

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：23201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05929

研究課題名（和文）難消化性多糖による腸内微小環境の変動を介した炎症性腸疾患の予防

研究課題名（英文）Preventive effect of indigestible polysaccharide on of inflammatory bowel disease through the alteration of gut microenvironment.

研究代表者

古澤 之裕（Furusawa, Yukihiro）

富山県立大学・工学部・准教授

研究者番号：80632306

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、腸内環境を改善し腸炎の発症を予防する難消化性多糖の探索を行った。4種類の低粘性水溶性難消化性多糖のうち、発酵性の高い2つの難消化性多糖（アルファシクロデキストリンおよびイヌリン）が、腸管の酪酸産生とTreg誘導を促進し、マウスの実験的腸炎の発症を抑制した。さらに、対象を穀物由来の高粘性難消化性多糖に拡大して検討を行った。オーツ麦に含まれる水溶性難消化性多糖であるβ-グルカン、および小麦由来水溶性難消化性多糖であるアラビノキシランは、腸管の酪酸産生菌を増加させるとともに、大腸粘膜固有層中のTregを増加させ、マウスの実験的腸炎の発症を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで一緒に考えられてきた水溶性難消化性多糖の保健作用について、腸内微小環境への影響の観点からメスをいれたものである。結果として、腸内細菌組成の変化、代謝物である短鎖脂肪酸の質的・量的変化、大腸制御性T細胞の割合の変化などは摂取する難消化性多糖の種類によって異なり、疾患予防に対する有効性も異なることが明らかとなった。本研究成果は、基礎栄養学としての難消化性多糖による腸内環境への影響の理解に留まらず、炎症性腸疾患の新たな予防戦略の開発に貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we explored non-digestible polysaccharides that improve the intestinal environment and prevent the onset of colitis. Two of the four low viscosity water-soluble non-digestible polysaccharides (alpha-cyclodextrin and inulin), which are highly fermentable, promoted butyrate production and colonic Treg induction, thereby inhibiting the onset of experimental colitis in mice. Furthermore, highly viscous indigestible polysaccharides derived from cereal grains, such as β-glucan and arabinoxylan, increased butyrate-producing bacteria and colonic Treg, thereby suppressing the onset of experimental colitis in mice.

研究分野：食品免疫学

キーワード：食物繊維 腸内細菌 短鎖脂肪酸 制御性T細胞 炎症性腸疾患

## 1. 研究開始当初の背景

先進国において、クローン病および潰瘍性大腸炎に代表される IBD は増加の一途を辿っており、遺伝的バックグラウンドや後天的な生活習慣の影響など、多方面から原因究明のための研究が進んでいる。IBD は後天的な食生活の寄与率が非常に高く、食生活の欧米化に伴う動物性脂肪摂取量の増加および食物繊維摂取量の低下が大きな要因となっていると考えられている。IBD の根治両方は確立しておらず、寛解誘導を目指した対症療法を施しているのが現状である。また寛解誘導後の再燃率が高いことから、IBD 発症以前での予防策および寛解期での再発防止策を講じることが重要となってくる。近年、腸内細菌が過剰な免疫応答の抑制に重要なことがわかってきており、その制御機構として、腸内発酵を通じて活発に産生される代謝産物の関与が考えられている。例えば、申請者らや海外の研究グループは、腸内細菌が食物繊維を発酵して産生する短鎖脂肪酸が、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害や短鎖脂肪酸受容体の活性化を介して、腸炎の抑制に働く Treg を誘導することを報告している。一方、「食物繊維」は主にヒトの消化酵素により消化されない難消化性多糖からなり、水溶性・不溶性をはじめとして、多糖の性質はその構造により異なっている。申請者はこれまで、種々の難消化性多糖を含む食物繊維が Treg を誘導することを報告したが、現在のところいずれの難消化性多糖の摂取が Treg 誘導を介した IBD 発症予防に有効となるか明らかではない。

## 2. 研究の目的

本研究申請では、難消化性多糖摂取による IBD 発症予防への応用を目的として、各種難消化性多糖が腸内微小環境に及ぼす影響を評価するとともに、IBD モデルにおいて炎症抑制効果を示すか検討した。

## 3. 研究の方法

本研究ではまず、短鎖脂肪酸の産生や短鎖脂肪酸産生菌の増加を介して、腸管の Treg を誘導する難消化性多糖をスクリーニングした。次に、Treg 誘導能を示した難消化性多糖が大腸炎モデルマウスの症状を改善するか検証した。

## 4. 研究成果

まず、市販でも入手が可能な 4 種類の低粘性水溶性難消化性多糖に着目し、これらが腸内細菌叢、酪酸産生、Treg 誘導および実験的腸炎モデルマウスの炎症に及ぼす影響を評価した。その結果、いずれの難消化性多糖も腸内の悪玉菌 (*Clostridium perfringens* など) を減少させる作用を示したが、発酵性の高い 2 つの難消化性多糖 (シクロデキストリンおよびイヌリン) のみが、酪酸産生と Treg 誘導を促進した。その結果を裏付けるように、この 2 つの食物繊維の摂取は、いずれもマウスの実験的腸炎の発症を抑制した (**Mol Nutr Food Res 2022**)。

また、穀物由来難消化性多糖についても検討を行った。オーツ麦に含まれる水溶性難消化性多糖である グルカン をマウスに摂取させると、酪酸産生菌である *Faecalibaculum rodentium* が増加し、糞便中の酪酸の増加と大腸粘膜固有層中の Treg の増加が認められた (**Food Funct 2023**)。その結果、グルカンの摂取が薬剤誘発性腸炎の発症を抑制することがわかった。他にも小麦由

来水溶性難消化性多糖であるアラビノキシランについても検討を行ったところ、グルカンと異なり、酪酸産生菌の Lachnospiraceae を増加させ、糞便中の酪酸と大腸粘膜固有層中の Treg を増加させることがわかった。また、慢性腸炎モデマウスにおいて Treg を増加させるとともに、TNFalpha 産生性の 1 型ヘルパー-T 細胞を減少させることで、腸炎症状を軽減することがわかった (Molecules 2023)

以上より、**酪酸を高産生し Treg を高効率に誘導する難消化性多糖を同定することに成功した。**

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Chudan S., Ishibashi R., Nishikawa M., Tabuchi Y., Nagai Y., Ikushiro S., Furusawa Y (Corresponding author).	4. 巻 28
2. 論文標題 Effect of Wheat-Derived Arabinoxylan on the Gut Microbiota Composition and Colonic Regulatory T Cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chudan S., Ishibashi R., Nishikawa M., Tabuchi Y., Nagai Y., Ikushiro S., Furusawa Y (Corresponding author).	4. 巻 14
2. 論文標題 Effect of soluble oat fiber on intestinal microenvironment and TNBS-induced colitis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Food Funct.	6. 最初と最後の頁 2188-2199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamanouchi Y, Chudan S, Ishibashi R, Ohue-Kitano R, Nishikawa M, Tabuchi Y, Kimura I, Nagai Y, Ikushiro S, Furusawa Y (Corresponding author).	4. 巻 66
2. 論文標題 The Impact of Low-Viscosity Soluble Dietary Fibers on Intestinal Microenvironment and Experimental Colitis: A Possible Preventive Application of Alpha-Cyclodextrin in Intestinal Inflammation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Nutr Food Res.	6. 最初と最後の頁 e2200063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 古澤之裕
2. 発表標題 腸内微小環境に影響を与える水溶性食物繊維の比較検討.
3. 学会等名 第18回食品免疫学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古澤之裕, 山之内祐香, 中段晴太, 石橋璃子, 西川美宇, 長井良憲, 生城真一
2. 発表標題 アルファシクロデキストリン摂取による腸内微小環境の変化と薬剤誘発性腸炎の抑制.
3. 学会等名 第38回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古澤之裕, 山之内祐香, 中段晴太, 石橋璃子, 西川美宇, 長井良憲, 生城真一
2. 発表標題 水溶性食物繊維による腸内環境変化と腸炎抑制効果の比較.
3. 学会等名 第27回日本フードファクター学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Furusawa Y.
2. 発表標題 Commensal microbiota maintains gut homeostasis through its metabolic products and epigenetic modification
3. 学会等名 6th Toyama-Basel Joint Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古澤之裕
2. 発表標題 低粘性水溶性食物繊維による腸内微小環境の変動と実験的腸炎の抑制.
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------