

2022 年度「杉山産業科学研究所研究助成」報告書

研究題目：レジスタントスターチによる腸管伸長とその機序の解明

神戸大学医学部附属病院消化器内科 星奈美子

【目的】

一般的に草食動物では肉食動物と比較して腸管長が長いと認識されている。これは、肉類の消化は遺伝子でコードされるプロテアーゼなどで分解・吸収することができるが、植物の食物繊維の分解は腸内細菌が必要で、十分な腸管長と時間が必要である等の複数の理由が考えられている。腸管伸長の機序についての科学的根拠となる基礎研究データは限られ、詳細は不明である。我々は、先行の高脂肪食による肥満・脂肪肝に対するレジスタントスターチ（RS、難消化性デンプン）の研究過程で RS 含有食が腸管を伸長させることを偶然見出した。

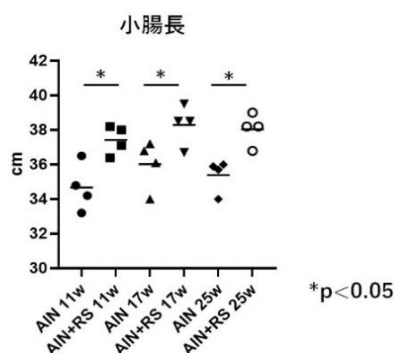
短腸症候群と呼ばれる手術などで腸管長が短くなり生じる状態は、患者の生命予後も関わる病態ながら治療法が限られている。腸管長伸展の機序を究明することは将来的に臨床応用への発展も期待でき、本研究を行った。

【方法と結果】

先行して行われた高脂肪食実験で認めた小腸長の伸長が、通常食でも認められるか再現性の確認実験を行った。高脂肪食での検討で、腸管長の変化に加え、腸内細菌叢や便中短脂肪酸もレジスタントスターチ投与により有意に変化していた結果を得ていたため、これらの項目も併せて検討した。

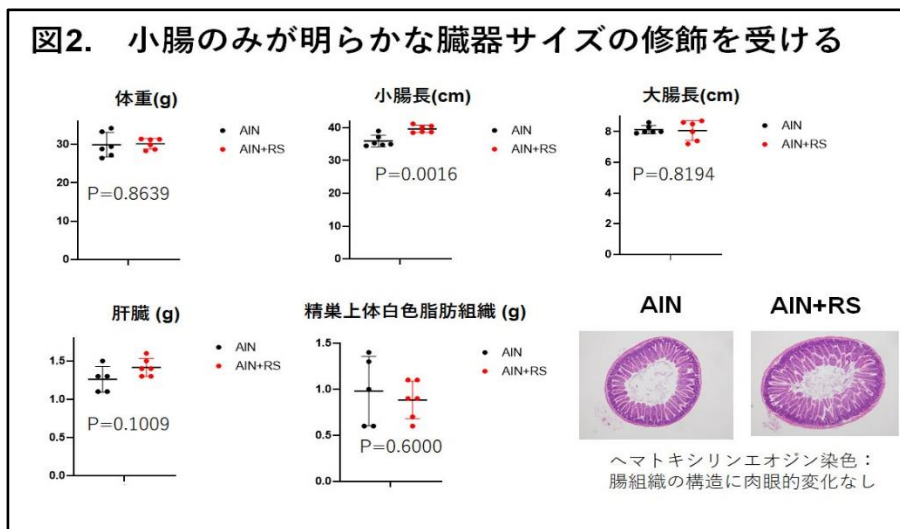
マウスを AIN93G 通常食群（AIN 群）と 7%レジスタントスターチ含 AIN93G 特殊食投与群（RS 群）にわけ 7 週齢から特殊食を開始、11, 17, 25 週齢において小腸長を確認したところいずれのタイムポイントにおいても、RS 群で有意な伸長が確認された（図 1）。 17 週齢でコントロール食の小腸長がプラ

図1. レジスタントスターチで小腸は伸長する



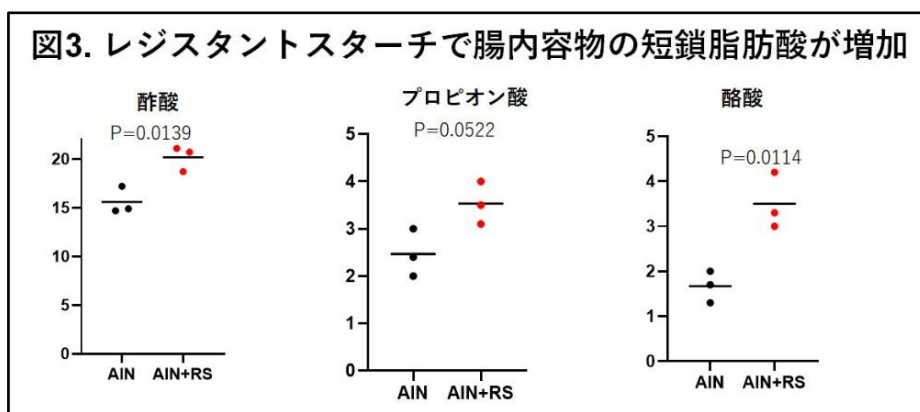
トーになることから、このタイムポイントで詳細な検討を行うこととした。先行の高脂肪食の研究では、RS 投与により小腸長の伸長のほか、体重増加、脂肪組織蓄積の抑制効果と、腸内細菌叢の有意な変化、また腸内容物の短鎖脂肪酸も有意な変化を認めた。まず、通常食でさらなる体重減

少や臓器サイズ変化があるか検討したが、通常食では小腸長以外には検討範囲内では変化を認めなかった（図2）。腸内細菌叢の変化を 16SrRNA シークエンス網羅的に解析したが顕著な差は認められなかった。一方で、短鎖脂肪酸は RS 群で有意に上昇していることが確認できた(図 3)。短鎖脂肪酸の受容体である



GPR43 欠損マウ腸内細菌叢の変化や短鎖脂肪酸のかかりについて調べるために解析を行ったが 16SrRNA シークエンスによる腸内細菌叢解析では両

群間で顕著な差は認められなかった。一方で、短鎖脂肪酸はレジスタントスターチ投与群で有意に上昇していることが確認できた(図 3)。短鎖脂肪酸の受容体である GPR43 欠損マウスを使用し同様の実験を行ったが、GPR43 欠損マウスと GPR43 を発現するマウスで明らかな小腸長変化は認めなかった。



【考察】

難消化性デンプンのレジスタントスターチ投与にて再現性をもって小腸が伸長した。腸内容物の酢酸や酪酸など短鎖脂肪酸が有意に上昇していたが、GPR43 を介した形質ではない可能性が高いと考えられる。GPR43 以外にも短鎖脂肪酸受容体が存在するため、それらの解析も重要である。短鎖脂肪酸以外の媒介物による形質の可能性も大いに残るため、今後の更なる検討が必要である。