

## 潰瘍性大腸炎に影響を与える食品素材 (特にタモギ茸のエタノール抽出画分)の予防の可能性

きのした みき お i)、やました しんじ i)、まつもと さとし ii)  
木下 幹朗 i)、山下 慎司 i)、松本 聡 ii)

### 1. はじめに

現在、我が国では各種アレルギー性疾患の増加が問題になっている。その原因は、環境、食事等多くの要因が考えられるが、特に食生活の戦後の劇的な変化によるものが大きいと考えられる。すなわち、現在の食品加工の原料となる小麦粉、油脂、ショ糖、食塩等は、高度に精製されたものが使用されており、かつては、玄米、黒砂糖、未精製油脂等から自然に摂取していた微量の生体調節機能を有する成分の慢性的な欠乏によって生じる可能性が考えられる。しかしながら、過去の食生活に回帰することは、経済・嗜好・食品衛生の面からも難しい。そこでこれからの研究としては、かつてのビタミンの発見と同様に、免疫系や消化系を穏やかに制御する微量の生体調節成分を農畜産物(特にかつては摂取していたが現在では廃棄されている部位)から、効率よく分離精製し機能性食品素材や医薬品原料中間体として用いる必要がある。

近年、上記の食生活等の変化による影響によって、アレルギー反応の関与もある炎症性腸疾患の罹患者数増加が問題となっている。この疾患の一つである潰瘍性大腸炎の日本における罹患者数は現在10万人程度であり今後も増加が見込まれる。潰瘍

### SUMMARY

キノコ類は食品としての1、2次機能だけでなく、その3次機能が注目され、抗腫瘍作用をはじめとする機能性食品としての可能性が示唆されている。

近年、日本人において過敏性腸炎や潰瘍性大腸炎の増加は深刻になりつつあり、これら慢性的な腸管炎症の継続は、下痢等による生活の質の低下だけでなく、大腸がん発症リスクを上昇させる可能性が報告されている。

今回は、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)の最適投与量(現在までは2%で実施)を検討したうえでスフィンゴ脂質も回収される、タモギ茸のエタノール抽出画分の潰瘍性大腸炎の実験動物モデル系に与える影響について調査した。その結果、DSSの飲水への投与量を0-1.5%に変えて、標準飼料で飼育したところ、容量に依存して大腸の収縮、ならびに脾臓の肥大が認められたが、25日間の飼育時、すべての群で死亡例は認められないことから、本実験は1.5%投与で行った。その結果、食餌性タモギ抽出物は飼育期間後期の体重減少を抑制し、脾臓重量の増加並びに大腸の収縮を有意に抑制した。以上の結果は、タモギダケのエタノール抽出画分には、抗炎症活性、もしくは腸管保護成分が存在する可能性を示唆した。

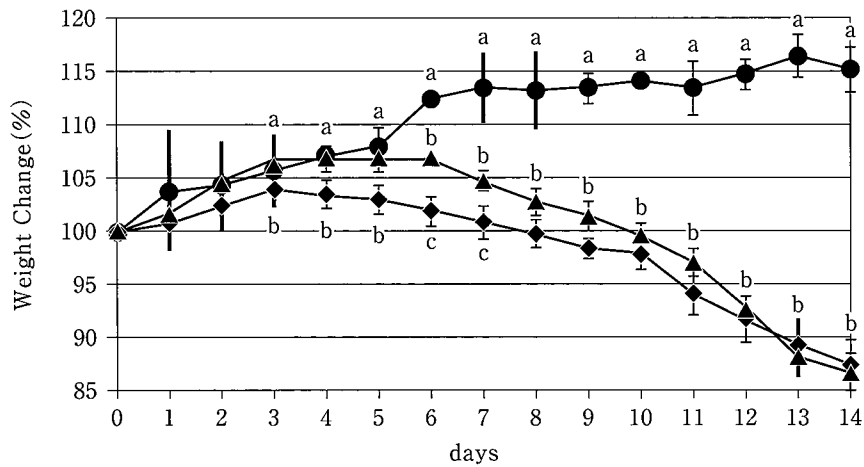
性大腸炎は現在までのところ、原因および完治方法が不明であるため特定疾患に指定されている<sup>1), 2)</sup>。また罹患は大腸がん罹患のリスクを引き上げる。著者らは、以前DMH投与大腸ガンモデルマウスにおいて大腸腺腫発症抑制効果を見出し、この実験中に観察した大腸表面部の形態より食餌性スフィンゴ脂質は、大腸発ガン予防効果のみならず、抗炎症作用も期待できる所見を得た<sup>3)</sup>。そ

こで、デキストラン硫酸ナトリウム(以降DSS)を用いた腸管炎症モデル動物系での、食餌性グルコシルセラミドの影響を調べた。

その結果、グルコシルセラミド摂取は、DSSによる大腸の炎症を抑制することを見出し、原著論文として報告した。またこの時、食餌性グルコシルセラミドは炎症性サイトカインならびにケモカインを抑制することを報告した(図1、2)。

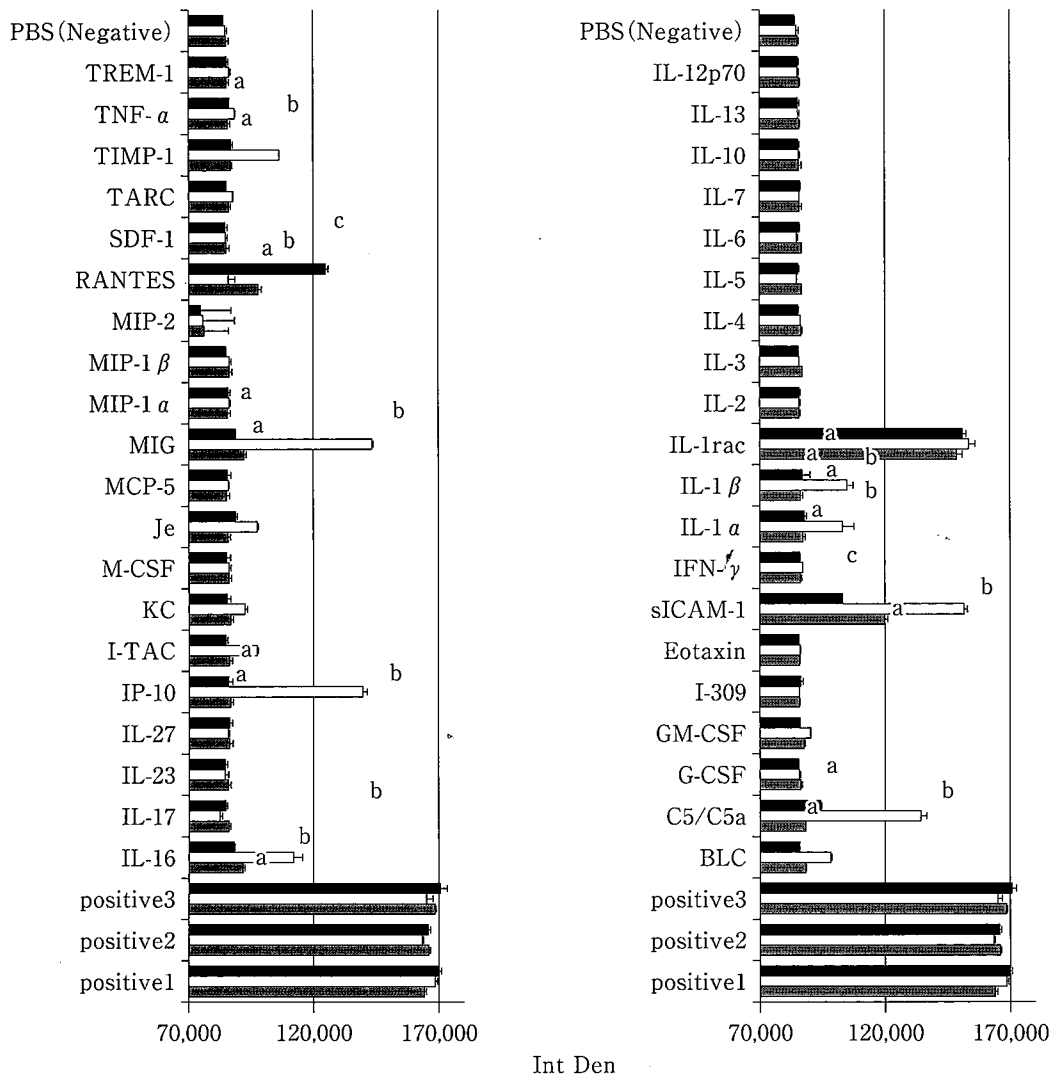
i) 帯広畜産大学食品科学研究部門機能科学分野

ii) (株)エル・エスコレーション開発部



Effects of dietary GlcCer on weight gain in DSS-treated mice.

The animals fed AIN-76A were given 2% DSS in the drinking water in the following doses for 15 days : ● : Blank (-DSS, AIN-76) ; ◆ : Control (+DSS, AIN-76) ; ▲ : 0.1% GlcCer in AIN-76 diet (0.1% GlcCer). a,b and c : Values with different superscript letters in the same column differ significantly ( $p < 0.05$ ). Error bars indicate standard deviation (SD).



Effects of dietary GlcCer on cytokine levels in mucosa in the colon of DSS-treated mice.

■ : Blank ; □ : Control ; ▨ : 0.1% GlcCer. a, b and c : Values with different superscript letters in the same column differ significantly ( $p < 0.05$ ). Error bars indicate standard deviation (SD).

図1 DSS投与大腸炎症モデルマウスにおける食餌性グルコシルセラミドの効果(AraiらJ.Oleo Sci.(2015)より抜粋)



Balb/c マウス  
4 週齢 雄  
室温22℃、湿度60%  
明暗周期12時間

実験群	試験飼料	1.5%濃度DSS
Blank	AIN-76	—
Control	AIN-76	+
タモギ画分 1%	AIN-76+タモギ画分 1%	+
タモギ画分 5%	AIN-76+タモギ画分 5%	+

5 匹/ケージ 各群 2 ケージ

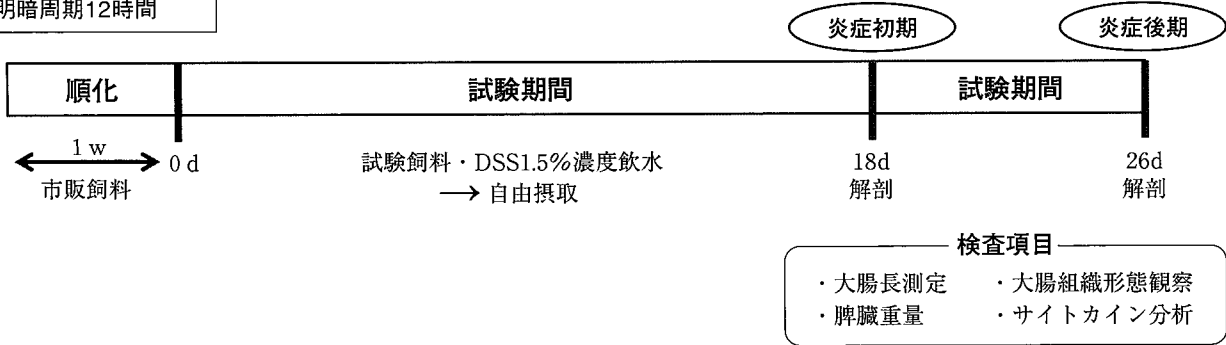


図2 DSS投与大腸炎症モデルマウスへのタモギダケ抽出画分投与実験の概要

すなわち、DSS投与によって炎症反応を促進する作用のある炎症性サイトカインならびに血球系細胞の遊走を刺激し、炎症反応を促進するケモカインが誘導されるが食餌性グルコシルセラミドによってこれらの誘導が抑制されることが明らかになった。

以上の結果は、腸管炎症について、植物由来のスフィンゴ脂質が腸管炎症を抑制することを見出し、原著論文として報告した。この時新たに見出された課題は、1)炎症の誘導条件が強力すぎる 2)精製が煩雑なグルコシルセラミドだと、機能性食品原料としては用途が限られる等の課題が新たに見出された<sup>4)</sup>。

キノコ類は食品としての1、2次機能だけでなく、その3次機能が注目され、抗腫瘍作用等をはじめとする機能性食品としての可能性が示唆されている。タモギダケは日本において主に北海道や東北地方で食用キノコとして一般的に認知されているが、本州以南ではほとんどなじみがない。その理由の一つは分布域が北方であり、本州以南にはほとんど見られないためである。しかし近年で

は、人工栽培も可能となり、それらの機能性を取り上げた情報メディアの活発化により認知されつつある。タモギダケは夏から秋にかけてニレ類を主とする広葉樹の伐根や倒木から発生し、ヒラタケ科に属する食用キノコである。主に鍋の具材やてんぷら等に利用されている。

タモギダケにおいて、タモギダケ熱水抽出エキスから血圧降下作用や血糖上昇抑制作用、抗腫瘍効果などの報告がされ、タモギダケエタノール抽出エキスにおいてアトピー性皮膚炎症状緩和および皮膚保湿効果が報告されている<sup>5), 6)</sup>。その他にも真菌類由来のキノコにおいても様々な機能が報告されており、キノコ類の機能活性の本体は主に多糖類等(β-グルカン)が言われているが、脂溶性成分においてもエルゴステロールやスフィンゴ脂質<sup>7), 8)</sup>を含むことから、興味もたれている。また、以上の点から、本研究ではスフィンゴ脂質の構造が植物とは異なるタモギダケスフィンゴ脂質画分(以下タモギ画分)を用いて潰瘍性大腸炎の実験動物モデル系に与える影響について調査した。

## 2. 方法の概要

タモギ茸のエタノール抽出画分をAIN76標準飼料に配合(1%ならびに5%)した飼料を給餌した。なお、腸管への炎症はデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を飲水させることにより発症させた。発症レベルをコントロールするために、予備試験として、DSS投与量の精査を行った後、上記のタモギダケ給餌実験を行った。実験の概要を図2に示す。

## 3. 結果と考察

DSSの飲料水への投与量を0-1.5%に変えて、標準飼料で飼育したところ、容量に依存して大腸の収縮並びに脾臓の増大が認められたが、25日の飼育時、すべての群で死亡例は認められないことから、本実験としてはDSS濃度を1.5%投与と定めた。その結果、食餌性タモギ抽出物は、飼育期間後期の体重減少を抑制し、脾臓重量の増加並びに大腸の収縮を有意に抑制した(図3)。以上の結果は、タモギダケの脂溶性成分には、抗炎症活性、若しくは腸管保護成分が存在する可能性を示唆した。また、

DSSによって誘導される炎症性サイトカインならびにケモカインも食餌性タモギダケ抽出画分はそれを抑制する傾向が認められた。

今回のタモギダケエタノール抽出画分には、腸管炎症抑制効果が認められた。今まで我々が報告してきたDSSの誘導系では、おおむね2週間でマウスの体重が10%減少し、生存が難しくなる比較的強い炎症系で研究を行ってきた。しかしながら今回は、DSSの濃度調整を予備実験として行い、炎症が生じ、かつ、致死性にはなりづらい条件を見出した。以前までの条件では、薬剤としての利用を志向した研究には適しているが、予防や改善等を志向した機能性食品としての実験には不適と考えられる。ゆえに今回の実験によって機能性食品の効果検証に適した腸管炎症発症条件が確立したと考えられる。

本実験で、1%ならびに5%のタモギダケ脂溶性画分を投与した。その結果、タモギ画分の摂取は体重の変化より発症を遅らせる効果が確認され、また解剖時には、炎症により

肥大する脾臓並びに大腸の収縮が抑制された。タモギダケの脂溶性成分には、先に我々が報告した、腸管炎症モデル系で、炎症抑制効果が認められたグルコシルセラミドも著量含まれるだけでなく、セラミドと想定される画分もTLC上では認められたことから、抗炎症作用の一つの活性成分としてスフィンゴ脂質であることが想定される。しかしながら、実験系が特に炎症誘導薬剤の濃度が異なるので、一概に比較はできないが、より抗炎症機能が作用したと考えられた(大腸収縮のタモギ画分摂取による著しい改善等)。すなわち、スフィンゴ脂質の機能だけでなく、その他の脂溶性成分による相乗又は相加効果によって、より強い抗炎症機能として働いている可能性が考えられる。また、スフィンゴ脂質とともにエタノール画分に回収されるエルゴステロールを有するステリルグリコシドも吸収されずに大腸に到達すると考えられ、その他未詳な化合物も存在していると考えられる。今後、脂溶性画分を数画分に分画したのち

動物実験を行うとともに、化合物単位での腸管炎症モデル系における実験も行い活性画分を絞り込む必要もあろう。

また、作用機序の一部を解明するために、サイトカイン量の変化を調べたところ、一様にタモギ画分はサイトカインの量を抑制する傾向が示された。また、抑えた機能は、以前の論文と類似しており、この点からもスフィンゴ脂質が今回の炎症抑制に関与している可能性が考えられた。またスフィンゴ脂質の消化吸收については、現在までに様々な報告があり、いまだ明確な結論が出ていないが、経口由来のスフィンゴ脂質の多くの部分が小腸では吸収されずに、大腸に到達することが考えられる。また、我々の以前の報告で、作用機序の異なる、DMHのマウス腹腔内投与によるポリープ誘導試験においてもサイトカインの異動を調べるとDMH投与はサイトカイン量を増加させ、グルコシルセラミドはそれを抑制した。また抑制したサイトカインはDSSのときと類似していた<sup>9)</sup>。

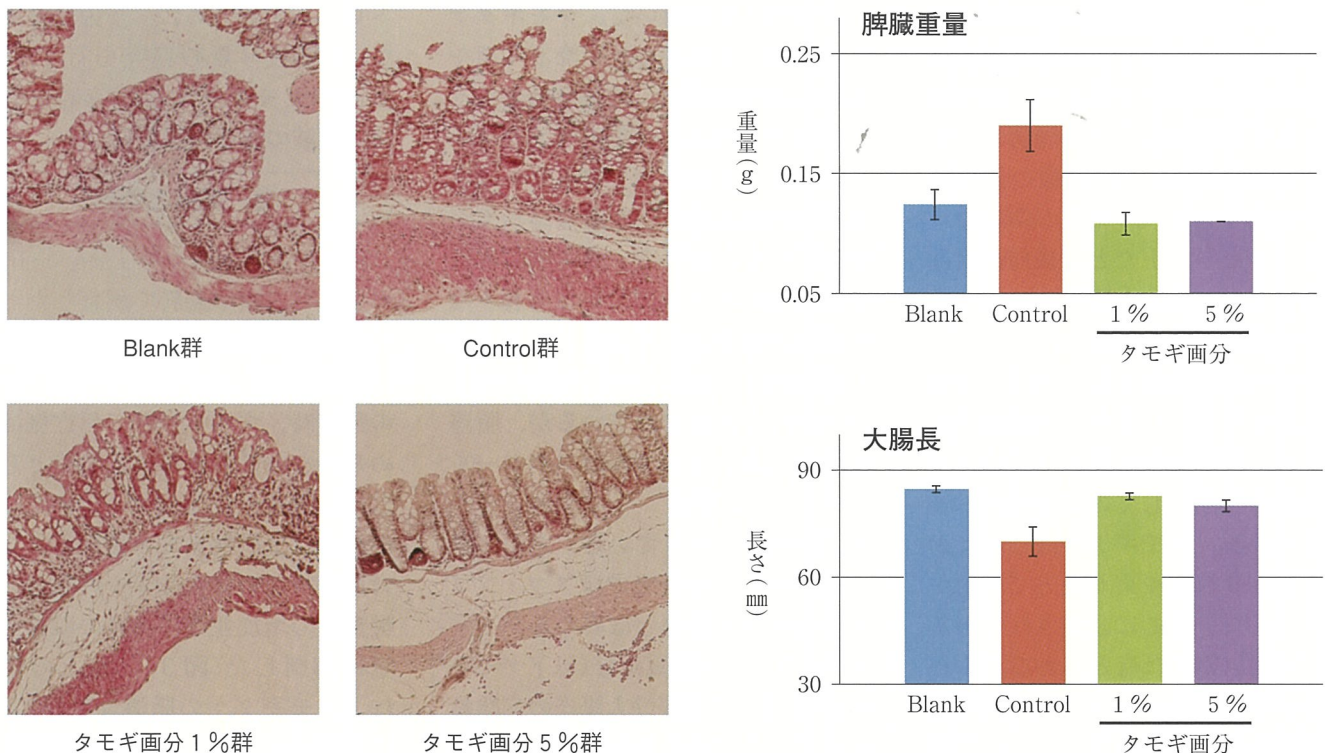


図3 DSS投与大腸炎症モデルマウスへのタモギダケ抽出画分投与の効果

すなわち、作用機序の異なる薬剤で誘導されたサイトカインがグルコシルセラミドによって類似する傾向であることから、グリコシルセラミドの炎症抑制機構は消化器官より体内に吸収されて作用するのではなく、腸管内で作用している可能性が考えられる。

以上の結果より、タモギダケ抽出画分はそれ自体に腸管炎症を緩解する成分が存在することが動物実験によって見出された。今後は1)機能性食品としての可能性を確定するためのヒト介入試験による検証(IBDを発症しているヒトを対象)2)活性本体の検証(スフィンゴ脂質以外の機能性成分の追跡)等によって機能性食品素材としての地位の確立並びに医薬品中間体としての可能性を検証して行くことが重要であろう。

## 【参考文献】

- 1) 難病情報センターホームページ 潰瘍性大腸炎(公費対象) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/62>
- 2) 難病情報センターホームページ クローン病(公費対象) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/81>
- 3) Aida K.; Kinoshita M.; Tanji M.; Tamura M.; Ohnishi M.; Sugawara T.; Ono J.; Ueno N. Prevention of Aberrant Crypt Foci Formation by Dietary Maize and Yeast Cerebrosides in 1,2-Dimethylhydrazine-treated Mice *J Oleo Sci* **54**, 45-49 (2005).
- 4) Arai K.; Mizobuchi Y.; Tokuji Y.; Aida K.; Yamashita S.; Ohnishi M.; Kinoshita M. Effects of Dietary Plant-Origin Glucosylceramide on Bowel Inflammation in DSS-Treated Mice. *J Oleo Sci* **64**, 737-42 (2015).
- 5) Huang X, Nie S. The structure of mushroom polysaccharides and their beneficial role in health. *Food Funct.* 2015 Oct ; **6**(10) : 3205-17
- 6) Guillamón E, García-Lafuente A, Lozano M, D'Arrigo M, Rostagno MA, Villares A, Martínez JA. Edible mushrooms: role in the prevention of cardiovascular diseases. *Fitoterapia*. 2010 Oct ; **81** (7) : 715-23.
- 7) Fujino Y.; Ohnishi M. Isolation and structure of diglycosylsterols and triglycosylsterols in rice bran. *Biochim Biophys Acta* **574**, 94-102 (1979).
- 8) Kawai G.; Ohnishi M.; Fujino Y.; Ikeda Y. Stimulatory effect of certain plant sphingolipids on fruiting of *Schizophyllum commune*. *J Biol Chem* **261**, 779-84 (1986).
- 9) Yamashita S.; Sakurai R.; Hishiki K.; Aida K.; Kinoshita M. Effects of Dietary Plant-origin Glucosylceramide on Colon Cytokine Contents in DMH-treated Mice. *J Oleo Sci* **66**, 157-160 (2017).

## 筆者略歴

きのした みきお  
木下 幹朗  
Mikio Kinoshita

帯広畜産大学食品科学研究部門機能科学分野 教授

1991年 帯広畜産大学大学院畜産学研究科修士課程修了

1995年 東北大学農学研究科食糧化学専攻博士後期課程修了 博士(農学)  
国立循環器病センター研究所科学技術特別研員

1998年 基礎生物学研究所特別協力研員

1999年 帯広畜産大畜産学部助手

2008年 同上 准教授

2015年 同上 教授年

●研究テーマと抱負：  
食品成分とくにスフィンゴ脂質の機能性

●趣味：  
ポタリング、ゆっくりとした山歩き

やました しんじ  
山下 慎司  
Shinji Yamashita

帯広畜産大学食品科学研究部門機能科学分野 助教

2004年 帯広畜産大学大学院畜産学研究科修士課程修了

2007年 東北大学大学院農学研究科博士後期課程修了博士(農学)

2008年 福島県職員

2014年 帯広畜産大学食品科学研究部門助教、現在に至る

●研究テーマと抱負：  
食品成分とくにグリセロリン脂質の機能性について

●趣味：古代史紀行、霊場巡り

まつもと さとし  
松本 聡  
Satoshi Matsumoto

(株)エル・エスコレーション

開発部 部長

品質保証責任者

化粧品総括製造販売責任者