

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350172

研究課題名(和文)食物繊維溶液の摂取によって胃粘液を増やし胃潰瘍を予防できるかについての基礎的研究

研究課題名(英文) A study related to the increase of gastric mucus induced by the intake of soluble dietary fiber viscous solution.

研究代表者

高林 ふみ代 (Takabayashi, Fumiyo)

静岡県立大学・看護学部・准教授

研究者番号：80167486

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：粘度を10mPa・sと40mPa・sに調整した食物繊維粘性水溶液を2～4週間飲水としてマウスに飲ませ、胃粘膜にどのような影響があるか検討した。その結果、食物繊維溶液を飲むと胃粘膜が厚くなり、腺粘液産生細胞が増えることがわかった。そして、それらの作用は食物繊維の種類や分子の大きさによって異なり、アガロースやアルギン酸ナトリウムに比べてメチルセルロースやグアガムで作用が大きく、さらに同じ種類の食物繊維でも分子の大きなものの方が食物繊維の摂取量が少ないにも関わらず作用が大きいことがわかった。

研究成果の概要(英文)：The effects of soluble dietary fiber (Methyl cellulose, Sodium alginate, Guar Gum and Agarose) solutions intake on a stomach mucosa were investigated. The viscosity of soluble dietary fiber solutions were adjusted to 10mPa・s or 40mPa・s and were given as a drink for two or four weeks. Stomach mucosa was thickened and the gland mucous cells which were indicated by HIK1083 stained area was increased by the intake of soluble dietary fiber solution. Methyl cellulose and Guar Gum solutions were more effective than others. And a high molecular weight soluble dietary fiber solution was more effective than that of low molecular weight in a same kind of soluble dietary fiber, though the total intake of dietary fiber was much smaller.

研究分野：食品衛生

キーワード：食物繊維 胃粘膜 粘膜厚 粘液産生

1. 研究開始当初の背景

(1) 食物繊維は消化管から吸収されず安全性が高いので摂取量に関する目安が設けられておらず、増粘剤や賦形剤として食品分野で多用されているが、近年は不溶性食物繊維による便通の改善や、水溶性食物繊維によるコレステロールや脂肪の吸収抑制による生活習慣病の予防効果が報告されている。その他、動物実験では食物繊維添加餌の摂取によって小腸粘膜の杯細胞が増加することが報告されている。しかし、これらの研究は小腸以下の消化管に焦点を当てたものであり、上部消化管(胃)粘膜に対する作用についてはこれまで報告されていない。

(2) 消化管粘液の作用の第一は粘膜表面の保護であるが、その他にも胃の腺粘液にピロリ菌に対抗する作用があることや胃潰瘍の修復過程に粘液が関わっていることが報告されている。

(3) 食物繊維添加餌の摂取によって小腸粘膜の粘液分泌細胞(杯細胞)が増加するのであれば、上部消化管(胃)粘膜においても同様の結果(胃粘液分泌細胞の増加)が予測でき、食物繊維の新たな機能開拓ができる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 動物実験において非水溶性成分を経口投与する担体として用いられるメチルセルロース溶液(市販品)を経口投与し、胃粘膜に見られる変化に、粘膜組織標本を用いた顕微鏡的観察と、組織の酸化傷害を測定する生化学的測定により検討を加える。

(2) メチルセルロースの分子量の違い、または投与するメチルセルロース溶液の粘度により、胃粘膜に対する作用(粘膜肥厚、腺粘液分泌細胞染色領域)に違いがあるか粘膜組織標本を用い検討する。

(3) メチルセルロース以外の数種類の水溶性食物繊維(アルギン酸ナトリウム、グアガム、アガロース)について、メチルセルロースと同様の検討を加え、胃粘液増加作用に優れた水溶性食物繊維を検索する。

3. 研究の方法

(1) ICR マウス 3 群に、0.5%(w/v)400cP メチルセルロース溶液(市販品)をそれぞれ 0.2mL/day、2 週間、3 週間、4 週間経口ゾンデにより投与した。この他に対照群には蒸留水を同量 4 週間経口投与した。投与期間終了後胃を摘出した。胃壁はホルマリン固定後組織標本作製し、それとは別に胃粘膜を採取し組織酸化傷害指標の 8oxodG 測定に供した。組織標本は、粘膜厚測定用にヘマトキシリン・エオジン染色を、腺粘液検討用には抗腺粘液抗体 HIK1083 を用いた免疫染色を施し

た。腺粘液細胞分析は Scion Image を用い、組織標本の粘膜面積に占める HIK1083 陽性部分面積を腺粘液細胞数とみなした。

(2) ICR マウス 4 群に、粘度を 10mPa·s と 40mPa·s に調整した高分子メチルセルロース(400cP、関東化学)溶液と低分子メチルセルロース(25cP、関東化学)溶液を 0.2mL/day ずつ 3 週間経口ゾンデにより投与した。この他に対照群には蒸留水を同量 3 週間経口投与した。投与期間終了後胃を摘出した。胃壁はホルマリン固定後組織標本作製し、粘膜厚測定用にヘマトキシリン・エオジン染色を、腺粘液検討用には抗腺粘液抗体 HIK1083 を用いた免疫染色を施した。腺粘液細胞分析は Image J を用い、組織標本の粘膜面積に占める HIK1083 陽性部分面積を腺粘液細胞数とみなした。

(3) ICR マウス 12 群に、粘度を 10mPa·s と 40mPa·s に調整した高粘度のアルギン酸ナトリウム(I-1、キミカ)、グアガム(試供品、太陽化学)、アガロース(Agarose ST、ニッポンジーン)溶液と低粘度のアルギン酸ナトリウム(ULV、キミカ)、グアガム(Sunfiber R、太陽化学)、アガロース(Agarose S、ニッポンジーン)溶液をそれぞれ 0.2mL/day ずつ 3 週間経口ゾンデにより投与した。この他に対照群には蒸留水を同量 3 週間経口投与した。投与期間終了後胃を摘出した。胃壁はホルマリン固定後組織標本作製し、粘膜厚測定用にヘマトキシリン・エオジン染色を、腺粘液検討用には抗腺粘液抗体 HIK1083 を用いた免疫染色を施した。腺粘液細胞分析は Image J を用い、組織標本の粘膜面積に占める HIK1083 陽性部分面積を腺粘液細胞数とみなした。

4. 研究成果

(1) 粘膜厚は、メチルセルロース投与が 3 週間以上になると有意に増加した。また、腺粘液細胞は投与 2 週目から有意に増加した。酸化傷害指標の 8oxodG はメチルセルロース溶液投与期間の延伸とともにわずかに増加したが有意ではなかった。これらのことより、メチルセルロース溶液の継続投与によって胃粘膜が厚くなり腺粘液分泌細胞も増加することが確かめられた(Table 1)。

| | control | | 2 weeks | | 3 weeks | | 4 weeks | |
|----------------------------------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|
| | mean | SD | mean | SD | mean | SD | mean | SD |
| Thickness of gastric mucosa (μm) | 357 | 23.9 | 365 | 54.7 | 447 | 55 | 459 | 52.1 |
| HIK1083 stained area (%) | 0.68 | 0.39 | 3.8 | 1.71 | 5.04 | 2.03 | 6.52 | 3.07 |
| 8oxodG | 0.34 | 0.04 | 0.34 | 0.05 | 0.41 | 0.11 | 0.46 | 0.08 |

(2) 低分子(25cP)、高分子(400cP)メチルセルロースともに 10mPa·s、40mPa·s の溶液投与によって、胃粘膜厚を増すように作用した。そして、ともに 40mPa·s の溶液投与群

では粘膜は有意に厚くなった(Fig.1)。また、低分子(25cP)メチルセルロース溶液では投与溶液の粘性の違いによる胃粘膜厚への寄与の差は小さかったが、高分子(400cP)メチルセルロース溶液では粘度が高い溶液(40mPa·s)で明らかに粘膜が厚くなることへの寄与が大きかった。

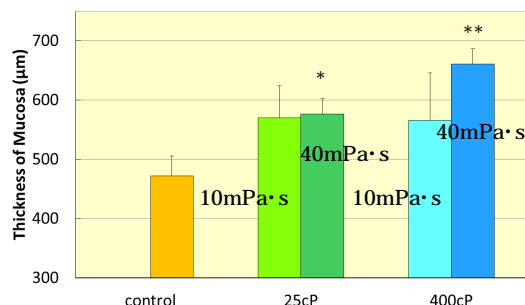


Fig 1 Thickness of gastric mucosa. (*:p<0.05, **:p<0.01)

腺粘液細胞は、低分子(25cP)、高分子(400cP)メチルセルロースともに10mPa·s、40mPa·sの溶液投与によって、有意に増加した(Fig.2)。

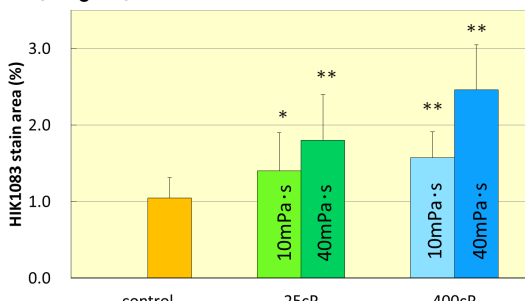


Fig 2 HIK1083 stained area. (*:p<0.05, **:p<0.01)

実験期間中のメチルセルロース投与総量(g)は高分子メチルセルロースでは低分子メチルセルロースの凡そ3分の1であったので、高分子(400cP)メチルセルロースの方がより効率良く粘膜の腺粘液を増やせることがわかった。

(3) 水溶性食物繊維溶液投与後の胃粘膜はいずれも厚くなったが、メチルセルロース(400cP)のように投与する溶液の粘性が上がるとともに大きく粘膜が厚くなるような作用を示す食物繊維はなかった(Table 2)。

| Administered soluble dietary fiber | 10mPa·s | | 40mPa·s | |
|--------------------------------------|------------|------|-----------------------|------|
| | mean | SD | mean | SD |
| Guar Gum low viscosity (Sunfiber R) | 563.9* | 58.7 | 571.1* | 50.5 |
| Guar Gum high viscosity (a sample) | 555.3 | 32.0 | 553.3 | 47.0 |
| Agarose low viscosity (Agarose S) | 552.2 | 68.4 | 574.2* | 42.3 |
| Agarose high viscosity (Agarose ST) | 573.1* | 77.4 | 581.7* | 91.2 |
| Sodium Alginate low viscosity (ULV) | 549.0 | 39.4 | 562.7* | 29.3 |
| Sodium Alginate high viscosity (I-1) | 510.0 | 50.8 | 576.5* | 60.4 |
| Control (water administered): | 472.1±33.5 | | (*:p<0.05 vs control) | |

また、アルギン酸ナトリウム溶液はカルシウムイオンと結合して不溶性の塩を形成する可能性があることから、将来的にヒト試験を念頭に置くと継続的に摂取する溶液としては不適當であるので、その後の検討対象か

らは外すこととした。

腺粘液細胞は検討対象とした全ての食物繊維投与後に増えていたが、グアガムでは高粘度(試供品、太陽化学)、低粘度(Sunfiber R、太陽化学)のものともに40mPa·sに調整した溶液を投与した群で有意に増加していた(Table 3)。

| Administered soluble dietary fiber | 10mPa·s | | 40mPa·s | |
|-------------------------------------|-------------|-------|-----------------------|-------|
| | mean | SD | mean | SD |
| Guar Gum low viscosity (Sunfiber R) | 1.027 | 0.275 | 1.171* | 0.238 |
| Guar Gum high viscosity (a sample) | 1.041 | 0.221 | 1.084* | 0.265 |
| Agarose low viscosity (Agarose S) | 0.920 | 0.243 | 1.022 | 0.202 |
| Agarose high viscosity (Agarose ST) | 0.929 | 0.244 | 0.928 | 0.227 |
| Control (water administered): | 0.794±0.253 | | (*:p<0.05 vs control) | |

ここまでの実験で、体重に影響のみられないほどの少量で胃の腺粘液細胞を増やす効果の高い食物繊維は、メチルセルロース(400cP)であることがわかった。腺粘液には潰瘍などの胃粘膜障害の治癒を促進する作用があることが報告されており、今後は実験胃潰瘍モデルを用いて、食物繊維溶液摂取の効果を検討したい。

また、近年、血栓症再発予防の観点からNSAIDsの少量投与を継続する患者が増えているが、有害事象の消化管潰瘍が問題となり、予防のための薬剤が併用されている。食物繊維溶液の摂取によって腺粘液を増やし胃潰瘍が予防できれば、ポリファーマシー抑制の一助となると期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Takabayashi F, Sekiguchi H. Viscous methyl cellulose solution thickens gastric mucosa and increases the number of gland mucous cells in mice. (2013) *Br J Nutr* 110(7):1195-200.

〔学会発表〕(計 6 件)

高林ふみ代、メチルセルロース溶液の単回経口投与によるマウス胃粘膜への影響日本薬学会第134年会、2014/3/28、熊本
Takabayashi F.

高林ふみ代、分子量の異なるメチルセルロース溶液の継続的経口投与によるマウス胃粘膜への影響、JSoFF2014、2014/11/8、鹿児島

高林ふみ代、分子量の異なる食物せんい溶液の継続投与による胃粘膜肥厚作用の違いについて、日本薬学会第135年会、2015/3/28、神戸

Continuous administration of viscous solution of high molecular weight dietary fiber thickens a gastric mucosa of mice

efficiently. 12th Asian Congress of Nutrition, 2015/5/17 Yokohama (Japan)

Takabayashi F. Mucosal thickness and gland mucous cells of mice stomach are increased by continuous administration of high molecular weight methyl cellulose viscous solution efficiently. The 6th International Conference of Food Factor, 2015/11/23, Seoul (Korea)

高林ふみ代、メチルセルロースとアルギン酸ナトリウムの胃粘膜に対する影響の比較
日本薬学会第136年会、2016/3/29、横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高林ふみ代 (TAKABAYASHI FUMIYO)

静岡県立大学・看護学部・准教授

研究者番号：80167486

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：