

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：42713

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18838

研究課題名(和文)大腸の短鎖脂肪酸が唾液腺に与える効果の解明—高齢者の肺炎予防を目指して—

研究課題名(英文)Effects of short-chain fatty acids in the large intestine on salivary glands; for prevention of pneumonia in the elderly.

研究代表者

山本 裕子(Yamamoto, Yuko)

神奈川県立大学短期大学部・その他部局等・准教授

研究者番号：60756568

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)：米の でんぷんは大腸内で短鎖脂肪酸(SCFAs)産生を高めて、唾液中IgAを増加させる可能性がある。本研究では、米の でんぷんの含有比率を変化させた飼料(100%、75%、50%、25%、100%)をラットに4週間摂取させることで、大腸のSCFAs濃度と唾液中IgAに与える影響を明らかにした。唾液中IgA分泌速度は、コントロール群および100%群と比較して、75%群、50%群、25%群、100%群で高値が認められた。 でんぷん25%以上の米を摂取した場合、唾液中IgA分泌速度と盲腸内容物中SCFAs濃度が高値となる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の日本では、高齢者の上気道感染症に起因する肺炎の増加が社会問題となっている。日本人の主食であり、高齢者が摂取する機会が多い「米飯」の状態を変えることで腸内のSCFAsを増加させ、その結果唾液中IgAレベルが増加すれば、高齢者の上気道感染症を予防する可能性がある。同じ量の米飯を摂取した場合でも、でんぷん25%以上の少し冷えた米飯を摂取した場合、唾液中IgA分泌速度と盲腸内容物中SCFA濃度が高値となる可能性が示された。米でんぷんの老化度を制御することによって、唾液中IgAレベルを制御すること、ひいては上気道感染症を予防することが可能かもしれない。

研究成果の概要(英文)：Rice -starch may increase short-chain fatty acids (SCFAs) production in the large intestine and increase salivary IgA. In this study, rats were fed diets with varying ratios of rice and -starch (100%, 75%, 50%, 25%, and 100%) for 4 weeks to determine their effects on SCFAs concentration in the colon and salivary IgA. Salivary IgA flow rate was higher in the 75%, 50%, 25%, and 100% groups compared to the control and 100% groups.

Ingestion of rice with more than 25% -starch would have resulted in higher salivary IgA flow rate and higher concentrations of SCFAs in the cecal digesta.

研究分野：唾液中IgAと腸管免疫の関係

キーワード：唾液 IgA 難消化性糖類 短鎖脂肪酸 盲腸内容物 米

1. 研究開始当初の背景

現代日本では超高齢社会を迎え、高齢者にかかる医療費の増加が大きな社会問題となっている。厚生労働省の「2017年人口動態統計月報年報」によると、死因の第5位は誤嚥性肺炎を除く「肺炎」であり、特に高齢者での上気道感染症悪化による肺炎が急増しているため、その予防策の重要性が叫ばれている。上気道感染症に関しては、唾液中 IgA が第一線の生体防御機構として働いていることは数多く報告されており(Lefevre M. et al. 2015. Immun Ageing. 12:24)、IgA 欠損症の子供では上気道感染症罹患率が増大することから、唾液中 IgA が上気道感染症防御に関わっていることは定説となっている(Ostergaard PA.1980. Clin Exp Immunol.40:561-5)。よって唾液中 IgA を増加させることが、上気道感染症の抑制と肺炎予防につながる可能性は非常に高い。また唾液中 IgA は交感神経活性化により増加することが報告されている(Carpenter GH. et al. Exp Physiol. 2000. 85(3):281-6)。申請者らは食事要因による唾液中 IgA 変動メカニズムに関する研究を継続して行っており、先行研究において、難消化性糖類のフラクトオリゴ糖(FOS)摂取によりラット盲腸内(ヒトでの大腸)で発酵が起こり、産生された短鎖脂肪酸(SCFAs)が唾液中 IgA の増加に関与している可能性を世界で初めて明らかにした(Yamamoto Y.et al. 2016. Nutrients. 17:8(8). pii:E500)。

近年、食事を介した腸内細菌叢の変化が、ヒトの健康に与える影響に注目が集まっている。特に難消化性糖類摂取で腸内細菌が産生する代謝産物である SCFAs は、エネルギー源として利用されるだけでなく、生体内シグナル伝達分子として全身性に作用することが明らかになっている(Kimura I. et al. 2011. Proc Natl Acad Sci USA. 108(19): 8030-5)。SCFAs が腸管や免疫細胞、交感神経節に発現している SCFAs の受容体である GPR41・GPR43 を介して自律神経系を直接制御し、様々な臓器に影響を与えることは数多く報告されている。以上のことから大腸で増加した SCFAs がその受容体と交感神経を介して唾液腺に関与し、唾液中 IgA レベルを増加させることは疑いない。

2. 研究の目的

「大腸で増加した短鎖脂肪酸(SCFAs)が受容体である GPR41・GPR43 を介して交感神経を活性化し、唾液中 IgA を増加させる」という仮説を基に、GPR41 と GPR43、および交感神経活性化に焦点を当て、SCFAs が唾液中 IgA レベルを増加させるメカニズムを解明する。さらに、FOS 以外にも大腸で SCFAs 産生を増加する食物摂取が唾液中 IgA を増加させるかどうかを明らかにする。その上で、腸と唾液腺が SCFAs を介して密接に関係する「腸-唾液腺相関」という新しい考え方を世の中に発信する。将来的には、易感染性である高齢者の唾液中 IgA を増加させ上気道感染症を予防する食事指導法を構築し、歯科から新しい上気道感染症予防対策を実践することで、膨大な医療費の削減に貢献することを目指す。

(1) GPR41 ノックアウトマウス・GPR43 ノックアウトマウスに、盲腸で SCFAs の産生を増加させ、かつ唾液中 IgA 分泌速度を増加させることが分かっている FOS を摂取させることで、唾液中 IgA 分泌速度がどのように変化するかを明らかにする。

(2) 日本人の主食である米は、炊飯により 化でんぷんが 化し、時間経過で再度 化する。

化でんぷんは小腸までで消化されないレジスタントスターチであり、大腸の SCFAs と唾液中 IgA レベルを増加させる可能性があるが、それは明らかになっていない。米の 化でんぷんと 化でんぷんの含有比率の違いが大腸の SCFAs 濃度と唾液中 IgA レベルと腸内細菌叢に与える影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) AIN76 のコーンスターチ 15%とセルロース 5.0%をグラニュー糖に置き換えた無繊維固形飼料を対照飼料とし、3.0%FOS を添加した飼料を調整した。6週齢の C57BL/6(コントロール)、GPR41 ノックアウトマウス、GPR43 ノックアウトマウスを 1 週間予備飼育後に、各飼料を自由摂取させた。4 週後に盲腸組織、盲腸内容物、血清、顎下腺、唾液を採取した。唾液、盲腸内容物、血清の IgA 濃度は ELISA 法で測定した。

(2) AIN76 のコーンスターチ 15%とセルロース 5.0%をグラニュー糖に置換した無繊維飼料をコントロールとし、化米粉と 化米粉の添加量を変えて 5 種(100%、 75 25%、 50 50%、 25 75%、 100%) の試験飼料を設定した。4 週令ラットを 1 週間の予備飼育後に 6 群に振り分け、各飼料を自由摂取させた。4 週後に盲腸組織、盲腸内容物、血清、顎下腺、唾液を採取した。唾液、盲腸内容物、血清の IgA 濃度は ELISA 法にて測定した。盲腸内容物中 SCFAs 濃度はイオン排除高速液体クロマトグラフィーにて測定した。盲腸内容物は菌叢網羅解析を行い、細菌の種類と占有率を評価した。

4. 研究成果

(1) コントロール群のマウスと比較して、GPR41 ノックアウトマウス群・GPR43 ノックアウトマウス群において、唾液中 IgA 濃度と唾液中 IgA 分泌速度には高値が認められた ($p=0.004$,

0.0003 : 図 1)。この結果から、唾液中 IgA レベルには盲腸で増加した SCFAs がそのレセプターを介して関与していることが明らかとなった。

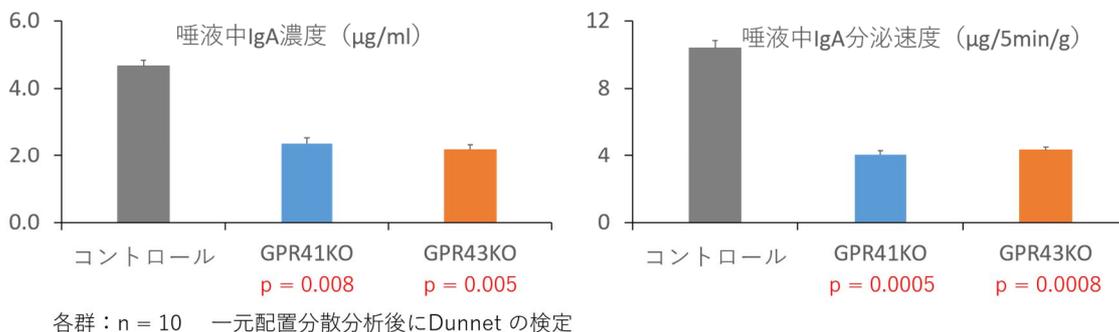


図 1 : フラクトオリゴ糖 3% 添加飼料摂取時の、GPR41・GPR43 ノックアウトマウス唾液中 IgA レベル

(2) 唾液中 IgA 分泌速度は、コントロール群・ 100%群と比較して、75 25%群・ 50 50%群・ 25 75%群・ 100%群では高値が認められた(図 2)。盲腸内容物中 SCFAs 濃度も同様に、コントロール群・ 100%群と比較して、75 25%群・ 50 50%群・ 25 75%群・ 100%群では高値が認められた(図 3)。盲腸内容物の菌叢網羅解析による門レベルでの菌占有率には群間差が認められた(表 1・図 4)。これらの結果から、化でんぷん 25%以上の少し冷えた米飯を摂取した場合は唾液中 IgA 分泌速度と盲腸内容物中 SCFAs 濃度が高値となる可能性が示された。同じ量の米飯を摂取しても、化・化でんぷんの含有割合の違いによって、腸内細菌の占有率が変ることが示唆された。

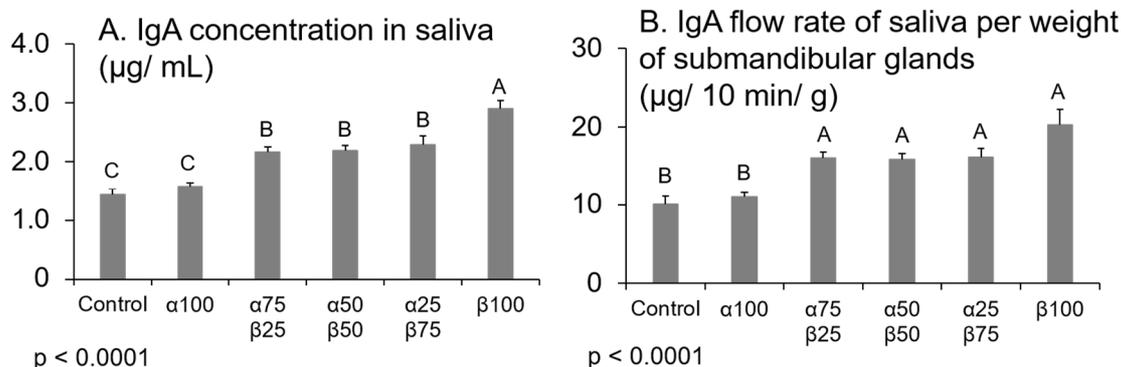


図 2 : 化米粉と 化米粉の添加量を変えた場合の唾液中 IgA 濃度・IgA 分泌速度の変化

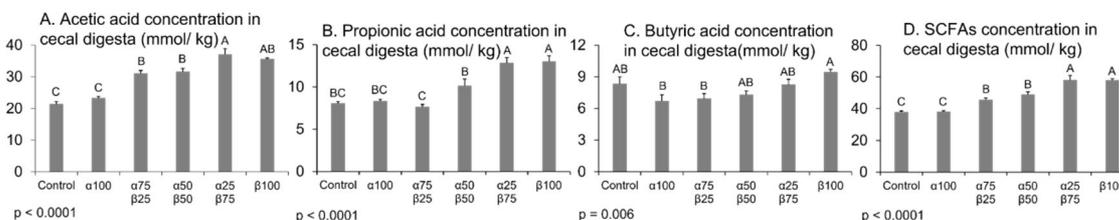


図 3 : 化米粉と 化米粉の添加量を変えた場合の盲腸内容物中 SCFAs 濃度の変化

	Control	α100	α75 β25	α50 β50	α25 β75	β100	p
Alpha-diversity	145.8 ± 1.6 ^D	181.3 ± 2.4 ^C	211.3 ± 4.0 ^A	208.3 ± 8.3 ^{AB}	205.3 ± 6.9 ^{AB}	185.0 ± 5.9 ^{BC}	< 0.0001
Chao 1 index							
Alpha-diversity	3.83 ± 0.05 ^C	4.68 ± 0.08 ^{AB}	5.02 ± 0.13 ^A	4.95 ± 0.11 ^A	4.94 ± 0.08 ^A	4.43 ± 0.12 ^B	< 0.0001
Shannon index							

表 1 : 化米粉と 化米粉の添加量を変えた場合の盲腸内容物中細菌叢のアルファ多様性

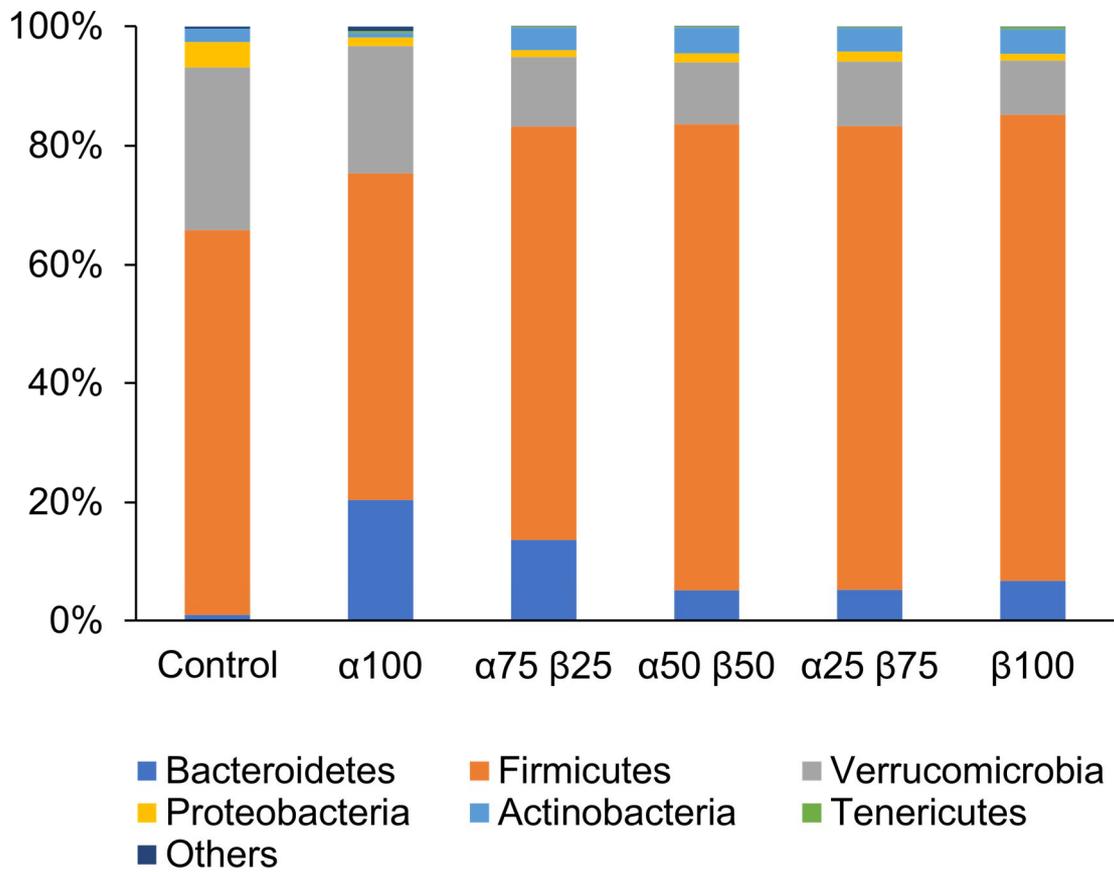


図 4： 化米粉と 化米粉の添加量を変えた場合の盲腸内容物中細菌叢の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yamamoto Y, Morozum T, Takahashi T, Saruta J, Sakaguchi W, To M, Kubota N, Shimizu T, Kamata Y, Kawata A, Tsukinoki K.	4. 巻 13(4)
2. 論文標題 Effect of High Fat and Fructo-Oligosaccharide Consumption on Immunoglobulin A in Saliva and Salivary Glands in Rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu13041252.	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 Horiuchi Rie, Maki Yuko, Tokunaga Miki, Yamamoto Yuko, Tsukinoki Keiichi, B. Singh Ram, W. Wilson Douglas, S. Buttar Harpal, Takahashi Toru	4. 巻 9
2. 論文標題 Education for Improving Children's Behaviors during Eating in a Japanese Nursery School	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Food and Nutrition Research	6. 最初と最後の頁 274 ~ 280
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.12691/jfnr-9-6-1	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 To M, Sugimoto M, Saruta J, Yamamoto Y, Sakaguchi W, Kawata A, Matsuo M, Tsukinoki K.	4. 巻 10(8)
2. 論文標題 Cognitive Dysfunction in a Mouse Model of Cerebral Ischemia Influences Salivary Metabolomics.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1698
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10081698.	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 Yamamoto Y, Morozumi T, Hirata T, Takahashi T, Fuchida S, Toyoda M, Nakajima S, Minabe M.	4. 巻 9(10)
2. 論文標題 Effect of Periodontal Disease on Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients: A Cross-sectional Pilot Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3234
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9103234	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 Yamamoto Y, Morozumi T, Takahashi T, Saruta J, To M, Sakaguchi W, Shimizu T, Kubota N, Tsukinoki K.	4. 巻 12(6)
2. 論文標題 Faster Short-Chain Fatty Acid Absorption from the Cecum Following Polydextrose Ingestion Increases the Salivary Immunoglobulin A Flow Rate in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12061745	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6件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山本裕子, 猿田樹理, 坂口和歌子, 東雅啓, 槻木恵一
2. 発表標題 短鎖脂肪酸の経口摂取が唾液腺と唾液中 IgA レベルに与える影響
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本裕子, 両角俊哉, 平田貴久, 淵田慎也, 琢磨遼, 三辺正人
2. 発表標題 糖尿病専門クリニックに通院中の糖尿病患者における糖尿病と歯周病の病態の関連性
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂口和歌子, 猿田樹理, 山本裕子, 槻木恵一
2. 発表標題 SARS-CoV-2 のエントリー分子の口腔内の局在について
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本裕子, 高橋徹, 猿田樹理, 坂口和歌子, 両角俊哉, 東雅啓, 槻木恵一
2. 発表標題 経口摂取した短鎖脂肪酸が唾液中IgA分泌速度に与える影響
3. 学会等名 第74 回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本裕子, 猿田樹理, 坂口和歌子, 東雅啓, 槻木恵一
2. 発表標題 脂肪添加含量の違いとフラクトオリゴ糖添加が唾液中IgA 分泌速度に与える効果
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本裕子
2. 発表標題 歯科衛生士が行う新しい食栄養指導の可能性
3. 学会等名 第63回 秋季日本歯周病学会学術大会 歯科衛生士シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本 裕子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社シーエムシー出版	5. 総ページ数 202
3. 書名 唾液による健康効果の最前線～技術と市場～	

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本唾液ケア研究会
https://peraichi.com/landing_pages/view/salivacare
唾液の免疫力アップ食品による感染予防
http://www.graduate.kdu.ac.jp/seeds/pdf/seeds_026.pdf

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
---------	---------