

ポリコサノール摂取による血中アルデヒド濃度への影響に関する探索研究

大久保 剛^{*1}, 伊東 利博¹, 日比野 英彦²

(2009年2月17日受付; 2009年7月27日受理)

要旨: ポリコサノールは、米糠、サトウキビ、小麦などの植物ワックスをけん化分解して得られる炭素数20以上の高級脂肪族アルコールの組成物である。ポリコサノールは、血清脂質の低減作用や肝機能改善作用が数多く報告されており、海外では医薬品としても使用されている。今回われわれは、健康な成人男性8名に対して、1日あたり40 mgのポリコサノールを6週間にわたり摂取した結果、摂取開始前に比べて有意差をもって飲酒時（アルコール1単位、エタノール量で約25 g）の血中アセトアルデヒド濃度を低減させることを確認した。具体的には飲酒180分後の血中アセトアルデヒド濃度が摂取前では平均13.0 $\mu\text{mol/L}$ だったが、摂取後には被験者全員が検出限界（5 $\mu\text{mol/L}$ ）以下になった。このことは、アセトアルデヒドによりもたらされる二日酔い防止効果などが期待される。

キーワード: ポリコサノール, アセトアルデヒド, 二日酔い

ポリコサノールは、米糠、サトウキビ、小麦、トウモロコシなど植物起源および蜜蝋など動物起源のロウ成分に多く含まれている。ロウとは、高級脂肪族アルコールと長鎖脂肪酸がエステル結合したワックスである。高級脂肪族アルコールは、ワックスをけん化分解して得られる。高級脂肪族アルコールのうち炭素数20以上の組成物の総称をポリコサノールと呼び、特に炭素数28のオクタコサノールなどが機能性素材として知られている。

ポリコサノールの研究は、Curetoneが小麦胚芽中に含まれる生理活性物質としてオクタコサノールを発見したことから始まる。Curetone¹⁾は、ポリコサノールの①耐久力、精力、体力の増強、②筋肉機能の改善、③基礎代謝率の向上などを報告している。

一方で、ポリコサノールは、肝臓での脂質代謝に関する研究が盛んに行われてきた。Crespo *et al.*²⁾は、高コレステロール血症の非インスリン依存性糖尿病患者に対して、LDLコレステロール(LDL-C)がロバスタチンと同等かそれ以上低減させると報告しているのに対して、Berthold *et al.*³⁾はLDL-Cの低下作用はみられなかったと報告している。このように、ポリコサノールに関しては、血清脂質の代謝改善に対して効果について相反する報告が多数されている。しかし、同じヒトを対象とした実験でも被験者の人種の問題などもあり、その効果の有効性については今後も検討を要すると思われる。

これらの報告を受けてわれわれも日本人におけるポリコサノールが脂質代謝に及ぼす影響の研究を行った。なかでも特にsmall-dense LDL-Cの挙動に着目してヒト試験を重ねてきた。そして、一連のヒト試験を重ねるうちに被験者から「二日酔いに良い」「変な悪酔いをしなくなった」などの主観的な体感に関するコメントが寄せられた。また、肝機能マーカー(AST, ALT, γ -GTP)の改善などがみられた(データ未発表)。

そこで、われわれはポリコサノールが肝臓機能において他にどのような影響を与えているか検証した。今回は、解毒機構、特にアルコール代謝への影響に着目した。近年、二日酔いの予防もしくは回復の目的でクルクミンを代表としてさまざまな素材が着目されている。そこでわれわれは、米糠から得られたポリコサノールで実験を行った。米糠は、精米時に大量発生し、米油の原料となる。米糠中には約15%の脂質が含まれており、米油のウインタリング工程で、ロウ分が副産物として産生(米油の約10%)されるが、その利用価値は低く、多くは廃棄物として処理されている。

アルコール代謝に関しては、日本人も含めて、黄色人種(モンゴロイド)は白色人種(コーカソイド)と比べると、アセトアルデヒド脱水素酵素(aldehyde dehydrogenase: ALDH)2は不活性型が多くアセトアルデヒドを酸化分解する能力が低い。そのため、長時間にわたり

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: takeshi_ohkubo@nof.co.jp)

¹ 日油株式会社食品研究所 (210-0865 神奈川県川崎市川崎区千鳥町3-3)

² 日油株式会社食品事業部 (150-6019 東京都渋谷区恵比寿4-20-3)

アセトアルデヒドが血中に滞留し続け、二日酔いの症状が長く続くことが知られている⁴⁾。

そこで日本人を対象として、アルコール代謝機能へのポリコサノール摂取の及ぼす影響について検討した。この結果、血中のアセトアルデヒドの酸化分解能を亢進し、ポリコサノールの新たな機能を見出した。

実験方法

1. 被験者

心身ともに健康な平均年齢 41.4 ± 8.0 歳の成人男性8名で試験を行った。被験者は全員日常的に飲酒していた。飲酒の頻度は平均4.5(2-7)日/週で、飲酒量は、ビールで平均700 mL(500-1,000 mL)であった。試験に際して、ヘルシンキ宣言に則り、被験者にはインフォームドコンセントを実施し、日油株式会社倫理委員会の承認を得て、監督医師の下で試験を実施した。

2. 試験期間中の飲酒について

試験期間中、被験者に対して特に飲酒の制限を設けなかった。また、試験期間中の被験者の飲酒の有無および飲酒量を毎日記録した。

3. ポリコサノール原料と摂取方法

今回ポリコサノールは、日油(株)製造の「コメコサノール」(商品名)を使用した。組成比は、C24:9.1%, C26:10.3%, C28:12.5%, C30:34.6%, C32:18.6%, C34:10.6%であった。コメコサノール中の83%がポリコサノールである。このコメコサノール10%を乳糖80%、セルロース10%と均一に混合した後、打錠し、200 mgの錠剤とした(コメコサノール20 mg配合)。この錠剤を1日当たり2錠、6週間にわたり摂取した(ポリコサノール量としては、33.2 mg/日相当)。

4. 飲酒および採血方法

15分間で体重60 kg当たり25度の焼酎100 mL(エタノールとして1単位の酒量)を100 mLの水で割って飲酒させた。飲酒終了後から、30, 60, 90, 120および180分後に採血を行った。試験当日の飲酒前に採血した血液をコントロールとした。飲酒後30分の採血終了時点から飲酒後180分までに補給できる水分量を400 mLとして、飲酒時からの総水分摂取量を500 mLに規制した。この飲酒に対する有効性評価は、ポリコサノール摂取を開始する前と6週間ポリコサノールを継続的に摂取した後で同一被験者に対して実施した。

血中エタノール量は、飲酒前、30, 60, 90, 120および180分後の血液(三菱BCL(株)委託)を測定し、血中アセトアルデヒド量は、飲酒前、90および180分後の血液(ビー・エム・エル(株)委託)を測定した。測定精度に関しては、血中エタノールは、0.1 mg/mL、血中アセトアルデヒドは、 $5 \mu\text{mol/L}$ 以下が検出限界であった。

5. 統計処理

得られた数値は各群で平均値および標準偏差を算出した。摂取前および摂取終了後の両者の有意差は t 検定に

より比較した。有意水準を危険率5%および1%とした。

実験結果

1. 試験期間中の飲酒量

被験者全員が試験期間中、継続的に飲酒をしていた。飲酒回数は、2-3日/週が3名、4日以上/週が5名であった。飲酒量は、1週間の飲酒回数が多い被験者ほど多い傾向を示した。ビールで500-1,500 mL/日であった。

2. 血中エタノール濃度

飲酒後の血中エタノール濃度の変化を図1に示した。

飲酒前は、検出限界以下(0.1 mg/mL未満)であった。1単位エタノールを飲酒30分後の採血で血中エタノールはピークを示し、以降は経時的に漸減した。ポリコサノール摂取開始前の実験では、飲酒後180分で8名中4名が検出限界以下であった。ポリコサノール摂取開始6週間後の実験では、同様に飲酒後180分で8名中5名が検出限界以下であった。ポリコサノール摂取による血中エタノール濃度へ有意な影響はみられなかった。

3. 血中アセトアルデヒド濃度

飲酒後の血中アセトアルデヒド濃度の変化を図2に示した。ポリコサノール摂取開始前、6週間摂取後においてともに飲酒前の血中アセトアルデヒド量は検出限界以下($5 \mu\text{mol/L}$ 未満)であった。ポリコサノール摂取開始前の実験では、飲酒後90分では、 $16.6 \pm 8.05 \mu\text{mol/L}$ 、180分では、 $13.0 \pm 4.33 \mu\text{mol/L}$ であった。これが、ポリコサノールを6週間摂取した後の実験では、飲酒後90分では、被験者8名中5名が検出限界以下になった。さらに、飲酒後180分では、被験者全員が検出限界以下になった。

統計解析において、検出限界($5 \mu\text{mol/L}$)以下の値は0として処理した。ポリコサノールを継続的に摂取することで、飲酒後90分および180分では血中アセトアルデヒド量が有意差をもって減少することが明らかになった。

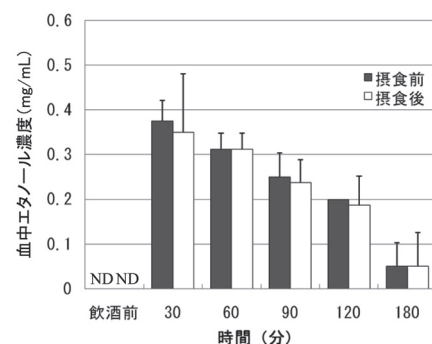


図1 血中エタノール量の変化

ポリコサノール摂取開始前の飲酒では、飲酒後180分で8名中4名がND、ポリコサノール摂取開始6週間後の飲酒では、同様に飲酒後180分で8名中5名がNDであった。グラフの平均値および標準偏差は、エタノールが検出限界(0.1 mg/mL)以下の場合には0として計算した。

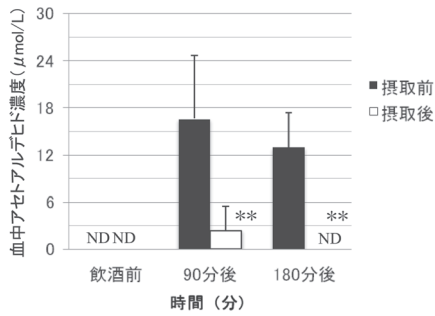


図2 血中アセトアルデヒド量の変化

ポリコサノール摂取開始6週間後の飲酒では、飲酒後90分で8名中5名がND、同様に飲酒後180分で全員がNDであった。グラフの平均値および標準偏差は、アセトアルデヒドが検出限界 ($5\mu\text{mol/L}$) 以下の場合には0として計算した (** $p < 0.01$)。

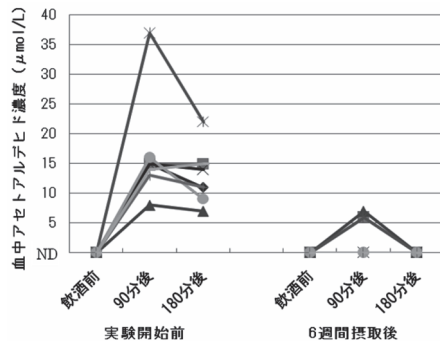


図3 血中アセトアルデヒド量の個人別の変化

ポリコサノール摂取前と6週間摂取後での、個人別の飲酒後の血中アセトアルデヒド量の変化。 $5\mu\text{mol/L}$ 以下は検出限界以下である。

($p < 0.01$)。

また、ポリコサノール摂取の影響を個人別の血中アセトアルデヒドの変化でみると図3に示すように、ポリコサノール摂取前では、90分から180分にかけて血中のアセトアルデヒドが滞留し続けるのに対して、6週間ポリコサノール摂取後では、180分後には速やかに酸化分解されていた。

考 察

飲酒によって体内に取り込まれたエタノールは、おもにアルコール脱水素酵素 (ADH) でアセトアルデヒドに分解される。ADHには、通常型と異型がある。通常型は働きが不活発であるのに対し、異型は働きが活発で、アセトアルデヒドの産生を促す。ADHの遺伝子型は各人種固有の出現頻度を持ち、民族差がある⁴⁾。日本人は約85%が異型で、欧米人には約10%程度しかこの異型はみられない。そのため、日本人の多くは飲酒をすることで簡単にアセトアルデヒドの影響を受けやすいといわれている⁵⁾。今回の実験でも、図1より血中エタノール濃度は、飲酒30分後にピークとなり、その後、速やかに血中

から減少している。しかし、ポリコサノールの摂取開始前とポリコサノール摂取開始6週間後では、血中エタノール濃度には有意な差はみられなかった。

一方、産生したアセトアルデヒドは、アセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) のうちALDH2が主体になって代謝され、酢酸と水素に分解される。その後、最終的には炭酸ガスと水にまで分解されて体外へ排出される。ALDH2にも活性型と不活性型の遺伝子多型が存在し、遺伝的、民族的に特徴がある。日本人を含むモンゴロイドのほぼ半数は不活性型といわれている⁴⁾。実際にALDH2ヘテロ型欠損者とホモ欠損者では、正常者と比べ、日本酒1合相当の飲酒実験でそれぞれ6倍、19倍の血中アセトアルデヒド濃度とされる⁶⁾。

このため日本人は少ない飲酒量で血中にアセトアルデヒドが滞留するために二日酔いになりやすいことが近年明らかになってきた⁷⁾。今回の試験でも図3に示すとおり、ポリコサノール摂取前では、90分以降も血中のアセトアルデヒドの酸化分解は余り進んでいなかった。一般的な日本人は民族的に二日酔いの影響を受けやすい特徴を示しているのかも知れない。

ALDH2の活性型は速やかにアセトアルデヒドを代謝するのに対して、不活性型はアセトアルデヒドを分解するまでに時間を要する。分解されないアセトアルデヒドが頭痛、吐き気、喉の渇き、胸のむかつき、胃炎などいわゆる「二日酔い」の症状を引き起こす。

図2に示したとおり、ポリコサノールを6週間摂取することで、血中のアセトアルデヒド濃度を低減させるということは、アセトアルデヒドの代謝経路に何らかの影響を与えて、活性化していることが示唆される。ラットに¹⁴Cで標識したオクタコサノールを連続的に経口投与した結果、投与量の9.5%が肝臓から検出されている⁸⁾ので、高級アルコールのままの構造か、分解物になっているのかは定かではないが、直接的に肝臓で何らかの作用を果していることが示唆される。

また、アセトアルデヒドは、発がん物質として知られており、大腸がんとアセトアルデヒドの関係も報告されている⁹⁾¹⁰⁾。近年、食の欧米化に伴い日本人の大腸がんの罹患率が高くなってきているのも、精米技術の進歩により、玄米ではなく、精白米が主食になっていることでポリコサノールの摂取が低減されていることが起因しているかもしれない。一方で、アセトアルデヒドのALDHによる分解に際してビタミンB₁が必要である。さらにアルコール摂取でビタミンB₁吸収阻害が起きることがあり、精白米の主食化とアルコールの習慣的飲酒では、二重の意味でビタミンB₁が不足となる。したがって、精米による胚芽除去でビタミンB₁の摂取量不足に加えて、米油精製過程の脱ロウ工程が重なってポリコサノール摂取量不足が相乗効果で影響している可能性も示唆される。

今回の実験の被験者は健常な男性8名と少ないため、予備的研究である。今後は、男性、女性など性別による

影響や被験者数を増やしてその効果をさらに検証する必要がある。また、今回は被験者の ALDH の isozyme を確認していない。アセトアルデヒドの減少効果は、isozyme と相関している可能性があり、ポリコサノール摂取による効果に対して Responder, Non-Responder が顕著になる可能性も示唆される。

また、今回のアセトアルデヒドの減少は、顕著であったために、ALDH 以外の解毒機構が作用している可能性も示唆される。今後は、遺伝子発現、酵素量の測定等で、作用機序を解明し、ポリコサノールの摂取と血中アセトアルデヒド濃度の関係を検証する必要がある。

本研究を行うにあたり、採血および血液生化学検査をご協力いただいた医療法人社団トラストメディスン恵比寿ガーデンプレイスクリニック様には感謝申し上げます。

文 献

- 1) Curetone TK (1972) Forty-two physiological training programs utilizing 894 humans. In: *The Physiological Effects of Wheat Germ Oil on Human in Exercise* (Thomas CC, ed), p.525-715. Springfield, Illinois.
- 2) Crespo N, Illnait J, Más R, Fernández L, Fernández J, Castaño G (1999) Comparative study of the efficacy and tolerability of policosanol and lovastatin in patients with hypercholesterolemia and noninsulin dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Res* **19** : 117-27.
- 3) Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I (2006) Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia. *JAMA* **295** : 2262-69.
- 4) Harada S (1991) Genetic polymorphism of alcohol metabolizing enzymes and its implication to human ecology. *J Anthropol Soc Nippon* **99** : 123-39.
- 5) Agarwal DP, Harada S, Goedde HW (1981) Racial differences in biological sensitivity to ethanol : the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase isozymes. *Alcohol Clin Exp Res* **5** : 12-6.
- 6) Mizoi Y, Yamamoto K, Ueno Y, Fukunaga T, Harada S (1994) Involvement of genetic polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenases individual variation of alcohol metabolism. *Alcohol Alcohol* **29** : 707-10.
- 7) Yokoyama M, Yokoyama A, Yokoyama T, Funazu K, Hamana G, Kondo S, Yamashita T, Nakamura H (2005) Hangover susceptibility in relation to aldehyde dehydrogenases-2 genotype, alcohol flushing, and mean corpuscular volume in Japanese workers. *Alcohol Clin Exp Res* **29** : 1165-71.
- 8) Kabir Y, Kimura S (1995) Tissue distribution of (8-14C)-octacosanol in liver and muscle of rats after serial administration. *Ann Nutr Metab* **39** : 279-84.
- 9) Murata M, Tagawa M, Watanabe S, Kimura S, Takeshita T, Morimoto K (1999) Genotype difference of aldehyde dehydrogenases 2 gene in alcohol drinkers influences the incidence of Japanese colorectal cancer patients. *Jpn J Cancer Res* **90** : 711-9.
- 10) Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, Sobue T, Hanaoka T, Inoue M, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study Group (2003) Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan public health center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **12** : 1492-500.

J Jpn Soc Nutr Food Sci **62**: 305-309 (2009)

Research Note

Feasibility Study on the Use of Policosanol to Reduce Blood Acetaldehyde Levels in Ethanol-administered Humans

Takeshi Ohkubo,^{*1} Toshihiro Ito,¹ and Hidehiko Hibino²

(Received February 17, 2009; Accepted July 27, 2009)

Summary: Policosanol is a long-chain aliphatic alcohol composed of 20 or more carbons, and is known to reduce serum lipids and improve liver function. We confirmed that administration of policosanol at 40 mg/day for 6 weeks led to significant reductions in acetaldehyde concentrations in eight healthy adult men. Blood acetaldehyde concentrations at 180 min after consumption of 25 g of ethanol were also decreased. Before policosanol supplementation, the mean acetaldehyde level ($5\mu\text{mol/L}$) was $13.0\mu\text{mol/L}$, but none of the subjects had detectable acetaldehyde levels after the experiment. We performed this test in human subjects in order investigate the use of policosanol for prevention of hangover after alcohol consumption.

Key words: policosanol, acetaldehyde, hangover

* Corresponding author (E-mail : takeshi_ohkubo@nof.co.jp)

¹ NOF Corporation Functional Foods Research Lab., 3-3 Chidori-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-0865, Japan

² NOF Corporation, Division of Functional Foods, Yebisu Garden Place Tower, 20-3 Ebisu 4-chome, Shibuya-ku, Tokyo 150-6019, Japan