

氏 名	しもとよ ども 下 豊 留 あきら 玲
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	論 農 博 第 2580 号
学位授与の日付	平 成 17 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Physiological Studies of Colonic Mucus Secretion in Rats (ラット結腸粘液分泌に関する生理学的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 江 崎 信 芳 教 授 清 水 昌 教 授 植 田 和 光

論 文 内 容 の 要 旨

消化管粘液はムチン型糖タンパク質を主成分とし、結腸の杯細胞より管腔内に分泌されて消化管粘膜の表層に粘液ゲル層を形成して粘膜を保護している。また、糞便を被覆して糞便からの有害物質に対する拡散障壁として機能するとともに、糞塊の輸送時における潤滑剤としての役割も果たすと考えられている。しかしながら、糞塊表層における粘液の生化学的特性や形成機構はほとんど研究されていない。結腸粘液の分泌は、潰瘍性大腸炎や腫瘍形成などの病変時に著しく亢進するが、その分泌変動の制御機構については不明な点が多い。また、便秘は結腸・直腸癌の危険因子とみなされているが、結腸粘膜を保護する粘液ゲル層の便秘時の変動や発癌との関連についてもほとんど研究されていない。

本研究は、糞塊表層における結腸粘液の特性や、腸内細菌の主要代謝産物である有機酸類が結腸粘液分泌に与える影響、ならびに便秘時における結腸粘液の変動と食物繊維摂取の効果について検討したものである。その結果は以下のように要約される。

1. ラット結腸における粘液の特性を組織化学的に検討した結果、遠位結腸で形成された糞塊の表面は、厚さ約20 μm の粘液ゲル層により被覆されていることを明らかにした。糞塊表層粘液ゲル層は内層に中性ムチン、外層に酸性ムチンを含み、粘膜表層粘液ゲル層に比べて著しく厚いことを見いだした。さらに、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒトにおいて、排泄された糞塊の表層もまた、中性ムチンと酸性ムチンを含む連続した粘液ゲル層により被覆されていることを明らかにした。遠位結腸の杯細胞より分泌された粘液は糞塊を包み込み、排泄時における潤滑剤としても機能することを明らかにした。

2. 腸内細菌の主要代謝産物である有機酸類が結腸粘液分泌に与える影響について検討した。ラットの結腸灌流試験において、酢酸、プロピオン酸、酪酸はいずれも、130 mM では同程度に粘液分泌を促進したが、20 mM では顕著な差異が見られ、酪酸が最も強く粘液分泌を亢進した。また、生理的濃度(75 mM 酢酸, 35 mM プロピオン酸, 20 mM 酪酸)においては、それぞれ相加的に粘液分泌を促進した。一方、乳酸あるいはコハク酸による粘液分泌への影響は認められなかった。アトロピンを投与した場合、酢酸、プロピオン酸ならびに酪酸による粘液分泌促進効果が抑制されたことから、腸内細菌の主要代謝産物である短鎖脂肪酸はコリン系神経を介して粘液分泌を促進すると推論した。

3. 腸管運動抑制剤であるロペラミドをラットに5日間皮下投与すると、糞便排泄量と糞便含水率が低下し、結腸内に滞留する糞塊数が増加して、ヒトの便秘に類似した状態が誘導された。本便秘モデルにおける結腸粘液の変動について検討し、結腸杯細胞による粘液産生、糞塊表層粘液ゲル層の厚さ、粘膜表層の粘液量はいずれも、健常時に比べて減少することを明らかにした。

4. ロペラミド誘導便秘モデルにおいて、不溶性食物繊維であるセルロースを摂取(5 mg/日)させると、糞便排泄量が増加し、便秘状態が改善されるが、結腸粘液は変化しなかった。一方、カラギーナンやコンドロイチン硫酸を摂取(1.5 mg/日)させると、糞便排泄量が増加するだけでなく、結腸杯細胞における粘液産生が増加し、糞塊表層粘液ゲル層の厚さも粘膜表層の粘液量とともに、健常時の場合と同程度にまで回復することを見いだした。

論文審査の結果の要旨

結腸粘液の生理的な役割については不明な点が多い。本研究は、ラットにおける結腸粘液の生理的特性、特に有機酸類あるいは食物繊維による結腸粘液分泌への影響などについて検討したものであり、評価すべき点は次のとおりである。

1. ラット結腸杯細胞より分泌された粘液の糞塊表層における特性を解析し、厚さ約20 μm のゲル層を形成することを明らかにした。これは、結腸で形成された糞塊の表面が、粘膜表面よりも厚い粘液ゲル層で被覆されていることを見いだした最初の例である。さらに、種々の動物種においても同様に、糞塊の表層は粘液ゲル層により被覆されていることを明らかにした。排泄の前後において糞塊表層の粘液ゲル層を比較検討した例はこれまでになく、結腸粘液と糞塊排泄との関連を明らかにした意義は大きい。
2. 有機酸類が結腸粘液分泌に与える影響について検討し、乳酸やコハク酸は粘液分泌に影響しないが、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸はラット結腸における粘液分泌を促進することを明らかにした。腸内細菌の主要代謝産物である短鎖脂肪酸類と結腸における粘液分泌との関連を解明したのは重要な成果といえる。さらに、短鎖脂肪酸の粘液分泌促進作用にコリン系神経が関与することも実証しており、この点も評価できる。
3. ラットを用いたロペラミド誘導便秘モデルでは、結腸杯細胞における粘液産生とともに、粘膜および糞塊表層の粘液ゲル層が減少することを明らかにした。便秘は現代人の主要な消化器愁訴の一つであり、結腸・直腸癌の危険因子と見なされている。結腸粘膜を保護する粘液ゲル層が便秘時に減少することを明らかにしたことは、便秘と発癌との関連を解明する上で重要な示唆を与えたものと評価できる。
4. 便秘モデルにおける食物繊維摂取の影響について検討し、カラギーナンやコンドロイチン硫酸の摂取によって、結腸粘液分泌は健常時の場合と同程度に回復することを明らかにした。便秘における水溶性硫酸化多糖摂取と結腸粘液分泌との関連を解明した意義は大きい。

以上のように本論文は、糞塊表層における粘液ゲル層の特性を解明するとともに、短鎖脂肪酸や水溶性硫酸化多糖類による粘液分泌促進作用を明らかにしたものであり、消化管生理学ならびに生化学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成17年9月12日、論文ならびにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。