

氏 名：本郷 涼子

学位の種類：博士（栄養学）

学位記番号：博甲第4号

学位授与年月日：平成22年10月19日

学位授与の要件：学位規程第3条第3項該当

論文題目：Study on the bioavailability of mannitol via intestinal microbes

マンニトールの腸内細菌を介した生体利用に関する研究

論文審査委員：主査 教授 大曲 勝久

副査 教授 古場 一哲

准教授 駿河 和仁

## マンニトールの腸内細菌を介した生体利用に関する研究

Study on the bioavailability of mannitol via intestinal microbes

人間健康科学研究科 栄養科学専攻

本郷 涼子

### 【緒言】

D-マンニトールは古くから菓子類や医薬品の苦味をやわらげる甘味料として用いられてきた食経験の長い糖アルコールで、植物、海藻類、キノコ類などの食品のほか、バクテリアや酵母などの自然界に広く分布している。白色の結晶粉末状をしており、臭いはなく、甘味度はショ糖の60~70%で、水に対する溶解度は単糖や糖アルコールの中でもっとも低い。マンニトールは甘味料、粘着防止剤、減塩調味料などとして様々な食品加工や利尿剤、急性腎不全の予防および治療薬、脳圧降下剤などの医薬品に用いられている。

Wick らは<sup>14</sup>C標識マンニトールをラットへ経口投与すると、投与量の約50%が<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として排出されたことを報告し、またGongwer らは<sup>14</sup>C 標識マンニトールをラットへ経口投与したとき、<sup>14</sup>Cマンニトールの40~68%相当量が<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として排出されたことを明らかにしている。これらの結果は、経口摂取したマンニトールは一部がエネルギー源として利用されることを示している。しかし、小腸からきわめて吸収されにくいマンニトールが、どのような代謝経路で生体利用され、50%以上が<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として排出されるかについては全く明らかにされていない。しかしながら、難消化性のフラクトオリゴ糖などのように、マンニトールは大腸に到達して腸内細菌によって発酵されて利用されると考えると、この矛盾は解消する。経口摂取したマンニトールがどの程度腸内細菌の基質として発酵・分解され、宿主のエネルギー源として寄与しているかを実験的に明らかにすることは、現在までその根拠が曖昧なまま使用されてきたマンニトールのエネルギー換算係数の算定に新しい基礎資料を提供できるものとする。本研究の目的は、経口摂取したマンニトールが小腸から吸収されて体内組織において直接代謝利用されるのではなく、腸内細菌を介して生体利用されることを実験的に明らかにすることである。

## 【方法】

5%および10%マンニトール飼料を用いて、通常ラット(conventional rat)および抗生物質で腸内細菌を除菌したラットを飼育し、体重増加、臓器重量、飼料効率および血液性状などに及ぼす影響、盲腸内容物の有機酸量ならびに高浸透圧性下痢の誘発および修復状況を観察した。

また、通常ラットおよび抗生物質処理ラットにマンニトールを単回経口投与し、未分解マンニトールの糞便および尿への排泄状況を観察した。

さらに、通常ラットへ $^{14}\text{C}$ 標識マンニトールまたは $^{14}\text{C}$ 標識グルコースを経口投与し、 $^{14}\text{CO}_2$ への経時的排泄量、 $^{14}\text{C}$ の組織への取り込み、 $^{14}\text{C}$ の尿および糞便への排泄量、消化管内容物中への $^{14}\text{C}$ 残存量などを観察した。また、腸内細菌による $^{14}\text{C}$ 標識マンニトールの発酵状況を観察するために、抗生物質処理ラットへ $^{14}\text{C}$ 標識マンニトールを経口投与し、 $^{14}\text{CO}_2$ への経時的排泄量、 $^{14}\text{C}$ の組織への取り込み、 $^{14}\text{C}$ の尿および糞便への排泄量、消化管内容物の $^{14}\text{C}$ 残存量などを測定した。

## 【結果および考察】

通常ラットを5%および10%マンニトール含有飼料で給餌量を同一にして26日間飼育したところ、ラットの終体重および飼料効率はコントロール飼料のそれと比較して有意な差異を示さず、経口摂取したマンニトールが生体利用されている可能性が示唆された。また、5%および10%マンニトール飼料で飼育したラットでは高浸透圧性下痢を誘発したが一週間後には修復した。さらに、盲腸組織重量は顕著に増大した。

次に、通常ラットならびに抗生物質処理ラットをマンニトール飼料で給餌量を同一にして20日間飼育したところ、除菌ラットの盲腸内容物重量が顕著に増加した。盲腸内容物重量を差し引いた体重増加量および飼料効率は抗生物質処理マンニトール飼料群では有意に低値を示した。また、抗生物質処理ラットを5%マンニトール飼料で飼育した場合にも下痢を誘発したが、下痢は実験終了時まで修復しなかった。この結果から、腸内細菌の存在がマンニトールの代謝に深くかかわっていることが推測された。一方、盲腸内容物の総有機酸濃度は通常ラットのマンニトール飼料群でコントロール飼料群に比較して有意に高かった。しかし、抗生物質処理ラットでは、マンニトール飼料群の有機酸量はごくわずかであった。これらの結果から、経口摂取したマンニトールは腸内細菌によって発酵・分解されたものと考えられる。

さらに、通常ラットへ $^{14}\text{C}$ 標識グルコースを経口投与した実験において、投与量の57%が $^{14}\text{CO}_2$ として24時間に排出されたのに対して、通常ラットへ $^{14}\text{C}$ 標識マンニトールを経口投与した場合には投与量の45%が $^{14}\text{CO}_2$ として排出された。 $^{14}\text{C}$ 標識マンニトール投与時の $^{14}\text{CO}_2$ 排出パターンは、 $^{14}\text{C}$ 標識グルコース投与時のそれに比べて4~6時間の遅延を示した。一方、抗生物質処理ラットへ $^{14}\text{C}$ 標識マンニトールを経口投与した時、 $^{14}\text{C}$ 放射能は $^{14}\text{CO}_2$ にはほとんど排出されず、糞便および消化管内容物に残存していた。抗生物質処理によって腸内細菌が著しく減少したラットでは、マンニトールを発酵・吸収できなかったものと考えられる。

以上の結果から、経口摂取したマンニトールは、その大部分が小腸における吸収を免れて下部消化管に到達し、腸内細菌による発酵を受けて短鎖脂肪酸に代謝され、宿主のエネルギー源として生体利用されることが明らかになった。

難消化吸収性糖質は腸内細菌によって短鎖脂肪酸に代謝され、エネルギー源として宿主に寄与すると同時に、腸内細菌叢を改善して腸内環境を良好な状態に維持し、直接的あるいは間接的に健康の保持、増進や疾病の予防などに関わっている。マンニトールが腸内細菌を介して利用されることが明らかになったので、他の難消化性オリゴ糖や糖アルコールと同様に、プレバイオティクス効果を発現することが推察される。したがって、プレバイオティクスとしてのマンニトールの新たな用途開発が期待される。