

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：82111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06590

研究課題名(和文)ぜん動運動を備えたヒト十二指腸シミュレーターの開発による固形食品の消化特性の解析

研究課題名(英文) Analysis of digestion characteristics of foods by developing a human duodenum digestion simulator equipped with peristalsis function

研究代表者

小林 功 (KOBAYASHI, Isao)

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・食品研究部門・上級研究員

研究者番号：7042552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：十二指腸内容物の混合・消化挙動の評価は、消化管下流における栄養成分の吸収特性を理解し、制御するためにも重要である。本研究では、ヒト十二指腸の構造および機能が単純化されたヒト十二指腸消化シミュレーターを新たに開発した。腸壁運動と消化液の分泌を具備したヒト十二指腸消化シミュレーターの利用により、ぜん動運動に駆動される内容物の流動、ならびに人工胃消化物と人工消化液の混合・消化に関する基礎特性を定量的に評価することができた。

研究成果の概要(英文)：Evaluation of mixing and digestion behaviors of duodenum contents is important for understanding and controlling adsorption of nutritional components in the small intestine. In this research, we newly developed a human duodenum digestion simulator equipped with peristaltic motion and secretion of a digestive fluid on the duodenum wall. The use of this human duodenum digestion simulator was capable of quantitatively evaluating fundamental characteristics of fluid motion induced by the peristaltic motion as well as mixing and digestion of a simulated gastric chyme and a simulated digestive fluid.

研究分野：食品工学、生物化学工学

キーワード：十二指腸 食品 消化 ぜん動運動 in vitro消化 混合 酵素反応

1. 研究開始当初の背景

(1) ヒトの消化管における食品の消化は、腸における栄養成分の吸収に大きく影響するため、食品の消化挙動の観察・評価が求められる。我が国や欧米先進諸国では、高齢化の進行に伴い機能性ディスペプシア等の消化器疾患が急増しており、消化性に優れた食品の研究開発が急務である。一方、メタリックシンドロームやロコモティブシンドロームに対しては、低グリセミック・インデックス(低GI)食品や栄養成分の持続的放出が可能な食品の開発が検討されている。これらヒトの多様な消化機能に対応した食品の開発には、ヒト消化管を模擬した環境で食品の消化挙動を評価することが望まれている。

(2) ヒトを含めた動物による *in vivo* 試験では実験上の制約があり、かつ一般的なガラス容器等を用いた *in vitro* 試験でも生体内での消化環境を適切に模擬するのは困難である。このため、ヒトの消化管を模擬した *in vitro* 消化シミュレーターの研究開発が活発に進められている(引用文献)。

(3) 胃と小腸をつなぐ十二指腸では、胃から排出された消化物と消化液(膵液と胆汁)が腸壁運動の存在下で混合され、消化がさらに進行すると考えられている。十二指腸内容物の混合・消化挙動の評価は、消化管下流における栄養成分の吸収特性を理解し、制御するためにも重要である。しかし、腸壁運動を考慮した十二指腸内部での混合等に関する知見はほとんど無い。

2. 研究の目的

(1) ヒト十二指腸の構造および機能が単純化されたヒト十二指腸消化シミュレーターを、新たに開発する。

(2) 腸壁運動と消化液の分泌を具備したヒト十二指腸消化シミュレーターを使用して、人工胃消化物と人工消化液の混合・消化特性を解析する。

3. 研究の方法

(1) ヒト十二指腸消化シミュレーターの開発および基本特性

本研究で設計・開発したヒト十二指腸消化シミュレーター(図1)は、ヒト十二指腸および腸壁運動に関する *in vivo* データを参考にして設計された(引用文献)。

開発されたヒト十二指腸消化シミュレーターは、ゴム製壁と可視化用透明平板を有する十二指腸容器(全長29cm)、ぜん動運動駆動用ローラー(5個)、人工胃消化物の供給部、人工消化液分泌部(消化物供給部の下流9.7cmの位置)および十二指腸消化物の排出部から構成されている。また、ヒト十二指腸消化シミュレーターの腸管部には、消化挙動を直接観察できるように透明な観察面を設置

した。

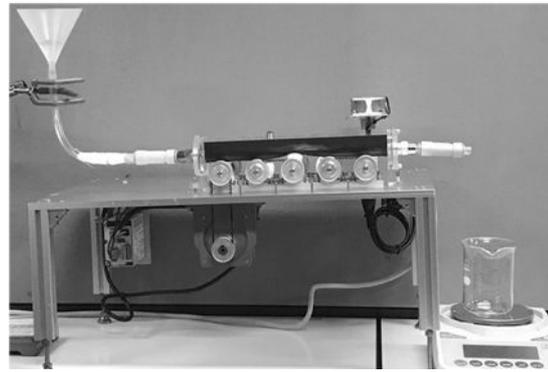


図1 ヒト十二指腸消化シミュレーターの全体写真

十二指腸容器内部における人工胃消化物の流動試験は、ローラーの回転速度を0.5~2.0 rpmに設定して実施された。20分間の流動試験を行い、十二指腸容器から排出される画分の重量測定を行った。

(2) ヒト十二指腸消化シミュレーター内部での混合特性

人工胃消化物として、水および水あめ(フジシラップB-75、加藤化学工業(株)製)を使用した。水および水あめの粘度は、消化物の粘度に関する文献値を参考にして0.98~144 mPa sに設定された(引用文献)。また、人工消化液として、色素(メチレンブルー)を溶解した水溶液(2000 mg/L)を使用した。

混合試験は、十二指腸容器が人工胃消化物で満たされ、ぜん動運動により内容物が定常的に流動(1.7 mL/min)している状態に、色素を含む人工消化液0.2 mLを分泌部からパルス的に注入することで開始した。ぜん動運動を誘起するローラーの回転速度は試験中、一定値(0.5 rpm)に設定された(引用文献)。最長で4時間の混合試験を行い、混合挙動の観察および十二指腸容器から排出される画分に含まれるメチレンブルー濃度の測定を行った。また、得られた結果を、完全混合槽列モデルにより解析した。

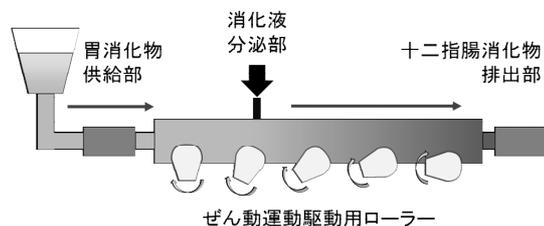


図2 ヒト十二指腸消化シミュレーターを用いた混合試験の模式図

(3) ヒト十二指腸消化シミュレーター内部での消化特性

人工胃消化物として、基質である $N\alpha$ -*p*-トルエンシルホニル-L-アルギニンメチル

(TAME) 塩酸塩 (1 mM) を含む水および水あめ (粘度: 0.98 ~ 144 mPa s) を使用した。また、人工消化液として、タンパク質消化酵素 (トリプシン) 濃度が 100 g/L の人工腭液を使用した。

消化試験は、十二指腸容器が基質を含む人工胃消化物で満たされ、ぜん動運動により内容物が定期的に流動 (1.7 mL/min) している状態に、消化酵素を含む人工消化液 0.2 mL を分泌部からパルス的に注入することで開始した。ぜん動運動を誘起するローラーの回転速度は、混合試験と同様に試験中、一定値 (0.5 rpm) に設定された。最長で 4 時間の消化試験を行い、十二指腸容器から排出される画分に含まれる反応生成物 ($N\alpha$ -*p*-トルエンシルホニル-L-アルギニン) の濃度測定を行った。

4. 研究成果

(1) ヒト十二指腸消化シミュレーターの開発および基本特性

回転ローラーの駆動により、十二指腸容器のゴム製壁にぜん動運動を発生させた結果、各粘度の内容物が流動した。十二指腸容器から排出された十二指腸内容物 (人工胃消化物) の流量は、時間の経過とともに比例的に増加した。ローラーの回転速度と排出流量の関係を検討するために、各粘度の人工胃消化物における平均流量速度を求めた。図 3 に示すように、回転速度の増加に伴い、内容物の流量速度も増加した。一方、回転速度が一定であれば、十二指腸内容物の流量は粘度の影響を受けずば一定であることがわかった。一日あたりに十二指腸から分泌される消化液と胃から十二指腸に流入する消化物の量を足し合わせ、1 分あたりの流量を算出すると 1.73 mL/min となった。1.73 mL/min に近い流量を発生させるローラーの回転速度は 0.5 rpm であり (図 3) 以降の混合・反応特性試験では、ローラーの回転速度を 0.5 rpm に固定した。

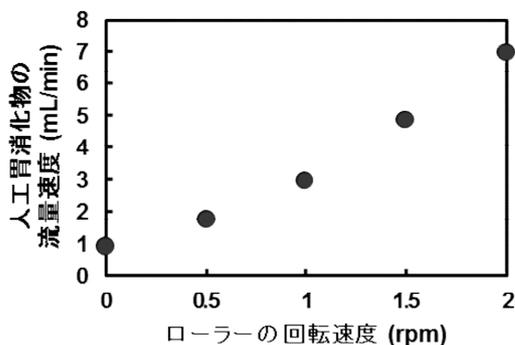


図 3 ローラーの回転速度が人工胃消化物 (水あめ無添加系) の流量速度に与える影響

(2) ヒト十二指腸消化シミュレーター内部での混合特性 十二指腸容器内部で、内容物がぜん動運動

により流動している状態で、色素を含む人工消化液を分泌部から注入すると、色素が内容物と混合しながら下流の排出部へと流れ出て行く様子が観察された (図 4)。これは、胃から排出された消化物と、十二指腸で分泌される消化液とが、ぜん動運動により誘起される流動により混合される様子を模擬したもので、ヒト十二指腸消化シミュレーターにより十二指腸内容物の流動・混合状態を可視化できることが確かめられた。

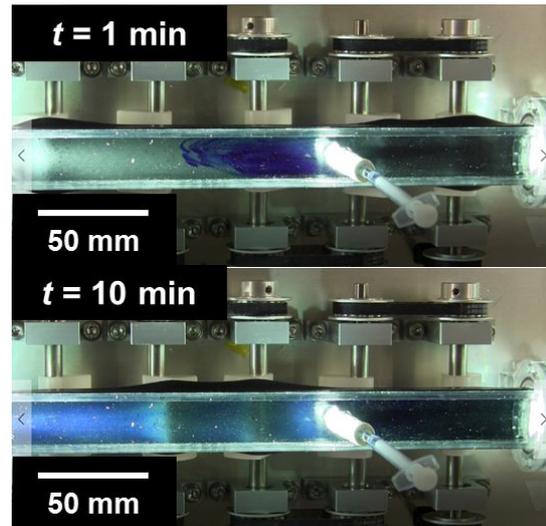


図 4 十二指腸内容物 (水あめ無添加系) の混合状態の観察結果

各粘度の人工消化液について色素の滞留時間分布を求めて完全混合槽列モデルにより解析し、仮定槽数 N を求めた。その結果、内容物の粘度が 0.98 mPa s の場合は $N = 3$ となり、分泌された消化液が流動する内容物と比較的良好に混合されることがわかった。しかし、粘度の増大に伴って仮定槽数 N は増大し (図 5) 粘度が 144 mPa s の場合は $N = 15$ 程度となり、消化液と内容物の混合は抑制されることがわかった。

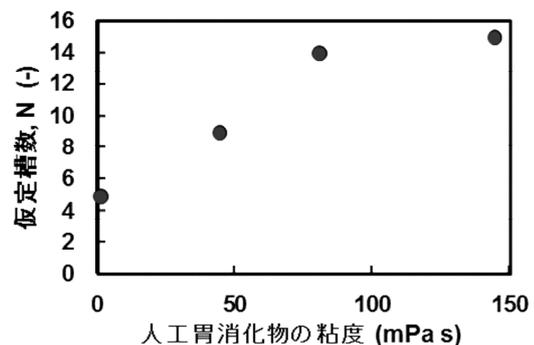


図 5 人工胃消化物の粘度が仮定槽数に与える影響

以上、ヒト十二指腸消化シミュレーターによる内容物の混合特性の解析から、十二指腸内容物の粘度が内容物と消化液との混合特

性に影響することを定量的に明らかにすることができた。

(3) ヒト十二指腸消化シミュレーター 内部での消化特性

ヒト十二指腸消化シミュレーターから排出された液体を採取し、消化生成物の濃度に関する経時変化を測定した結果、人工胃消化物の粘度によらず、消化生成物の濃度は時間に対して極大を示すことがわかった(図6)。液状食品モデルの粘度の増大に伴い、消化生成物濃度の極大値は増大したとともに、極大を示す時間の遅延も認められた。

以上の結果は、ヒト十二指腸消化シミュレーターの腸管内における、人工胃消化物と人工膵液の混合状態が消化物の粘度により変化し、基質の消化挙動に大いに影響していることを示したものである。本研究で得られた成果より、胃消化物の主要な物性である粘度は、ヒト十二指腸内で分泌される膵液等の消化液との混合および含有栄養成分の消化反応特性に影響をおよぼす因子であると推察される。

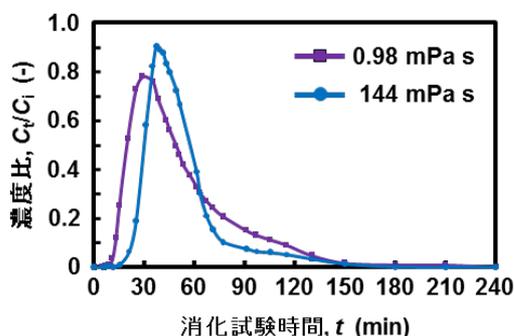


図6 消化試験時間が消化生成物の濃度比に与える影響
(C_0 : 初期濃度、 C_t : 時間 t における濃度)

(4) まとめと今後の展望

本研究で開発したヒト十二指腸消化シミュレーターは、ぜん動運動による内容物の流動と混合、ならびに胆汁と膵液の分泌を模擬しているとともに、内容物の直接観察が可能である。今後は、この特徴を活かして、十二指腸における多様な内容物の流動・混合特性および消化特性について解析することが望まれる。ヒト十二指腸消化シミュレーターの利用により、十二指腸における食品の消化挙動に関する知見が集積されることで、消化・吸収性が制御された新たな食品の開発につながることを期待したい。

<引用文献>

- Guerra, A. et al., Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion, Trends Biotechnol., 30, 591 (2012).
Schulze, K. et al., Imaging and modelling of

digestion in the stomach and the duodenum, Neurogastroenterol. Motil., 18, 172 (2006).
Tharakan, A. et al., Mass transfer and nutrient absorption in a simulated model of small intestine, J. Food Sci., 75, E339 (2010).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

Tachta Erlangga, 神津 博幸, 溝口 健作, 小林 功, 市川 創作, ぜん動運動を具備したヒト十二指腸消化シミュレーターにおける内容物の混合特性の解析, 化学工学会第83年会, 2018年3月13~15日, 関西大学(大阪府, 吹田市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 功 (KOBAYASHI, Isao)
国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・食品研究部門・上級研究員
研究者番号: 70425552

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

市川 創作 (ICHIKAWA, Sosaku)
筑波大学・生命環境系・教授
研究者番号: 00292516

(4) 研究協力者

なし