

絶食下において非消化性物質摂取が ラット小腸粘膜に与える影響

Indigestible material suppressed intestinal mucosal apoptosis and enhanced cell proliferation during fasting in the rat intestinal mucosa

柿本 隆志 ・ 藤瀬 剛弘 ・ 横山 史恵 ・ 山口加奈子
(Takashi Kakimoto) (Takehiro Fujise) (Fumie Yokoyama) (Kanao Yamaguchi)

雨森 貞浩 ・ 坂田 資尚 ・ 大谷 響 ・ 下田 良
(Sadahiro Amemori) (Yasuhisa Sakata) (Hibiki Ootani) (Ryo Shimoda)

綱田 誠司 ・ 岩切 龍一 ・ 藤本 一眞
(Seiji Tsunada) (Ryuichi Iwakiri) (Kazuma Fujimoto)

佐賀大学医学部消化器内科

背景

動物において食欲の調節は視床下部を中心とする脳幹でなされている。視床下部は同時に自律神経系の制御においても重要な中枢である。エネルギーの摂取においては、これらの中核における食欲の調節機構と小腸を中心とする消化管の消化吸収機能が中心的な制御機構である。栄養素の消化吸収の主要な場は小腸であり、小腸粘膜の絨毛形態など吸収面積の維持は消化吸収にとって大変重要である。小腸での栄養素吸収における消化管粘膜の形態は、細胞増殖機構と定常的な細胞死であるアポトーシスの双方のバランスにより維持されている¹⁾。中枢神経系と小腸粘膜の細胞増殖およびアポトーシスの制御機構に密接な関係があることをこれまで示してきた²⁾が、今回は絶食下において非消化性物質が小腸粘膜のアポトーシス・細胞増殖に与える影響について検討した。

方法

6週齢の雄性SDラットを用い、①自由摂食群、②72時間絶食群、③72時間絶食+expanded polystyrene(発泡スチロール)摂食群の3群に分け実験を行った。評価として小腸粘膜高の測定を行った。小腸粘膜の細胞増殖能についてはプロモデオキシウリジン(BrdU)取り込み率、アポトーシスについては断片化DNA率およびTUNEL染色により評価した。

結果

小腸粘膜高は自由摂食群に比べ絶食群において減少を認め、その粘膜高の減少は絨毛高の減少によるものであった。発泡スチロールを摂取することで、絶食による小腸粘膜高の減少は完全ではないが抑制された(図1)。

小腸粘膜のBrdU取り込みについては自由摂食群においてはBrdU取り込み細胞の数は多くみら

れたが、絶食によりその数は有意に減少した。また、発泡スチロール摂食群においてはBrdU取り込み細胞の数は絶食群と同様に減少が認められた(図2)。

アポトーシスについては、自由摂食群に比べて絶食群において有意な断片化DNA率の増加が認められたが、発泡スチロールの摂取により絶食による断片化DNA率の増加は抑制された(図3)。TUNEL染色において、TUNEL陽性細胞は自由摂食群に比べ絶食群に有意な増加が認められたが、発泡スチロール摂食によりTUNEL陽性細胞の増加は抑制された。

考察

小腸粘膜の形態維持は、細胞の増殖機構とアポトーシスにより厳密に制御されている。われわれは以前ラットにおいて、小腸粘膜の細胞増殖に重要であるポリアミン合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素の小腸粘膜内の活性は、ラットが主に食事摂取を行う暗期に上昇し、明期に低下するという日内リズムを有すること、さらに定常的な細胞死としてのアポトーシスについてはその鏡面像を示す日内リズムが存在することを報告した³⁾。このことは食事摂取を主に行う暗期には小

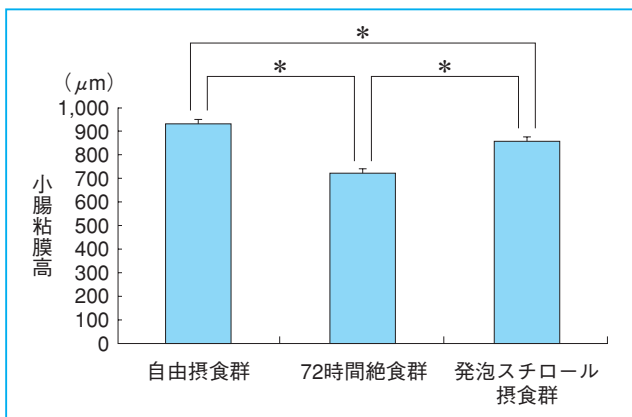


図1. ラット小腸粘膜高の変化
*p<0.05 vs 自由摂食群

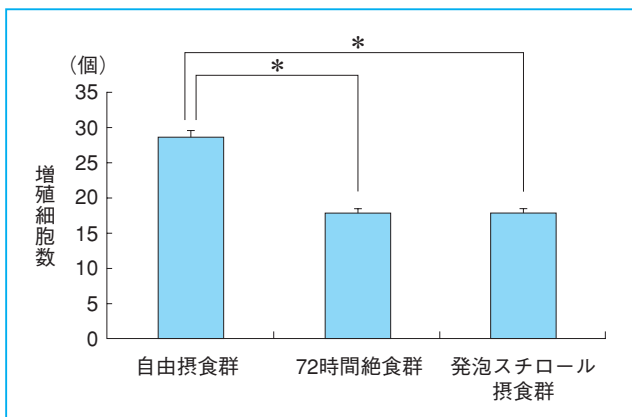


図2. BrdU取り込み細胞数
*p<0.05 vs 自由摂食群

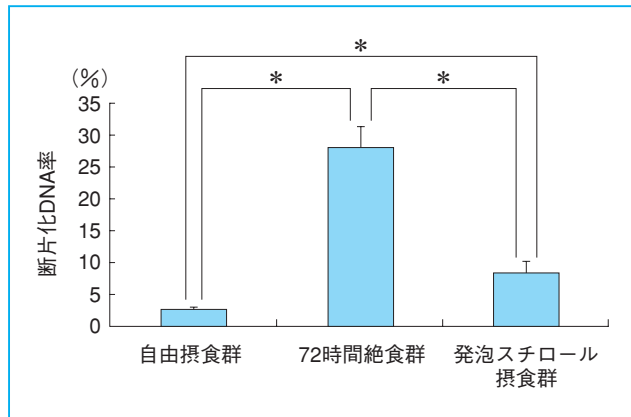


図3. 断片化DNA率
*p<0.05 vs 自由摂食群

腸粘膜の細胞増殖亢進、アポトーシス低下による絨毛高増加により吸収面積を広げ、より効率的に消化吸収を行う機構が働いているものと考えられる。今回絶食により小腸粘膜のアポトーシスの増加およびBrdU取り込み細胞数の減少を認め、上述の小腸粘膜の維持機構によるものと考えられた。また非消化性物質の摂取により絶食に伴うアポトーシスは抑制され、細胞増殖は影響を受けなかったことより、小腸粘膜の細胞増殖・アポトーシスの刺激となる因子は種々存在する中で、摂取に伴う腸管の伸展や咀嚼などの因子に対して細胞死は影響を受けるが、細胞増殖についてはさらに栄養素の存在が必要であり、小腸粘膜維持機構における細胞増殖・アポトーシス調節因子が異なっ

ていることが考えられた。

文 献

- 1) Iwakiri R, Gotoh Y, Noda T, et al : Programmed cell death in rat intestine ; Effect of feeding and fasting. Scand J Gastroenterol **36** : 39-47, 2001
- 2) Fujimoto K, Iwakiri R, Wu B, et al : Homeostasis in the small intestinal mucosa balanced between cell proliferation and apoptosis is regulated partly by the central nervous system. J Gastroenterol **37** : 139-144, 2002
- 3) Tanaka J, Fujimoto K, Sakata T, et al : Effect of vagotomy on ornithine decarboxylase activity in rat duodenal mucosa. Am J Physiol **265** : G1016-G1020, 1993