

日本栄養・食糧学会 関東支部

第 111 回シンポジウム

「食品成分による消化管機能調節研究の最前線」

講演要旨集

日時 : 日時 : 2023 年 10 月 14 日 (土) 14 : 00~16 : 40

会場 : Zoom ウェビナーによるオンライン開催

世話人 : 青江誠一郎 (大妻女子大学家政学部)

主催 : (公社)日本栄養・食糧学会 関東支部

【プログラム】

- 14:00-14:05 支部長挨拶
- 14:05-14:35 食品成分による消化管ホルモン分泌の調節
北海道大学大学院農学研究院 比良 徹 先生
- 14:35-15:05 食物繊維由来多糖の化学構造を介した小腸絨毛の機能調節
岐阜大学大学院自然科学技術研究科 矢部富雄 先生
- 15:05-15:35 大豆イソフラボンの食欲抑制効果と消化管の関係
—大豆イソフラボンはルミナコイド?—
愛媛大学大学院農学研究科 岸田太郎 先生
- 15:35-16:05 大腸エコシステムを制御する因子としてのビタミン B₁₂ の可能性
静岡大学学術院・農学領域 西村直道 先生
- 16:05-16:35 宿主と腸内細菌叢のクロストークを媒介する microRNA
北海道大学大学院農学研究院 園山 慶 先生
- 16:35-16:40 閉会の挨拶

食品成分による消化管ホルモン分泌の調節

北海道大学大学院農学研究院 比良 徹

要旨

消化管内分泌細胞は、消化管上皮に散在（約 1%）し、消化管腔内の様々な情報を感知して各種消化管ホルモンを基底膜側に放出する。このことから、消化管のセンサー細胞とも呼ばれる。消化管ホルモンのうち、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)は、血糖依存的にインスリン分泌を増強するインクレチンとも呼ばれる。GLP-1 産生細胞は L 細胞とも呼ばれ、回腸、大腸部に多く分布する。GLP-1 の分泌は食後に増大することから、栄養素が主な分泌促進因子であり、GLP-1 産生細胞はこれら栄養素を感知していると言える。グルコース、フルクトース、長鎖脂肪酸、短鎖脂肪酸、ペプチド、一部のアミノ酸による GLP-1 分泌促進作用、および作用メカニズムに関する研究が進んでいる。

食品タンパク質・ペプチドによる GLP-1 分泌促進作用に関して、GLP-1 分泌促進ペプチドの単離同定に成功した例は限られている。私たちはジペプチドライブラリーと GLP-1 産生細胞株を用いた網羅的解析により 11 種類の新たな GLP-1 分泌促進ペプチドを発見した。その中で Trp-Tyr (WY)が強い作用を持つこと、ならびにその作用メカニズムについて紹介する。

食品タンパク質の摂取は炭水化物や脂質に比べて体熱産生作用が（食事誘発性熱産生）が高いことが知られている。私たちの動物試験では、エネルギー産生栄養素のなかでタンパク質投与が最も強く GLP-1 分泌を誘導したことから、食品タンパク質摂取による体熱産生作用に GLP-1 が関わる可能性について検討した。深部体温として直腸温を測定する試験系において、食品タンパク質経口投与による体温上昇は、GLP-1 受容体阻害、GLP-1 受容体ノックアウトにより抑制された。また、内因性 GLP-1 を増加させる DPP-4 阻害剤処理により体温上昇作用は増大した。これらの結果から、GLP-1 の新たな生理作用として食後熱産生亢進作用があることを明らかにした。

本講演にて、食品ペプチドによる GLP-1 分泌促進機構、GLP-1 の新たな生理作用について議論したい。

略歴

1999 年 北海道大学大学院農学研究科博士後期課程農芸化学専攻 修了
2000 年 日本学術振興会 特別研究員
2005 年 北海道大学大学院農学研究科 助手
2013 年 北海道大学大学院農学研究科 講師
2020 年 北海道大学大学院農学研究科 准教授（現職）

所属学会

日本栄養・食糧学会
日本農芸化学会
日本食物繊維学会
日本アミノ酸学会
日本肥満学会

食物繊維由来多糖の化学構造を介した小腸絨毛の機能調節

岐阜大学 応用生物科学部 矢部富雄

要旨

小腸は、摂取した栄養成分を効率的に吸収する器官であり、さらには食品中の多様な物質とも相互作用し、栄養吸収以外にも様々な生理的な役割を担う器官であると考えられている。私たちは、この小腸の絨毛から吸収されることのない水溶性食物繊維と小腸絨毛を構成する細胞との相互作用に注目している。本講演では、多糖の化学構造を介した小腸上皮細胞への作用に着目し、その作用機序について報告する。

水溶性食物繊維の一種であるペクチンは、すべての陸生植物の細胞壁と中葉組織とに偏在していることから、野菜や果物を食べることによって日常的に摂取される物質である。ペクチンは主に、D-ガラクトピラノシルウロン酸が α -1,4-グリコシド結合した直鎖状のポリマー単位からなるが、 α -L-ラムノシル残基をはじめとする中性糖も約20%含まれ、植物種や組織によってその分子構造は大きく異なっている。ペクチンがもつ機能性の一つとして、その摂取により小腸絨毛の形態変化が促進されることが知られている。その生理的意義は不明であるが、私たちはペクチンによる絨毛の形態変化が、小腸での栄養吸収効率を高めているのではないかと考え、分化Caco-2細胞を用いて検討した。

その結果、ペクチンはカルシウム吸収や細胞内カルシウム濃度調節に関与する物質のmRNA発現を変化させ、カルシウム吸収を有意に低下させた。これは活性型ビタミンDの添加に伴う吸収・透過性の結果と同等であったが、ペクチンと活性型ビタミンDの同時作用は相加効果を示さず、さらに、腸管アルカリホスファターゼ(ALP)活性に対するペクチンの作用は活性型ビタミンDの効果とは異なり、腸管ALP活性を有意に低下させた。これらの結果から、ペクチンと小腸上皮細胞との相互作用により、小腸絨毛の形態変化が促進するとともに細胞レベルでのカルシウム吸収は低下し、それによってカルシウム等の総吸収量が調節されていることが示唆された。

略歴

- 1999年 東北大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士課程後期修了
- 1999年 ヒューマンフロンティア・サイエンスプログラム長期フェロー
(マサチューセッツ工科大学, ハーバード大学)
- 2001年 マサチューセッツ工科大学博士研究員
- 2002年 (財)東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所常勤流動研究員
- 2004年 岐阜大学応用生物科学部助手
- 2007年 岐阜大学応用生物科学部准教授
- 2016年 岐阜大学応用生物科学部教授
- 2021年 岐阜大学糖鎖生命コア研究所(iGCORE)兼任
- 2022年 岐阜大学高等研究院先制食未来研究センター長 兼任

所属学会

- 日本食物繊維学会
- 日本応用糖質科学会
- 日本糖質学会
- 日本農芸化学会 等

大豆イソフラボンの食欲抑制効果と消化管の関係 —大豆イソフラボンはルミナコイド?—

愛媛大学大学院農学研究科 岸田太郎

要旨

大豆イソフラボンはその構造類似性から植物エストロゲンの一つにあげられており、エストロゲン様作用による閉経後女性の閉経期症状軽減効果、骨粗鬆症や肥満の予防効果、抗エストロゲン作用によるホルモン感受性乳癌のリスク低減効果が報告されている。こうした中、エストロゲンが動物の食欲を負に制御することはよく知られており、月経周期による血中エストロゲン濃度の変化が食欲に与える影響や、卵巣摘出ラットへのエストラジオール投与により食事サイズが減少すること等が報告されている。我々は植物エストロゲンもエストロゲン様作用により食欲を低下させるのではと考え、大豆イソフラボンを含めた多数の植物エストロゲンの食欲への影響について検討した。この結果大豆イソフラボンの一種ダイゼインが、エストロゲン欠乏により過食となった卵巣摘出ラットにおいて食欲を低下させた。当初エストロゲン様作用によるものと考えたが、同様の食欲抑制が卵巣摘出していない雌ラットにも見られ、雄では見られなかったのに対し、エストラジオールによる食欲低下作用は雌ではみられず雄や卵巣摘出ラットでは顕著にみられた。また、卵巣摘出により委縮した子宮重量はダイゼインの摂取により増加することはなかった。ダイゼインの食欲抑制機構は少なくとも単純なエストロゲン様作用によるものではないことが示唆された。また、ダイゼインはそのほとんどが腸内細菌によりエコールに代謝され、エコール抱合体として腸肝循環しながら経日的に循環中に蓄積されることもわかった。さらにエコールそのものを摂取させてもダイゼインと同様な食欲抑制効果が見られることから、食欲抑制の作用成分はエコールであることが示唆された。非常に高濃度のエコールを含む胆汁が十二指腸に分泌されることから、我々はエコールが小腸で作用する可能性を考え、ホルモンまたは神経系を介して視床下部食欲関連因子を変更している機構を現在検討している。

略歴

1993年 北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程修了
1993年 日本甜菜製糖株式会社総合研究所 研究員
1998年 愛媛大学農学部 助手
2007年 愛媛大学農学部 助教
2008年 愛媛大学農学部 准教授
2014年 愛媛大学農学部 教授
2016年 愛媛大学大学院農学研究科 教授

所属学会

日本栄養食糧学会
日本食物繊維学会
日本アミノ酸学会
日本農芸化学会

大腸エコシステムを制御する因子としてのビタミン B₁₂ の可能性

静岡大学学術院・農学領域 西村直道

要旨

大腸のさまざまな細胞群と腸内細菌叢からつくりだされるエコシステムは生体のホメオスタシスの維持に重要である。そのため、腸内細菌叢の攪乱 (dysbiosis) やそれに伴う大腸発酵の異常は炎症や疾病とかかわると考えられている。したがって、大腸エコシステムを健全に保ち、大腸発酵を正常に維持することが欠かせない。これまで食物繊維のようなプレバイオティクスにより大腸に糖質を供給することで大腸エコシステムを制御することが広く行われてきたが、微生物発酵の観点から考えると糖質のみの過剰供給による発酵制御はいびつである。本講演では、大腸におけるプロピオン酸(Pro)発酵の制御におけるビタミン B₁₂ (VB₁₂) の意義と可能性について紹介する。

腸内細菌によるヘキソースからの Pro 酸発酵はコハク酸経路とアクリル酸経路により行われる。なかでもコハク酸経路は腸内細菌の主要門のひとつである Bacteroidetes により利用され、VB₁₂ を補因子として必要とするため、VB₁₂ の不足はこの経路による Pro 生成を障害し、中間代謝産物のコハク酸を蓄積する可能性がある。これまでの研究でラットに難消化性デンプンを多量に投与すると、盲腸内 VB₁₂ 濃度が低下するとともに、コハク酸濃度は上昇し、Pro 濃度は低下することを見出した。これはコハク酸経路による発酵が活性化されたことで腸内細菌の VB₁₂ 要求量が増大したことを示しており、この要求量を満たすことができなければ、コハク酸経路が障害され、コハク酸が蓄積する。一方、VB₁₂ を強化すれば、このコハク酸蓄積は解消され、Pro 生成が正常化することも明らかにし、VB₁₂ は腸内細菌による Pro 生成の鍵となる化合物であると考えられる。さらに、VB₁₂ の構成成分であるコバルトを投与すると、腸内細菌による VB₁₂ 合成が促され、コハク酸経路による Pro 生成を亢進させることも見出した。したがって、VB₁₂ は Pro 発酵を通じて大腸エコシステムを制御する因子となりうる化合物であると期待される。

略歴

- 1993 年 北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程 修了
- 1993 年 旭化成工業株式会社 入社
- 2001 年 市立名寄短期大学 講師；2004 年 市立名寄短期大学 助教授
- 2004 年 博士（農学）取得（北海道大学）
- 2006 年 名寄市立大学 准教授；2009 年 名寄市立大学 教授
- 2015 年 静岡大学学術院農学領域 教授

所属学会

- 日本栄養・食糧学会
- 日本農芸化学会
- 日本食物繊維学会

宿主と腸内細菌叢のクロストークを媒介する microRNA

北海道大学大学院農学研究院 園山 慶

要旨

microRNA (miRNA) は 3'非翻訳領域に相補的な配列を有する mRNA と結合し、その翻訳を抑制することにより遺伝子発現を制御する。このような miRNA による遺伝子サイレンシングは多彩な生理機能の調節に関与している。腸内細菌叢は腸粘膜免疫の発達や恒常性維持に重要な役割を果たすのに加え、腸粘膜における miRNA の発現にも影響する。しかしながら、腸内細菌叢が腸粘膜免疫を調節する際の miRNA の役割についてはほとんど知られていない。

我々は、無菌マウスと通常マウスの大腸の粘膜固有層から分離した白血球における miRNA と mRNA の発現プロファイルと比較した (Ohsaka *et al.* 2021 *BBRC*)。その結果、miR-200 ファミリーメンバーの発現レベルが無菌マウスよりも通常マウスで高く、それらの標的である *Bcl11b* および *Ets1* の mRNA およびタンパク発現レベルが通常マウスで低いことを見出した。これらのタンパクは T 細胞における IL-2 産生の制御に関与する転写因子であり、実際に通常マウスにおいて IL-2 産生が低かった。以上の知見から、腸内細菌は大腸粘膜固有層白血球において miR-200 ファミリーによる遺伝子サイレンシングを介して IL-2 産生を抑制することが示唆された。さらに我々は、腸内細菌叢の存在の有無だけでなく、難消化性オリゴ糖摂取による腸内細菌叢の構成の変化も miRNA の発現プロファイルを変化させることを見出した (Ohsaka *et al.* 2023 *JNST*)。

興味深いことに、腸上皮細胞から腸管腔に放出される miRNA が腸内細菌叢の構成を変化させるらしい (Liu *et al.* 2016 *Cell Host Microbe*)。我々もこのことを調べるために、マウスの糞便細菌を培養し、そこにマウスの糞便から分離した miRNA を添加したところ、miRNA の添加により細菌叢の構成が変化することが示された (投稿中)。また、糞便の miRNA プロファイルは難消化性オリゴ糖の摂取により変化し、それらの miRNA が培養細菌の構成に及ぼす影響も異なっていたので、食品が腸内細菌叢の構成に影響を及ぼす際に宿主由来の miRNA が寄与する可能性がある。

以上のように、miRNA による遺伝子サイレンシングが腸内細菌叢による腸粘膜免疫の制御に寄与していること、一方では腸管腔に放出される宿主由来の miRNA が腸内細菌叢の構成に影響を及ぼすことが明らかになりつつある。つまり、宿主の miRNA は腸内細菌叢と宿主の双方向の影響を媒介している可能性がある。さらに、食品はこのような miRNA を介したクロストークを左右する環境因子であるということが出来る (Sonoyama & Ohsaka 2023 *BMFH*)。

略歴

- 1986 年 北海道大学農学部農芸化学科卒業
- 1988 年 北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程修了
- 1988 年 ライオン株式会社入社
- 1992 年 北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士後期課程中途退学、北海道大学農学部助手
- 1995 年 学位取得 (博士 (農学、北海道大学))
- 2003 年 北海道大学大学院助教授
- 2007 年 北海道大学大学院准教授
- 2018 年 北海道大学大学院教授

所属学会

- 日本栄養・食糧学会
- 日本農芸化学会
- 日本食物繊維学会
- 日本食品免疫学会