トピックス

Ⅲ. 最近の話題 消化管の恒常性維持と病態解明

1. 消化・吸収機能からのアプローチ

穂苅 量太 三浦総一郎

要 旨

小腸腸管粘膜は吸収機能のみならず、バリアー機能と情報伝達機能を有している。情報伝達機構は吸収上皮細胞の受容体に加え、enteroendocrine細胞の受容体を介して個々の栄養素を認識して個別に制御されている。受容体は核内受容体のほか、膜貫通型G蛋白質結合受容体の存在も知られ、脂質や糖質がリガンドとなる。これらの異常がメタボリック症候群などの病態に関与する可能性も示唆されている。

〔日内会誌 100：126～132, 2011〕

Key words 消化吸收, 腸管上皮細胞, 栄養素

はじめに

小腸は消化吸收という積極的に栄養素を取り込む役割がある傍ら、常に外来抗原にさらされている。食物抗原にいたずらに反応することなくウイルスや細菌、薬剤を含めた化学物質などの異物に対しては適切に防御することが小腸の恒常性維持に大切であり、ひとたび破綻すれば病気につながる。この最前線で活躍するのが腸管上皮細胞であり、その機能は主として、吸収・バリアー機能・情報伝達機能に分けられる。これらの機能は腸管内の栄養素に応じて影響を受ける。以前から消化管の炎症時に食事を中止することは、消化管安静になる一方で粘膜の萎縮・バリアー機能の低下など種々の障害を来たすことがわかっており、消化管恒常性維持に栄養素

が重要であることは知られていた。近年、どの栄養素がどんなメカニズムでこの調節に働くかが少しずつ解明され、食べて治すことが夢でなくなる将来を期待させる。本稿では、ことに消化管ホルモンを中心とした消化吸收と消化管の恒常性維持について述べる。

1. 消化・吸収機能からみた腸管上皮細胞の機能の調節

グルコース、アミノ酸、ペプチド、カルボン酸、ビタミン、ミネラルなどの吸収には腸管上皮細胞がエネルギー依存的にこれらの栄養素を取り込む。腸管上皮細胞膜にはこれらの栄養素を選択的に輸送するトランスポーター（輸送タンパク質）が存在し、取り込まれた栄養素は、同一あるいは別のトランスポーターを介して基

防衛医科大学校内科学

Intestinal homeostasis and pathophysiology : roles of nutrient sensing and absorption.

Ryota Hokari and Soichiro Miura : Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Japan.

底膜を透過し、血液中に輸送される。グルタミンなど一部の栄養素は腸管上皮細胞そのものの栄養として使われ、恒常性維持に役立っている。最近、コレステロールなどの脂溶性成分に関してトランスポーターがその輸送に関わることが示された。

一方、水溶性低分子物質などは上皮細胞同士の連結部-タイトジャンクション (TJ) に形成される小孔から受動的に拡散すると考えられている。TJは、低分子物質以外の物質の透過は阻害するため、細菌など様々な抗原の侵入を防ぐバリアの機能を有しているが、この機能は、脂質などの栄養素などに調節されることが知られる。

これらの吸収-吸収阻害の機能の他に、消化管には栄養素の種類を判別して体にその内容を伝える機能があることがわかっている。すなわち、腸であたかも味を感じるように栄養素を感じ取る。実際、舌に分布する味覚受容体の一部は消化管上皮細胞に発現し、等量の脂肪酸、等量のアミノ酸であっても消化管に与える機能が全く異なるものがあることは以前より知られていた。近年になり受容体が同定され機能解析が飛躍的に進歩した。このように管腔側からの刺激を受容し、その情報を基底膜側に伝える情報伝達機能の主役をなすものは、腸管上皮細胞の中に少数含まれる受容内分泌細胞である。受容内分泌細胞は管腔側にある受容体で栄養素などを認識して血液側に消化管ホルモンを分泌することが知られ、その中には種々の増殖因子が含まれ消化管の恒常性維持に重要な役割を果たすことがわかってきた。また吸収上皮細胞は役割的にはプロフェッショナル情報伝達機能細胞ではないが、toll-like receptor (TLR) のような受容体が発現しており、細菌のリポ多糖、ペプチドグリカン、鞭毛、などの外来抗原を認識する。その結果、NF- κ B (nuclear factor-kappa B) などの転写因子を介して上皮細胞の増殖シグナル調節やサイトカイン類などの生理活性物質が上皮細胞

から分泌される。吸収上皮細胞は上皮細胞の大半を占めるため、これらの機能を介してコントロールされた弱い炎症を惹起し、外来抗原からの消化管の恒常性維持に寄与している。TLRは外来抗原のみならず核酸や、あるいは食品由来多糖類などの食品抗原を認識し、栄養素の腸管免疫系を介した消化管の恒常性維持に役割を果たしている¹⁾(図1)。

2. 3 大栄養素と消化管恒常性

1) アミノ酸

アミノ酸は蛋白質の器質として重要であるが、近年わかった大切なほかの重要な機能は腸管の健康を維持する機能である。グルタミン、グルタミン酸、アスパラギン酸は、小腸で吸収されるが、グルタミンの66%、グルタミン酸の98%、アスパラギン酸の99%以上が、小腸粘膜で、代謝される。したがって、これらのその大部分が門脈に運ばれて全身の組織で利用されることなく、代謝燃料として、小腸上皮細胞そのもののエネルギー源として利用され则认为られている。グルタミン酸は、GDH (glutamate dehydrogenase) やBCAT (branched-chain aminotransferase) により分解され、 α -ケトグルタル酸(AKG)を生成し、AKGは、TCA回路で、エネルギー源として利用される。また、グルタミン酸がGDHにより分解される時、NADH2+が生成され、呼吸鎖で、ATP (adenosine triphosphate) が生成される。小腸で産生される二酸化炭素がどの栄養素に由来するかの検討では、38%が、動脈血中から取り込まれたグルタミンに由来し、39%が、腸管内のグルタミンとグルタミン酸とアスパラギン酸に由来し、腸管内のグルコースに由来するのは僅か6%に過ぎないとの報告がある。このように、小腸粘膜では、グルコースよりも、アミノ酸の方が、代謝燃料になる。

トピックス

図1. 腸上皮細胞の消化吸収と恒常性の維持

2) グルタミン

IVH(中心静脈栄養)管理を長期間行い、経口摂取させないで絶食させると、絨毛の高さが短くなり、上皮の透過性が亢進するなど消化管が萎縮して免疫能が低下することは古くから知られている。驚くべきことにグルタミンをこの状態に補充すると、絨毛の高さが回復し、粘膜が厚くなることが知られている。この機序は、extracellular signal-related kinase (ERK) の活性化を介した上皮細胞の増殖促進効果とアポトーシス抑制効果が一因と考えられている。グルタミンは条件付き必須アミノ酸のひとつであり、その機能は小腸上皮細胞や腸粘膜組織のリンパ系細胞に、エネルギーを供給することにある。グルタミンは、このほかにもheat shock proteinの産生を誘導することによる腸管保護作用や、抗酸化物質グルタチオンの材料となり、炎症下での恒常性維持に力を発揮する。

3) アルギニン

アルギニンは一酸化窒素(NO)やポリアミン、クレアチンの合成に重要な条件付き必須アミノ酸である。成長ホルモンやインスリン、プロラクチンの誘導により代謝への関与をする。また、一酸化窒素NOの基質となるが、消化管でのNO

の作用は血管拡張や、感染防御の維持、腸分泌物の増加、など防御的に働く反面、過剰なNOの産生は腸の炎症を惹起する可能性が指摘されたが、多角的な作用を有することから統一的な見解は得られていない。アルギニンの補充は消化管のバリア機能を改善すると報告され、虚血再還流傷害モデル、放射線惹起腸炎、LPS (lipopolysaccharide) 惹起性急性消化管傷害など様々なモデルで病変を軽減することが知られている。

4) 糖質

炎症性腸疾患の危険因子になる栄養素に関して過去の報告から紐解くと、脂質に関するデータのほかに糖質も危険因子になることが多数の施設から報告されている。しかしこれまでにその機序を説明できるデータに乏しかったことから臨床的意義は必ずしも重んじられていなかった。炎症性腸疾患も生活習慣病の1つといえるが、糖尿病やNAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) の病態に消化管が関与している可能性が近年矢継ぎ早に報告され、それに伴って消化管の恒常性に対する栄養素の働きが別の見地から検討されてきた。消化管ホルモンは消化管運動や食欲などからの研究は精力的にされてきた

表. 消化管恒常性維持に関与する消化管ペプチドとその分布

ホルモン/ペプチド	産生細胞/所在	受容体陽性細胞
IGF I & II	肝臓 消化管	肝細胞 消化管平滑筋細胞
EGF	母乳/胎児消化管	胎児/新生児消化管
TGF α	母乳/胎児消化管	消化管
HGF	母乳/胎児消化管	母乳/胎児消化管
KGF	線維芽細胞	消化管
エリスロポエチン	母乳	消化管
GLP-1	消化管L細胞 膵島 α 細胞	消化管 膵島細胞
GLP-2	消化管L細胞	消化管

が、細胞増殖を司る消化管ホルモンが糖質を介して制御されることは腸管炎症と生活習慣病をつなぐ鍵になるかもしれない。消化吸収を調節するホルモンや増殖因子の存在が知られ、その機能が急速に解明されつつある。腸管の恒常性に関与する消化管ホルモンとしては、IGF-1, IGF-2, EGF, TGF, CS, HGF, KGF, TH, エリスロポイエチン及びGLP-2などである。表にホルモンの産生細胞とその受容体の発現を示す。この中で糖質で制御される消化管ホルモンとしてGLP-1, GLP2を紹介する。

5) glucagon-like peptide2 (GLP-2)

グルカゴンは膵島細胞から分泌され血糖制御のほか、消化管運動を抑制する作用があるが、膵島細胞以外にも消化管内分泌細胞から分泌される。グルカゴンをエンコードするプログルカゴンからもう2つ消化管ペプチドが生成される。GLP-1（インクレチン）とGLP-2である（図2）。

6) GLP-2の生理学的作用

ラットの小腸を切除すると血漿中のGLP2濃度は上昇する。そして、切除後の腸管適応（intestinal adaptation）はGLP2濃度に相関する。GLP2は消化管以外には全く作用がないと考えられている。マウスに皮下投与すると小腸重量と陰窩～絨毛の長さが延長するが、これは増殖亢進とアポトーシス抑制双方の効果に負うと考えられている。受容体は7回膜貫通型G蛋白であり、GLP-

2受容体は近位小腸に最も豊富に分布し、肛門側に行くに従い徐々に発現が低下する。GLP2受容体はひとではenteroendocrine細胞に、マウスでは腸管神経細胞に認め、その他に上皮直下の筋線維芽細胞に発現するとの報告がある。これらの筋線維芽細胞はKGF(keratinocyte growth factor)を発現するが、抗KGF抗体で処置すると、GLP2の増殖効果は大腸では失われたが小腸では失われなかった。従って、GLP-2の効果の一部は筋線維芽細胞刺激による増殖因子を介したものと考えられ、一部は腸管上皮直接の効果と考えられている。形態的な変化のほか、刷子縁酵素の活性を上げる。GLP2の投与はTJを強くすることにより腸上皮のバリアー機能を上昇させることから²⁾、炎症性腸疾患や壊疽性痔炎のような腸管透過性亢進が病態に深く関与する疾患への治療応用が期待されている。また短腸症候群における腸管適応（intestinal adaptation）への関与が報告され³⁾、物理的安定性を増加させた組換えGLP-2（teduglutide, ALX-600, GATTEX）の臨床試験が海外では行われている。

腸管トランスポートへの効果も報告されているが結果は様々で、D-glucoseの輸送能が著しく増大するとの報告もあるが、あまり変化がないとの報告もある。

7) GLPの栄養素による分泌機構

GLP-1は2型糖尿病での低下が病態へ深く関与

トピックス

プログルカゴン由来ペプチド

図2. プログルカゴン由来ペプチドと切断部位

することが知られインスリンの分泌を介して血糖の制御に関与している。消化管への作用は運動を抑制する程度のものであるが、この分泌の制御方式は興味深いので紹介しておく。食後には血糖を低下させるホルモンのインスリンが膵臓から分泌されるが、糖を経口投与すると経静脈投与時よりも大きなインスリン作用が現れることが知られており、食べはじめの高血糖を防止するメカニズムの存在が想定されていた。GLP-1分泌はまさにこのメカニズムの中心をなすもので、血糖を感知しているのではなく遠位小腸と大腸に分布するL細胞から甘みなどの味を感じ取る受容体に反応して分泌される。甘みの受容体T1Rが、糖に反応してトランスポーターSGLT-1やgustducinを活性化するメカニズムが舌と同様に消化管に存在する。すなわち、栄養素が全身に吸収されてからのことを感じ取る前に、外界との最初の接点である腸で栄養素の種類を区別して分泌されている。GLP-2についてもGLP-1ほどには研究がされていないが、同様のメカニズムを用いられているようである。個々の栄養素の分泌刺激については、糖はGLP-1とGLP-2の双方の分泌を刺激する。脂肪酸もGLP-1とGLP-2の双方の分泌を刺激し、GPR120という脂肪酸受容体がL細胞に発現し、GLP-1分泌刺激することがわかっている⁴⁾。蛋白質はどちらの分泌も

刺激しない。しかし混合アミノ酸はGLP-1分泌を刺激し、肉の加水分解産物はGLP-1分泌することが報告されている。これらの分泌は二峰性であり、30分以内の1次ピークと60～120分に2次ピークからなり、1次ピークは神経内分泌経路を介していると考えられている。なぜなら、その時間には栄養素はL細胞の分布する腸管まで達していないからである。これらのペプチドは血中でDPP IV (dipeptidyl peptidase IV) と呼ばれる酵素で急速に失活され、GLP-2の半減期は僅か7分である。2型糖尿病は、食後の高血糖が特徴的症狀であり、GLP-1などの機能異常が原因と考えられるが、2型糖尿病患者ではDPP IVの機能異常が生じているとの報告がある。DPP IV阻害薬はGLP-1を上昇させる効果が期待されて糖尿病の治療薬としてすでに市販されている。もう一方のGLP-2へのDPP IV阻害薬の効果は不明である。しかし近年、メタボリック症候群としてNAFLD、虚血性心疾患、動脈硬化は罹患者の増加とともに社会的問題となっているが、これらの疾患の共通する特徴として高感度CRP (C-reactive protein) 陽性やエンドトキシン血症が指摘されている。エンドトキシン血症の由来は消化管のフローラからと想定されており、消化管の透過性亢進がメタボリック症候群の病態に深く関わっている可能性があるとするグループも存在する⁵⁾。確かに理論的にはDPP IV活性の異常はGLP-2を介した消化管の恒常性に影響を及ぼす可能性がある。炎症性腸疾患ではDPP IVは低下していると報告されており、これは修復機転の亢進と関与しているのかもしれない。

3. 脂肪酸 長鎖, 短鎖, オリゴ糖, コレステロール, 胆汁酸

脂質は炭素鎖数から長鎖, 中鎖, 短鎖脂肪酸に分類されるがそれぞれ消化管上皮に異なる影響を与える可能性が想定されている。長鎖脂肪

酸は、不飽和結合の有無と場所から、飽和脂肪酸、N-6系不飽和脂肪酸、N-3系不飽和脂肪酸などに分類される。脂肪酸の受容体として有名なのはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(peroxisome proliferator activated receptors: PPARs)を含む核内受容体であるが、近年細胞表面に発現するG蛋白質結合受容体(GPCR)タイプの脂肪酸受容体の存在が明らかになり、消化管機能に役割を果たすことが明らかになった。GPR43はPYYを含む腸内分泌細胞と、5HTを含む粘膜マスト細胞で発現する。リガンドは短鎖脂肪酸であり、腸内細菌に由来する短鎖脂肪酸がPYYや5HTを分泌する機序と考えられている。GPR120は腸管に大量に発現している。リガンドはC14-18の飽和脂肪酸とC16-22の不飽和脂肪酸と考えられ、GLP-1分泌のメカニズムと考えられている。このようなメカニズムのほか、上皮細胞の大半を占める吸収上皮細胞にはtoll-like receptor(TLR)のような受容体が発現しているが、飽和脂肪酸はTLR4受容体を刺激することによりNF- κ Bを介した細胞増殖を惹起する可能性があり、実験大腸癌モデルを促進させることもある。TLR4受容体は消化管上皮以外にも発現し、血管内皮では接着分子ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)やVCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)を誘導し白血球のマイグレーションに参与し、マクロファージではTNF- α (tumor necrosis factor- α)などの炎症性サイトカイン発現を誘導することにより炎症を悪化させる可能性がある。我々も飽和脂肪酸を豊富に含むバターの投与がマクロファージに作用し、白血球の小腸へのマイグレーションを亢進させることを報告している⁶⁾。N-6系不飽和脂肪酸はアラキドン酸経路からプロスタグランジンの器質になりうるが、プロスタグランジンE2は小腸上皮の増殖や抗アポトーシス効果があることが従来から知られている。近年カプセル内視鏡の普及により小腸の探索が容易になった。するとNSAIDs(非

ステロイド性抗炎症薬)や少量アスピリン製剤が胃のみならず非常に高頻度小腸潰瘍などの病変を惹起させることがわかった。この機序には上皮への直接傷害作用のほか、プロスタグランジンの低下が原因とされる。N-3系不飽和脂肪酸はTLR4シグナルに対して飽和脂肪酸と拮抗し、プロスタグランジン合成に関してN-6系不飽和脂肪酸に拮抗すると想定されている。われわれは、自然発症小腸炎モデルマウスでN-3系不飽和脂肪酸の豊富な食事が炎症を改善することを報告しており⁷⁾N-3系不飽和脂肪酸の小腸炎症改善作用は他のモデルでも報告されている⁸⁾。いずれの脂肪酸もバリアー機能を低下させ、バクテリアルトランスロケーション(BT)を増加させることが知られ、実際に過度の脂肪摂取は消化管炎症を惹起することがいくつもの論文で紹介されている⁹⁾。これらは、脂肪そのもののTJへの作用や免疫細胞への作用のほか、消化管内の胆汁酸濃度上昇にも関係があると考えられている。

中鎖脂肪酸は、天然の食事に含まれる脂肪酸の含有量としては極めて低い、その生理活性から経腸栄養剤に含んでいるものがある。動物では中鎖脂肪酸の投与で小腸の細胞増殖が亢進し、絨毛長が伸長することが報告されている。

おわりに

栄養素と消化管上皮の関係は、単なるエネルギーと、それが全身へ吸収される部位の関係ではない。まずは消化管上皮が吸収機能のみならず、バリアー機能を果たしていること。さらに、消化管ペプチドを分泌することにより摂食行動を制御していること。これらの機能に消化管上皮は栄養素に対する受容体を持ち、栄養素はエネルギー以上の役割を果たしている。いわば、栄養シグナルとして捕らえられるべきであることがわかってきた。生活習慣病も、共通のメカニズムが理解され始め、消化管はその中心的役

トピックス

割を果たしている可能性もある。栄養素を用いた治療も将来、現実化する可能性もあり「医食同源」への道が開けつつある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Fessler MB, et al: Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 20 (5) : 379-385, Review. 2009.
- 2) Cani PD, et al: Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 58 (8) : 1091-1103, 2009.
- 3) Jeppesen PB: Glucagon-like peptide-2: update of the recent clinical trials. *Gastroenterology* 130 (2 Suppl 1) : S127-131, 2006.
- 4) Ichimura A, et al: Free fatty acid receptors act as nutrient sensors to regulate energy homeostasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 89 (3-4) : 82-88, 2009.
- 5) Cani PD, et al: Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol* 9 (6) : 737-743, 2009.
- 6) Fujiyama Y, et al: Butter feeding enhances TNF-alpha production from macrophages and lymphocyte adherence in murine small intestinal microvessels. *J Gastroenterol Hepatol* 22 (11) : 1838-1845, 2007.
- 7) Matsunaga H, et al: Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate the severity of ileitis in the senescence accelerated mice (SAM) P1/Yit mice model. *Clin Exp Immunol* 158 (3) : 325-333, 2009.
- 8) Andoh A, et al: N-3 fatty acid-rich diet prevents early response of interleukin-6 elevation in trinitrobenzene sulfonic acid-induced enteritis. *Int J Mol Med* 12(5) : 721-725, 2003.
- 9) Bamba T, et al: Dietary fat attenuates the benefits of an elemental diet in active Crohn's disease: a randomized, controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15(2) : 151-157, 2003.