



## 1. 背景

過剰な飲酒は、49歳以下の死・障害の最大の危険因子で、世界疾病負荷<sup>6</sup>の第9位です。世界の飲酒人口24億人のうち、13億人が健康を害する量を飲んでいますが、日本では、飲酒人口の約20%（約1,400万人）が健康を害する量のお酒を飲んでおり、約107万人がアルコール依存症であると推定されています。そのため、世界保健機構では2010年に「アルコールの有害な使用を低減するための世界戦略」を採択し、日本でも「アルコール健康障害対策基本法」を2013年に制定しました。世界的な健康調査において「健康に良い飲酒量はゼロ」と報告されており、酒量を減らして体への害を減らすこと（ハームリダクション）が課題となっています。そこで、「健康に配慮した飲酒に関するガイドライン」を厚生労働省が2024年に公表しました。しかし、体に悪いとわかっているにもかかわらず、飲み過ぎる人がいます。アルコール依存症には、薬よりも心理サポートの方が有効と言われており、飲み過ぎを減らす効果的な手段がありません。

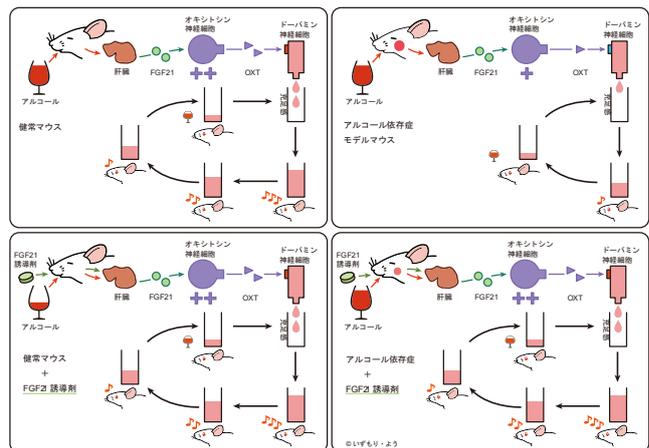
では、なぜお酒を飲みすぎるのでしょうか？ほどほどで満足できる人と、飲み過ぎる人がいるのは、なぜでしょう。意志が弱いからとか、飲酒を薬物への依存と同じと考えてよいのでしょうか。意識できる酩酊感とは異なり、意識に上らないレベルで飲酒は充足感をもたらすのではないかと仮定し、その充足感を生み出す機能が低下すると、より多く飲んでしまう、と我々は考えました。その場合、お酒以外の成分で充足感を補充すれば減酒できる可能性があり、意志頼みでガマンさせるのではなく、お酒の代わりに楽しみを提供して酒量を減らすことを、我々は模索しました。

## 2. 研究手法・成果

- お酒を飲むと、肝臓から分泌されたホルモン FGF21 が、脳のオキシトシン陽性神経を活性化し、脳のドーパミン神経の活動を長時間持続させることにより、「満たされた」という感覚（充足感）を生み出すことを、マウスに対する遺伝子組換えと脳手術などにより明らかにしました。
- アルコール依存症を模倣するマウスモデルを、新たに作りました。このマウスモデルでは、飲酒時に脳内の反応が鈍くなり、充足感が生じにくいため、酒量が増えることを明らかにしました。
- 我々が同定した FGF21 誘導剤（用途特許<sup>7</sup>取得）を用いてこの仕組みを刺激すると、健常マウス及びアルコール依存症のモデルマウスにおいて、飲酒量を減らせることを示しました。飲酒量が減るのは、お酒を不味いと感じさせるからではなく、充足感が持続して飲む間隔が延びて飲酒回数が減るからであることを、マウスの溶液の舐め方解析により明らかにしました。
- 減酒効果が最も強かった FGF21 誘導剤であるアルロースは、グルコース（ブドウ糖）と同程度に甘いものの、ほぼゼロカロリーです。食品添加物としてすでに市販されています。

### 【学術的な意義】

- 食欲調節における「充足感」の概念を、飲酒にも適用できることを示しました。薬物依存とは異なる観点から、飲酒対策を考えることができることを示しました。
- ドーパミンには、報酬として摂取を短期的に促す作用があることが従来から知られていましたが、充足感



飲酒調節のメカニズム【左上】と、アルコール依存症モデルマウスにおけるメカニズムの変容【右上】。健常マウス【左下】及びアルコール依存症モデルマウス【右下】における FGF21 誘導剤の作用機序。

を持続させて摂取を長期的に抑制する新たな作用があることを示しました。

- アルコール依存症の原因の一つとなりうる「体と脳の情報のやり取り」の異常を同定しました。

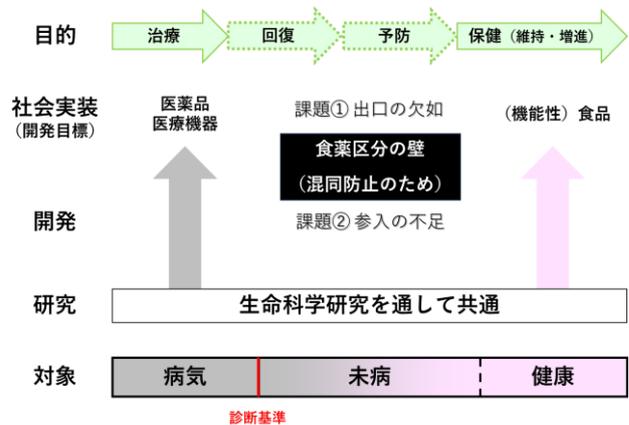
#### 【社会的な意義】

- 本研究の成果は、減酒したい人が活用できるサプリメント、食品、カクテル、ノンアルコール飲料などの開発につながる可能性があります。
- 日々続けやすい食品で減酒できれば、実効性の高い対策となります。酒量の減少と休肝日の増加によるハームリダクションが期待できます。また、過剰飲酒人口の減少に貢献することが期待されます。

### 3. 波及効果、今後の課題

今回の研究成果を一般社会に届けるには、3つの課題があります。一つ目は、今回マウスで認めた研究成果について、人でも有効性・安全性を確認する必要があります。二つ目の「日常においてより使いやすい食品」を開発するに加えて、三つ目として、アルロースよりも「効果の強い物質を見つけて、薬を作る」ことです。

また、科学とは異なる次元ですが、法制上の問題があります。生活習慣の一部である飲食の乱れから起きる健康問題（生活習慣病や過剰飲酒など）には、健康と病気間の「未病」の状態が幅広く存在します。未病対策を開発しないと、課題を根本的に解決することができません。しかし、食品と医薬品の混同を避けるために、食品は健康に対して、医薬品は病気に対して、それぞれ用いることが法律上定められています（食薬区分<sup>8)</sup>）。つまり、未病に対しては、食品も医薬品も用いることが法律上はできないため、未病問題の解決への取り組みが不足しています。今回の研究成果が、法制上の課題に一石を投じることになれば幸いです。



食薬の区分の壁は、健康と病気が明確に分かれている急性疾患を前提として制度設計された。慢性疾患に多い未病状態に対応するには、必要な対策（出口）に対する法的位置づけが必要。商品化の目的が立たないと、研究が進んでも、研究成果を応用した開発に至らない。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学の研究グループが、大阪大学蛋白質研究所と北京大学（中国）との共同研究を通して創出した成果です。本研究の実施には、科学技術研究費（18K19726、19K11738、20K21756）及び、以下の団体からの助成金を用いました（京都発革新的医療技術研究開発助成事業、日本脳神経財団、浦上食品・食文化振興財団、ひと・健康・未来研究財団、ロッテ財団、戸部真紀財団、興和生命科学振興財団、日本食品化学研究振興財団、東洋水産財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団）。

#### <用語解説>

1. 線維芽細胞増殖因子 21：Fibroblast growth factor 21, (FGF21)。栄養代謝などの様々な情報に応じて、主に肝臓から分泌されるホルモン。脳や全身の代謝臓器に情報を伝えます。
2. オキシトシン：脳内作用と全身作用を持つ神経伝達物質、兼、ホルモン。今回の発見は脳内作用に関するもの。他の脳内作用として、社交性の促進、ストレス耐性の強化、糖分の摂取抑制作用が知られています。
3. ドーパミン：脳内報酬系を担う神経伝達物質。意欲、報酬、学習、運動の制御を担います。
4. 希少糖：天然に存在する量が少ない単糖類・二糖類のこと。例えば、キシリトールも希少糖の一つです。

5. アルロース：フルクトース（果糖）の光学異性体。アメリカ食品医薬品局から安全宣言が出されています。
6. 世界疾病負荷：疾病や傷害によって失われた健康と生活の質の総量を、生涯にわたる「健康寿命」や「障害調整生存年」といった指標で数値化し、個々の病気やリスク要因が世界に与える影響を評価する指標です。
7. 【用途特許】「線維芽細胞増殖因子21誘導剤、及びアルコール嗜好性又は単純糖質嗜好性を抑制するための組成物」出願人（京都大学）、発明者（佐々木 努、松居 翔）、国際出願番号（PCT/JP2021/003182）、出願番号（日本・特願 2021-574140）、登録番号（日本・7748715）
8. 食薬区分：食品衛生法では、食品を「全ての飲食物のうち医薬品、医薬部外品及び再生医療等製品を除いたもの」と定義しています。また、医薬品、医薬部外品及び再生医療等製品は、薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）で定義されています。

#### <研究者のコメント>

【佐々木 努】「足るを知る（知足）」を司る体の仕組みを明らかにするために、飲食が充足感を生み出す仕組みの解明に、科学的に取り組んでいます。その成果を活用して、飲食に係る健康課題を解消することを目指しています。取り組み不足の未病の問題に対して、健康・未病・病気を連続的に捉えて研究し、食・医薬そしてその間をつなぐ対策の開発を目指しています。

【松居コメント】栄養やホルモン、さらには体内で生じる多様な代謝産物が、代謝や脳の働きを通じて飲食行動や社会性をどのように形づくるのか、その基礎的な仕組みの解明に取り組んでいます。体と脳をつなぐ情報の流れを丁寧に理解し、多様で複雑な行動の生物学的基盤をより深く捉えていきたいと考えています。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Negative feedback regulation of alcohol ingestion through the FGF21-PVH oxytocin-VTA dopamine system. (FGF21-PVH オキシトシン-VTA ドーパミン系は、飲酒量を負に調節する)

著者：Sho Matsui, Yuma Takahashi, Shuhei Morioka, Takaaki Ozawa, Sachiho Kanayama, Hiroki Iwama, Lan Geng, Kazuhiro Umemoto, Yasuo Oguri, Satoshi Tsuzuki, Yulong Li, Takatoshi Hikida, Tsutomu Sasaki

掲載誌：*Proceedings of the National Academy of Sciences*（米国科学アカデミー紀要）

DOI：10.1073/pnas.2525172122