



静岡大学農学部
応用生物化学科
教授
医学博士
森田達也

昭和58年 愛媛大学大学院農学研究科
修士課程修了
昭和58年 森下製薬株式会社薬理研究所入社
平成4年 山之内製薬株式会社健康科学研究所入社
平成12年 静岡大学農学部助教授
平成19年 静岡大学農学部教授

食物繊維の摂取による小腸ムチン分泌促進機構に関する研究

はじめに

従来の研究から食物繊維 (DF)には多彩な生理作用が知られているが、これらの作用は同時に摂取した DF と栄養素との消化管内における相互作用 (栄養素の利用速度を介した脂質および糖質代謝の修飾) を反映した結果であった。一方、DF 自体の消化管に対する作用を研究した例は国内外ともに限られている。以前から、ある種の DF の摂取は小腸内ムチン量を増加させることが知られていたが¹⁾、どのような DF が、どのような機序で小腸ムチン分泌促進作用を発現し、どのような栄養生理意義を持つのか未解明であった。著者らは、これまでの検討により、「小腸ムチン分泌量は摂取する不溶性食物繊維 (IDF) の水中沈定体積に正の相関を示す」ことを見出している^{2,3,4,5)}。一方、水溶性食物繊維 (SDF) でもムチン分泌量を増加させるとの報告が散見されるが、その要因は特定されていない。本研究では SDF の水溶液中での粘性に着目し、数種の SDF 素材を用いて小腸ムチン分泌促進との関連性を解析し、さらに、物性の異なる IDF と SDF が腸上皮細胞とどのような相互作用を演じてムチン分泌を促進するのか比較検討した。

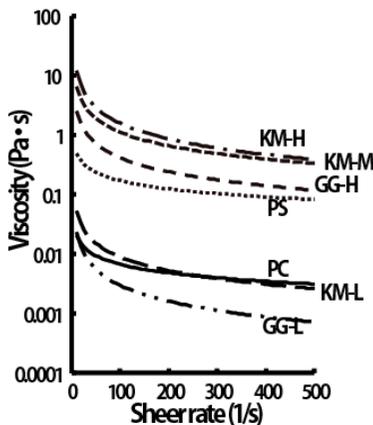
試験方法

SDF には平均分子量が 1000-2000kDa (H)、1000kDa (M)、15kDa (L)のコンニャクマンナン (KM)、グアーガム (GG-H)とその部分水解物 (GG-L)、低メトキシペクチン (PC) およびサイリウム (PS) を、IDF には発泡スチロール粉末 (PSF, SV: 9mL/g)を用いた。Rotational Viscometer で測定した各種 SDF の 1%水溶液の粘度を Fig.1 に示した。**実験 ①** 6週齢のラットに、対照飼料または上述の各種 SDF を夫々5%添加した飼料を与え、10日間飼育し一晩絶食させたのち、小腸内容物と腸組織を採取した。小腸内容物ムチンは ELISA 法⁶⁾および O-結合性糖鎖当量として求めた。腸組織は PAS 染色し空・回腸の villus 当たりの杯細胞数を測定した。**実験 ②** 対照飼料、これに 5% KM-M または 8% PSF を添加した飼料で 10 日間飼育後、プロモデオキシウリジン(BrdU、

5mg/100g) を腹腔内投与し、24 時間後に小腸組織を採取し BrdU 免疫染色を行い、上皮細胞の代謝回転速度を測定した。実験 ③ ②と同様に飼育後、小腸内ムチンの定量および杯細胞数の測定に加え、回腸上皮細胞を採取し RT-PCR により小腸ムチンの主要分子種である Muc2、Muc3 の mRNA 発現量を測定した。

結果と考察

① 小腸内ムチン量は対照群に比べ、KM-H、KM-M、GG-H、PS、PC 群で 1.2~1.6 倍高い値を示し、多重比較では PS、KM-H、KM-M 群のみ有意な増加を示した (Fig.2)。一方、杯細胞数は



ViscosityAUC (10-500 1/s, Pa)

KM-H:599.3	GG-L:1.1
KM-M:421.2	PC:2.6
KM-L:3.4	PS:67.6
GG-H:156.8	

Fig.1 Viscosity (1% solution)

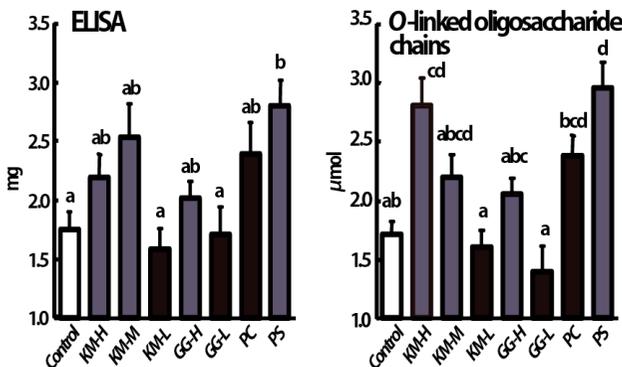


Fig.2 Total Amount of Small Intestinal Mucin

対照群に比べ KM-H、KM-M、GG-H、PS 群で有意に増加したが、PC 群では対照群と差がなかった (Fig.3)。小腸内ムチン量と空/回腸の杯細胞数は有意な正の相関を示し ($P=0.03\sim0.06$)、これらの相関は PC 群を除くと高まった ($P<0.01$)。また、sheer rate 50s~500s までの粘度カーブ下面積 (Log AUC) と回腸杯細胞数との間には極めて高い正の相関が認められた (Fig.4)。Log AUC と小腸ムチン量との相関は、PC 群を除いたとき有意であった ($P<0.05$)。② KM-L、PSF の摂取はいずれも空・回腸の villus の長さ、villus 当たりの全上皮細胞数には影響しなかった。しかし、クリプトから BrdU を取り込んだ細胞の到達位置までの細胞数は、対照群に比べ PSF、KM-M 群で有意に高く、この現象は特に KM-M 群で顕著であった (Fig.5)。③ KM-H、PSF の摂取はいずれも小腸内ムチン量および空・回腸の杯細胞数を増加させたが、回腸上皮細胞の Muc2 発現量には影響しなかった

(Fig.6)。一方、Muc3 発現量は対照群に比べ有意に低下していた。先に報告したように、KM-H 摂取時の小腸内ムチン量および杯細胞数の増加はセルラーゼの同時摂取で完全に消失した。さらに今回の試験結果から、SDF はそれぞれの粘性に比例して小腸ムチン分泌を促進することが確定的になった。また、小腸ムチンの 80% 強を占める Muc2 の発現量が一定であることから、SDF による分泌促進

作用は IDF と同様に、杯細胞への分化促進を介した基礎分泌量の増大によると考えられる。IDF と SDF に共通した上皮細胞代謝回転の亢進には、蠕動運動に特徴的な「push-through 運送」に伴って生じる腔内圧の上昇が関与すると推定されるが、このことが何故、上皮細胞→杯細胞への分化誘導促進シグナルとなるのかは現在のところ不明である。ところで PC は例外的に、その粘性や杯細胞数の増加とは無関係に小腸内ムチン量を増加させる。*Pseudo.aerginosa* の産生する alginate が気管支粘膜でのムチン分泌を促進することから⁸⁾、COOH 基を配した酸性糖には上皮細胞に対する特異的作用の存在が示唆された。

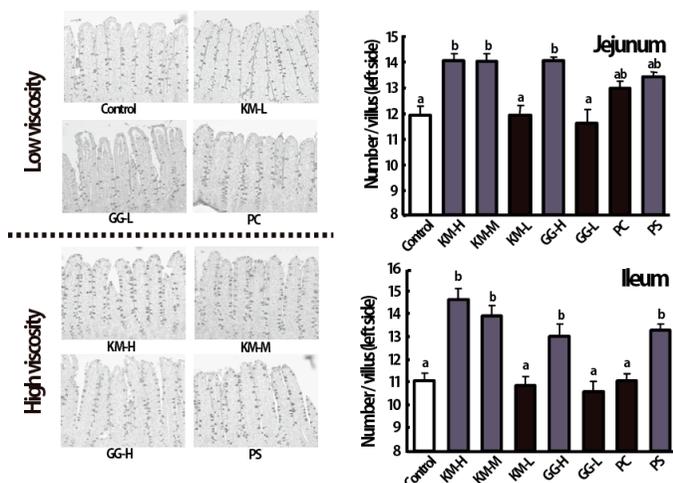


Fig.3 Number of Goblet Cells in the Small Intestine

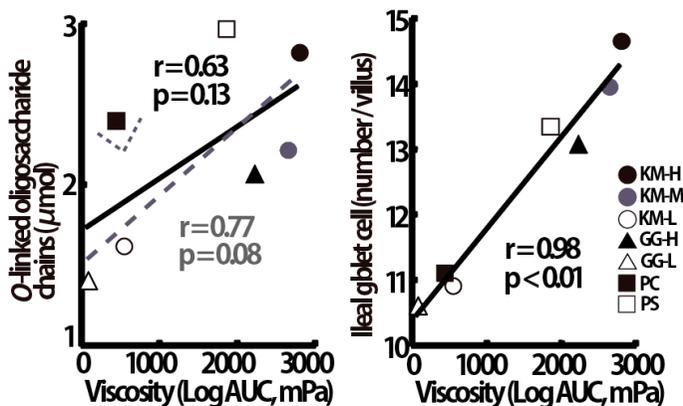


Fig.4 Correlation between Viscosity and Small Intestinal Mucin/Goblet Cells

ileum	Control	PSF	KM-H
Villus length (μm)	314 \pm 16	311 \pm 16	307 \pm 15
Total cells (number/villus)	72.8 \pm 2.2	68.0 \pm 3.2	78.3 \pm 3.5
Position of uppermost labeled cell	199 \pm 1.3 ^a	269 \pm 1.7 ^b	355 \pm 2.3 ^c

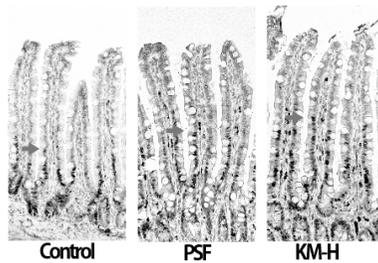


Fig.5 Epithelial Cell Turnover in the Small Intestine

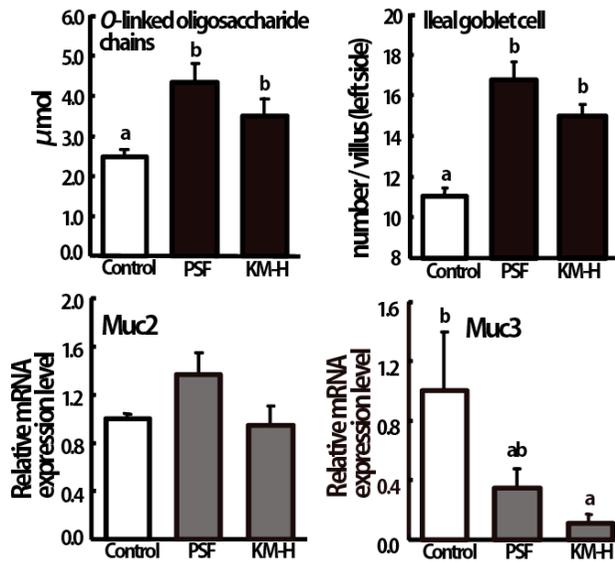


Fig.6 Small intestinal Mucin, Goblet Cells and Muc Gene Expression

謝辞

本研究を遂行するにあたりご援助を頂きましたサッポロ生物科学振興財団に厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Satchithanandam, S., Vargofcak-Apker, M., Calvert, R.J., Leeds, A.R. & Cassidy, M.M.: Alteration of gastrointestinal mucin by fiber feeding in rats. **J. Nutr.**, 120: 1179-1184 (1990).
- 2) Tanabe, H., Sugiyama, K., Matsuda, T. and Kiriyaama, S. and Morita, T.: Small intestinal mucins are secreted in proportion to the settling volume in water of dietary indigestible components in rats. **J. Nutr.**, 135: 2431-2437 (2005).
- 3) Morita, T., Tanabe, H., Ito, H., Yuto, S., Matsubara, T., Matsuda, T., Sugiyama, K. and Kiriyaama, S.: Increased luminal mucin does not disturb glucose or ovalubmin absorption in rats fed insoluble dietary fiber. **J. Nutr.**, 136: 2486-2491 (2006).
- 4) Tanabe, H., Ito, H., Sugiyama, K., Kiriyaama, S. and Morita, T.: Dietary indigestible components exert different regional effects on luminal mucin secretion through their bulk-forming property and fermentability. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, 70(5): 1188-1194 (2006).
- 5) Morita, T., Tanabe, H., Ito, H., Sugiyama, K. and Kiriyaama, S. Long-term ingestion of insoluble dietary fiber increases luminal mucin content, but has no effect on nutrient absorption in rats. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, 72(3): 767-772 (2008).
- 6) Tanabe, H., Sugiyama, K., Kiriyaama, S. and Morita, T.: Estimation of luminal mucin content in rats by measurement of *O*-linked oligosaccharide chains and direct ELISA. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, 71(2): 575-578 (2007).
- 7) 第 62 回栄養食糧学会, 講演要旨集 p.154.
- 8) Kishida, C., Okamoto K., Hassett, D.J., de Mello, D., and Rubin, B.K.: *Pseudomonas aeruginosa* alginate is a potent secretagogue in the isolated ferret trachea. **Pediatr. Pulmonol.**, 27: 174-179 (1999).