

題目：消化管における食物繊維の生理作用に関する基礎研究

本研究は、近年患者数が増加している糖尿病、大腸癌、過敏性腸症候群の発症予防と症状緩和に対する食物繊維の影響を検討することにより、消化管の機能および内部環境に対する食物繊維の生理作用を明らかにしたものである。

## 第1章 序論

食物繊維はヒトの消化酵素で消化されない食物成分の総体であり、栄養素では達することのできない各種の生理作用を有している。この生理作用は、①食物繊維と消化管それ自体との物理的・化学的相互作用、②消化・吸収の場における食物繊維と食品（栄養素）との相互作用、③食物繊維と腸内細菌の相互作用を介して発現している。発現機構としては、①食物（消化粥）の消化管移動速度の変化、②消化・吸収過程への干渉、③消化管の受容体への作用、④発酵産物（短鎖脂肪酸）の作用などを介すると考えられている。これらの生理作用は、ある種の疾病の発症予防・症状緩和と関わりをもっている。

本研究は、糖尿病、大腸癌、過敏性腸症候群の発症予防と症状緩和に対する消化管における食物繊維の有用性を明らかにすることを目的に行った。

## 第2章 食物繊維の糖尿病に対する予防効果

### —消化管ホルモン GLP-1, PYY の分泌促進効果の関与—

本章では、糖尿病の予防や症状緩和が期待されているグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、ペプチド YY (PYY) の分泌促進に及ぼす食物繊維の影響を検討した。

実験1：GLP-1、PYY の分泌促進に対する食物繊維の効果を比較した。特性の異なる9種類の食物繊維をそれぞれ5%含む飼料をラットに与えた。その結果、血中 GLP-1、PYY 濃度は、発酵性の高いグァーガム、グァーガム酵素分解物 (PHGG)、コンニャクマンナン、レジスタントスターチ・タイプ4 (RS-4, 2種使用)、ラフィノースで上昇したが、発酵性の低いセルロース、ビートファイバー、アカモクでは上昇しなかった。PHGG が最も大きな GLP-1、PYY の分泌促進を示した。水への溶解度や粘性の高さは GLP-1、PYY の分泌促進と相関性は無く、腸内発酵性の強さが重要であることがわかった。

実験2：実験1より GLP-1, PYY 分泌促進に、腸内発酵産物の関与が示された。そこで、ラットの盲腸（腸内細菌による発酵主要部位）を切除しても PHGG が GLP-1, PYY 分泌促進に有効か検討した。偽手術群では PHGG 摂取により血中 GLP-1, PYY 濃度は無繊維摂取に比べて有意に ( $P < 0.01$ ) 上昇したが、盲腸切除群では上昇しなかった。この結果より、食物繊維による血中 GLP-1, PYY 濃度の上昇に盲腸内発酵産物が関与していることが明らかとなった。

実験3：PHGGのGLP-1、PYY分泌促進効果に対する腸内細菌叢の変化と継続摂取の必要性を検討した。1群には無繊維飼料を、もう1群にはPHGG添加飼料を与えた。PHGG添加飼料を与えたラットは20日目に2群に分け、1群にはPHGG添加飼料を継続摂取させ、もう1群には無繊維飼料に変更した。その結果、飼料の違いにより、腸内細菌叢の変化が確認できた。血中GLP-1、PYY濃度や盲腸内容物の短鎖脂肪酸量は、PHGGの摂取で上昇したが、PHGGの摂取を中断すると速やかに減少した。GLP-1、PYY濃度の上昇を維持するには、PHGGの継続摂取が必要であった。

実験4：日常的に無理なく十分な食物繊維を摂取するためには、エネルギー比率の大きい炭水化物（飯、パン、めんなど）を利用するのが良いと考えられる。しかし、加工工程が食物繊維のGLP-1、PYY分泌促進効果に影響を与える可能性がある。そこで、ラットを用いて、PHGG、RS-4を含むパンのGLP-1、PYY分泌促進効果について検討した。PHGG添加パンは膨らみ、食感が悪く、日常的な摂取には適さなかったが、RS-4添加パンは膨らみ、食感ともに食物繊維無添加パンと遜色がなかったため、RS-4添加パンについて検討した。RS-4添加パンの摂取はGLP-1、PYY濃度を上昇させ、製パンの加工工程はGLP-1、PYY分泌促進効果に影響を及ぼさなかった。

以上のことから、食物繊維によるGLP-1、PYYの分泌促進には盲腸内発酵産物が関与し、腸内発酵を受ける食物繊維の継続摂取が必要であることを明らかにした。また、RS-4を用いた場合には、製パンの加工工程の影響を受けないことから継続摂取が可能であることを明らかにした。

### 第3章 食物繊維の化学誘発性大腸癌に対する予防効果

本章では、大麦若葉末（young barley leaf powder）、ユーグレナ末の摂取が大腸癌発症予防に有効か検討した。

実験1：マウスに5%セルロースまたは3%大麦若葉末と3%セルロースの混合飼料を与え、1,2-dimethylhydrazine（DMH、大腸癌化学誘発物質）を腹腔投与した。DMHの投与によって異型陰窩巣（aberrant crypt foci：ACF、大腸癌の前癌病変）数は増加したが、5%セルロースに比べ大麦若葉末含有飼料で減少し、血中8-hydroxy-2'-deoxyguanosine（8-OHdG、細胞損傷のマーカー）濃度も大麦若葉末含有飼料で低値を示した。大麦若葉末含有飼料の摂取は糞便重量を増加させ、消化管通過時間を短縮させた。また、盲腸内有機酸濃度が上昇した。大麦若葉末は腸内環境を変化させ、盲腸内有機酸濃度の上昇、消化管通過時間の短縮をもたらした。これらのことが複合してACF数を減少させたと考えられた。

実験2：ユーグレナ末およびパラミロン（ユーグレナに含まれる食物繊維）、アモルファスパラミロンの大腸癌発症予防効果を検討した。マウスに5%セルロースまたは、セルロースの2%をユーグレナ末、パラミロン、アモルファスパラミロンに置き換えた飼料を与え、DMHを腹腔投与した。DMH投与により結腸粘膜のACF数は増加したが、5%セルロース>ユーグレナ末>パラミロン>アモルファスパラミロンの順に減少し、糞便重量は5%セルロースに比べてユーグレナ末、パラミロン、アモルファスパラミロンで増加する傾向にあった。有害物質の濃

度を希釈することによって ACF 数を減少させたと推察された。

#### 第 4 章 過敏性腸症候群の症状に対する食物繊維の緩和効果

本章では、過敏性腸症候群の症状緩和に対する大麦若葉末の効果を検討した。

ラットを無繊維飼料、3%もしくは5%セルロース添加飼料、3%大麦若葉末と3%セルロースの混合飼料、10%大麦若葉末飼料で飼育後、各群をさらにストレス負荷群（拘束ホルダーに入れて4時間ストレス負荷）、非ストレス負荷群の2群に分けた。ラットにストレス負荷を与えると、結腸粘膜と血中セロトニン濃度は有意に( $P<0.05$ )上昇し、糞便個数も有意に( $P<0.05$ )増加した。特に無繊維飼料と3%セルロース飼料では糞便個数は有意に増加した。しかし、大麦若葉末とセルロースの混合飼料群では血中セロトニン濃度は低い傾向にあり、糞便個数は増加しなかった。以上のことから、セルロースや大麦若葉末よりも、大麦若葉末とセルロースの混合飼料群の方が、異常な消化管運動を抑制し、過敏性腸症候群の症状を緩和させる効果があると考えられた。

#### 第 5 章 総括

本研究では、消化管の機能および内部環境に対する食物繊維の作用について研究し、疾病予防や症状緩和に対する下記の点を明らかにした。

- (1) GLP-1、PYY の血中濃度の増加には、食物繊維の発酵産物が関与し、継続摂取することの重要性を明らかにした。発酵性の高い食物繊維の継続摂取は、糖尿病の発症予防や症状緩和に有効である可能性を示した。
- (2) 大麦若葉末ならびにユーグレナ末の食物繊維画分のパラミロンやアモルファスパラミロンの摂取は、有害物質の希釈や腸内環境を変化させることによって ACF 数（前癌状態の指標）を減少させたことから、大腸癌の発症を予防する可能性を示した。
- (3) 大麦若葉末とセルロースの混合摂取は、血中セロトニン濃度の上昇を抑制し、異常な消化管運動を制御することで、大麦若葉末やセルロースの単独摂取よりも過敏性腸症候群の症状を緩和する可能性を示した。