

炎症性腸疾患患者における短鎖脂肪酸の解析に関する研究

研究分担者 飯島 英樹 大阪大学医学部 講師

研究要旨

近年、多くの特定保健用食品が販売され、便通や腹部症状の改善を目的に使用されているが、それらには腸内細菌の発酵能を利用して産生される短鎖脂肪酸やエネルギー変換効率の高い中鎖脂肪酸が含まれるものが多い。これら機能性食品が腸管で吸収される際に多くの免疫担当細胞と接するが、そこで様々な免疫反応を生じる。その不適切な免疫学的相互作用が生じた場合、アレルギーや炎症などの発症を引き起こすことが判明している。これまで有効性が強調されてきた機能性食品においても脂肪酸により腸管免疫応答の方向性を左右することで、各種免疫疾患の発症につながる潜在的な危険性が考えられる。しかしながら、ヒトの疾患と脂肪酸をはじめとする代謝物との関係は明らかになっていない。本研究では腸管に慢性炎症を生じる炎症性腸疾患をターゲットとし、収集した炎症性腸疾患患者および健康者の糞便に含まれる脂肪酸濃度の解析を行った。炎症性腸疾患患者では、有意に酪酸が健康者に比して低値であることが明らかとなった。さらに、内視鏡的活動性が高い患者において寛解期患者に比して有意に糞便中酪酸濃度が低値であった。一方、コハク酸やプロピオン酸が炎症性腸疾患患者では増加しており、これらの糞便中脂肪酸が炎症性腸疾患において変化していることが明らかとなり、その病態形成に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

腸管には多くの免疫担当細胞が存在しており、食品との不適切な免疫学的相互作用は、アレルギーや炎症などの発症を引き起こすことが判明している。食品中の、あるいは腸内細菌から産生される脂肪酸は腸管生理や脂質代謝に様々な影響を及ぼすことが報告されているが、免疫系への影響については不明な点が多い。特にヒトの疾患における脂肪酸の関与はほとんど明らかにされていない。本研究は、炎症性腸疾患患者の糞便サンプルにおける短鎖脂肪酸濃度を測定することで、疾患発症や増悪との関わりを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院に通院中の潰瘍性大腸炎患者30人、クローン病患者30人および

健康者24人より新鮮な糞便約20 g の提供を受け、速やかに-80度に保存した。匿名化された検体は、東京大学医科学研究所・国際粘膜ワクチンセンター 粘膜バリア学および静岡大学農学部・応用生物化学科 食品栄養化学研究室にてHPLCにより有機酸成分の解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、事前に大阪大学医学系研究科における倫理申請を終え承認を得て実施した[承認番号：13165（大阪大学）]。

C. 研究結果

炎症性腸疾患患者では、有意にn-酪酸が健康者に比して低値であることが明らかとなった[潰瘍性大腸炎患者平均 6.9、クローン病患者 5.0、健康者 11.8($\mu\text{mol/g}$ 糞便), $p < 0.05$]。さらに、炎症性腸疾患患者の中では、内視鏡的活動性が高い患者において寛解期患者に比

して有意に糞便中n-酪酸濃度が低値であった[活動期患者 3.7、寛解期患者 7.3($\mu\text{mol/g}$ 糞便), $p < 0.05$]. また、プロピオン酸も内視鏡的活動性が高い患者において寛解期患者に比して有意に低値であった。一方、コハク酸、乳酸は炎症性腸疾患患者において健康者より多い傾向にあったが有意ではなかった。

D. 考察

炎症性腸疾患患者では、健康者と明らかに異なる脂肪酸プロファイルを持つことが明らかとなった。酪酸は、制御性T細胞の誘導に関与することが明らかとなっているが、炎症性腸疾患患者において糞便中酪酸濃度が有意に低下しており、制御性T細胞誘導不全による炎症性腸疾患病態形成への関与が示唆された。一方、有意差には至らなかったが、脂肪酸の中でも炎症性腸疾患において増加傾向を認めるものを認めた。炎症性腸疾患患者における糞便中脂肪酸プロファイルの変化はそれを産生する腸内細菌群の変化を反映している可能性があるが、摂取された何らかの不適切な食品が腸内細菌群の変化を促進している可能性があり、さらに検討を行う必要がある。

E. 結論

過度な免疫活性化を抑制する酪酸の以外に、種々の糞便中脂肪酸が炎症性腸疾患患者で変化しており、摂取した食品が何らかの影響を及ぼしている可能性がある。今後、脂肪酸構成に変化を与える食品について検討を加える必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mukai A, Iijima H, Hiyama S, Fujii H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Araki M, Hayashi Y, Kondo J, Mizushima T, Kanto T, Egawa S, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Regulation of anergy-related ubiquitin E3 ligase, GRAIL, in murine models

of colitis and patients with Crohn's disease. J Gastroenterol. 2014 Dec;49(12):1524-35.

2. Sakurai T, Kashida H, Watanabe T, Hagiwara S, Mizushima T, Iijima H, Nishida N, Higashitsuji H, Fujita J, Kudo M. Stress response protein cirp links inflammation and tumorigenesis in colitis-associated cancer. Cancer Res. 2014 Nov;74(21):6119-28.

3. 飯島英樹. 治療に必要なバイオマーカーの開発状況. 最新医学. 2015;70(2):250-4.

4. 飯島英樹. 腸内細菌異常と腸管感染症(偽膜性腸炎など). 医学のあゆみ 2014;251:85-88.

2. 学会発表

1. 井上 隆弘, 飯島 英樹, 川井 翔一郎, 荒木学, 白石 衣里, 日山 智史, 新崎 信一郎, 西田 勉, 辻井 正彦, 三善 英治, 竹原 徹郎. 腸管免疫からみた IBD 治療の新展開 IgA 糖鎖欠損に基づく炎症性腸疾患の病態解明. 消化器と免疫. 2014 2014.03(50):29-32.

2. 新崎信一郎, 飯島英樹, 松岡克善, 武下達矢, 世良田聡, 辻井正彦, 金井隆典, 竹原徹郎, 仲哲治, editors. 炎症性腸疾患バイオマーカーとしての Leucin-rich alpha-2 glycoprotein (LRG)の可能性. 第 51 回消化器免疫学会; 2014/7/10-11; 京都.

3. 川井翔一郎, 飯島英樹, 新崎信一郎, 山口利朗, 荒木学, 日山智史, 林義人, 辻井正彦, 竹原徹郎. 青黛(indigo naturalis)による腸炎改善効果についての検討. 第 11 回日本消化管学会学術集会 2015/2/13.

4. 日山智史, 飯島英樹, 辻井正彦, 竹原徹郎, editors. パリエル板は NSAID 起因性小腸粘膜傷害に保護的に働く. 日本消化器病学会近畿支部 第 101 回例会; 2014/10/4; 大阪国際交流センター.

5. 飯島英樹. 炎症性腸疾患の病態と治療. 日本消化器病学会近畿支部第 46 回教育講演会; 2014/10/4; 大阪国際交流センター.

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況