

シンポジウム 2

レジスタントスターチの栄養生理と消化管

静岡大学農学部 森田達也

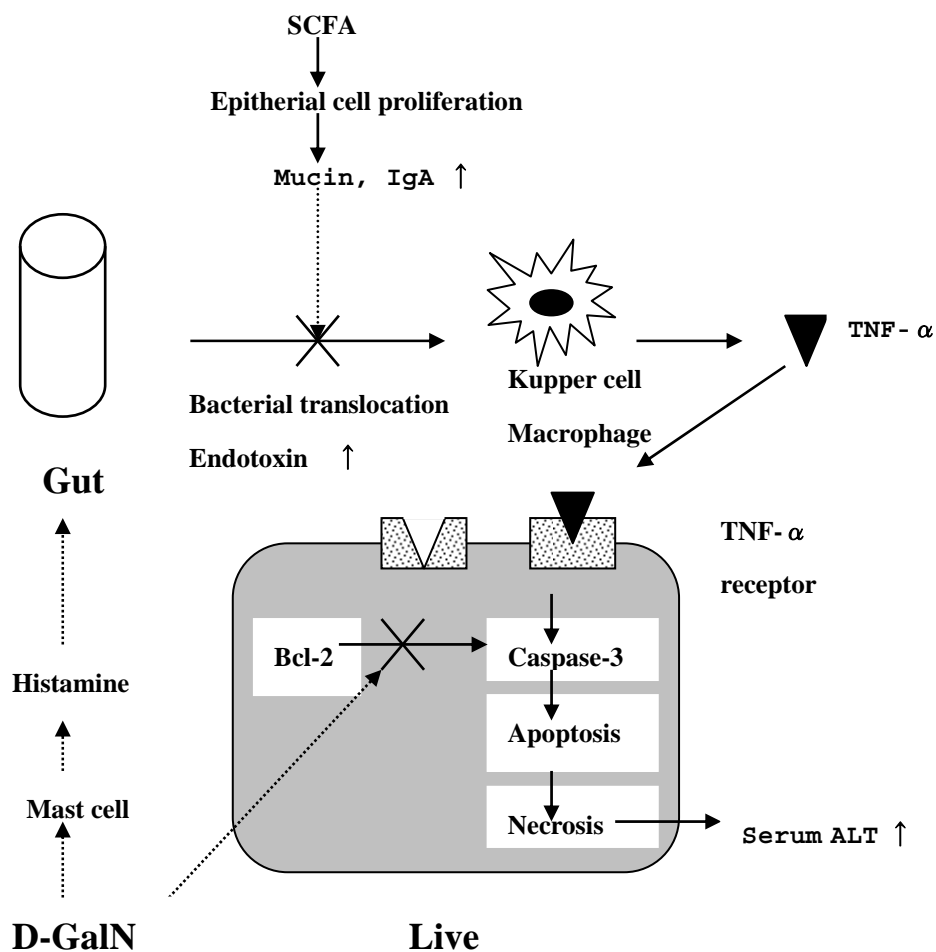
従来、摂取したデンプンは老化デンプンなどの一部を除き、小腸管腔内および小腸上皮において完全に消化され、その100%がグルコースとして吸収されると考えられてきた。しかし、1980年代に入り難消化性多糖類、いわゆる食物繊維研究の発展に伴い、消化抵抗性を示すデンプン (resistant starch: RS) の存在が注目されるようになってきた。Cummings らは突然死したヒトの大腸内容物を分析したところ、予想に反し最も大量に存在した炭水化物は食物繊維ではなくデンプン (RS) であったことを報告している。この結果は、日常の生活を考えると、食物繊維よりデンプンの方が大腸へ移行する難消化性成分としての比重が高いことを示唆している。

大腸に流入したデンプンは腸内細菌により活発に利用され、短鎖脂肪酸 (SCFA; 酢酸、プロピオン酸、酪酸) などの有機酸およびガスへと変換される。SCFA は、大腸粘膜の主要なエネルギー源であると同時に、粘膜血流量の増加、腸蠕動運動の高進、上皮細胞の増殖刺激などの作用を有することが報告されている¹⁾。なかでも SCFA の増殖刺激作用はユニークである。坂田らによれば、SCFA を大腸内に注入すると、大腸だけでなく遠く離れた小腸上部の上皮細胞の増殖も盛んになる。同様の作用は、中心静脈栄養で管理したラットに SCFA を静脈内投与した時にも報告されている。このような SCFA の作用は、腸管全体のバリア機能を高めると考えられる。そこで、ラットに RS を摂取させることにより盲・結腸内発酵を高め、SCFA による消化管バリア機能の修飾を積極的に評価することを試みた。

(1) D-Galactosamine (D-GalN) 投与によるバクテリア透過および血中エンドトキシン濃度上昇の抑制

D-GalN 誘発肝障害は古典的肝障害モデルのひとつであるが、その作用機序については不明な点が多い。D-GalN 自体が肝毒物であることは事実であるが、D-GalN 肝障害は、① polymixin B, Neomycin の経口投与、② 盲/結腸切除、③ *Lactobacillus* の経口投与によって抑制される他、④ 無菌ラットでは発症しにくい。これらの知見は D-GalN 肝障害には腸内細菌の挙動が関与していることを示唆している。そこで RS 摂取時の D-GalN 肝障害を評価するとともに、RS による消化管機能の修飾の観点から肝障害抑制機序について解析を試みた。

対照または RS 飼料を 2 週間摂取させたラットに、非絶食下で D-GalN を腹腔内投与し、その 24 時間後にサンプル採取を行った。RS 摂取時の血清トランスアミナーゼ活性は対照に比べ有意に低い値を示したが、同時に RS 飼料は門脈血中のエンドトキシン濃度の上昇も抑制していた。対照飼料に比べ 30%RS 飼料を摂取したラットでは、大腸だけでなく回腸末端（回盲バルブから 15 cm）の粘膜組織重量、タンパク質、核酸含量の有意な増加が認められた。また RS 摂取は、小腸管腔内および糞便中への IgA およびムチン様物質の分泌量を増加させた。



図に示すように、D-GalN 投与時の血中エンドトキシン濃度の上昇には、肥満細胞からのヒスタミン遊離が関与すると考えられているが、RS 摂取によるエンドトキシン濃度の低下は、細菌透過の主たる部位である回腸末端粘膜組織の肥厚化と IgA およびムチン分泌の高進によると推測される。臨床と同様に、ラットを経腸成分栄養や中心静脈栄養で管理した場合、細菌透過は高進する。これに対しセルロースの経口投与は細菌透過を抑制することが報告されているが、セルロースの効果と腸上皮の肥厚化との関連性については、議論が分かれている。今後は、経腸成分栄養や中心静脈栄養管理下における RS の効果についても検討をすすめたい。

(2) Trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) 誘発大腸炎モデルにおける治癒促進作用

大腸において生成した SCFA の 90-95% は速やかに吸収されるが、このうち酢酸、プロピオン酸の一部と酪酸の大部分は、大腸上皮細胞のエネルギー源として使われる。このように大腸上皮細胞にとって酪酸は重要なエネルギー源であり、その供給が減少すると細胞は短期間では atrophy を呈し、長期間欠乏状態が続いた場合には“nutritional colitis”に陥るという考えが示されている。TNBS 大腸炎は、TNBS をハプテンとする典型的な Th-1 依存性の炎症を呈し、慢性的経過をたどることが知られているが、SCFA カクテルの注腸が一定の治療効果を示すことが報告されている。そこで本試験では、RS 摂取による盲／結腸内 SCFA 生成量を増大が大腸炎に及ぼす影響について検討した。

TNBS 注腸により大腸炎を惹起し、その翌日から対照飼料または 30%RS 飼料を 2 週間摂取させた後に剖検を行った。対照群にくらべ 30%RS 群では、実体顕微鏡下で測定した潰瘍部面積、単位長あたりの大腸組織重量の有意な低下が認められた。これに呼応し、30%RS 群では、大腸組織のミエロペルオキシダーゼ活性量（局所炎症の指標）の有意な低下と、組織修復の指標である血清トランスグルタミナーゼ活性の有意な上昇が認められた。これらの結果は、大腸組織への SCFA の供給が治癒促進にかかわっている可能性を示唆するものであるが、最近ではヒト株化大腸細胞において TNF- α 刺激時の NF κ B の転写活性を、酪酸が抑制することが報告されており、酪酸による間接的な抗炎症作用が働いている可能性もある。

1) Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty acids, Cambridge University Press 1995 (ed., J.H.Cummings, J.L.Rombeau & T.Sakata) .