

腸管機能を指標とした食品等成分の 機能性の探索と評価



ほんま・ともお
東京農工大学大学院工学研究
科修士課程修了。東京農工大
学工学部助手、農水省野菜・
茶業試験場茶栽培部主任研究
官、東京医科歯科大学難治疾
患研究所助手、千葉科学大学
危機管理学部准教授を経て、
現在、前橋工科大学工学部生
物工学科教授。博士（医学）

本 間 知 夫

1. はじめに

食品には、生命現象を営むために必要不可欠なエネルギー源や生体構成成分の補給に必要な栄養素としての一次機能、味、色、食感など感覚機能に作用して嗜好性を生み出す二次機能、そして健康維持や向上に関係するさまざまな生体調節機能としての三次機能が備わっている。最近、この食品の三次機能に関する研究報告が数多く出されるようになり、これまで普通に食していた食材や天然物素材にもさまざまな生体調節機能を示す成分が含まれていることが明らかにされてきた。機能性成分を付加したり増やしたりすることで三次機能を強化した付加価値の高い機能性食品を開発することで、他との差別化を図ろうとする取り組みも増えている。

機能性成分の探索や機能性の有無を評価する時、実験動物やヒトにおいて、細胞レベル、組織レベル、個体レベルとさまざまなレベルで、さまざまな機能性（抗酸化作用、抗がん作用、抗アレルギー作用、血圧降下作用、抗肥満作用、抗菌作用、その他）についての検討が行われている。食品として摂取した場合、摂取された食品成分は必ず腸管で消化・吸収されて体内に取り込まれた後、各機能がそれぞれの細胞や組織において発揮されると考えられるが、摂取された成分が腸管に対して

影響がないのか、腸管においてどのように取り込まれるのか、取り込まれた後に対象となる組織ではどのような形態でどのように作用しているのか（体内動態）、など、多くの点が不明なままの場合が多い。

筆者はこれまで腸管における吸収や運動などの機能、またそれら機能を制御する腸神経系の研究に携わり、これら機能を指標として、天然物からの機能性成分の探索や合成により修飾を施した機能性物質の機能性評価を行ってきた。本稿では腸管に備わるさまざまな機能や構造の特徴について簡単に説明した後、筆者が行ってきた研究例を紹介し、そして腸管機能に着目することの特徴や意義などについても述べる。

2. 腸管の構造と機能に関する特徴

1) 構造

腸管は口から肛門に至る体内を貫く1本の管で、その全長は約9mにも及ぶ。腸管は食道～胃～小腸～大腸と分かれ、小腸はさらに十二指腸～空腸～回腸に、大腸は盲腸、虫垂、結腸（上行結腸～横行結腸～下行結腸～S状結腸）、直腸に分かれる。長い腸管は各部によってその構造と機能に特徴的な違いがあり、食べたものを順次輸送しながら効率よく消化し吸収できるようになっている。しかし消化・吸収はこの腸管だけでは行えず、消

化液（消化酵素）を製造して腸管内に出す膵臓、脂肪の消化・吸収を助ける胆汁を出す胆嚢、腸管で消化・吸収した各成分を貯蔵・代謝する肝臓といった各臓器の働きも必要である。腸管のことは消化管とも呼び、これら各臓器を加えて消化器系と呼んでいる。

腸管の構造を、腸管を構成する各組織別に模式的に分かりやすく第1図に示した¹⁾。内側（食べたものが通る管内部）から順に、食べたものを消化・吸収する粘膜組織、輪走筋（腸管をぐりと囲むように走行している筋層）、縦走筋（腸管に沿って走行している筋層）、そして腸管を保護する漿膜から成っている。さらに粘膜組織と輪走筋の間には粘膜下神経叢（マイスナー神経叢）、輪走筋と縦走筋の間には筋層間神経叢（アウエルバッハ神経叢）と呼ばれる神経組織が、それぞれ腸管全域にわたって存在しネットワークを形成している。またこれら神経組織のほか、粘膜下には腸管に内容物が入ってきたことを物理的・化学的の刺激として検知したり、刺激を伝えて運動を起こすための中間的なつなぎの役目を果たすような神経組織も存在する。こうした腸管内の神経組織は腸神経系と呼ばれ、体調調節にかかわる自律神経系の一つに分類される。

粘膜組織は多数の突起状の構造を成しており、さらに粘膜組織には粘膜上皮細胞が並び、その細胞表面には微絨毛が並んでいる。このように立体的に複雑な構造を取ることで、内容物と接触できる表面積が大きくなり、内容物が通過する間に万遍なく効率的に消化・吸収できるようになる。ヒトの小腸の表面積はテニスコート一面分にも相当すると言われている。

2) 消化・吸収等に関する機能²⁾ とその測定³⁾

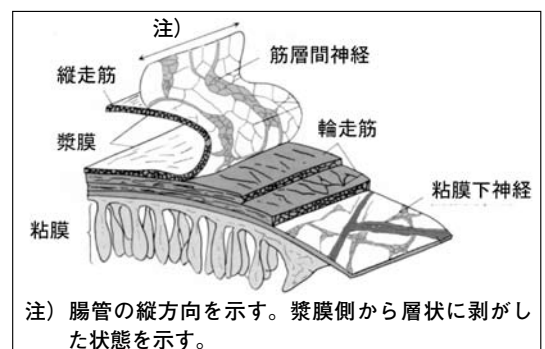
腸管においては、摂取した食品等が消化・吸収されるが、特に小腸各部位においては、消化酵素の働きによって炭水化物（多糖類）がグルコース（ブドウ糖）やフルクトース（果糖）などに、タンパク質が小ペプチドやアミノ酸に分解され、粘膜から吸収される。糖やアミノ酸は輸送担体によって吸収が行われ、この時ナトリウムイオン(Na⁺)の吸収が促進される（同時に輸送される）。また肝

臓と膵臓の分泌物に含まれる重炭酸塩(HCO₃⁻：胃において酸性になった内容物を中和する)の大部分は空腸を通過するまでに吸収される。Cl⁻は空腸で大量に吸収されるが、回腸では重炭酸塩との交換(HCO₃⁻の分泌)で吸収される。ほかにも各種イオンは腸管の各部位で起こるが、その輸送は部位によって異なる。

各種イオンが腸管内外にて輸送されると、それに伴って電気的な変化が起こることになるが、この電位変化を輸送電位と呼ぶ。すなわち、腸管内外の電位差を測定し、何か物質を投与したときに電位変化が起これば、その時何らかの物質輸送(吸収あるいは分泌)が起こっていることを意味する。何がということの同定のためには、いろいろ条件を絞ってさらに実験を行う必要があるが、この方法により簡易に腸管における輸送(吸収や分泌)に影響がある成分を見いだしたり、吸収等の機能性評価を行うことができる。輸送電位の測定は、摘出した腸管の内外を反転させた標本(反転標本)を作製し、腸管内外の電位差を測定しながら各種物質を添加した際の電位変化を調べる(第2図)。電位測定には電位増幅器と一対の電極を使うが、市販品でも自作品でも対応可能である(筆者は自作品使用)。

3) 消化・運動に関する機能⁴⁾ とその測定⁵⁾

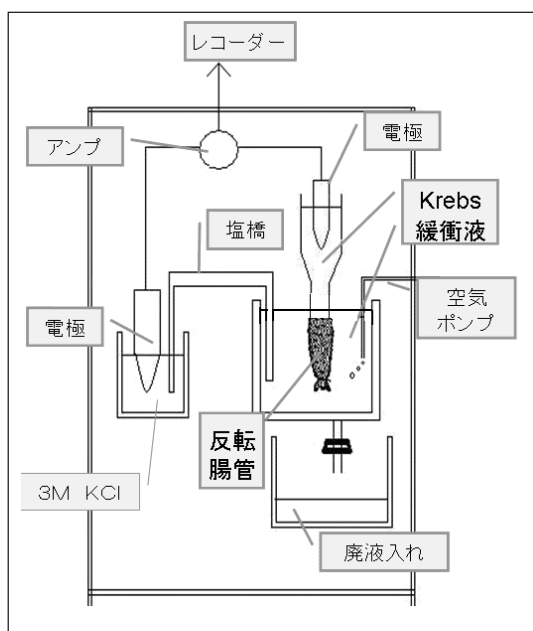
腸管の運動に関する機能は、摂取したものを腸管内で物理的に混和することで消化を助けると共に、その内容物を下部腸管に輸送することである。この腸管における運動には、輪走筋・縦走筋といった平滑筋の収縮・弛緩がかかわり、蠕動運動と呼ぶ。内容物が腸管に入るとそれが刺激となり、



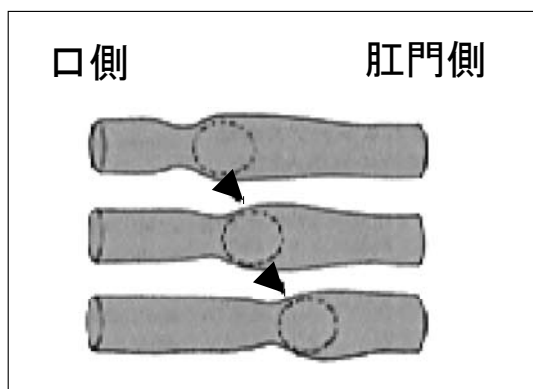
第1図 腸管の構造(小腸の横断面)(カラーはHP参照C005)

腸管の口側の筋では興奮（収縮），肛門側の筋では抑制（弛緩）が順次起こり，内容物は逆送することなく口側から肛門側へと送り出される（第3図）¹⁾。この腸管の反応（動き）は「腸の法則」と呼ばれ，腸管に入る外からの（中枢からの）神経をすべて切除しても，また体外に摘出した状態の腸管でも起こる。

腸管の運動の測定は，摘出腸管を用いる実験法の創始者の名前を取ったマグヌス法が適用されている。マグヌス装置という名称で市販されており，固定した腸管（平滑筋）の収縮・弛緩の動き（張力）をトランスデューサーにて記録するものであ



第2図 輸送電位測定概略図



第3図 腸管の運動（蠕動運動）

る（第4図）。

4) 腸管機能の制御系

腸管内には脳に匹敵すると言われるほどの数の神経細胞が存在し，また脳において神経の情報伝達に利用されているペプチド等の伝達物質が，腸管においても多数発見され，脳腸ペプチド（脳，神経系，腸管もしくはその誘導器官に共通して存在するペプチドを指す）とか脳腸ホルモンと呼ばれる。長い腸管の運動，そしてその間に起こる消化・吸収を，腸管内の独自の神経組織によって複雑かつ効率的に制御する一方，腸管の機能は脳や中枢神経系の影響も受けて複雑に変化する。脳が受けるストレスは腸管に多大な影響を及ぼす一方，腸管における異常がストレスとして脳にも伝えられ，このような脳と腸の間の密接な関係は脳腸相関と言われている。これが繰り返し起こると，悪循環からストレスが蓄積され，さらにさまざまな悪影響が各部位に出てくるようになり，疾患の発症が起こることになる。このような腸管の機能的な特徴から，腸管は「第二の脳（セカンド・ブレイン）」とも言われている⁶⁾。

2) および3) に関する実験では，神経毒であるテトロドトキシンを利用して神経伝達機能を遮断したり，腸管全体に電気刺激を加えて神経組織を人為的に興奮させたりすることで，消化・吸収・運動における腸管内の神経組織（腸神経系）の関与を調べることができる。

3. 腸管機能を指標とした健康食品の機能性評価例⁷⁾

1) 背景

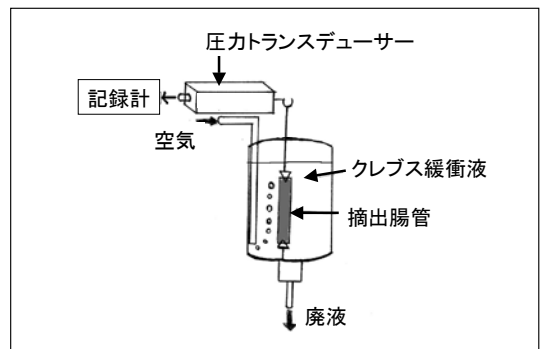
ダイエットや減量に効果があるといううたい文句を掲げた健康食品が巷に氾濫している。しかし，健康食品の有効性や安全性については科学的根拠が乏しいものも少なくなく，効果がないものがある一方，逆に健康食品の摂取による体調不良などの健康被害がしばしば起こり，最悪のケースとして死に至ってしまった事例も報告されている。2006年にはテレビの健康情報番組で白インゲン豆を使った減量方法が紹介され，その方法を試した視聴者に多くの健康被害が発生している。白イン

ゲン豆に含まれるファセオリンはデンプンの消化酵素を阻害することが知られており、ごはんやパンなどのデンプン質を食べる時、白インゲン豆と一緒に摂取するとデンプンの分解が妨げられることとなり、その結果として糖が生成されない→糖吸収がない→ダイエット効果ありと謳われている。健康食品の有効性や安全性については（独）国立健康・栄養研究所ホームページの「健康食品」の安全性・有効性情報⁸⁾に公開されており、白インゲン豆も取り上げられている⁹⁾。有効性や安全性については一部の作用については報告があるものの、それ以外については調べた文献が見当たらず、十分なデータが見当たらない状況にあるとされている。そこで筆者らは、市販の白インゲン豆抽出物を用い、特に腸管機能に対する作用を調べた。

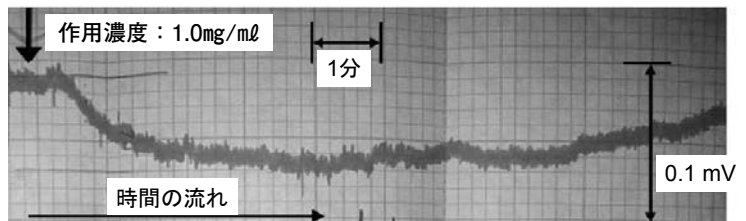
2) 白インゲン豆抽出物の腸管機能に対する作用

白インゲン豆抽出物の粉末を濃度0.05mg/ml, 0.10mg/ml, 0.25mg/mlになるよう蒸留水に懸濁させたものをサンプルとして調製し、そのままあるいは一度酸性処理したもの（胃内で酸性になることを想定）を、マウスから摘出した小腸の反転標本に対して投与することで、サンプルの吸収、分泌など輸送に対する作用を輸送電位から調べた。また、グルコース投与により発生する輸送電位を指標としてサンプル投与が糖輸送に与える影響も調べた。腸管運動に対する作用はマグヌス法で調べた。その結果、サンプル投与により、小腸すべての部位で輸送電位の発生が観察され（第5図）、その変化には濃度依存性が認められた（第6図）。また酸性処理したサンプルにおいても同様に輸送電位の発生が認められたことから、今回のサンプルは実際に摂取した際にも胃液の影

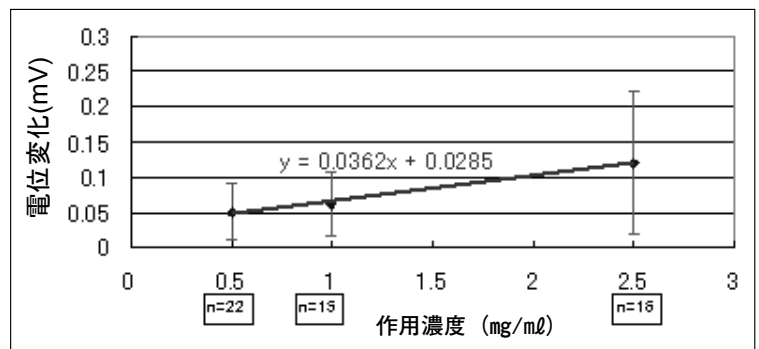
響を受けずに腸管に達して作用すると考えられた。糖輸送に対する影響、腸管運動に対する影響は見られなかった。今回の白インゲン豆抽出物中どのような成分が含まれているのかを販売元に尋ねたが分析されておらず不明であった。植物からの抽出物ということで、糖やアミノ酸なども含まれていると思われ、ここで得られた輸送電位はおそらくこうした成分によるものと考えられた。また、白インゲン豆抽出物はグルコースの吸収には影響を与えなかったことから、デンプンの消化酵素阻害作用があるのかもしれないが、他の食品等で一緒に摂取している糖などはそのまま吸収されるた



第4図 マグヌス法概略図



第5図 白インゲン豆抽出物投与による輸送電位の発生（回腸上部、作用濃度：1.0mg/ml、矢印にてサンプル投与）



第6図 輸送電位の濃度依存性（回腸上部）

め、糖吸収がないということにはならない。

4. 腸管機能を指標とした機能性成分誘導体の機能性評価例^{10),11)}

1) 背景

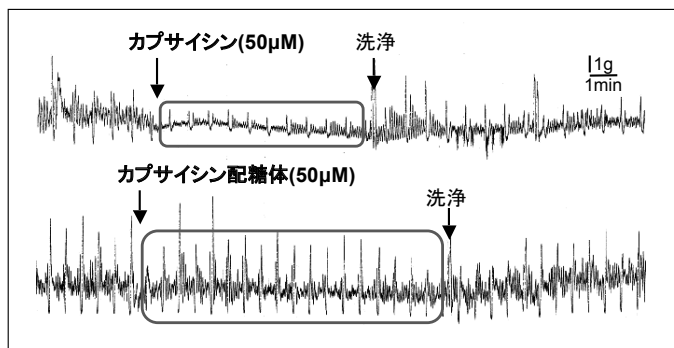
トウガラシの辛味の主成分であるカプサイシンには、体熱産生、発汗作用、脂質代謝亢進作用、鎮痛作用などの生理作用があることが知られており¹²⁾、このような作用から減量効果、肥満防止などの効果を期待したカプサイシンを含有する健康食品がいろいろと出ている（しかし有効性に関するヒトでの信頼できるデータは見当たらないとされている¹³⁾）。多様な生理作用を期待して摂取するにしても、カプサイシンは脂溶性で冷水にはほとんど溶けず、また辛味が強いので、多量に摂取することは極めて難しい。著者の共同研究者である岡山理科大学・濱田教授らは、植物培養細胞による生物変換でさまざまな機能性成分に糖鎖を付加した配糖体の合成を行い、これら誘導体を利用した機能性食品の開発に関する研究を行っているが、カプサイシンを配糖化することで水溶性の向上、辛味の減少を実現している^{14),15),16)}。また、カプサイシン配糖体（以下、配糖体と記す）を高脂血症ラットに投与したところ、血清脂質の低下効果がカプサイシン同様に得られていることが報告されている¹⁷⁾ことから、カプサイシンで見られる生理作用の一部は配糖化によっても維持されると考えられる。そこで、カプサイシンおよび配糖体の腸管機能に対する作用について評価することとした。

2) カプサイシンおよび配糖体の

腸管機能に対する作用

カプサイシンおよび配糖体の吸収・分泌など輸送に対する影響は、ラット摘出腸管（小腸）を使用し、上記で説明した輸送電位ではなく短絡電流という腸管内外をよぎる電流の測定¹⁸⁾を行うことにより調べた（詳細は省略、参考文献¹⁰⁾参照）。腸管部位（空腸、回腸）、作用部位（粘膜側、粘膜下組織側）により、またカプサイシンおよび配糖体により作用様式が異なりさまざま、カプサイシンで見られた応答が配糖体で見られない場合、またその逆の場合もあった。

腸管全体を30秒間ごとに電気刺激によって収縮を誘導させた状態で、カプサイシンおよび配糖体の作用を調べたところ、カプサイシンは収縮を抑制したが配糖体は収縮に影響を及ぼさなかった（第7図）。カプサイシンは受容体を介してさまざまな応答を引き起こすが、配糖化による立体構造の変化が影響しているものと思われた。配糖体は腸管機能に対する作用がカプサイシンに比べて小さい、すなわち影響が少ない傾向にあった。配糖化することで辛味が減り、水に溶けやすくなったカプサイシン配糖体を多量に摂取することで、より大きなカプサイシンの生理的効果を期待できるのではないかと考えた時、筆者らの腸管機能に対する配糖体の作用に関する結果は、この考えを支持することができると思われた。しかし、大量に摂取した場合の体内動態やその影響については、別に調べる必要があり、安全性についての評価はまだできていない。



第7図 腸管収縮に対するカプサイシンおよびカプサイシン配糖体の作用（ラット回腸）

5. 問題点と今後について

筆者らは、実験動物の摘出腸管を用いて、腸管の吸収・分泌といった輸送機能と消化にかかわる運動機能を指標として、天然物や食品に含まれる成分の機能性の探索や評価を行っており、その研究例を紹介した。我々が食品として摂取することを考えたとき、当然動物とヒトとの違い、摘出した系での状態と生体内環境下にある状態と

の違いなどがあるため、ヒトでの機能性の有無や安全性を考えた場合、筆者らの方法で得られた結果をそのまま当てはめることはもちろんできない。また、最近では使用する実験動物を減らし、培養細胞などできるだけ代替実験にすべきということも言われている。実際、腸管粘膜組織由来の培養細胞を使った研究例もある¹⁹⁾が、2の腸管の特徴のところで述べたように、腸管は、消化・吸収・物質輸送・運動、そしてその制御系である神経系が複雑に関係して機能する自律的な組織であり、各機能の関係や制御系との関係を調べるためには、腸管そのものを使う必要がある。また腸管には、体内で最大と言われる免疫系（腸管免疫系）が備わり、外部から食品と共に体内に取り込まれる病原菌などから身体を守る役割を果たす機能が備わ

っている。さらに、腸管内には腸内細菌が生息し、小腸で消化・吸収しきれなかった内容物や多糖類などの食物繊維の消化を助けたり、ビタミンK等の合成を行ったり、また免疫系を強化するような働きがある。食品等の機能性や安全性を調べて評価する上で、こうした免疫系や腸内細菌との関係についても同時に調べていくことは極めて興味深く、また今後更に重要になると思われ、その実施の意義は深いと考える。現在筆者らの実験系では摘出した状態で実験を実施しているため、機能・環境が大きく変わってしまっていて調べることができないが、今後は更なる協力関係を築いて新たな評価系を構築し、食品等の機能性や安全性の評価ができるようにしていきたいと考えている。

参 考 文 献

- 1) 片山芳文, 代謝, 27,目で見るページ320 (1990) .
- 2) 第34章消化と吸収, 「基本生理学」, パーン/レヴィ 著 (板東武彦, 小山市三: 監訳), 西村書店 (2003) .
- 3) 7章:消化器, 「新・生理学実習書」, 日本生理学会編, 南江堂 (2001) .
- 4) 第32章消化管運動, 「基本生理学」, パーン/レヴィ 著 (板東武彦, 小山市三: 監訳), 西村書店 (2003) .
- 5) 1.総論: 1-3-5.マグヌス装置および4.自律神経系の薬理: 4-1.消化管に対する作用, 「基礎薬理学実験」, 久保田和彦他3名編, 南江堂, pp.17-18,84-93 (1991) .
- 6) マイケル・D・ガーション, 「セカンド・ブレイン 腸にも脳がある!」, 小学館 (2000) .
- 7) 西沢光喜子, 「白インゲン豆抽出物の腸管機能に対する作用」, 千葉科学大学卒業論文 (2008) .
- 8) (独) 国立健康・栄養研究所ホームページ, 「健康食品」の安全性・有効性情報, <http://hfnet.nih.go.jp>
- 9) インゲン豆抽出物, 「健康食品」の素材情報データベース, <http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail749.html>
- 10) T. Homma, K. Hirai, S. Kwon, H. Katsuragi, H. Hamada and Y. Katayama, *Electrochemistry*, **76**, 583-585 (2008) .
- 11) T. Homma, K. Hirai, S. Kwon, H. Katsuragi, H. Hamada and Y. Katayama, *The University Bulletin of Chiba Institute of Science*, **2**, 119-122 (2009) .
- 12) 辛味成分の生理作用, 「トウガラシ-辛味の科学」, 岩井和夫・渡辺達夫編, 幸書房, pp.148-228 (2000) .
- 13) トウガラシ, 「健康食品」の素材情報データベース, <http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail507.html>
- 14) H. Hamada, S. Ohiwa, T. Nishida, H. Katsuragi, T. Takeda, H. Hamada, N. Nakajima and K. Ishihara, *Plant Biotech.*, **20**, 253-255 (2003) .
- 15) K. Shimoda, S. Kwon, A. Utsuki, S. Ohiwa, H. Katsuragi, N. Yonemoto, H. Hamada and H. Hamada, *Phytochemistry*, **68**, 1391-1396 (2007) .
- 16) S. Kwon and H. Hamada, 私信 (2008) .
- 17) Y. Tani, T. Fujioka, H. Hamada, M. Kunimatsu and Y. Furuichi, *Jpn.Soc.Nutr.Sci.*, **56**, 181-187 (2003) .
- 18) 唐木晋一郎, 鈴木裕一, II-2-3: イオンチャネル・起電性トランスポーター機能測定法, 「生物化学実験法50 腸管細胞機能実験法」, 上野川修一他3名編著, 学会出版センター, pp.54-65 (2005) .
- 19) 薩秀夫, II-1-3: 株化細胞 (上皮細胞), 「生物化学実験法50 腸管細胞機能実験法」, 上野川修一他3名編著, 学会出版センター, pp.35-40 (2005) .