

全粒穀類は腸内嫌気性醗酵を促進し 抗酸化作用を発揮するか？

(研究助成金 100万円)

代表研究者

国立循環器病研究センター研究所心臓生理機能部 下内章人

共同研究者

日本分析化学専門学校 宮道隆

国立循環器病研究センター研究所心臓生理機能部 神野直哉

水上智恵

中部大学生命健康科学部 近藤孝晴

1 研究背景

1968年、Levitらは呼気中に水素を始めて検出し (Levit, 1968), この由来は嫌気性腸内醗酵によるものであることが明らかにした。以来, 消化器内科を中心に呼気 H_2 の消化器疾患との関連や臨床的意義などの膨大な知見が明らかにされてきたが (Simren M, 2006, Kamm MA, 1991), 概ね, 呼気水素は疾患と関連する悪玉指標とみなされてきている。ただひとつの例外は, Nealeの「腸内嫌気性醗酵に伴う H_2 には還元作用がある」 (Neale, 1988) という仮説を提唱したことであるが, 以後, この仮説を実証した臨床試験はなかった。

ところが, 2007年, 大澤らは「 H_2 は弱いながらも $OH\cdot$ を選択的に消去し, 虚血灌流障害モデルで水素水が有効である」ことをNature Medicineに報告した (Ohsawa, 2007)。以来, 種々の酸化ストレス性動物疾患モデルで H_2 が有用であるとする報告が急増しすでに300編近くの論文が出ている (Ohta, 2011)。しかしながら腸内醗酵に伴う H_2 にも抗酸化ストレス作用があるという臨床報告はほとんどない。

上述のように腸内細菌醗酵に伴う H_2 生成は鼓腸や腹部膨満感の原因としてnegativeな指標とみなされる傾向にあり, H_2 分子の抗酸化ストレス機能物質としてはみなされていなかったのが現状である。さらに, 従来, 全粒穀類の代表として, 玄米中に存在するビタミン類による抗酸化作用に関する種々の報告がみられる。他方, 玄米には食物繊維が比較的豊富に含まれるが, その中に含まれる食物繊維による腸内醗酵に伴う水素の発生とその抗酸化作用については全く知見がないのが現状である。

2 研究目的

生体ガス中の水素は食品摂取に伴う腸内嫌気性醗酵と極めて密接な関連をもつことは古くから知られている。そこで申請者らは種々の生活習慣や疾患との関連を明らかにするため呼気や皮膚ガス（以下、生体ガス）の高感度採取分析システムを開発し、生体ガスの網羅的な臨床データ蓄積を開始している。また筆者らは最近、乳製品やウコン含有食品では腸内醗酵による水素分子が抗酸化効果を発揮していることを突き止めている（Shimouchi, 2008）。これらの予備実験から生体内水素を高める日本の古来からの全粒穀類、野菜、大豆食品が、日本人の長寿に密接に関連している可能性が出てきている。そこで、「日本人には日本人の体質に合った日本古来の食生活習慣が最適である」という基本原理があり、「和食の中心であった全粒穀類が腸内醗酵を促進し、生体内の酸化ストレスを消去している」と仮説を立てている。特に全粒穀類に含まれる食物繊維や難消化性成分が腸内細菌叢による嫌気性醗酵を促進し、水素ガスを産生、これが生体内活性酸素種を消去している可能性がある。本研究では「全粒穀類摂取による消化管内嫌気的醗酵で産生された水素ガス（ H_2 ）は抗酸化ストレス機能を有する」という仮説を検証するため、予備的検討のため、玄米とそれから得られる玄米ならびに糠を摂食し、呼気水素がどの程度上昇するかを検討し、この結果から玄米のもつ腸内嫌気性醗酵の程度を検討ならびに考察した。

3 方法

3-1. 食材

食材は玄米（一人当たり1.75合、273g）、同量を精白した白米（一人当たり玄米換算1.75合、246g）ならびに、この際できた糠（一人当たり27g）を冷蔵保存したものをを用いた。玄米は無農薬・有機栽培の魚沼産こしひかりを用いた。本研究で用いた全粒穀類としての玄米に含まれる食物繊維総量は8.2gで、白米は0.7g、糠はその差分の7.5gであった。炊飯は試験前夜のうちに炊飯器（タイガー圧力鍋）を用いて炊飯を行った。糠は400mLの湯で3分間熱湯に溶かした上で室温までに冷ました上で摂食した。なお、いずれにおいても摂食しやすいように塩2gまでふりかけて食した。副食は提供しなかった。被験者は前夜7pmまでの夕食を最後として、7pm以降から、絶食かつ自由飲水（水のみ）として、早朝空腹のまま8:30amに呼気採取、9amまでの20分間で玄米、白米、または糠を摂食した。摂食完了以後、呼気採取がすべて完了するまでは水分のみ飲用可とした。

3-2. 呼気採取と呼気水素分析

呼気採取は摂食前（8:30am）、摂食直後（9am）、以後1時間毎、6pmまでの10回にわたり実施した。終末呼気は15秒間息こらえの後の終末呼気を大塚バッグ（240mL）に採取し、バックグラウンド減算のため、雰囲気ガスを240mL採取し、別の呼気バッグに採取し、バックグラウンドとした。採取した呼気はガスタイトシリンジを用いて1mLをガスクロマト半導体検知法（TRIIlyzer, タイヨウ, 大阪）に注入し、水素濃度を計測した。さらに、この分析結果から同時刻に雰囲気ガスを採取し、同じ呼気採取バッグに採取しその水素濃度をバックグラウンドとして減算を行い呼気水素濃度を求めた。

なお、口盲腸食物通過時間（Oro-Cecal Transit Time：OCTT）は図1に示したように食品を摂取した後、消化管内の食物の先端が、回盲弁を超え、大腸内に達するに要した時間をいう。健康な消化管であれば、腸内細菌は大腸内にとどまるため、呼気中の水素濃度でみると、食材摂取後から呼気水素濃度が安定しはじめ、前値と比較して3 ppm上昇した時間をOCTTと定義した（Kagaya, 1997, Shimouchi, 2009）。

3-3 対象

健康成人4名（男2名，女2名）を対象とした。平均年齢 24 ± 5 （SD）才，身長 163 ± 6 cm，体重 54 ± 1 kgであった。非喫煙者であり，特記すべき疾患はなかった。なお，以上の検討は被験者のインフォームドコンセントを得た上で実施した。

図1 食物繊維・難消化性多糖類摂取に伴う嫌気性腸内発酵水素分子（ H_2 ）の生成経路

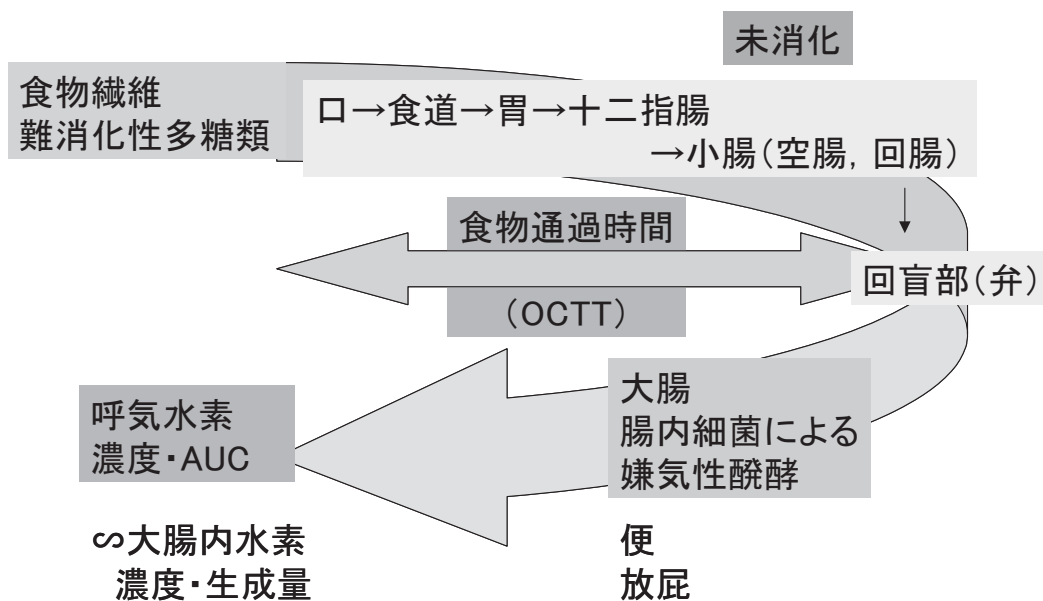


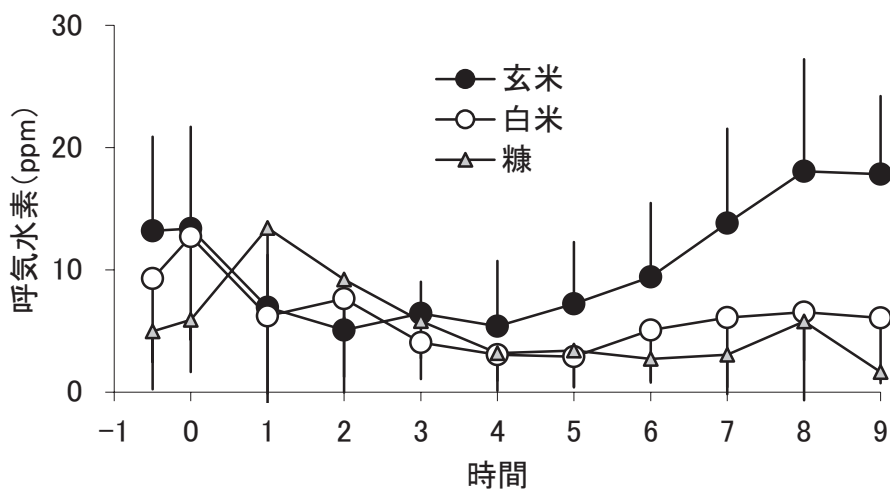
図2 玄米, 糠, 白米。いずれもおなじ玄米から得られたもの。



4 結果

結果を図3に示した。玄米・白米・糠を摂食する前と直後におけるベースラインの呼気水素は5～15 ppmとばらつきがあったが、食直後1時間から4時間後にかけて呼気水素は安定する傾向にあった。しかし、5時間を経過したところから玄米摂食時には呼気水素濃度は徐々に増加し、平均20ppm程度まで増加した。他方、白米では6時間後にわずかであるが、増加傾向を示したが有意な増加とは認められなかった。糠摂食では呼気水素の増加は全く認められなかった。

図3 玄米, 白米, 糠の摂食による呼気水素変動



5 考 察

玄米・白米・糠の摂食による呼気水素曲線

本研究では玄米に含まれる食物繊維に着目し、未消化物の嫌気性腸内発酵に伴う呼気水素の動態を検討した。結果としては予想に反して、呼気水素には有意な上昇を認めなかったものの、摂食後5～6時間以降に呼気水素は上昇し始め、20ppm程度まで上昇した。さらに食物繊維の豊富にあると考えられる糠そのものには呼気水素上昇作用はなく、むしろ、食物繊維ならびに難消化性多糖類の上部消化管での分解ならびに消化吸収が示唆される結果を得た。白米でも同様にほとんど呼気水素の上昇は認められなかった。

白米にも食物繊維成分が100g当り0.3gの食物繊維が含まれている。玄米と比較して食物繊維は10%以下で少ない。文献的には全ての糖質が上部消化管で吸収されるわけではなく、一部は大腸でも吸収される。また摂取量が過剰になっても当然、消化管吸収量は低下するものと考えられる。呼気水素濃度は摂取後6時間目にわずかに増加していることが読み取れる。おそらく、上部消化管で吸収されず大腸に達した食物繊維と未消化の多糖類が回盲部を超え、大腸内に到達し、嫌気性腸内発酵により生成された水素分子が呼気に排気され、わずかな上昇をみたものと考えられた。

今回の実験結果で糠の摂食は玄米と白米の差分が糠摂食に伴う呼気水素曲線になることを予想していた。ところが結果は予想に反して、糠摂取の呼気水素曲線はほとんど平坦となり、糠に含まれる食物繊維の下部消化管（主に大腸）への到達は少なくとも本実験での観察時間中にはなかったものと考えられた。糠単独では食物繊維が上部消化管で分解吸収されたことも考えられた。

食物通過時間（OCTT）の延長

加賀谷らは種々の食品についての呼気水素上昇と食物通過時間を検討している（Kagaya, 1997）。その報告の中で特に呼気水素の上昇作用の食品について着目してみると、本研究と同じ定義で得られたOCTTは、とうもろこし159分、ジャガイモ218分、調整豆乳221分、ブロッコリ191分、プルーンジュース86分、バナナ180分と報告している。今回の玄米摂食では食物通過時間は5～6時間となり他の食品と比較して延長していた。今回の実験では圧力釜で炊飯したため、上部消化管での消化吸収は改善するものと考えていたが、予想外に延長していることが明確になった。なお、筆者らがすでに報告したカレーライス（白米）の摂食試験においては、OCTTは250分～300分と今回の玄米/白米のOCTTとほぼ一致し（Shimouchi, 2009）、今回の結果の妥当性を裏付けている。本研究では呼気水素濃度と食物繊維量を増やす目的で、摂食量を1.75倍と一般の朝食としては摂食量を多くした。そのため、摂食量による影響を念頭に置く必要があるが、食物通過時間は摂食した食品の先頭が回盲部を越えた時間と考えられることから、必ずしも摂取量の影響とは考えにくく、むしろ米飯そのものの粘性のため、消化管内通過時間が延長したことも考えられた。

玄米摂食の意義

本研究では玄米に含まれる食物繊維に着目し、この食物繊維の腸内嫌気性発酵に伴う分子状水素の発生を促進させ、水素分子の抗酸化作用を引き出すことが明らかになりつつある。主に水素水や水素ガス吸入による抗酸化作用を示す報告が多い中で、最近、肝臓における虚血性再還流障害が難消化性多糖類で改善し、その原因として腸内嫌気性発酵に伴う水素濃度の上昇が指摘されている。他方、100歳長寿では日中の呼気水素濃度が高いことも報告され、これは呼気水素を上昇させる食生活習慣によるものと考えられる。ヒトの水素の生体内合成経路は唯一腸内嫌気性発酵によることが確立している。水素分子は小分子であり、容易に腸内から他臓器へ血流や拡散により移動し、全身に運搬される。したがって、水素水や水素ガス吸入などの外因性水素分子の摂取によらない方法としては、食品による腸内発酵を高めることが健康効果に繋がるのが容易に推察される。

食品に含まれている食物繊維は、5訂増補日本標準食品成分表によると、食品100g中には代表例として、モロヘイヤ5.9g、玄米3.0g、オートミール9.4g、サツマイモ2.3g、きな粉16.9g、糸引き納豆6.7g、ゴマ10.8g、ゴボウ5.7g、ニンジン（皮むき）2.5g、タマネギ1.6g、キャベツ1.8g、レタス1.1g、プルーン1.9g、リンゴ1.5gとなっており、特に大豆由来のきな粉とオートミールの食物繊維量が多くなっている。これらの中でも玄米には食物繊維が比較的多く含まれていることがわかる。今回の試験では、玄米を主食としていた古来の日本人の食生活習慣にも当てはめて、日本人の食物繊維摂取量に照らし合わせて、呼気水素の上昇がいかなるものであるかを探索する目的もあった。朝食にしっかりと玄米を食すると昼過ぎ以降に呼気水素濃度が上昇し始めることが今回の実験で明確になったが、この時間的推移は現在人の生体内酸化ストレスマーカの代表例として知られている8-OHdGの上昇推移と類似しているため、玄米食の朝に充分摂食することが、抗酸化ストレス作用の目的にかなっていること示唆される。

今後の課題

本研究では活性酸素や酸化ストレス計測は実施しなかったため、玄米食摂食と抗酸化作用の関連を実証することが今後の課題となる。今後、さらに我々は、生体ガスコート調査の一環として、疫学調査：全粒穀類摂取による生体成分の短期的変動 全粒穀類摂取による生体成分の長期変動を計画しており、呼気のみならず、血液・唾液中の酸化ストレスマーカ各種（8-OH-dG、クレアトール、イソプラスタン）のみならず皮膚ガス中微量成分の変動を検討し、「全粒穀類は腸内嫌気性発酵を促進し抗酸化作用」をさらに明確にしていくことを計画している。

謝辞：本研究推敲にあたっては総合健康推進財団の助成を賜り、厚く御礼申し上げます。また本研究の参加いただいた被験者と研究室スタッフの皆さまに深く感謝いたします。

参考文献

- 1 Levitt MD, Donaldson RM. Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med* 75:937-945, 1970
- 2 Simr?n M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 55:297-303, 2006
- 3 Kamm MA,Leonard-Jones JE eds.:Gastrointestinal transit time Pathophysiology and pharmacology. Wrightson Biomedical Publishing Ltd. Petersfield, 1991
- 4 Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S.Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 13:688-694, 2007
- 5 Neale RJ.Dietary fibre and health: the role of hydrogen production.*Med Hypotheses*. 27:85-87,1988.
- 6 Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. *Curr Pharm Des* 17:2241-2252, 2011.
<http://shigeo-ohta.com/>
- 7 Kagaya M, Kondo T et al. Nagoya J Hcalth,Physical Fitnesss,Sports 23 : 1-6, 2000
- 8 Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T. Effect of dietary turmeric on breath hydrogen. *Dig Dis Sci* 54:1725-1729, 2009.
- 9 Read NW, Al-Janabi MN, Bates TE, Holgate AM, Cann PA, Kinsman RI, McFarlane A, Brown C. Interpretation of the breath hydrogen profile obtained after ingesting a solid meal containing unabsorbable carbohydrate. *Gut* 26:834-842, 1985
- 10 Kagaya M, Iwata N, Toda Y, Nakae Y, Kondo T. Small bowel transit time and colonic fermentation in young and elderly women. *J Gastroenterol* 32:453-456, 1997
- 11 Hertz AF, The ileo-caecal sphincter. *J Phyiol* 47:54-56, 1913
- 12 5訂増補日本標準食品成分表, 文部科学省科学技術・学術政策局政策課資源室, 平成17年。
http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm