

氏名(本籍) 福永哲也(徳島県)
学位の種類 博士(医学)
学位記番号 博士第447号
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日 平成15年3月27日
学位論文題目 **Effects of the soluble fibre pectin on intestinal cell proliferation, fecal short chain fatty acid production and microbial population (水溶性食物繊維ペクチンの腸上皮細胞増殖、便中短鎖脂肪酸産生および腸内細菌叢に対する効果について)**

審査委員 主査 教授 瀬戸 昭
副査 教授 谷 徹
副査 教授 堀池 喜八郎

論文内容要旨

【目的】

食物繊維は、近年、第6の栄養素として注目されている。特に、水溶性食物繊維は、消化管粘膜に対する栄養効果を有し、消化管粘膜増殖を促進するとともに、腸内細菌叢などの腸管内環境に影響を与えることが知られている。水溶性食物繊維のひとつであるペクチンは、D-ガラクトツロン酸の直鎖状重合体からなる分子量5万~36万にわたる多糖体で、高い粘稠度を有している。また、小腸で吸収されずに、大腸においてほぼ完全に腸内細菌による分解、すなわち発酵をうけ、短鎖脂肪酸が産生される。そこで、我々は、ペクチン添加成分栄養剤をラットに投与し、消化管粘膜に対する増殖効果や、腸内細菌叢、短鎖脂肪酸濃度などの消化管環境に及ぼす影響を検討した。また、消化管粘膜増殖作用を有する消化管ホルモンglucagon-like peptide 2 (GLP-2) に対する影響についても検討した。

【方法】

4週齢のWistar系雄性ラットをエレンタール群(コントロール群)、2.5%ペクチン添加エレンタール群(ペクチン群)に分け、2週間pair feedingを行い、第15日目に検体を採取した。1) 小腸、盲腸、大腸の重量および長さを測定した。2) 空腸、並びに回腸の粘膜湿重量、蛋白質(Lowry法)、DNA量(エチジウム・ブロマイド法)を測定した。3) Ki67免疫染色を行い、空腸、回腸、盲腸、大腸粘膜の増殖効果を検討した。4) 盲腸内容物の短鎖脂肪酸濃度をHPLCで、細菌叢を光岡の方法で測定した。5) 血清GLP-2濃度をELISA法にて測定した。6) 空腸、回腸粘膜中のglucagon-like peptide 2 receptor (GLP-2R) mRNAの発現についてRT-PCR法にて検討した。

【結果】

1) 腸管の重量、長さ共に、小腸、盲腸、大腸において、コントロール群に比べ、ペクチン群で有意に増加した。特に、盲腸重量はコントロール群の約2.5倍となった。2) ペクチン添加により、回腸の粘膜湿重量、蛋白質、DNA量は有意に増加したが、空腸ではDNA量のみで有意な増加が認められた。3) 回腸、盲腸、大腸粘膜のKi67陽性細胞はペクチンの添加により有意に増加したが、空腸では増加傾向は認められたものの、有意な変化は認められなかった。4) 盲腸内容物中の酢酸、n-酪酸、プロピオン酸量はペクチン添加によりコントロール群の3倍に増加した。しかしながら、Bacteroidaceae、Eubacteriumなどの短鎖脂肪酸産生に関与する腸内細菌に変化は認められなかった。5) ペクチン添加により血清GLP-2濃度はコントロール群の約2倍に増加した。6) ペクチン

は、小腸粘膜中のGLP-2R mRNAの発現に有意な変化を与えなかった。

【考 察】

本研究にて、我々は、ペクチンの回腸、盲腸、大腸における粘膜増殖作用を確認し、その調節にGLP-2並びに短鎖脂肪酸の2つの因子が関与することを明らかにした。GLP-2は、遠位腸管に存在するL細胞から分泌されるプログルカゴン由来ペプチドの一つであり、小腸切除後の残存腸管に対する粘膜増殖作用、虚血性腸障害モデル、大腸炎モデルに対する障害修復作用が報告されている。一方、短鎖脂肪酸は、盲腸、大腸に存在する腸内細菌による発酵後分解産物であり、ラット盲腸への直接投与にて消化管粘膜増殖が認められた報告や、中心静脈栄養ラットにて腸管萎縮が改善した報告などがみられる。今回の研究では、ペクチン投与により血清GLP-2濃度と盲腸内容物中の短鎖脂肪酸量の有意な増加が認められ、消化管ホルモンであるGLP-2による液性の調節と、短鎖脂肪酸の粘膜への直接作用の2つの機序が消化管粘膜増殖作用を制御していると考えられた。また、短鎖脂肪酸は回腸のL細胞においてプログルカゴンmRNAの発現を促進し、プログルカゴン由来ペプチドの分泌を増強するとの報告があり、ペクチンによる短鎖脂肪酸産生の増加が血清GLP-2濃度の増加の一因と推測された。さらに、空腸を除いた回腸、盲腸、大腸などの遠位腸管でペクチンの消化管粘膜増殖効果が確認されたが、これは、GLP-2を産生するL細胞が主に遠位腸管に存在すること、また、短鎖脂肪酸が遠位腸管で産生されることに起因していると推察された。なお、短鎖脂肪酸産生に関与する腸内細菌の変動は認められず、ペクチンによる短鎖脂肪酸量の増加は基質量そのものの差によると考えられた。

【結 語】

水溶性食物繊維であるペクチンは、腸管、特に回腸、盲腸、大腸の粘膜増殖作用を有し、その調節因子として、消化管ホルモンのGLP-2と発酵により産生される短鎖脂肪酸が関与していることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

成分栄養剤は、炎症性腸疾患や、短腸症候群、膵炎などの栄養管理に広く用いられているが、長期投与例では腸管粘膜の萎縮を惹起し、消化吸收機能の低下の一因となるといった問題点が指摘されている。本研究は、腸管内環境に影響を与えることが知られている水溶性食物繊維ペクチンを、成分栄養剤に添加してラットに投与し、ペクチンの消化管粘膜に対する増殖効果ならびにその機序について検討している。その結果、ペクチンによる回腸、盲腸、大腸における粘膜増殖が確認され、また、その増殖には、消化管粘膜増殖作用を有する消化管ホルモンであるグルカゴン様ペプチド-2と、腸管上皮細胞のエネルギー源のひとつである短鎖脂肪酸の2因子が関与している可能性が示唆された。本研究は、水溶性食物繊維ペクチンの消化管粘膜増殖作用を明らかにし、さらに、成分栄養剤による腸管粘膜萎縮に対するペクチンの臨床応用の可能性を示すもので、博士（医学）の学位論文として価値あるものと認められる。