきあい程度
お酒は強い	強い・普通・弱い
飲むと赤くなるか	赤くなる・赤くならない
ビールは好きか	とても好き・好き・まあまあ好き ・どちらでもない ・どちらかという嫌い・飲みたくない
ビールだけでどれくらい 飲めるか	

柄のビール (5.0% v/v エタノール含有) 又はノンビール 150ml をランダムに割り付けた被験者に飲んでもらい、その後 ¹³C-acetate (Cambridge Isotope Laboratories, Inc. MA) 100mg を混じた半消化態栄養食ラコール NF[®] (大塚製薬工場) 200ml (200kcal) を飲んでもらった。図に示した時間毎に (0分は半消化態栄養食摂取前)、専用の呼気採取バッグを用いて呼気を採取した。本プロトコルは過去の報告を基に改変して作成した¹⁰⁾。採取した呼気中 ¹³C 濃度を赤外分光器 (POCone[®], 大塚製薬) を用いて測定し、グラフを作成した。作成したグラフから ¹³C 濃度ピークを Tmax (分) として計測した。翌週に、第1週に飲んだ飲料とは別の飲料 (ビールであったならばノンビール) を飲用してもらい、同様に呼気を採取し測定した。

5) 血清中 DAO 測定による小腸状態の推定
¹³C 呼気試験の翌日、空腹時に採血を行い、血清を分離し高感度比色法にて DAO を測定した。

研究結果

1) 対象者の詳細と多型結果

対象者のうちわけと、アルコール問診票の結果を示す (第2表)。ビールの飲酒習慣は過半数が毎日飲酒者であったが、顔面紅潮者 (flusher) と非顔面紅潮者 (non-flusher) は同数であった。第3表に遺伝子多型解析結果を示す。ALDH2 *2/*2 の保因者は、今回の研究では認められず、ほぼ既報通りの多型分布であった。

第2表 対象うちわけ

	範囲	平均
年齢 (歳)	23 - 50	34.7
身長 (cm)	163 - 182	171
体重 (kg)	56.3 - 93.8	70.7
飲酒習慣 (n)		
毎日/付き合い	12 / 8	-
酒に対する強さ (n)		
強い/普通/弱い	4 / 11 / 5	-
flusher / non-flusher (n)	10 / 10	-
飲酒可能量 (L)	0.7 - 4.9	2.5

第3表 対象の遺伝子多型結果

	n (%)
ADH1B *1/*1	2 (10)
ADH1B *1/*2	8 (40)
ADH1B *2/*2	10 (50)
ALDH2 *1/*1	11 (55)
ALDH2 *1/*2	9 (45)
ALDH2 *2/*2	0 (0)

2) 各群比較における Tmax からみた胃排出能の違い (第4表)

第4表に Tmax の比較を元にした胃排出能の違いを示した。

まず、全体での少量ビールとノンビール飲用後の Tmax の差であるが、少量ビール群で胃排出能が有意に遅くなっていた (Tmax = ビール群 49.0 vs. 非ビール群 38.3, $P = 0.00137$)。次に各測定項目で比較すると、毎日ビールを飲む人・ADH1B *2/*2 型・ALDH2 *1/*2 型の人で、胃の排出能がビール摂取で有意に遅くなっていた。顔面紅潮者 (flusher) 群でも、有意差は認めなかったが、ビール摂取で胃の排出能が遅れる傾向にあった。非顔面紅潮者 (non-flusher)、ADH1B *1/*1 + *1/*2 型・ALDH2 *1/*1 型・付き合い程度の飲酒者、BMI・BSA・BEE 高値・低値の両者は、胃排出能に対するビールとノンビール飲用の間に関連性を認めなかった。

3) 少量ビール又はノンビールと DAO 活性の関係 (第5表)

DAO 値に関して、通常の統計学的解析においては、どの群で比較を行っても、少量ビールとノンビール飲用後の値に有意差は認めなかった。しかし、多くの少

第4表 少量ビール又はノンビールと Tmax の関係

	n	Tmax (分 ± SE)		P [†]
		ビール	ノンビール	
全体	20	49.0 ± 2.8	38.3 ± 3.7	0.00137
flusher	10	45.0 ± 2.7	37.0 ± 2.6	0.0537
non-flusher	10	53.0 ± 4.8	39.5 ± 7.1	0.1085
ADH1B *1/*1 + *1/*2	10	50.0 ± 5.2	39.5 ± 7.1	0.1875
ADH1B *2/*2	10	48.0 ± 2.5	38.5 ± 3.9	0.0313
ALDH2 *1/*1	11	43.2 ± 3.4	40.0 ± 6.3	0.2305
ALDH2 *1/*2	9	52.2 ± 5.2	36.1 ± 3.3	0.0313
毎日飲酒者	8	48.8 ± 2.3	34.4 ± 2.9	0.0106
付き合い程度	12	49.2 ± 4.5	40.8 ± 5.9	0.2906
BMI, BSA, BEE 高値群	10	50.0 ± 4.9	36.5 ± 6.5	0.1212
BMI, BSA, BEE 低値群	10	48.0 ± 2.9	40.0 ± 3.9	0.0885

[†]Wilcoxon signed-ranks test

第5表 少量ビール又はノンビールと DAO 活性の関係

	n	DAO (mU/ml ± SE)			F-test P
		beer	non-beer	P [†]	
全体	20	7.07 ± 2.44	5.14 ± 0.79	0.4581	< 0.0001
flusher	10	4.30 ± 1.57	3.61 ± 0.36	0.6754	0.0004
non-flusher	10	10.18 ± 4.80	6.86 ± 1.43	0.5192	0.0049
ADH1B *1/*1 + *1/*2	10	8.44 ± 3.67	5.59 ± 1.19	0.9581	< 0.0001
ADH1B *2/*2	10	5.01 ± 1.56	5.52 ± 1.37	0.5359	0.7334
ALDH2 *1/*1	11	4.74 ± 1.14	5.86 ± 1.34	0.5961	0.6613
ALDH2 *1/*2	9	9.68 ± 5.03	4.24 ± 0.74	0.9579	< 0.0001
毎日飲酒者	8	4.55 ± 1.56	4.32 ± 0.51	0.8898	0.0281
付き合い程度	12	8.44 ± 3.67	5.59 ± 1.19	0.4695	0.014
BMI, BSA, BEE 高値群	10	8.37 ± 4.44	4.50 ± 0.67	0.6897	< 0.0001
BMI, BSA, BEE 低値群	10	5.60 ± 1.71	6.06 ± 1.74	0.8619	0.9

[†]Wilcoxon signed-ranks test

量ビール飲用群で DAO 値の散布度が大きかったため、散布度を確認する為の F-test を施行したところ、少量のビール群では、ADH1B*2/*2 群、ALDH2*1/*1 群、BMI・BSA・BEE の低い群を除き、有意に DAO 値のばらつきを認めた (第5表)。

研究の考察

本研究では、少量ビールとノンビール飲用後の胃排出能の違いを見たところ、有意に少量ビール摂取群で胃排出能が遅れていた。これ迄にも、アルコールが胃の排出能に影響を与えるとする報告は散見される^{3,11)}。本研究はそれらを裏付ける結果であったが、本研究の様に試験材料として 150ml 程度の少量のビールを用いた研究はなく (400 から 500ml を用いた研究が多い)、少量のアルコールでも、同等の影響を示す事が判明した。

アルコールの胃の排出抑制作用に関する詳細なメカニズムは不明な点もあるが、胃の平滑筋に直接影響を及ぼしている可能性^{12,13)}や、コレシストキニン受容体 A の関与¹⁴⁾などが示唆されている。

今回の検討で、アルコール関連代謝酵素である ADH1B と ALDH2 の遺伝子多型のうち、ADH1B *2/*2 と ALDH2 *1/*2 の遺伝子群で有意に胃排出能が少量ビール摂取で抑制されていた。その原因として、これらの遺伝子型での代謝活性を考慮すると、アセトアルデヒドが早く生成される (アルコールが早く分解される) 群とアセトアルデヒドがゆっくり分解される群が胃の排出能の抑制に関与していた事から、アセトアルデヒドが、その抑制因子である可能性が考えられた。

次に小腸の状態を見るために測定した DAO 値と少量ビールとノンビール飲用との関連性であるが、測定

値の比較では特に有意差を認めなかった。しかし、結果を詳細に検討したところ、DAO値は少量ビール摂取群で有意に分散する傾向を示していた。これは、DAOがヒスタミン分解に関与しており、アセトアルデヒドが中間産物で産生されることも影響していると考えられた。今回の検討では参加症例数の関係上、特定の傾向を定めるに至らなかったが、今後は検討症例数を増やし、真の小腸機能へのアルコールの影響を確認したいと考えている。

結論

少量のビール摂取であっても胃の排出能や小腸機能へ影響を与える事が判明した。

飲酒の習慣やADH1BとALDH2の遺伝子多型もこの様な胃排出能などと関連している事が示唆され、その原因物質として中間代謝物であるアセトアルデヒドの関与が示唆された。今後は、アセトアルデヒド以外にどのような要素が胃排出能と小腸機能に直接作用しているかを探索する必要があると考えられた。

おわりに

今回の研究によって、少量のアルコール飲料であるビールでも、確実に消化管機能に影響を及ぼしている事が判明した。しかし、本研究のみでは、その作用の全貌を解明したとは言い難く、更なる探索が必要となるであろう。

今後、この様なビールとノンアルコールビールの作用の違いや、それぞれの個人の酵素活性の違いを考慮した、ビール等の選択法や飲み方を提言できれば、と考えている。また健康維持や治療の効果を示すビール等飲料の食事の際の活用方法を見出したいとも考えている。

謝辞

本研究の一部はアサヒグループ学術振興財団の助成により行われた。アサヒグループ学術振興財団に深謝申し上げる。また本研究を実施するにあたり、全面的に協力していただいた藤田医科大学医学部消化管内科の医局員と金城学院大学薬学部の中尾 誠教授に厚く御礼申し上げたい。〈藤田医科大学医学部消化管内科〉

参考文献

1. Shibata T, Yamashita H, Kawamura T, Jodai Y, Omori T, Sumi K, Ichikawa Y, Okubo M, Ishizuka T, Tahara T *et al*: The effect of consuming small volumes of beer on gastric motility and the involvement of gene polymorphisms. *Biomed Res* 2016, **37** (5) :305-310.
2. Tomáš Brányik DPS, Martin Baszczyński, Radek Lehnert, João B. Almeida e Silva: A review of methods of low alcohol and alcohol-free beer production. *J Food Engineer* 2012, **108** (4) :493-506.
3. Franke A, Nakchbandi IA, Schneider A, Harder H, Singer MV: The effect of ethanol and alcoholic beverages on gastric emptying of solid meals in humans. *Alcohol and alcoholism* 2005, **40** (3) :187-193.
4. Nagao Y, Kodama H, Yonezawa T, Taguchi A, Fujino S, Nakahara K, Haruma K, Fushiki T: Correlation between the drinkability of beer and gastric emptying. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 1998, **62** (5) :846-851.
5. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, Latino-Martel P: Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *The lancet oncology* 2009, **10** (2) :173-180.
6. Goldman D, Oroszi G, Ducci F: The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nature reviews Genetics* 2005, **6** (7) :521-532.
7. Yin SJ, Bosron WF, Li TK, Ohnishi K, Okuda K, Ishii H, Tsuchiya M: Polymorphism of human liver alcohol dehydrogenase: identification of ADH2 2-1 and ADH2 2-2 phenotypes in the Japanese by isoelectric focusing. *Biochemical genetics* 1984, **22** (1-2) :169-180.
8. Chao YC, Liou SR, Chung YY, Tang HS, Hsu CT, Li TK, Yin SJ: Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in Chinese patients. *Hepatology* 1994, **19** (2) :360-366.
9. Mennigen R, Bieganski T, Elbers A, Kusche J: The histamine-diamine oxidase system and mucosal proliferation under the influence of aminoguanidine and seventy percent resection

- of the rat small intestine. *Agents and actions* 1989, **27** (1-2) :221-223.
10. Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B, Hor G, Caspary WF: The [13C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 1995, **108** (4) :1048-1055.
 11. Kasicka-Jonderko A, Jonderko K, Bozek M, Kaminska M, Mglosiek P: Potent inhibitory effect of alcoholic beverages upon gastrointestinal passage of food and gallbladder emptying. *Journal of gastroenterology* 2013, **48** (12) : 1311-1323.
 12. Sanders KM, Berry RG: Effects of ethyl alcohol on phasic and tonic contractions of the proximal stomach. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1985, **235** (3) :858-863.
 13. Sim SS, Choi JC, Min DS, Rhie DJ, Yoon SH, Hahn SJ, Kim CJ, Kim MS, Jo YH: Effect of ethanol on spontaneous phasic contractions of cat gastric smooth muscle. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002, **37** (1) :23-27.
 14. Izbeki F, Wittmann T, Csati S, Lonovics J: The mechanisms of the inhibitory effect of ethanol on gastric emptying involve type A CCK receptors. *Regulatory peptides* 2004, **117** (2) :101-105.
-