博士（農　学）　志　賀　一　希

学 位 論 文 題 名

カルシウム，マグネシウム吸収に対する大腸部位の寄与

学位論文内容の要旨

カルシウム、マグネシウムの主要な吸収部位は小腸である。しかし、近年、下部消化管である大腸がカルシウム、マグネシウムを吸収するための高い能力を保持していること、および、生体側の状態（小腸でのカルシウム、マグネシウム吸収能が低下している場合）や同時に摂取する食物成分（高発酵性の難消化性糖類など）によっては、大腸がカルシウム、マグネシウム吸収に大きく寄与していることが明らかになりつつある。本研究では、このことを従来とは異なる手法を用いて検討するとともに、新たに、生体内でのカルシウム、マグネシウムの貯蔵庫である骨に対して大腸がどのように関与しているのかを調べることを目的とした。具体的には、まず、小腸でカルシウム、マグネシウムが吸収されにくい飼料を作成してラットに与え、このときに大腸が小腸でのカルシウム、マグネシウム吸収の低下を補償できるかを検討した。次に、大腸部位そのものの切除が、カルシウム、マグネシウム吸収、骨に対してどのような影響を与えるのかについて検討した。最後に、高発酵性の難消化性糖類の１つである水溶性大豆センイの摂取が胃切除後に高頻度でみられるカルシウム吸収の低下と骨障害に対して改善効果をもつかどうかを検討した。

1　大腸は小腸カルシウム、マグネシウム吸収の低下を補償する

第二リン酸塩摂取下、不溶性カルシウム塩（炭酸塩）摂取と可溶性カルシウム塩（グルコン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩）摂取を比較することにより、大腸が小腸でのカルシウム吸収の低下を補償できるかを検討した。その結果、小腸でのカルシウム吸収率は、不溶性カルシウム塩（炭酸塩）摂取群で可溶性カルシウム塩（グルコン酸、乳酸、クエン酸塩）摂取群に比べて低くなった。一方で、腸管全体でのカルシウム吸収率は、不溶性カルシウム塩摂取群と可溶性カルシウム塩摂取群との間に違いはみられなかった。これらの結果は以下のことを示している。第二リン酸塩摂取下、不溶性カルシウム塩（炭酸塩）を摂取した場合、カルシウムは小腸では十分吸収されない。しかし、大腸部位が小腸でのカルシウム吸収の低下を補償し、腸管全体でのカルシウム吸収率は可溶性カルシウム塩を摂取した場合とほぼ等しくなる。なお、この研究では、大腸が小腸でのマグネシウム吸収の低下を補償すること、さらに、マグネシウムの吸収には小腸だけではなく大腸も大きく関与していることが明らかとなった。

2　カルシウム、マグネシウム吸収、骨に対する大腸広範囲切除の影響

1より、下部消化管である大腸が小腸でのカルシウム、マグネシウム吸収の低下を補償すること、さらに、マグネシウム吸収には大腸も重要な役割を果たしていることが明らかとなった。これをふまえて、大腸部位そのものの切除がカルシウム、マグネシウム吸収、さらには生体内でのカルシウム、マグネシウムの貯蔵庫である骨に対してどのような影響を与えるかを検討した。また、本研究の別の背景として、近年、我が国では、大腸ガン、あるいは炎症性の大腸疾患が急増している。これらの病態において、その症状の進行度によっては、大腸部分切除、広範囲切除、あるいは全切除を余儀なくされ、術後の患者への負担が懸念される。このような状況下、我々は大腸切除後の生体変化を調べることは意義深いと考えた。その結果、マグネシウム吸収率は大腸広範囲切除により低下した。この結果は、マグネシウム吸収には大腸部位も大きく関与していることを示しており、1の結果と一致する。また、大腿骨の骨強度、マグネシウム含量は大腸広範囲切除により低下した。一方、大腸広範囲切除は、大腿骨のカルシウム、コラーゲン含量には影響を与えなかった。以上の結果は、大腸広範囲切除後の骨強度の低下には、骨の主要な構成要素であるカルシウム、コラーゲン量の変動ではなく、骨に微量に含まれているマグネシウム量の低下が関与していることを示唆している。なお、予想に反して、カルシウム吸収率は大腸広範囲切除により上昇した。大腸ガン、炎症性の大腸疾患などにより大腸を切除した患者では、マグネシウム不足に注意する必要があるのかもしれない。

3　胃切除後骨障害に対する水溶性大豆センイ摂取の影響

胃切除はカルシウム吸収不全、骨障害を引き起こす。一方、最近の研究、および本論文1の結果は、大腸がカルシウムを吸収するための高い能力を保持していることを示している。また、近年、発酵性の難消化性糖類の摂取が、大腸発酵を介して、カルシウム吸収を促進することが明らかになりつつある。これらの背景をもとに、本研究では、高発酵性の難消化性糖類の1つである水溶性大豆センイの摂取が胃切除後カルシウム吸収不全を改善し、骨障害を防止できるかどうかを検討した。その結果、カルシウム吸収量、大腿骨の乾燥重量、骨強度、カルシウム含量は、胃切除により著しく低下した。胃切除群において、カルシウム吸収量、上記の骨パラメータは、水溶性大豆センイ食摂取群で Control 食摂取群に対して高くなった。また、このセンイの摂取により、盲腸内容物中の短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）濃度の増加と盲腸内 pH の低下が確認された。さらに、胃切除群において、カルシウム吸収量と盲腸内容物中の短鎖脂肪酸濃度との間に正の相関が、カルシウム吸収量と盲腸内 pH との間に負の相関がみられた。以上の結果は、水溶性大豆センイの摂取は胃切除によるカルシウム吸収の低下、骨障害を改善することを示しているとともに、このカルシウム吸収の改善には水溶性大豆センイの大腸発酵が関与していることを示唆している。胃ガン、胃かいよう等で胃を切除した患者への水溶性大豆センイの適応は、ヒトを対象とした詳細な研究を待たなければならない。しかし、これらのラットにおける結果は、ヒトにおいても、高発酵性の難消化性糖類を摂取することで胃切除後の骨障害を改善できる可能性を秘めている。

以上より、大腸は小腸カルシウム、マグネシウム吸収の低下を補償すること、また、マグネシウムの吸収には小腸だけではなく大腸も大きく関与していることが明らかとなった。さらに、大腸部位はこれらのミネラルの吸収を通して、骨の強度、骨成分に影響を与えることが示された。本研究の成果は、大腸を切除された方、胃を切除された方の QOL (quality of life) の向上に寄与することが期待される。

学位論文審査の要旨

主　査　教　授　青　山　頼　孝
副　査　教　授　葛　西　隆　則
副　査　助教授　原　　　　　博

学位論文題名

カルシウム，マグネシウム吸収に対する大腸部位の寄与

カルシウム（Ca）、マグネシウム（Mg）の主要な吸収部位は小腸である。しかし、近年、下部消化管である大腸がCa, Mgを吸収するための高い能力を保持していること、および、生体側の状態や同時に摂取する食物成分によっては、大腸がCa, Mg吸収に大きく寄与していることが明らかになりつつある。本研究では、このことを従来とは異なる手法を用いて検討するとともに、新たに、生体内でのCa, Mgの貯蔵庫である骨に対して大腸がどのように関与しているのかを調べることを目的とした。

1　大腸は小腸Ca, Mg吸収の低下を補償する

第二リン酸塩摂取下、不溶性Ca塩（炭酸塩）摂取と可溶性Ca塩（グルコン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩）摂取を比較することにより、大腸が小腸でのCa吸収の低下を補償できるかを検討した。その結果、小腸でのCa吸収率は、不溶性Ca塩摂取群で可溶性Ca塩摂取群に比べて低くなった。一方で、腸管全体でのCa吸収率は、不溶性Ca塩摂取群と可溶性Ca塩摂取群との間に違いはみられなかった。これらの結果は以下のことを示している。第二リン酸塩摂取下、不溶性Ca塩を摂取した場合、Caは小腸では十分吸収されない。しかし、大腸が小腸でのCa吸収の低下を補償し、腸管全体でのCa吸収率は可溶性Ca塩を摂取した場合とほぼ等しくなる。なお、本研究では、大腸が小腸でのMg吸収の低下を補償すること、さらに、Mg吸収には小腸だけではなく大腸も大きく関与していることが明らかとなった。

2　Ca, Mg吸収、骨に対する大腸広範囲切除の影響

1より、下部消化管である大腸が小腸でのCa, Mg吸収の低下を補償すること、さらに、Mg吸収には大腸も重要な役割を果たしていることが明らかとなった。これをふまえて、大腸部位そのものの切除がCa, Mg吸収、さらには生体内でのCa, Mgの貯蔵庫である骨に対してどのような影響を与えるかを検討した。その結果、Mg吸収率は大腸切除により低下した。この結果は、Mg吸収には大腸も大きく関与していることを示しており、1の結果と一致する。また、大腿骨の骨強度、Mg含量は大腸切除により低下した。一方、大腸切除は大腿骨のCa, collagen含量には影響を与えなかっ

た。以上の結果は、大腸切除後の骨強度の低下には、骨の主要な構成要素である Ca, collagen 量の変動ではなく、骨に微量に含まれている Mg 量の低下が関与していることを示唆している。なお、予想に反して、Ca 吸収率は大腸切除により上昇した。大腸ガン、炎症性の大腸疾患などにより大腸を切除した患者では、Mg 不足に注意する必要があるのかもしれない。

3　胃切除後骨障害に対する水溶性大豆センイ摂取の影響

胃切除は Ca 吸収不全、骨障害を引き起こす。一方、最近の研究、および本論文 1 の結果は、大腸が Ca を吸収するための高い能力を保持していることを示している。また、近年、発酵性の難消化性糖類の摂取が、大腸発酵を介して、Ca 吸収を促進することが明らかになりつつある。これらの背景をもとに、本研究では、高発酵性の難消化性糖類の 1 つである水溶性大豆センイの摂取が胃切除後 Ca 吸収不全を改善し、骨障害を防止できるかどうかを検討した。その結果、Ca 吸収量、大腿骨の乾燥重量、骨強度、Ca 含量は、胃切除により著しく低下した。胃切除群において、Ca 吸収量、上記の骨パラメータは、水溶性大豆センイ食摂取群で Control 食摂取群に対して高くなった。また、このセンイの摂取により、盲腸内容物中の短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）濃度の増加と盲腸内 pH の低下が確認された。さらに、胃切除群において、Ca 吸収量と盲腸内容物中の短鎖脂肪酸濃度との間に正の相関が、Ca 吸収量と盲腸内 pH との間に負の相関がみられた。以上の結果は、水溶性大豆センイの摂取は胃切除による Ca 吸収の低下、骨障害を改善することを示しているとともに、この Ca 吸収の改善には水溶性大豆センイの大腸発酵が関与していることを示唆している。胃を切除した患者への水溶性大豆センイの適応は、ヒトを対象とした詳細な研究を待たなければならない。しかし、本研究の結果は、ヒトにおいても、このセンイを摂取することで胃切除後の骨障害を改善できる可能性を秘めている。

以上より、大腸は小腸 Ca, Mg 吸収の低下を補償すること、また、Mg 吸収には小腸だけではなく大腸も大きく関与していることが明らかとなった。さらに、大腸部位はこれらのミネラルの吸収を通して、骨の強度、骨成分に影響を与えることが示された。本研究の成果は、大腸や胃を切除された方の QOL (quality of life) の向上に寄与することが期待されるとともに、その成果は学術的に高く評価される。よって審査員一同は、志賀一希が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。