

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 8 日現在

機関番号：27103

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26500013

研究課題名(和文) 食後血糖制御に関わる小腸管腔内の自由水の生理作用解明に関する研究

研究課題名(英文) The study of physiological action of free water in the small intestinal lumen involving controlling blood sugar

研究代表者

高橋 徹 (Takahashi, Toru)

福岡女子大学・人間環境学研究科・准教授

研究者番号：80324292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：これまで、食後血糖は消化管内容物の粘度との関係から説明されることが多かった。しかし、小腸内容物の粘度を上昇させないにも関わらず、食後血糖を緩和する水溶性食物繊維が存在する。一方、これまでの研究で、食後血糖は、消化管内容物中の糖の拡散に依存することがこれまでの研究から明らかである。本課題では、食後血糖を決定する新たな因子の探索を行った。その結果、不溶性食物存在下で糖の拡散は、粘度ではなく、ブラウン運動に影響を及ぼす水の拡散や自由水が関わっていることをベイジアンネットワークを用いて明らかにした。すなわち、糖の吸収速度は、水の拡散や自由水が関わっている可能性が不溶性食物存在下条件で示唆された。

研究成果の概要(英文)：Postprandial blood sugar levels have been explained by viscosity of intestinal contents. However, low viscosity fiber such as sunfiber and resistant starch reduced postprandial blood sugar increments. Our study showed postprandial blood glucose was depend on the diffusion rate of glucose in the intestinal contents. The study focused on effect of free water, diffusion of water and viscosity on the diffusion of glucose in the intestinal contents. Causal effects was analyzed using Bayesian network. Bayesian network showed free water and diffusion of water decreased the diffusion of glucose in the intestinal contents.

研究分野：栄養生理学

キーワード：食物繊維 自由水 水の拡散係数 糖の拡散係数 粘度 ベイジアンネットワーク

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省が3年ごとに実施している「患者調査」の平成26年調査によると、我が国の糖尿病の総患者数(継続的な治療を受けていると推測される患者数)は、316万6,000人で、前回の調査よりも46万人以上増加した。性別では、男性176万8,000人、女性140万1,000人で、前回の調査に比べて男性で約30万人、女性で約20万人の増加したことになる。

食後高血糖は体組織に変性や細胞死を惹起し、癌発症リスクの上昇や認知機能障害など、さまざまな合併症を引き起こすことから、食後血糖コントロールの方法論の確立はきわめて重要な課題である。食後血糖を低下させる最初の試みは35年前に遡り、食物繊維の応用による小腸内容物の粘度の重要性が指摘されて以来(Jenkins et al. Br Med J. 1978, 27, 1(6124), 1392-4)、小腸内容物の粘度と食後血糖に関する報告は膨大な数に上っている。

これまでに、食後の血糖を非薬物でコントロールする場合、食物繊維や難消化性糖類を用いることが多いことから、小腸内容物の粘度上昇が重要な役割を果たしていると考えられてきた。しかし、申請者は、因果関係の解析手法(ベイジアンネットワーク)を用い、食後血糖値低下作用は小腸内容物の自由水含量が強く関わっていることを明らかにした(高橋ら、基盤C2014-2016年度)。さらに、上述したように、小腸内容物の自由水は、唾液、胃液、腸液などの分泌量に大きく影響を受けていることも明らかにした。また、数学モデルを用いたシミュレーションの結果、食後血糖の制御因子が小腸内容物中の糖の自己拡散の速度であることを示し(Takahashi et al. J Nutr Sci Vitaminol 57, 265-273, 2011) この糖拡散速度は小腸内容物の自由水(水分全体の中で、他の物質に結合せずに自由に動き回る部分)で制御できることをベイジアンネットワークの解析により解明した。ボルツマンの公式によると、糖の自己拡散は粘度に反比例するはずであるが、ボルツマンの公式は消化管内容物のような複雑系の流体には

当てはまらない。

さらに、物理学的には分子の自己拡散は自由水の中で起こると考えられるため、糖の自己拡散の制御因子が自由水であると考えて理論的に齟齬はない。これらの背景に基づき、「小腸内容物の自由水の制御因子」を究明する着想を得た。

2. 研究の目的

本研究では、食後血糖を決定する小腸内容物の自由水含量に着目し、小腸内容物の自由水含量の制御因子を解明する。具体的には、これまでに検索してきた唾液分泌、胃・小腸の分泌液をターゲットとし、難消化性糖類と積極的咀嚼の導入による唾液・胃液・小腸分泌とのリンケージを明らかにする。

3. 研究の方法

水溶性と不溶性の食物繊維を用いて、拡散係数の測定を6種類の系で行った。繊維には、結晶セルロース、分子量が異なるカルボキシメチルセルロースナトリウムおよびペクチンを用いた。糖の拡散係数はキャピラリー法で測定し、自由水と水の拡散はMRIを用いた。グルコースの拡散係数がモデル内容物の粘度と自由水のどちらにより強く影響を受けているかをベイジアンネットワークにより明らかにした。

試料:自由水含量をカルボキシメチルセルロースナトリウムで調整した水溶液を対照モデル内容物として、セルロース70 g/L 添加、セルロース100 g/L 添加したモデル内容物とした。

自由水測定: MRI (Atlas ver.9.5, Toshiba) を用いて T2 値を測定した。T2 値を自由水の指標とした。

水の拡散係数の測定: MRI (Atlas ver.9.5, Toshiba) を用いて ADC 値を測定した。

粘度測定: Cone-plate 粘度計 (RVDV-I +

CPE-52 コーン, Brookfield, US) を用い
てずり速度 $2\sim 100\text{s}^{-1}$ の粘度を測定した。

4. 研究成果

内容物中の糖の拡散係数と因果関係がある因子をベイジアンネットワークで解析を行った。添加した繊維によって、内容物中の糖の拡散係数に影響を与える因子が異なるので、繊維ごとに解析を行った。ペクチン添加の場合、内容物中の糖の拡散係数を制御している因子は水の拡散係数 (ADC) と自由水含量 (T2) であった。セルロース添加の場合、内容物中の糖の拡散係数を制御している因子は、内容物中の水の拡散係数 (ADC)、自由水含量 (T2)、粘度であった。すなわち、内容物中の水の拡散係数 (ADC)、自由水含量 (T2) を制御することで、食後血糖を制御できる可能性がたかい。

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 10 件)

K. Hristova, B. D. Dimitrov, S.S. Rastogi, F. DeMeester, B. Milovanovic, I. Shiue, D. Pella, H. Chaves, R. B. Singh, T. Takahashi, S. Cheema, T. K. Basu, D.W. Wilson, M. Garg, L. Ozimek, A. Kumar, G. Cornelissen, I. Petrov, H. S. Buttar, S. Handjiev, Prevention strategies for cardiovascular diseases and diabetes mellitus in developing countries: World Conference of Clinical Nutrition 2013, Nutrition 30 : 1085-1089, 2014 DOI: doi.org/10.1016/j.nut.2013.12.013

K. Mizumoto, Y. Kinoshita, T. Takahashi, M. Higuchi, C. Bachroen, and V. Da Silva, A qualitative study of risk factors related to child malnutrition in Aileu district, Timor-Leste, Asia-Pacific Journal of Public Health 1010539513486175, 2015

Yamamoto, M. To, T. Hayashi, T. Shimizu, Y. Kamata, J. Saruta, T. Takahashi, K. Tsukinoki, Intake of indigestible carbohydrates influences IgA response and polymeric Ig receptor expression in the rat submandibular gland, Br J Nutr. 113(12): 1895-902, 2015.

堀内理恵、高橋徹、幼稚園児の弁当の食材を制御する要因解析と食材を変えるための方策、日本家政学会 67:81-89、2016

Y. Yamamoto, T. Takahashi, T. M. To, Y. Nakagawa, T. Hayashi, T. Shimizu, Y. Kamata, J. Saruta, K. Tsukinoki. The Salivary IgA flow rate is increased by high concentrations of short-chain fatty acids in the cecum of rats ingesting fructooligosaccharides, Nutrients, 17:8(8), 2016, pii: E500. doi: 10.3390/nu8080500.

K. Ito, Y. Saito, M. Yamaguchi, K. Ashida, T. Yamaji, H. Itoh, T. Takahashi, M. Oda, Addition of Whey Peptides to a Carbohydrate-electrolyte Drink Enhances its Effect on the Early Treatment of Dehydration in Rats, Food Science and Technology Research 22(5): 623-629, 2016

M. Tsuruta, T. Takahashi, M. Tokunaga, M. Iwasaki, S. Kataoka, S. Kakuta, I. Soh, S. Awano, H. Hirata, M. Kagawa, T. Ansai, Relationships between pathologic subjective halitosis, olfactory reference syndrome, and social anxiety in young Japanese women, BMC Psychology, 14:5(1):7. doi: 10.1186/s40359-017-0176-1, 2017

D. Wilson, G. Keith, B. Harpal, S. Ram, De M. Fabien, W. Agnieszka, T. Takahashi, Therapy through Social Medicine: Cultivating Connections and Inspiring Solutions for Healthy Living, AIMS Medical Science, 2017, 4(2): 131-150. doi: 10.3934/medsci.2017.2.131, 2017

Yamamoto, T. Takahashi, M. To, Y. Nakagawa, T. Hayashi, J. Saruta, K. Tsukinoki, Continuous intake of polydextrose and lactitol combination stimulates fermentation in the cecum and salivary IgA secretion in rats, Journal of Oral Science (in press)

R. Setsu, Y. Hirano, M. Tokunaga, T. Takahashi, N. Numata, K. Matsumoto, Y. Masuda, D. Matsuzawa, M. Iyo, E. Shimizu, M. Nakazato, Increased subjective distaste and altered insula activity to umami in patients with bulimia nervosa, Scientific Reports (in press)

〔学会発表〕(計 4 件)

高橋 徹、丹羽 政美、谷村織江、堀内理恵、徳永美希、水の拡散係数、自由水含量および粘度がモデル消化管内容物中のグルコース拡散に与える影響(トピックス演題)、第 67 回日本栄養・食料学会、酪農学園大学、2014

T.Takahashi, M.Tokunaga, R.B. Singh, Effects of circadian restricted feeding on risk of obesity and cardiovascular disease (受賞講演), The 3rd International Congress on Lipid Metabolism & Atherosclerosis, Seoul, Korea, 2014

T.Takahashi, M.Tokunaga, R.B. Singh, F.De Meester, H. Buttar, D.W Wilson, Cardiovascular Diseases: Dietary Composition and Kinetics (招待講演), The 6th international Congress of Cardiovascular, Dubai, UAE, 2015

T. Takahashi, Association between bacterial fermentation in the large intestine and CVDs (招待講演), 7th International Congress of Cardiology (ICC7)From Prevention to Intervention of Cardiovascular Diseases,Cairo, Egypt, 2016

〔図書〕(計 2 件)

R.B.Singh, J. Chaudhury, F. De Meester, A. Wilczynska, T. Takahashi, D. W. Wilson, Chapter 8, The gut, brain, and heart connection, Cardiovascular health and chronomics (Ed. R.B.Singh), Nova publisher, (New York, US), 2014

Singh, M.A. Niaz, T. Takahashi, F. De Meester, A. Wilczynska, B. Saboo, A.Maheshwari, G. Cornelissen, J. Singh and I.G. Telessy Chapter, Hypercholesterolemia: a disease of the brain, In Handbook of Cholesterol (Eds. R.R.Watson, F de Meester). Wageningen Academic Publishers (Wageningen, Netherlands), pp 15-36. 2016

〔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

高橋 徹 (Toru Takahashi)
福岡女子大学・国際文理学部・准教授
研究者番号: 80324292

(2)研究分担者

安細敏弘 (Toshihiro Ansai)
九州歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 80244789

小野塚 實 (Minoru Onozuka)
日本体育大学・保健医療学部・教授
研究者番号: 90084780

徳永美希 (Miki Tokunaga)
神奈川県立医療福祉大学・保険福祉学部・助教
研究者番号: 90610238

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

()