

マウスを用いた炎症性腸疾患モデルの構築と食物繊維の摂取による 予防・改善効果の検証

Establishment of an Inflammatory bowel disease model using mice and the effect of dietary fiber intake on prevention and improvement and the effect of dietary fiber intake on prevention and amelioration of inflammatory bowel disease

菊地 理子

Riko Kikuchi

大妻女子大学大学院 人間文化研究科 人間生活科学専攻 修士課程

キーワード：炎症性腸疾患，食物繊維，腸内発酵

Key words : Inflammatory bowel disease, Dietary fiber, Intestinal fermentation

1. 研究目的

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease:IBD) は潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis:UD) とクローン病 (Crohn's disease : CD) を含む消化管の慢性疾患である。IBD は寛解と再燃を繰り返す病因不明の多因子関連疾患であるが、環境因子、遺伝因子、免疫学的因子、腸の透過性、腸内細菌叢の状態など様々な因子が関与すると考えられている。IBD の発生率は北米やヨーロッパを含む西欧諸国で高く、米国では 100 万人以上、ヨーロッパでは 250 ～300 万人が IBD を患っていると推測されている。しかし近年、アジア、南アメリカ、中東などこれまで発生率が低かった地域でも発生率が上昇し続けている。このことは、遺伝的要因や人種差を超え、食習慣や腸内細菌叢の変化などの環境因子が IBD の増加に影響することを示唆する。その中でも食習慣の改善による IBD の予防は比較的容易で継続的且つ安全であるため、食習慣の改善が IBD の予防に有効ではないかと考えた。

食物繊維は疫学及び介入研究で便秘、下痢、潰瘍性大腸炎、肥満、うつ病など様々な病気の発症に重要な関連があるとされている。溶解度や発酵度、粘度の差によっても様々に特徴づけられ、腸内細菌による食物繊維の発酵により産生した短鎖脂肪酸 (酪酸、酢酸、プロピオン酸) などの代謝産物は腸に有益な作用をもたらす。食物繊維の発酵により産生した酪酸が潰瘍性大腸炎の治療に有効であることが示されている。しかしながら国民健康栄養調査によると成人の摂取目標量が男性 20

～21 g 女性 18g であるのに対し日本人の実際の食品群別摂取量は 14.4 g と少ない。また、食物繊維の物理化学的特性の違いによる IBD の予防改善効果について検討した研究はまだ少なく、IBD 発症前はもとより IBD 発症後の寛解維持に食物繊維を摂取すべきであるかは腸への刺激の観点から議論の余地がある。

そこで、本研究では炎症性腸疾患モデルマウスを用い、食物繊維の発酵性や粘性、分子量の違いが大腸炎にどのように作用し、いかに炎症を抑制するかについて検討し、食物繊維摂取による予防改善効果を明らかにすることを目的とし、まず初めに(1)マウスを用いた炎症性疾患の評価系を構築し(2)次いで発酵性食物繊維の摂取が悪性を促進する可能性と改善する可能性について難発酵性の食物繊維と比較する。

2. 研究実施内容

実験方法

実験(1)マウスを用いた炎症性疾患の評価系の構築

デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を飲水に混ぜてマウスに投与して潰瘍性大腸炎を惹起する。慢性炎症モデルの構築のため、① 2% DSS 溶液を 7 日間投与後、水に切り替え 21 日間を回復期間とする方法と② 1.5% DSS 溶液を 5 日間投与後水に切り替え 5 日間を 3 回繰り返す反復投与法の 2 パターンを実施する。大腸の炎症マーカーの mRNA 発現量と病理組織の検索により評価する。

実験(2)水溶性食物繊維の摂取が DSS 誘発性潰瘍性大腸炎に及ぼす影響

実験(1)で構築した実験モデルを用いて、DSS 投与後に水溶性食物繊維の摂取する回復実験を検討する。水溶性食物繊維としてアルギン酸ナトリウムを用いる。難発酵性食物繊維としては、サイリウムシードガムを用いる。

水溶性食物繊維	発酵性	アルギン酸ナトリウム
	難発酵性	サイリウムシードガム

(結果)

実験(1)では、②の方法の 1.5%DSS 溶液を投与した群においてコントロール群と比較し TNF- α , IL-6, 糞便リポカリン 2 などの炎症マーカーが有意に高値を示した (図 1, 図 2)。病理組織学的分析では 1.5%DSS 群で大腸粘膜の損傷が確認された (写真 1)。一方①の方法の 2%DSS 溶液投与では、コントロール群と比較し炎症マーカーに有意差が見られず、21 日間の回復期間によって回復してしまった可能性が考えられる。よって実験(2)では、実験(1)の 1.5%DSS モデルを用い実験を行う。

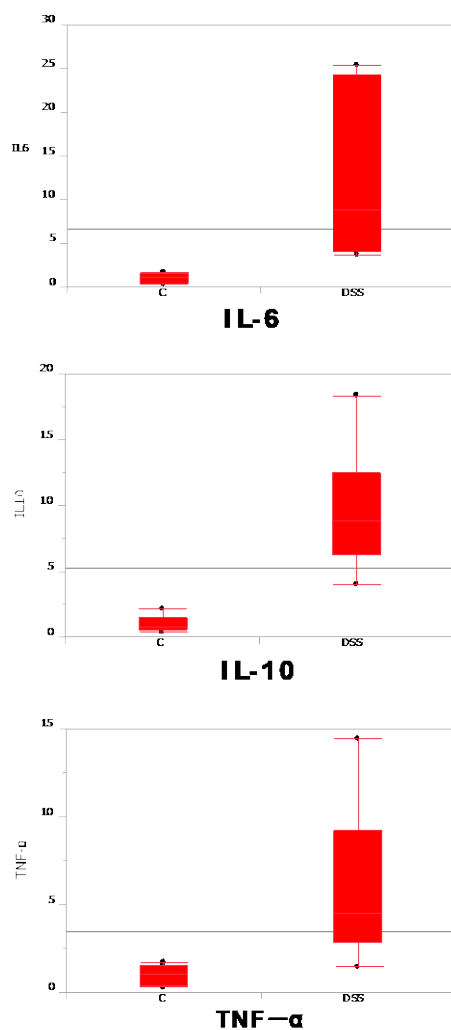


図 1 大腸の炎症マーカーの mRNA 発現量

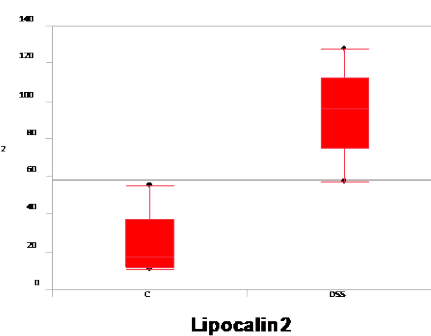


図 2 糞便リポカリン 2

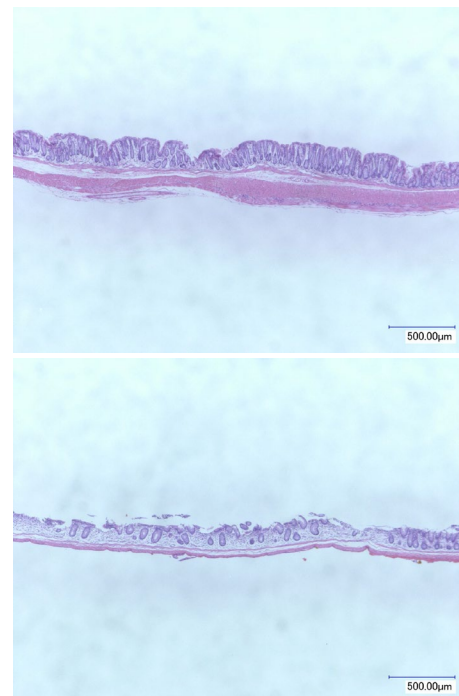


写真 1 大腸病理組織

(上: 対照群, 下: 1.5%DSS 投与群)

3. まとめと今後の課題

現在実験(1)のモデルマウスを用い実験(2)を行っている。実験(2)では腸内細菌叢の解析や短鎖脂肪酸などの分析も行い、今後は不溶性食物繊維と比較することも検討中である。

付記

本研究は大妻女子大学人間生活文化研究所の研究助成 (DB2212) 「炎症性腸疾患モデルマウスにおける各種食物繊維の投与の影響及び予防改善効果」を受けたものです。