ヒト胃消化シミュレーターを利用した食品粒子の 微細化プロセスの可視化および評価

小林 功^{1*}, 神津博幸², 王 政³, 市川創作²

¹ 農業・食品産業技術総合研究機構 食品研究部門

² 筑波大学 生命環境系

³ 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜花き研究部門

Visualization and Evaluation of Disintegration of Food Particles Using a Human Gastric Digestion Simulator

Isao Kobayashi^{1*}, Hiroyuki Kozu², Zheng Wang³ and Sosaku Ichikawa²

¹ Food Research Institute, National Agriculture and Food Research Organization,
2-1-12 Kannondai, Tsukuba, Ibaraki 305-8642

² Faculty of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba,
1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8572

³ Institute of Vegetable and Floriculture Science, National Agriculture and
Food Research Organization, 360 Kusawa, Anou, Tsu, Mie 514-2392

There has been a great deal of interest in adequately controlling digestibility of the ingested foods in the human digestive tract. Gastric digestion plays an important role in the process of food digestion, being strongly affected by both physical and chemical digestion processes. Over the last decade, the importance of *in vitro* gastric digestion models has been increasing, which is mainly attributed to superior applicability to various conditions as well as better reproducibility of experimental data. The authors developed a human gastric digestion simulator (GDS) that simplifies the antrum geometry and function. The major advantages of the GDS include quantitatively simulated gastric peristalsis and direct observation of the digestion behaviors of food particles in the gastric contents. In this review, we provide a brief overview of the findings obtained through a series of studies using the GDS. First, the current progress of *in vitro* gastric digestion studies is described. We next introduce the history and development of the GDS and findings on the digestion characteristics of representative foods and food models using the GDS. Further improvement of the GDS could potentially make it a useful tool for designing novel functional foods for which digestibility and release of nutrients and bioactives are well controlled. (Accepted Aug. 7, 2018)

Keywords : Stomach, Food digestion, Peristalsis, Simulator, Visualization

キーワード : 胃, 食品消化, ぜん動運動, シミュレーター, 可視化

1. はじめに

消化は、ヒトの生命活動を支える基幹プロセスの一つである。食品および食生活は時代とともに変化してきたが、ヒトの健康に資する栄養成分等に大きな変化はみられない。今世紀初頭、日本は世界に先駆けて超高齢社会に突入した。現在、日本における高齢者の割合は世界で最も高い状況にあり、かつその割合は年々増加している。国内における高齢者向け食品の市場規模は1000億円を突破しており、潜在的な市場規模はその数倍以上といわれている。日

本を含む先進諸国では、高齢化に加えて生活習慣病の顕在化も問題になっており、ライフステージ毎の健康リスクの低減につながる消化性が適切に制御（促進、遅延）された食品に対する高い関心が寄せられている。

ヒトの消化管は、複数の消化器官から構成されており、食品中の栄養成分等を吸収可能な状態へと変化させる役割を担っている。摂食後の消化プロセスは、咀嚼やぜん動運動による物理的消化、消化液（唾液、胃液等）による化学的消化、および腸内細菌による生物的消化に大別される¹⁾。個々の消化器官では、複数の単位操作（破砕・磨砕、混合、

¹ 〒305-8642 茨城県つくば市観音台 2-1-12, ² 〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1, ³ 〒514-2392 三重県津市安濃草生 360

*連絡先 (Corresponding author), isaok@affrc.go.jp

酵素反応等)の組み合わせにより、食品の消化が進行していく²⁾。ヒトの体内における食品の消化は、口腔内消化(咀嚼)、嚥下、胃消化、小腸消化、大腸消化から構成される。口腔内消化においては、消化酵素を含む唾液が分泌されるものの、咀嚼による物理的消化が支配的である。嚥下は物理的消化であり、ぜん動運動の駆動により食塊(食品粒子と唾液の混合物)が胃へ送達される。胃消化においては、ぜん動運動による物理的消化と胃液による化学的消化ともに重要な役割を果たしている。なお、胃消化の詳細は後述する。小腸消化においては、ぜん動運動による内容物の輸送および混合が起きるものの、消化液(胆汁、膵液、腸液)による化学的消化が支配的になる。大腸消化においては、腸内細菌による生物学的消化が支配的である。以上より、上流側の消化器官では物理的消化が支配的であるが、下流側に進むにつれて化学的消化や生物学的消化が支配的になっていくことがわかる。

図1に、ヒト胃における食品消化の概要を示す³⁾。噴門に送達された食塊は、幽門部へと輸送されるとともに、状況に応じて胃体部で貯蔵される。胃体部には、胃液を分泌する細胞が存在しており、内容物の状態やpHに応じた胃液の分泌調節が行われる。ぜん動運動が主に起こる幽門部では、食品粒子の破碎・磨砕、食塊と胃液(pH1~2)の混合、ならびに消化酵素や胃酸による食品成分の分解反応等のプロセスが進行する。粥状になった胃消化物である糜粥(びじゅく)は、内径が2mm程度の幽門による分級を経て十二指腸へ排出される。このように胃は、ヒトの体内における食品の消化動態に大いに影響する消化器官であることがわかる。

胃消化性の評価は、消化性が適切に制御された食品の設計・開発に有用である。ところが、従来の胃消化試験では、化学的消化の評価に重きが置かれているため、物理的消化を重視した研究手法や知見は依然として不足している。食品の胃消化試験手法には、生体を用いる *in vivo* 手法、実験装置を用いる *in vitro* 手法、およびコンピューターを用いる *in silico* 手法がある³⁾。核磁気共鳴画像法(MRI)に代表される *in vivo* 手法では、生体内の情報を直接得られるが、倫理面への配慮や被験者数等の制約が求められる。*In silico* 手法では、食品のような複雑系への対応が原理上困難である。ゆえに、適用可能な食品、倫理面、および試験規模等の制約が少ない *in vitro* 手法の必要性が高まっている。

ぜん動運動に駆動される物理的消化に着目した *in vitro* 胃消化試験装置が、欧米等の研究グループから提案されてきた⁴⁾。筆者らは、ぜん動運動が活発に起きる幽門部の構造と機能を単純化した *in vitro* 胃消化試験装置として「ヒト胃消化シミュレーター(human Gastric Digestion Simulator; GDS)」を提案した⁵⁾。本装置の主な特徴は、胃壁で発生し、進行するぜん動運動の定量的な模擬、および

図1 ヒトの胃における食品消化のイメージ (a) および消化プロセス (b)

模擬されたぜん動運動に駆動される食品粒子の消化挙動の直接観測である。特に、後者は、他の装置では見られない優れた特徴である。

本総説では、まず、食品の *in vitro* 胃消化試験手法について、ガラス容器等を用いた従来法およびぜん動運動や胃液の分泌等を考慮可能な胃消化試験装置に関する現状を概説する。次に、ヒト胃消化シミュレーター(GDS)の開発経緯およびGDSを用いた *in vitro* 胃消化試験方法について紹介する。その後、GDSを利用した食品(モデル)の胃消化挙動の観測に関する研究成果を紹介する。

2. *In vitro* 胃消化試験手法の現状

食品は、微細構造を持つ複雑系である。食品の消化は、マクロスケール(mm~cm)から分子スケール(Å~nm)に至る幅広いサイズ領域が特徴的である。*In vitro* 手法および *in silico* 手法による研究は、マクロスケールでの食品消化の解析・評価に限定されている場合が多い。一方、*in vitro* 手法による研究は、マクロスケールとミクロスケール

ル (μm 以下) の両方での食品消化について解析・評価することが可能である。

In vitro 胃消化試験手法は、その性状 (固形, 半固形, 液状) によらず, 胃内部の化学的な環境 (pH, 酵素, 塩濃度, 温度等) をガラス等の容器内に模擬して行われるのが一般的である⁴⁾⁶⁾。このとき, 食品試料と人工胃液の混合は, 容器の振とう (旋回運動, 回転運動, 往復運動) や容器内部に設置された攪拌の回転に駆動されて行われる^{6)~9)}。上述の *in vitro* 手法は簡便かつ汎用的であるので, エマルション等の液状食品の化学的胃消化の評価手法として有用である。ところが, 容器内部で生じるせん断力や圧縮力は小さく, 胃内容物に含まれる固形食品の微細化を模擬することは難しい。ゆえに, 胃のぜん動運動に誘起される力を定量的に考慮した *in vitro* 胃消化試験手法の開発が切望されていた。

上記の要望を意識した胃消化試験装置が, 国内外で提案されてきた。その先駆けとなったのは, オランダ応用科学研究機構が開発された TNO gastrointestinal model-1 (TIM-1)¹⁰⁾ である。TIM では, 実際の胃腸管に近い環境が構築されているが, 食品試料をあらかじめホモジナイズ処理する必要がある。TIM ではまた, 水圧駆動による壁面運動の発生や内容物・消化物の移動も含めて自動化されている反面, 装置および実験費用が食品産業で利用するには非常に高価である。英国食品研究所で開発された Dynamic Gastric Model (DGM)¹¹⁾ では, 胃体部と幽門部を模しており, 実際の胃に近い環境が構築されている。DGM 内部において, 胃内容物は, 幽門部を模した筒の内部でピストンが運動することで混合される。DGM においても, 消化試験時の操作を精密に制御可能なため, 装置および試験費用が非常に高価である。

Kong らが開発した胃モデル装置は, ヒトの胃内容物にかかる力と同様の力を食品試料に連続的に印加可能である¹²⁾。この胃消化試験装置の利用により, 固形食品の崩壊挙動に関する定量的な知見が得られている¹²⁾¹³⁾。Chen らは, 試験管と球状プローブが設置されたテクスチャアナライザーから構成されるシンプルな胃消化試験装置を提案した¹⁴⁾。本装置では, 胃内容物が試験管中に存在する状態で, 球状プローブが試験管中を上下移動することにより, 食品粒子の消化が進行する。また, 胃のぜん動運動を定量的に模擬した, 複雑かつ精密な胃消化試験装置も複数提案されてきた。まず, 米国カリフォルニア大学デービス校で開発された Human Gastric Simulator (HGS)¹⁵⁾ は, 胃のぜん動運動と内容物に作用する力を定量的に模擬できるものの, 流動場を直接観察できない構造になっている。筆者らのグループで開発した GDS⁵⁾ は, 定量的な胃のぜん動運動に駆動される食品粒子の消化挙動を直接観測可能であり, 他の胃消化試験装置にはみられないユニークな特徴を有している。GDS および GDS を利用した研究成果の詳細は,

次節以降で紹介する。近年も, 同様のコンセプトにもとづく胃消化試験装置が複数提案されている^{16)~18)}。これらの装置における主な特徴は, 胃全体の構造と形状ならびに胃のぜん動運動の模擬である。*In vitro* 手法としての胃消化試験装置に関する研究開発は, 国際的に活発化しており, 目的に応じた装置の開発および改良が今後期待される。

3. ヒト胃消化シミュレーターの開発

胃消化試験装置である GDS (図 2) における主な特徴は, 物理的環境と化学的環境を模擬できること, ならびに食品粒子・成分の消化挙動を直接観察できることである。*In vitro* 試験用の消化試験装置の開発コンセプトは, 次の二つに大別される。(1) ヒト胃での消化プロセスを最大限忠実に再現する, すなわち胃全体の立体構造, 胃壁のぜん動運動, 胃液の分泌位置と分泌速度, ならびに胃消化物の排出挙動等を精緻に模擬する。(2) ヒト胃での消化プロセスの特徴を抽出・単純化して再現する, すなわち消化挙動に重要な影響をもたらす胃の部位, 胃壁のぜん動運動, および胃内容物の流動を適切に模擬する。筆者らのグループでは, GDS を開発するにあたり, 後者のコンセプトを選択した。

GDS を開発する前に, 胃壁でのぜん動運動が定量的に模擬された構造モデルを用いて, 胃内容物の流動状態に関する検討を実施した。Kozu らは, 数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics (CFD)) の手法を用いて, 幽門部を単純化した二次元モデルをコンピュータ上に構築し, ぜん動運動に誘起される液状内容物の流動状態をシミュレートした¹⁹⁾。本シミュレーションにより得られた流速分布および特徴的な流れは, 胃全体を忠実に再現した三次元モデルを用いた流体シミュレーションで得られた結果²⁰⁾と同様の傾向を示していた。次に, Kozu らは, 幽門部をシンプル化したヒト胃内流動シミュレーターを開発した²¹⁾。本装置内での液状内容物の流速分布および特徴的な流れは, CFD を利用した三次元流体シミュレーションと同様であることが示された。

GDS (図 2) の基本設計は, 流体シミュレーション研究により得られた知見をもとに行われた。初期型 GDS の基本構成は, 幽門部を模した容器 (550 mL), ぜん動運動駆動部, および温度制御部である⁵⁾。GDS 容器の両側面は, 胃壁を模擬した伸縮性のあるゴムシートが張られている。GDS 容器の前後面は, 透明な平板で形成されており, 消化挙動の直接観察が可能である。また, GDS 容器の上面は開放されており, pH 測定およびサンプルの分取等が可能になっている。ぜん動運動駆動部では, 一定間隔に設置されたローラーが軸を介してチェーンに接続されている。チェーンの駆動により, GDS 容器側面のゴムシートがローラーで圧縮される。ローラーの圧縮によりゴムシート上に起きるぜん動運動の速度 (2.5mm/s), 周期 (1.5min^{-1}), および

図2 ヒト胃消化シミュレーター (GDS) の全体写真 (a) および容器周辺部の拡大写真 (b)

(a については, Elsevier 社から許可を受け, 文献 25 内に記載の図を一部改変して転載.)

高さは, 成人を対象とした *in vivo* 試験による知見をもとに設計された²⁰⁾。温度制御部は, 加温機器と透明保温ケースから構成されており, GDS 容器をヒトの体内温度 (約 37℃) に加温可能である。

筆者らは, GDS の改良も進めてきた。初期型 GDS に装備されているローラーは, プラスチック製であった。核磁気共鳴画像法 (MRI) 等を用いた *in vivo* 試験による知見²²⁾²³⁾ を参考にして, ローラーをスポンジ製に変更した結果, 胃内容物に作用する圧縮力が改善された²⁴⁾。先に述べた初期型 GDS は, 人工胃液の供給機構および胃消化物の排出機構を具備していない回分型であった。Kozu らは, ポンプ等を利用した人工胃液の供給機構および胃消化物の排出機構を具備した連続型 GDS を最近開発した²⁵⁾。本装置では, 幽門を模したフィルターが GDS 容器底部に設置されている。また, 連続型 GDS を利用すれば, 所定の間隔で排出された胃消化物の評価・解析も可能である。現在, GDS の種類 (回分型, 連続型) は, 目的に応じて選択できる状況にある。筆者らは, 実用化を目指した GDS のさらなる改良を進めている。

4. ヒト胃消化シミュレーターを用いた *in vitro* 消化試験方法

GDS は, 定量的なぜん動運動の駆動による食品粒子の微細化を模擬可能であるため, 固形食品 (モデル) を主な対象としてきた。GDS 研究の初期の頃は, 図 3 に示した *in vitro* 胃消化試験方法が用いられた²⁶⁾。この消化試験方法は, 既往の文献で示されている情報 (例: 食品試料の形状およびサイズ, 人工消化液の組成, 消化試験時の操作条件) を参考にしたうえで, 筆者らの研究目的および *in vitro* 消化手法に適するようにデザインされた。ちなみに, 既往の

図3 ヒト胃消化シミュレーターを用いた食品粒子の *in vitro* 消化試験方法の一例²⁶⁾

研究で用いられた *in vitro* 消化試験方法は規格化されておらず, 文献データと単純に比較検討するのは困難である。

GDS 研究で用いてきた *in vitro* 消化試験方法 (図 3) の具体的な内容について, 以下に述べる。消化試験に供する食品試料については, 粒状食品であればそのまま用い, サイズが大きい固形食品 (寒天ゲル等) の場合は 5mm 角の立方体にカットして用いられる。この試料サイズにする理由は, 嚥下直前の食塊粒子における最大サイズ画分に相当していること²⁷⁾, および食品粒子の微細化挙動の観測においても有利なことである。粒子状の食品試料を作製した後, 人工唾液 (pH 7) との混合を行う。供試される食品粒子のサイズは嚥下直前の大きさに調整されているため, この *in vitro* 消化プロセスでは食品試料の微細化は行われない。食品粒子と人工唾液の混合物 (人工食塊) が人工胃液 (pH 1.3) を含む GDS 容器の中に投入された時点で, 胃消化試験が開始される。GDS を用いた *in vitro* 胃消化試験は, 最大で 3 時間に設定されている。その理由は, ヒト胃内における固形食品の消化は 2~3 時間程度かけて進行することが報告されているからである³⁾。GDS を用いた消化試験では, 容器内部における食品粒子の微細化等の消化挙動を随時撮影しながら観察も行う。連続型 GDS を用いた場合では, 人工胃液の供給速度および胃消化物の排出速度

も、文献データ等を考慮して適宜設定される。消化試験後に回収された胃消化物は、目開きが異なる篩を用いて分級された後、各画分の観察および湿潤重量（もしくは乾燥重量）の測定が行われる。

GDS 研究の進展にともない、人工消化液の組成等の改良が図られてきた。近年、欧米の食品研究者が中心となり、人工唾液、人工胃液、人工腸液の組成に関する提案をまとめた論文が公表された²⁸⁾。これらの人工消化液の組成は、*in vitro* 消化研究を展開していくうえで重要と考えられる。実際に、筆者らのグループも、先述の論文で提案されている人工消化液をベースにした組成に移行している。

これまでの GDS 研究は、物理的消化プロセスの観察・解析が中心であった²⁹⁾。しかし、最近の GDS 研究では、化学的消化プロセス（例：酵素反応、分子拡散）に関する検討も本格的に進めている。GDS を用いる目的に応じた *in vitro* 消化試験方法を、今後構築していく必要があると考えられる。

5. ヒト胃消化シミュレーターを用いた 固形食品の消化挙動の観測

GDS 研究に用いた固形食品試料は、ゲル状食品モデルと市販食品に大別される²⁹⁾。ゲル状食品モデルは、粒子サイズや力学特性の制御が容易という特徴を有しているため、GDS 研究の初期から用いられてきた。ここでは、ゲル状食品モデルおよび市販食品を用いた GDS 研究の主な成果について述べる。

(1) 固形食品モデル

GDS 研究に着手した際に用いた固形食品モデルは、寒天ゲルである²⁶⁾。寒天ゲルは胃消化酵素の作用を受けないため、胃内での物理的消化プロセス（粒子の微細化等）の基礎的な検討に適している。寒天ゲル粒子を用いた GDS 研究は、図 3 に示した *in vitro* 消化試験方法により行われた。*In vitro* 胃消化試験は、人工唾液と混合された寒天ゲル粒子（5mm 角の立方体）を、人工胃液を含む GDS 容器に投入して開始された。GDS 容器内の寒天ゲル粒子は、容器側壁で周期的に生じるぜん動運動の作用に誘起されて、不規則な微細化挙動を示した（図 4a）。GDS 容器内における寒天ゲル粒子の微細化プロセス（破断と磨砕）は、ぜん動運動により形成された収縮部で隣接する寒天ゲル粒子間の相互作用に起因するものと考えられる。ちなみに、ぜん動運動に誘起される GDS 容器内の流動は、寒天ゲル粒子の微細化に影響しない様子も観察された。*In vitro* 胃消化試験（180 分）の終了後、幽門の内径（約 2mm）に近い目開き（2.26mm）の篩を通過した寒天ゲル粒子は、全重量（湿潤重量基準）の 80% 以上に達し（図 5a）、微細化した粒子の大半が十二指腸に排出され得ることが示唆された。この結果は、寒天ゲル粒子の硬さ（破断応力：56~219 kPa）の範囲ではほとんど変化しなかった。また、振とう法を用いた

図 4 回分型ヒト胃消化シミュレーター内部での寒天ゲル粒子およびエマルジョンゲル粒子の消化挙動の観察結果

エマルジョンゲルの略号は、それぞれゲル化剤の種類を示す（AG：寒天、AG-NGG：寒天-ネイティブ型ジェランガム、DGG-NGG：脱アシル型ジェランガム-ネイティブ型ジェランガム。エマルジョンゲル粒子の色は、赤色に着色した大豆油滴に由来する。）

（日本食品工学会から許可を受け、文献 24 および 26 内に記載の図を改変して転載。）

図 5 *In vitro* 胃消化試験における寒天ゲル粒子およびエマルジョンゲル粒子のサイズ分布の変化

（日本食品工学会から許可を受け、文献 24 および 26 内に記載の図を改変して転載。）

in vitro 胃消化試験と比較検討したところ、振とう法では寒天ゲル粒子の微細化がほとんど起きないことが示された。以上の結果より、GDS は、胃内における固形食品の物理的消化プロセスの模擬および解析に有用な胃消化試験装

置であることがわかる。ゲル状食品モデルの主要な力学特性の影響に関する GDS 研究については、現在推進中である。

寒天ゲル等のハイドロゲルは、栄養・機能性成分や微小粒子・液滴を内包可能である。実際に、これらの成分や微小物体を含有するゲル状食品は数多く存在する。例えば、三大栄養素の一つである脂質の微小液滴を含有したエマルションゲルは、低栄養の高齢者向け食品としても高い関心が持たれている。Kozu らは最近、固形食品モデルとしてエマルションゲルを用いた GDS 研究により得られた成果を報告した²⁴⁾。この研究で用いられたエマルションゲル粒子 (5mm 角の立方体) は、平均液滴径が 20 μm 程度の微小大豆油滴を内包していた。エマルションゲル粒子を用いた *in vitro* 消化試験方法は、図 3 と同様であった。図 4b に、GDS 容器内における寒天エマルションゲル粒子の胃消化挙動を示す。寒天ゲル粒子の場合と同様に、粒子の破断や磨砕による不規則的な微細化が進行した。それに加えて、寒天エマルションゲル粒子の場合では、内包されていた微小油滴の放出および人工胃液中での微小油滴の浮上・濃縮によるクリーニング層の形成が観察された。この結果は、GDS を利用することで、食品粒子を構成している成分や微小物体の挙動を観察・評価可能であることを示唆している。ゲル化剤の種類や組み合わせを変えることにより、粒子の破断・磨砕の抑制や粒子の収縮が起きる様子が観察された (図 4b-d)。これらの挙動は、回収された胃消化物中のゲル粒子のサイズ画分分布からもわかる (図 5b)。また、微小油滴の放出率は、エマルションゲル粒子の微細化度と正の相関があった。Kozu らは、ゲルの網目構造と比べて十分大きい脂質液滴の放出は、微細化されたゲル粒子の表面付近からのみ放出されているものと推察している²⁴⁾。エマルションゲル粒子を用いた GDS 研究により得られた知見は、物理的消化と化学的消化を総合的に検討していくうえで有意義であると言える。

(2) 固形食品

これまでに、筆者らは、組成や形状が異なる固形食品を用いた GDS 研究を実施してきた。本稿では、絹ごし豆腐および白米飯・玄米飯に関する GDS 研究の成果について紹介する。

多種多様な固形食品のうち、絹ごし豆腐を最初を選択した理由は次の通りである。(1) 均質ゲルで整形しやすく、粒子サイズも容易に調整可能。(2) 胃消化酵素 (ペプシン) の作用を受ける大豆タンパクが豊富。(3) 品質のバラツキが少なく、安定的に入手可能。ゆえに、胃内で同時進行する物理的消化と化学的消化の影響の検討に好適な固形食品であると言える。GDS 研究における豆腐粒子の *in vitro* 消化試験方法⁵⁾ は、図 3 と同様である。回分型 GDS の容器内に投入された豆腐粒子 (5mm 角の立方体) は、胃消化試験の進行に伴って不規則に微細化 (破断および磨砕) し、か

図 6 回分型ヒト胃消化シミュレーター内部での食品粒子の消化挙動

(豆腐粒子については、日本食品科学工学会から許可を受け、文献 5 内に記載の図を改変して転載。炊飯米粒子については、Elsevier 社から許可を受け、文献 30 内に記載の図を改変して転載。)

つ豆腐粒子表面の緩やかな崩壊による上部液層の白濁化も認められた (図 6a)。Kozu らは、粒子表面の崩壊が消化酵素 (ペプシン) を含む人工胃液の作用 (化学的消化プロセス) に起因すると考察した⁵⁾。この崩壊現象は、振とう法を用いた *in vitro* 胃消化試験においても観察されており、胃内における流動状態が豆腐粒子の微細化を促進する可能性が示唆された。GDS 容器内の豆腐粒子の総体積は、胃消化試験の進行に伴って大幅に減少した。

絹ごし豆腐を用いた GDS 研究の結果より、ヒト胃内における豆腐粒子の消化は、物理的消化と化学的消化が同時進行しているものと推察される。なお、豆腐粒子中のタンパク質の加水分解も、GDS 容器内部で進行していると考えられる。この点については、現在検討を進めているところである。180 分間の *in vitro* 胃消化試験に分級された豆腐粒子の約 70% (乾燥重量基準) が、目開き 2.26mm のメッシュよりも小さい画分に移行した。絹ごし豆腐においても、寒天ゲルの場合と同様に、胃消化を経た粒子の大半が十二指腸に排出され得ることが示唆された。

これまでに紹介した固形食品 (モデル) は、いずれもマクロ構造が均質な系とみなすことができる。ところが、固形食品には、不均質なマクロ構造および複雑な組成を有しているものが多い。サイズが比較的揃っている穀粒は、複雑系食品のモデルとして好適である。ここでは、回分型 GDS を用いた米飯 (白米飯、玄米飯) の *in vitro* 胃消化特性に関する研究成果について紹介する³⁰⁾。GDS 研究における米飯粒子の *in vitro* 消化試験方法³⁰⁾ も、図 3 と同様であ

る。ただし、米飯粒子は人工胃液中で膨潤するため、消化試験に供した食品試料の重量を低く設定した。*In vitro* 胃消化試験に供した米飯粒子のサイズを揃えるために、ミンスー等による粒子の微細化は行われなかった。回分型 GDS の容器内に投入された米飯粒子は、その種類 (白米飯、玄米飯) によらず、粒子の微細化 (破断および摩砕) が不規則的に進行することがわかった (図 6b, c)。白米飯粒子の方が膨潤速度と膨潤率ともに大きい (40 分以内に約 70 % 膨潤) ことに加え、米飯粒子の表面から放出された白色糊状物質 (澱粉質) の増加も観察された。一方、玄米飯粒子の場合では、糠層の存在が粒子の膨潤と糊状成分の放出を緩やかにしている様子が観察された。摂食時には、咀嚼による米飯粒子の破断や糠層のひび割れが起きることから、ヒト胃内における粒子の膨潤や糊状物質の放出がより促進されている可能性がある。*In vitro* 胃消化物を分級したところ、幽門の内径に近い目開きの篩を通過した白米飯粒子 (約 70 %, 乾燥重量基準) の割合は、玄米飯粒子の (約 40 %, 乾燥重量基準) と比べて大幅に高くなった。この結果は、GDS 容器内部における複雑な消化挙動を反映していると考えられる。以上の結果は、ミニブタを用いた米飯粒子の *in vivo* 胃消化挙動³¹⁾³²⁾ と類似した傾向を示すことがわかっている。

現在、他の種類の食品を用いた GDS 研究も推進中である。なかでも、連続型 GDS を用いた一連の研究により、物理的消化が適切に考慮されたうえで、固形食品の化学的消化挙動に関する有意義な基礎的知見が得られるものと期待される。

6. 連続型ヒト胃消化シミュレーターを用いた食品の消化挙動の観測

筆者らのグループでは、人工胃液の供給機構および胃消化物の排出機構を具備した連続型 GDS を最近開発した²⁵⁾。これまでに、連続型 GDS を用いた食品の混合・消化挙動に関する基礎的知見を報告してきた²⁵⁾³³⁾。ここでは、連続型 GDS を用いて得られた研究成果の概要について紹介する。

Kozu らは、連続型 GDS を用いた液状食品モデル (青色に染色した水および水あめ溶液) と人工胃液の混合状態について検討した²⁵⁾。人工胃液は GDS 容器上部から連続的に供給され、胃内容物は GDS 容器下部から所定の時間間隔で排出された。水 (0.71 mPas, 37℃) を用いた場合では、GDS 容器内で水と人工胃液が混合されて、胃内容物の青色が徐々に薄くなる様子が観察された。排出された胃内容物中の色素濃度の経時変化を測定したところ、完全混合流れの理論式とほぼ一致することがわかった。一方、高粘度の水あめ溶液 (115.54 mPas, 37℃) を用いた場合では、GDS 容器内での水あめ溶液と人工胃液はほとんど混合されず、上層 (人工胃液が主成分) と下層 (水あめ溶液が主成分) に分離し続け、かつ完全押し出し流れの理論式と高い相関が

あることがわかった。ちなみに、完全押し出し流れは、水よりも少し高い粘度の水あめ溶液 (1.05 mPas, 37℃) においても観察されている。上述の結果より、胃内ではわずかな粘度上昇でも混合度が低下する可能性があり、胃壁でのぜん動運動による液状胃内容物の混合能は低いことが示唆された。この知見は、胃内における食品の混合挙動を理解するうえで有意義であると言える。

Domoto らは、連続型 GDS を用いた気泡含有ゲルの消化挙動について検討した³³⁾。この気泡含有ゲルは、微炭酸水溶液に含まれる食物繊維 (低メトキシルペクチン) が人工胃液的作用によりゲル化することで形成される。ちなみに、胃内で形成される気泡含有ゲルには、空腹感の抑制効果があると期待されている。連続型 GDS 容器に投入された微炭酸水溶液が、容器内の人工胃液と接触することで、気泡含有ゲルが速やかに形成された (図 7a)。GDS 容器内における気泡含有ゲルの体積は、消化試験の進行に伴って減少し、90 分後のゲル体積は 10 分後と比べて 50 % 程度であった (図 7b)。静置試験法による *in vitro* 胃消化試験では、形成された気泡含有ゲル (10 分後) の体積は連続型 GDS の場合と近似していた。しかし、90 分後のゲル体積は 10 分後と比べて 80 % 程度と高かった。これらの結果の比較検討により、胃のぜん動運動が気泡含有ゲルの体積変化に影響を与える因子である可能性が示唆された。Domoto らはまた、成人を対象とした MRI 試験により得られた臨床試験データについても報告している³³⁾。ヒト胃内の MRI 画像より、気泡含有ゲルは微炭酸飲料の摂取後 10 分間に形成されていることが示され、*in vitro* 胃消化試験で得られた結果と同様であった。ここで紹介した研究成果は、食品研究における連続型 GDS の有用性を示唆しているものであり、今後の連続型 GDS 研究においても有意義な知見である。

連続型 GDS を用いた固形食品の *in vitro* 胃消化研究についても、現在推進中である。また、本装置のさらなる改良により、操作性および汎用性ともに高い胃消化試験装置としての利用が期待される。

7. おわりに

本稿では、筆者らが開発した胃消化試験装置である胃消化シミュレーター (GDS) に関する一連の研究を中心に紹介してきた。近年、ぜん動運動を考慮した胃消化研究の重要性が国内外で認識されており、胃消化研究が急速な進展を遂げてきた。ぜん動運動を模擬した胃消化試験装置の有用性および需要は、今後も向上していく可能性が高い。なかでも、GDS は、定量的なぜん動運動の駆動に伴う食品の消化プロセスを直接観察できる優れた特徴を有している。加えて、食品粒子の形状・サイズ分布の評価等、物理特性や主要栄養成分が異なる固形食品等の複雑な消化プロセスのモデル解析にも有用であることが示されている。GDS

図 7 連続型ヒト胃消化シミュレーター内部での気泡含有ゲルの消化挙動 (a) および体積変化 (b)³³⁾

(日本食品科学工学会から許可を受け、文献 33 内に記載の図を一部改変して転載。)

に関する研究開発は現在も推進中であり、装置自体および装置利用に関する連携も進み始めている。

食品の胃消化に関するあらゆる研究開発および評価が、*in vitro* 手法のみで完結する訳ではない。すなわち、ヒトの胃内動態に関する知見が直接得られる *in vivo* 手法の有用性と需要は確実に存在する。胃消化研究に関する *in vivo* 手法、*in vitro* 手法、および *in silico* 手法のなかから、最適な手法を用いる、あるいは組み合わせることによって、食品の胃消化プロセスの解明が進めていくことが肝要である。また、食品の消化プロセスの定量的な解析・評価が蓄積されれば、乳幼児や高齢者、ならびに疾患患者でも容易に消化できる食品の開発等、消化制御性に優れた食品の設計・開発に有用な知見となるであろう。筆者らが開発した GDS が、その一助になれば幸甚である。

ヒト胃消化シミュレーターに関する一連の研究は、JSPS 科研費 (25・1035, 16K16260, 17H01957)、すかいらーくフードサイエンス研究所学術研究助成 (平成 25 年度)、日本食品化学研究振興財団研究助成 (平成 25, 26 年度) 等の

助成を得て実施された。

文 献

- 1) 河原克雄, 佐々木克典 (2000). 「人体の正常構造と機能 III 消化管」, 日本医事新報社, 東京.
- 2) Bornhorst, G.M., Gouseti, O., Wickhan, M.S.J., and Bakalis, S. (2016). Engineering digestion: multiscale processes of food digestion. *J. Food Sci.*, **81**, R534–R543.
- 3) Kong, F. and Singh, R.P. (2008). Disintegration of solid foods in human stomach. *J. Food. Sci.*, **73**, R67–R80.
- 4) Guerra, A., Etienne-Mesmin, L., Livrelli, V., Denis, S., Blanquet-Diot, S., and Alric, M. (2012). Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion. *Trends Biotechnol.*, **30**, 591–600.
- 5) Kozu, H., Nakata, Y., Nakajima, M., Neves, M.A., Uemura, K., Sato, S., Kobayashi, I., and Ichikawa, S. (2014). Development of a human gastric digestion simulator equipped with peristalsis function for the direct observation and analysis of the food digestion process. *Food Sci. Technol. Res.*, **20**, 225–233.
- 6) McClements, D.J. and Li, Y. (2010). Review of *in vitro* digestion models for rapid screening of emulsion-based systems. *Food. Funct.*, **1**, 32–59.
- 7) Oomen, A.G., Rempelberg, C.J., Bruil, M.A., Dobbe, C.J.,

- Pereboom, D.P., and Sips, A.J. (2003). Development of an *in vitro* digestion model for estimating the bioaccessibility of soil contaminants. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **44**, 281–287.
- 8) van Aken, G.A., Bomhof, E., Zoet, F.D., Verbeek, M., and Oosterveld, A. (2011). Differences in *in vitro* gastric behaviour between homogenized milk and emulsions stabilised by Tween 80, whey protein, or whey protein and caseinate. *Food. Hydrocoll.*, **25**, 781–788.
 - 9) Wang, Z., Neves, M. A., Kobayashi, I., Uemura, K., and Nakajima, M. (2013). Preparation, characterization, and *in vitro* gastrointestinal digestibility of oil-in-water emulsion-agar gels. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 467–474.
 - 10) Minekus, M., Marteau, P., Havenaar, R., and Huis in't Veld, J. H. J. (1995). A multicompartamental dynamic computer-controlled model simulating the stomach and small intestine. *ATLA*, **23**, 197–209.
 - 11) Mercuri, A., Lo Curto, A., Wickham, M.S.J., Craig, D.Q.M., and Barker, S.A. (2008). Dynamic gastric model (DGM): a novel *in vitro* apparatus to assess the impact of gastric digestion on the droplet size of self-emulsifying drug-delivery systems. *J. Pharm. Pharmacol.*, **60**, A2–A2.
 - 12) Kong F. and Singh, R.P. (2008). A Model stomach system to investigate disintegration kinetics of solid foods during gastric digestion. *J. Food Sci.*, **73**, E202–E210.
 - 13) Kong F. and Singh, R.P. (2009). Modes of disintegration of solid foods in simulated gastric environment. *Food Biophys.*, **4**, 180–190.
 - 14) Chen, J., Gaikwad, V., Holmes, M., Murray, B., Povey, M., Wang, Y., and Zhang, Y. (2011). Development of a simple model device for *in vitro* gastric digestion investigation. *Food. Funct.*, **2**, 174–182.
 - 15) Kong, F. and Singh, R.P. (2010). A human gastric simulator (HGS) to study food digestion in human stomach. *J. Food. Sci.*, **75**, E627–E635.
 - 16) Chen, L., Yufen, X., Fan, T., Liao, Z., Wu, P., Wu, X., and Chen, X.D. (2016). Gastric emptying and morphology of a 'near real' *in vitro* human stomach model (RD-IV-HSM). *J. Food Eng.*, **183**, 1–8.
 - 17) Barros, L., Retamal, C., Torres, H., Zúñiga, R., and Troncoso, E. (2016). Development of an *in vitro* mechanical gastric system (IMGS) with realistic peristalsis to assess lipid digestibility. *Food Res. Int.*, **90**, 216–225.
 - 18) Bellmann, S., Lelieveld, J., Gorissen, T., Minekus, M., and Havenaar, R. (2016). Development of an advanced *in vitro* model of the stomach and its evaluation versus human gastric physiology. *Food Res. Int.*, **88**, 191–198.
 - 19) Kozu, H., Kobayashi, I., Nakajima, M., Uemura, K., Sato, S., and Ichikawa, S. (2010). Analysis of flow phenomena in gastric contents induced by human gastric peristalsis using CFD. *Food Biophys.*, **5**, 330–336.
 - 20) Pal, A., Indireskumar, K., Schwizer, W., Abrahamsson, B., Fried, M., and Brasseur, J.G. (2004). Gastric flow and mixing studied using computer simulation. *Proc. R. Soc. B-Biol. Sci.*, **271**, 2587–2594.
 - 21) Kozu, H., Kobayashi, I., Neves, M.A., Nakajima, M., Uemura, K., Sato, S., and Ichikawa, S. (2014). PIV and CFD studies on analyzing intragastric flow phenomena induced by peristalsis using a human gastric flow simulator. *Food Funct.*, **5**, 1839–1847.
 - 22) Marciani, L., Gowland, P.A., Spiller, R.C., Manoj, P., Moore, R. J., Young, P., Al-Sahab, S., Bush, D., Wright, J., and Fillery-Travis, A. J. (2000). Gastric response to increased meal viscosity assessed by echo-planar magnetic resonance imaging in humans. *J. Nutr.*, **130**, 122–127.
 - 23) Kamba, M., Seta, Y., Kusai A., and Ikeda, M. (2000). A unique dosage form to evaluate the mechanical destructive force in the gastrointestinal tract. *Int. J. Pharm.*, **208**, 61–70.
 - 24) Kozu, H., Wang, Z., Nakajima, M., Neves, M.A., Uemura, K., Sato, S., Kobayashi, I., and Ichikawa, S. (2018). *In vitro* digestion of hydrogels using gastric digestion simulator: a model analysis for oil release control inside human stomach. *Japan J. Food Eng.*, **19**, 89–101.
 - 25) Kozu, H., Kobayashi, I., Nakajima, M., Neves, M.A., Uemura, K., Isoda, H., and Ichikawa, S. (2017). Mixing characterization of liquid contents in human gastric digestion simulator equipped with gastric secretion and emptying. *Biochem. Eng. J.*, **122**, 85–90.
 - 26) Kozu, H., Nakata, Y., Nakajima, M., Neves, M.A., Uemura, K., Sato, S., Kobayashi, I., and Ichikawa, S. (2015). Analysis of disintegration of agar gel particles with different textures using gastric digestion simulator. *Japan J. Food Eng.*, **16**, 161–166.
 - 27) Jalabert-Malbos, M., Mishellany-Dutour, A., Woda, A., and Peyron, M. (2007). Particle size distribution in the food bolus after mastication of natural foods. *Food Qual. Prefer.*, **18**, 803–812.
 - 28) Minekus, M., Alminger, M., Alvito, P., Ballance, S., Bohn, T., Bourlieu, C., Carrière, F., Boutrou, R., Corredig, M., Dupont, D., Dufour, C., Egger, L., Golding, M., Karakaya, S., Kirkhus, B., Le Feunteun, S., Lesmes, U., Macierzanka, A., Mackie, A., Marze, S., McClements, D.J., Ménard, O., Recio, I., Santos, C. N., Singh, R.P., Vegarud, G.E., Wickham, M.S.J., Weitschies, W., and Brodtkorb, A. (2014). A standardised static *in vitro* digestion method suitable for food – an international consensus. *Food. Funct.*, **5**, 1113–1124.
 - 29) Kobayashi, I., Kozu, H., Wang, Z., Isoda, H., and Ichikawa, S. (2017). Development and fundamental characteristics of a human gastric digestion simulator for analysis of food disintegration. *Japan Agric. Res. Quart.*, **51**, 17–25.
 - 30) Wang, Z., Ichikawa, S., Kozu, H., Neves, M.A., Nakajima, M., Uemura, K., and Kobayashi, I. (2015). Direct observation and evaluation of cooked white and brown rice digestion by gastric digestion simulator provided with peristalsis function. *Food Res. Int.*, **71**, 16–22.
 - 31) Bornhorst, G.M. and Singh, R.P. (2012). Bolus formation and disintegration during digestion of food carbohydrates. *Compr. Rev. Food Sci. Food Safety*, **11**, 101–118.
 - 32) Bornhorst, G.M., Ströbinger, N., Rutherford, S.M., Singh, R.P., and Moughan, P.J. (2013). Properties of gastric chyme from pigs fed cooked brown or white rice. *Food Biophys.*, **8**, 12–23.
 - 33) Domoto, T., Kozu, H., Yamaji, M., Takei, T., Nishijima, K., Matsudo, K., Mizuma, Y., Saisho, K., Kobayashi, I., and Ichikawa, S. (2018). Formulation and evaluation of a satiety-inducing carbonated beverage that forms a bubble-containing gel in the stomach. *Food Sci. Technol. Res.*, **24**, 435–442.

(平成 30 年 8 月 7 日受理)