

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 向 井 理 英 子

主論文 1 編

High-Fat diet causes constipation in mice via decreasing colonic mucus.

Digestive Disease and Sciences Epub ahead of print (doi: 10.1007/s10620-019-05954-3)

審 査 結 果 の 要 旨

便秘は最も一般的な胃腸症状の一つであり、生活の質に影響を与える慢性機能性障害である。そして食習慣は、便秘の発症の重要な要因である。食物繊維や十分な量の水分摂取が便秘を改善するという報告はよく見受けられるが、脂肪摂取との関係に関する報告は少ない。ヒトを対象とした研究では高脂肪食が糖尿病や高齢者の便秘と強く関連するという報告があるが、この背景にあるメカニズムは未だ不明である。さらに、結腸粘液が糞便のスムーズな動きを促進することも報告されているが、便秘と大腸粘液量の関係に着目した報告は少ない。

申請者は、高脂肪食 (HFD) が、マウスモデル (C57BL/6) で便秘を引き起こすかどうかについて、特に大腸粘液量に着目してそのメカニズム解明を試みている。HFD を給餌した雄性マウスと普通食を給餌した雄性マウスで、体重、摂餌量、便重量、便の水分含有量の変化を測定し便秘であるかどうかの評価を行った。結果、体重は HFD グループで有意に増加したが摂餌量は 2 群で有意差は認めなかった。便重量は HFD グループで有意に減少し、便水分含有量は有意差を認めなかった。さらに、便秘の病態による分類評価として、全消化管通過時間および大腸通過時間を測定した。全消化管通過時間は、墨汁 0.1 ml を胃内へ投与し着色した便が排出するまでの時間を測定、大腸通過時間は、イソフルランで吸入麻酔をかけたマウスの盲腸に 0.05% のフェノールレッド溶液を 0.1 ml 注入し、その後着色した便が排出するまでの時間を測定した。結果は、全消化管通過時間(272.0 ± 32.25 vs. 189.16 ± 41.30 min; p = 0.006) , 大腸通過時間(194.60 ± 53.29 vs. 91.80 ± 40.70 min; p = 0.027)ともに HFD グループで延長を認めた。さらに、大腸粘液量の評価として PAS 染色陽性物質の量の測定と組織学的検討を行った。具体的には、摘出した大腸組織を PAS 染色し、得られた反応物の 555 nm の波長の吸光度を PAS 陽性物質の量として測定した。さらに、大腸組織を摘出しアルシアンブルー染色後、ランダムに選択した部位で総面積に対する青く染色された面積の比率を分析した。その結果、PAS 染色陽性物質および、組織の青染色面積比率ともに HFD グループで減少を認めた。以上をまとめると、HFD グループでは便重量が減り、大腸通過時間が延長した一方で摂餌量や便水分含有量に差を認めなかったことから、HFD は便の組成には影響を与えず、単に便の通過を妨げることで便秘を引き起こしていると考えられた。便のスムーズな動きを促進するためには、便と粘膜表面との間の粘液層が重要であることが報告されているが、本研究でも実際に粘液量の減少を認め、HFD は大腸粘液量を減少させることでマウスの便秘を引き起こすと考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、HFD による大腸粘液の減少が便秘の原因の 1 つであることを解明し、食事の改善や腸管粘液増加が HFD 起因性便秘の治療の選択肢のひとつとなりうるという事を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

令和 2 年 1 月 16 日

審査委員 教授 山 田 恵 ㊞

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊞

審査委員 教授 田 中 雅 樹 ㊞