

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461162

研究課題名(和文)人工甘味料摂取が気管支喘息に与える影響

研究課題名(英文)The effects of artificial sweetener to bronchial asthma

研究代表者

河野 哲也 (KAWANO, Tetsuya)

長崎大学・病院(医学系)・助教

研究者番号：50457511

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)：現代の食生活において、世界的な肥満の増加と健康意識の高まりから、カロリー摂取量を抑制する目的でゼロカロリーの人工甘味料が広く用いられている。一方で、カロリーを抑制するために用いているにも関わらず、人工甘味料摂取が逆に肥満や2型糖尿病のリスクを上げることが報告されており、その健康への影響が注目されている。

本研究の喘息モデルマウスでは容量依存性にアスパルテーム投与でアレルギー性気道炎症の亢進を認めていた。今回の研究により、人工甘味料：アスパルテームは既存の気管支喘息のアレルギー性気道炎症を増悪させるだけでなく、それ自体が気道炎症惹起のリスクになると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Nowadays, artificial sweeteners are very popular in our daily diet. Because, the number of obesity people is increasing in the world. On the other hand, many reports suggest the risk of artificial sweeteners to our health. Many reports showed that artificial sweeteners increase the risk of obesity and diabetes type 2. Aspartame is a representative artificial sweetener most commonly used in the world. So, the health risks of aspartame are drawing attention. Our study shows that aspartame exacerbated allergic airway inflammation in dose dependent manner. And, the results suggested that aspartame itself could cause allergic airway inflammation.

研究分野：呼吸器学

キーワード：人工甘味料 気管支喘息

1. 研究開始当初の背景

<肥満と人工甘味料>

肥満は様々な疾患の発症リスクであり、肥満の増加が健康に与える影響は全世界的関心事項である。健康意識の高まりと共に、カロリー摂取量の制限のためにゼロカロリーの人工甘味料の需要が高まってきている。現在世界で最も使用されているゼロカロリーの人工甘味料はアスパルテームである。しかしながら世界最大のアスパルテーム消費国である米国が世界最大の肥満大国であり、アスパルテームの消費量に比例して肥満率が増加していることが明らかになった。近年の研究で、カロリー制限に有用なはずである人工甘味料が、逆に肥満を助長している可能性が指摘されている。そのメカニズムはまだ完全には解明されていないが、これまでに以下の研究に代表される様々な報告がある。

(1) 生後間もないラットにアスパルテームを与えて育てると、与えなかったものに比べて明らかに肥満になる。

(2) アスパルテームの代謝の過程で「小胞体ストレス」が誘導され、このために動脈硬化や糖尿病が増加している。

<肥満と気管支喘息>

一方、肥満が気管支喘息の発症リスクであり、既に存在する喘息の増悪因子でもあることはよく知られている。肥満が喘息増悪に働くメカニズムとして、(1) 肥満による物理的な換気能力の低下 (2) 肥満によるサイトカインやアディポカイン分泌の変化による好酸球性の気道炎症の増悪がその代表的なメカニズムと考えられており、我々も肥満が気管支喘息患者に与える影響として血清アディポカイン値と重症度の相関について報告している(河野哲也等、日本臨床生理学会雑誌 2012; 41 : 175 - 179)。

<人工甘味料が気管支喘息の気道炎症に与える影響の検討>

年々肥満も喘息患者も増加している。肥満が喘息の発症因子でもあるため、喘息患者の増加には肥満者の増加も関与しているものと思われる。現代は食生活の変化により、人工甘味料は我々の生活に深く関わっている。人工甘味料が肥満の増加に関わっている可能性が示唆されており、人工甘味料が喘息に与える影響もあることが予想される。我々は人工甘味料の代謝過程で生成される formaldehyde の類縁物質が喘息の気道炎症の増悪に関わることを報告している(Kawano T. et al. Respiration 2012; 84: 135-41)。また、人工甘味料の摂取が小胞体ストレスを来すことで、生体の酸化ストレスを来すことが報告されている。我々は喘息における酸化ストレスの亢進と気道炎症の相関についても学会報告している(現在投稿中)。以上のことより、人工甘味料が生体に与える影響が気管支喘息の気道炎症に悪影響を与えていることが示唆される。

2. 研究の目的

本研究は所謂ゼロカロリーの人工甘味料が気管支喘息に与える影響を検討し、そのメカニズムを解明することを目的とする。肥満は気管支喘息の発症リスクであり、重症化因子であることが知られている。肥満の防止、もしくは改善目的でカロリーを制限するために、ゼロカロリーの人工甘味料の需要が年々高まっている。しかし、本来カロリー制限し肥満を抑制するためであるはずの人工甘味料が逆に肥満を助長している可能性が近年指摘されている。肥満の助長による喘息増悪、代謝経路における小胞体ストレスの関与の可能性、代謝産物である formaldehyde による気道炎症増悪の可能性を検討し、食生活による肥満と喘息増悪のメカニズムを解明する。

3. 研究の方法

我々がこれまでに確立してきた喘息モデルマウスを用いて検討を行う。

気流制限

我々の確立したモデルは、ヒト気管支喘息と同様に気道過敏性を有している(Kawano T. et al. J Allergy Clin Immunol 2003, 112(2): 369-74.)。人工甘味料を投与して作成したマウス、喘息完成後に人工甘味料を投与したモデルを作成し、それぞれ非投与群との気道過敏性の比較検討を行う。炎症の亢進により、人工甘味料投与群で気道過敏性がより亢進していることが予想される。

気道炎症への影響

アルデヒド類が、所謂「環境ホルモン」として、生体に悪影響を及ぼすことは多く報告されており、アレルギー分野でも報告がみられる。我々も喘息モデルマウスを用いて、それ自体では組織に損傷を来さないごく微量の acetaldehyde が気道炎症増悪を来すことを証明している(Kawano T. et al. Respiration 2012; 84: 135-41)。人工甘味料投与による気道炎症を組織学的、血清学的に、またアレルギー性サイトカイン、ケモカインの測定により評価し、そのメカニズムを解明する。

酸化ストレス増悪

気管支喘息の気道炎症の増悪に酸化ストレスが関与することが示唆されている。我々は肥満関連のアディポカインと喘息の重症度と肥満の関連について報告している(河野哲也等、日本臨床生理学会雑誌 2012; 41 : 175 - 179)。人工甘味料と喘息をつなぐメカニズムは小胞体ストレスからの酸化ストレスであることが予想され、そのメカニズムの解明を目標とする。

4. 研究成果

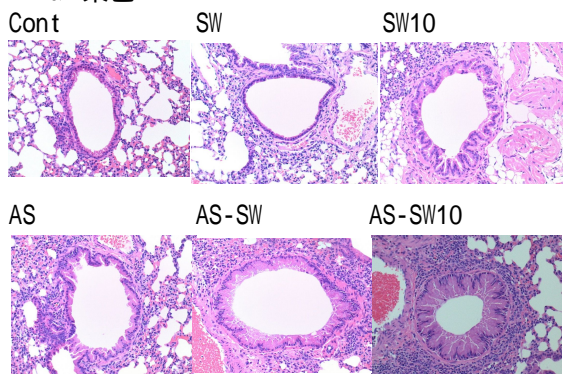
{組織学的検討}

正常肺組織に比べて、喘息モデルマウス(AS群)では好酸球を中心とした炎症細胞の浸潤、杯細胞の過形成、気道分泌物の増加が見られ、アレルギー性気道炎症の所見を呈していた。

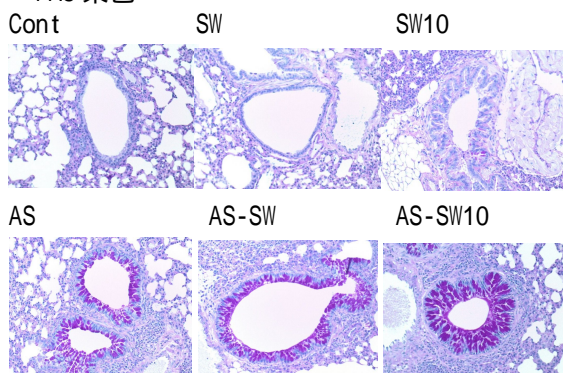
人工甘味料を投与したのみ(SW群)の群では正常マウスに比べ、ごくわずかな炎症性変化のみであった。一方、高容量投与群(SW10群)ではH&E染色にて喘息様の所見を呈していた。しかし、PAS染色にてPAS陽性細胞には乏しかった。

人工甘味料を投与された喘息モデルマウス(AS-SW)では、AS群で認められたアレルギー性気道炎症の所見がさらに強く認められ、PAS陽性細胞の増加を強く示していた。これらの所見は高容量投与喘息群(AS-SW10群)ではこれらの炎症所見がさらに増強していた。

<H&E染色>



<PAS染色>



{炎症性サイトカインの検討}

肺組織homogenate液上清中のcytokine(IL-4, IL-5, IL-13, IFN- γ)をELISA法で測定した。結果は肺重量で補正し、各群間の平均 \pm SDを示した。

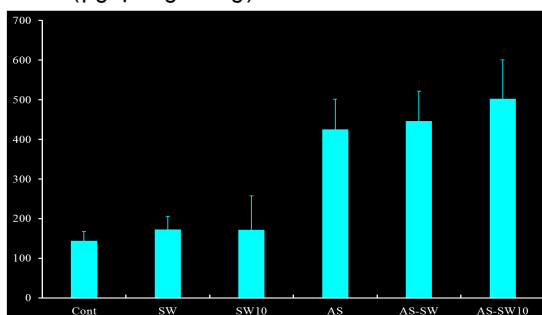
アスパルテーム単独投与では、高容量投与の場合(SW10)のみ、肺のIL-13産生を亢進させていた。

喘息の気道炎症モデルにアスパルテームを投与すると、Th2サイトカインであるIL-5, IL-13の産生亢進の効果が認められ、その効果には容量依存性があることが示された。

アスパルテーム投与は喘息の気道炎症モデルにおけるIL-4とIFN- γ 産生には影響を与えていなかった。

アスパルテーム投与が気管支喘息の気道炎症モデルに与える影響には、サイトカイン特異性を認めており、その一部は容量依存性であった。

IL-4(pg/ μ L/g lung)



(1) アスパルテームの投与は、気管支喘息モデルマウスの肺において組織学的な炎症の増悪を来していた。また、その影響には容量依存性が認められた。

(2) アスパルテームは高容量を投与すると、それ自体が肺の気道炎症に影響を与えることが示唆された。

(3) アスパルテームの投与が気道のサイトカイン産生に与える影響にはサイトカインごとに特異性が認められた。

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 0件)

[学会発表](計 5件)

河野哲也、福島千鶴、尾長谷靖、迎寛、人工甘味料摂取は気管支喘息の気道炎症を悪化させる、第113回日本内科学会学術講演会、2016年4月15日、東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

河野哲也、福島千鶴、尾長谷靖、迎寛、人工甘味料はマウス喘息モデルの気道炎症を増悪させる、第56回日本呼吸器学会学術講演会、2016年4月10日、国立京都国際会館(京都府・京都市)

河野哲也、土田朋子、福島千鶴、尾長谷靖、人工甘味料は用量依存性にマウスアレルギー性気道炎症を増悪させる、第64回日本アレルギー学会学術総会、2015年5月27日、東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

河野哲也、甘くない喘息のハナシ、第11回長崎喘息研究会、2014年9月3日、ベストウエスタンプレミアホテル長崎(長崎県・長崎市)

河野哲也、土田朋子、福島千鶴、松瀬厚人、河野茂、人工甘味料投与はマウスアレルギー性気道炎症を増悪させる、第26回日本アレルギー学会春季臨床大会、2014年5月9日、国立京都国際会館(京都府・京都市)

[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

河野 哲也 (KAWANO, Tetsuya)
長崎大学・病院 (医学系)・助教
研究者番号：50457511

(2) 研究分担者

松瀬 厚人 (MATSUSE, Hiroto)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号：60336154

福島 千鶴 (FUKUSHIMA, Chizu)
長崎大学・病院 (医学系)・准教授
研究者番号：50380978

土田 朋子 (TSUCHIDA, Tomoko)
長崎大学・病院 (医学系)・助教
研究者番号：60581949

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

尾長谷 靖 (OBASE, Yasushi)