

寛解と増悪を繰り返す大腸炎モデルマウスの大腸及び視床下部に及ぼす 果糖負荷の影響と植物由来食成分による制御機構の解明

佐藤 伸^{1,2)*}、葛西 志保²⁾、アニスマ カルマチャルヤ²⁾

1) 青森県立保健大学 健康科学部 栄養学科、2) 同大学 大学院健康科学研究科

Key Words ①潰瘍性大腸炎、②ジャワショウガ、③抗炎症、④果糖負荷

I. はじめに

潰瘍性大腸炎(UC)は、寛解と増悪を繰り返す慢性的な疾患である。わが国の患者数もおおよそ 22 万人といわれ、今後も増加傾向は続くという。UC の詳細な原因は不明であるが、腸内細菌叢の変化、自己免疫反応の異常などのほか、近年の食生活の変化にも関与しているという。

これまで UC の発症機序に関する研究や治療法の開発の多くは、大腸に焦点を当てて進められてきた。私たちも、UC モデルマウスに、レスベラトロール二量体を含むメリンジョ (*Gnetum gnemon* L)を投与してその作用機序を報告した¹⁾。一方、今日、欧米型といわれる私たちの食生活を顧みると、健常人と同様に UC の患者もまた高糖質高脂肪の食品を日常的に過剰摂取している可能性がある。このような食品の過剰摂取は、UC の直接的な原因とはいえなくとも、大腸をはじめ、肝臓や食欲を調節する中枢である視床下部といった組織の傷害を助長させることが推察される。たとえば、果糖(Fru)を使用した加工食品の過剰摂取は、非アルコール性脂肪性肝疾患などの生活習慣病の原因となる²⁾。また、Fru の過剰摂取は、視床下部においてインスリン抵抗性を増大させたり、酸化ストレスを増加させたりする³⁾。

ジャワショウガは、インドネシアを中心に東南アジアで、長年にわたり健康維持を目的とした民間薬として利用されている。これまでに、ジャワショウガは抗炎症作用や難治性神経変性疾患の予防効果などを有することが知られている。しかしながら、Fru を過剰摂取した潰瘍性大腸炎の患者の大腸や視床下部に及ぼすジャワショウガの影響に関する知見はほとんどない。

II. 目的

本研究では、ジャワショウガの生理機能を明らかにするために、寛解と増悪の繰り返しを模倣したデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発潰瘍性大腸炎モデルマウス(DSS マウス)に Fru を負荷し、大腸や視床下部の炎症に及ぼすジャワショウガ抽出物(BaE)の影響を検討した。

III. 研究方法

本研究は、青森県立保健大学動物実験委員会に実験計画の申請を行い、承認の後実験を開始した(承認番号：23007)。C57BL/6 雄性マウスを 4 つの群にわけ、そのうち 3 群には 1.5%DSS 液を試験開始 1 週目に投与し、その後 2 週間は蒸留水(W)を与えた。4 週目に再度 DSS 液を与え、DSS 誘発大腸炎モデルマウスとした。その後、各群には 2 週間、次のような処置をした。DSS 群には W のみを、DSS+Fru 群には 10%Fru 液を与え、DSS+Fru+BaE 群には Fru と 2%BaE 含有

*連絡先：〒030-8505 青森市浜館間瀬 58-1 E-mail: s_sato3@ms.auhw.ac.jp

飼料を与えた。さらに7週目に再度DSS液を与え、その後9週目までDSS群、DSS+Fru群及びDSS+Fru+BaE群として投与を継続した。対照(Con)群には、実験期間中、実験動物用飼料(CE-2)及びWを与えた。終了時に、採血し、血漿中の肝機能マーカーであるAST及びALTを測定した。大腸及び視床下部を採取し、大腸についてはその長さを測定した。大腸の一部を化学固定し組織標本とした。アルシアンブルー(AB)染色を施し、1視野当たりのムチンの染色面積率を算出した。抗F4/80抗体を用いてマクロファージ(Mφ)の免疫染色を施し、大腸における1視野当たりのMφ数を計測した。大腸や視床下部において炎症に関与する転写因子であるNFκB p65タンパク質の発現量をウエスタンブロット法により解析した。

IV. 結果及び考察

1. 体重変化、摂餌量及び大腸の長さに及ぼすBaEの影響

DSS投与後(7週目)、DSS+Fru群及びDSS+Fru+BaE群の体重はCon群及びDSS群と比較して減少した。DSS+Fru群及びDSS+Fru+BaE群の体重は、8週目以降、増加傾向であった。

DSS+Fru及びDSS+Fru+BaE群の大腸長はDSS群に比べて短縮したが、両群間に差はなかった。

2. 血漿ALT及びAST活性に及ぼすBaEの影響

Fru負荷の肝機能に及ぼす影響を調べた。DSS+Fru+BaE群のALT活性はDSS群に比べて有意に減少した。しかし、DSS+Fru群とDSS+Fru+BaE群の間では、有意な差は認められなかった。また、AST活性については4群間において有意差は見られなかった。

3. 大腸のAB染色面積率及びMφ数に及ぼすBaEの影響

DSS+Fru群のAB染色面積率は、DSS群に比べて減少傾向であった。また、DSS+BaE+Fru群のAB染色面積率については、DSS+Fru群に比べて回復傾向が認められた。

MφはDSS及びDSS+Fru群で粘膜固有層や陰窩付近に集積した像が観察された。DSS及びDSS+Fru群のMφ陽性数は、Con群と比べて増加した。この結果は、DSS投与に加え、Fru負荷により炎症が増悪したことを示している。これに対してDSS+Fru+BaE群のMφ陽性細胞数は、DSS+Fru群に比べて減少した。このことからBaEは大腸のMφ浸潤を抑制することが示唆された。

4. 大腸及び視床下部のNFκB p65タンパク質発現量

DSS+Fru群の大腸のNFκB p65発現量はDSS群に比べて増加した。一方、DSS+Fru+BaE群の発現量はDSS+Fru群に比べて減少した。視床下部のNFκB p65発現量においては、いずれの群においても有意差は認められなかった。

以上から、BaEは、大腸炎マウスの大腸のMφ浸潤を抑制し、NFκB活性を抑制して炎症の軽減する可能性が示唆された。一方、本研究の条件下では、BaEは視床下部のNFκB活性に影響を及ぼさないことが考えられた。

VI. 文献

- 1) Kasai S, et al. : J Med Food. 2024;27:931-939.
- 2) Abdelmalek MF, et al. : Hepatology. 2010;51:1961-71.
- 3) Kovačević S, et al. : Neuroendocrinology. 2019;108:278-290.

VII. 発表 (誌上発表、学会発表など採択年度から過去2年間の実績を記載してください。)

原著論文

(1) Kasai S, Karmacharya A, Sato S.

Melinjo (*Gnetum gnemon* L) Extract attenuates colonic inflammation in a mouse colitis model by regulating the AMPK/NFκB/Sirt1 pathway.

J Med Food. 2024;27(10):931-939. doi: 10.1089/jmf.2024.k.0021. (査読有)

学会発表

(1) 葛西志保、Anishma Karmacharya、向井友花、佐藤 伸.

ジャワショウガ抽出物は潰瘍性大腸炎モデルマウスにおける大腸の炎症を軽減する.

第78回日本栄養・食糧学会大会、2024年5月、福岡市

(2) 葛西志保、中村里彩、加藤まどか、小笠原美玖、Anishma Karmacharya、佐藤 伸.

果糖を過剰摂取した潰瘍性大腸炎モデルマウスの大腸に及ぼすジャワショウガ抽出物の影響.

2024年度青森県保健医療福祉研究発表会・日本ヒューマンケア科学学会第17回学術集会 合同集会、2024年12月、青森市

(3) 葛西志保、Anishma Karmacharya、向井友花、佐藤 伸.

DSS誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスの大腸に及ぼすメリンジョ(*Gnetum gnemon*)抽出物の影響.

第77回日本栄養・食糧学会大会、2023年5月、札幌市

(4) 葛西志保、松本倖実、Anishma Karmacharya、斉藤華純、對馬美緑、佐藤 伸.

ジャワショウガ(*Zingiber purpureum*)抽出物の潰瘍性大腸炎モデルマウスにおける炎症抑制効果の検討. 2023年度青森県保健医療福祉研究発表会・日本ヒューマンケア科学学会第16回学術集会 合同集会、2023年12月、青森市