

[3]

氏名(本籍地)	挾間 昌子 (東京都)		
学位	博士(学術)		
学位記番号	博乙第49号		
学位授与年月日	平成17年3月8日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
論文題目	「パントテン酸欠乏に関する栄養生理学的研究」 —とくに腸管運動との関連で—		
論文審査委員	(主査)	教授	木村 修一
		教授	小此木 成夫
		教授	戸谷 誠之
	独立行政法人 理化学研究所 筑波研究所 バイオリソースセンター リソース基盤研究部 微生物材料開発室長 辨野 義巳		

論文要旨

本研究は、実験動物を用いたパントテン酸欠乏によって腸管運動の遅延がもたらされることを確認すると同時に、腸管運動の遅延をもたらすメカニズムについて、腸内細菌叢の変叢およびエネルギー代謝の視点から検討したものである。

第一章では、広く自然界に分布していることから、作成が難しいとされるパントテン酸欠乏動物の作成方法について検討した。成長曲線と心臓中CoAレベルの両面から検討し、パントテン酸欠乏食の投与のみで欠乏動物が作成できること、また代謝拮抗物質を投与すると、更なる欠乏症状が現れることを確認した。

第二章では、パントテン酸欠乏時の腸管運動に焦点をあて検討を行った。パントテン酸欠乏時の腸管運動の実態を明らかにすることは、CoAが及ぼす腸管への多彩な生理的作用機構を明らかにするために必須であると考えたからである。

その結果、パントテン酸欠乏は、ラット盲腸の空腹期収縮運動において、その収縮回数を低下させることを明らかにした。また、パントテン酸欠乏ラットでは、食物の通過時間の遅延が認められた。これらの結果は、ラットにおけるパントテン酸欠乏は明らかに腸管運動を障害し、食物の輸送を低下させていることを示すものであった。また、第一章で明らかになったパントテン酸欠乏ラットにおける組織中CoAレベルの低下は、腸管運動低下に大きく関与していることを推測させた。すなわち、腸管運動にとって重要な役割をもつと考えられる腸管筋肉組織におけるエネルギー産生はCoAレベルの低下によって著しく影響されることを示唆するものであった。

第三章では、パントテン酸欠乏下の腸内環境について検討を行った。前章で確認したパントテン酸欠

乏がもたらす腸管運動の遅延は、腸内細菌叢の変化が関与していることも考えられる。そこで本研究では腸内細菌叢の影響を、これらの産生する物質から検討することにした。すなわち腸内細菌叢によって産生される有機酸に焦点をあてることとした。

盲腸内の有機酸濃度を検討した結果、正常動物における主要な短鎖脂肪酸であるプロピオン酸、酢酸、*n*-酪酸が、パントテン酸欠乏で著しく低下することがわかった。大腸内で産生された短鎖脂肪酸の約95%は大腸の上皮細胞で速やかに吸収され、これらが上皮細胞を含む腸管組織の栄養給源となっていることが報告されており、ここでみられたパントテン酸欠乏における短鎖脂肪酸の低下は、これらの組織におけるエネルギー源が低下していることを示唆するものである。

これまでの報告から、短鎖脂肪酸を生成する細菌の中には、パントテン酸からCoA生合成の中間体である4'-ホスホパンテテインが関与しているものもあり、パントテン酸要求菌と考えられる細菌叢から分離されている。このようなことを考えるとパントテン酸要求菌が減少するなどの腸内細菌叢の変化を介し、短鎖脂肪酸パターンの変化に結びついているものと思われる。

パントテン酸欠乏動物では、盲腸内短鎖脂肪酸の低下とともに、コハク酸が顕著に増加することも特徴の一つであった。腸管運動に対して短鎖脂肪酸は促進的に働き、コハク酸は抑制的に働くことが報告されており、ラットでは全腸管運動エネルギーの約4.7%を腸内発酵から生成される短鎖脂肪酸から得ていると推測されている。腸内細菌叢による短鎖脂肪酸の生理的意義は極めて重要であることから、パントテン酸欠乏による腸管運動の低下もこのような視点からも注目すべきであろう。

第四章では、老齢ラットを用いてパントテン酸欠乏後の回復効果について検討を行った。高齢者においては、便秘が健康問題として無視できない。そこで老齢ラットを用いての検討を試みた。これまで、ラットを用いた研究で、加齢に伴いパントテン酸からCoAへの合成が低下することが報告されており、しかもCoAへの合成はパントテン酸からよりもその中間物質であるパンテチンのジスルフィド型のパンテチンからの合成のほうが容易であるという報告もある。

パントテン酸欠乏老齢ラットに、パントテン酸およびパンテチンを投与する群を設け、その回復効果をCoA含量で比較検討した。その結果、パントテン酸による回復は明らかではなかったが、パンテチン群では有意なCoA増加が認められた。このことは、老齢動物においては、パントテン酸にシステインが結合し脱カルボキシル反応が起こる過程が低下しているという仮説を支持する結果となった。

パントテン酸欠乏がもたらす消化管運動の低下に対する回復効果を、食物通過時間により比較検討したところ、パントテン酸を投与しても改善効果は見られなかったが、パンテチンを投与した場合は食物通過時間の短縮が確認できた。これは、臨床的に認められているパンテチンの弛緩性便秘改善効果を裏書きするものであった。

更に、盲腸内有機酸濃度について検討したところ、パントテン酸の投与では確認できなかった短鎖脂肪酸の増加がパンテチン投与では確認できた。また、コハク酸濃度を低下させる効果も観察できた。老化動物に対してもパンテチン投与は、腸内細菌叢を改善する働きもあることが示された。

本研究は、腸管運動にパントテン酸がいかに重要な働きをしているのかをパントテン酸欠乏動物を用いて明らかにする目的で行われたものである。とくに腸管運動の低下している老化動物を用いたことが特徴である。この研究でパントテン酸欠乏は、エネルギー産生に必須のCoA含量低下をもたらすだけでなく、腸内細菌叢の変化を介して腸管運動を低下させることを明らかにすることが出来た。また老化動

物においては、パントテン酸からCoAを合成する機能が低下していることを示すことができ、老化動物ではパントテン酸欠乏を起こしやすいことを示唆することが出来た。

審査報告要旨

パントテン酸はビタミンB群の一つであり、自然界に広く存在しているビタミンである。生体内での代謝に重要な働きをしているCoenzyme A (CoA) や脂肪酸合成に必須のAcyl Carrier Proteinの補欠因子として生理的に重要な働きをしている。

さて、パントテン酸製剤のなかに、パントテン酸からCoAに生合成される中間体であるパンテテイン (pantethein) のジスルフィド型であるパンテチン (pantethine) があるが、この製剤が高齢者のかかりやすい便秘にたいして経験的に効果があるという臨床医の経験から、便秘を改善するために処方されている事実がある。この事実はパントテン酸が腸管運動に、きわめて深く関連していることを示唆しているが、そのメカニズムについては不明の点が多い。

本研究は、この事実に着目し、実験動物を用いて、パントテン酸が腸管運動にどれだけ関与しているかを明らかにすることを目標とした研究である。論文は4つの章からなっている。

第一章では、ラットを用いて、パントテン酸欠乏動物の作成方法について検討している。パントテン酸は自然界に広く分布するだけでなく、腸内細菌によっても合成され、ラットでは糞食によってもパントテン酸が供給される可能性があるため、実験的に欠乏症をつくるのが困難と考えたからである。そこで、パントテン酸 (D-pantothenic acid) の光学異性体で、パントテン酸の拮抗物質であることが分かっている L-パントテン酸を用いて積極的な欠乏を起こす拮抗物質食を準備した。成長曲線と心臓中CoAレベルの両面から検討し、パントテン酸欠乏食および、これにさらにL-パントテン酸を加えた食餌群を与えたことで、確実に欠乏動物を作成できることを確認した。

第二章では、パントテン酸欠乏時の腸管運動に焦点をあて検討を行った。その結果、パントテン酸欠乏は、ラット盲腸の空腹期収縮運動において、その収縮回数を低下させることを明らかにした。また、パントテン酸欠乏ラットでは、食物の通過時間の遅延が認められた。これらの結果は、ラットにおけるパントテン酸欠乏は明らかに腸管運動を障害し、食物の輸送を低下させていることを確かめることができた。パントテン酸欠乏ラットにおける組織中CoAレベルの低下は、腸管運動に必要なATP産生を抑制することから、腸管運動を低下させるものと推測させる。

第三章では、パントテン酸欠乏下の腸内環境について検討を行っている。すなわち、腸内細菌叢の影響を、これらの産生する有機酸のパターンから検討した。盲腸内の有機酸濃度を検討した結果、正常動物における主要な短鎖脂肪酸であるプロピオン酸、酢酸、n-酪酸が、パントテン酸欠乏で著しく低下することがわかった。これら短鎖脂肪酸は吸収され、上皮細胞を含む腸管組織の栄養給源となっていることから、そのエネルギー源が低下していることを示唆するものである。

欠乏動物で見られる短鎖脂肪酸の特徴はコハク酸が多く生成することであるが、これはむしろ腸管運動に抑制的に働くことが知られており、これも腸管運動の低下に関係しているものと考えられる。

第四章では、実際に高齢ラットを用いてパントテン酸欠乏時の症状と、パントテン酸およびパンテチンによる回復効果について検討を行っている。その結果、明らかにパントテン酸よりはパンテチンの方

が、CoA増加および腸管運動の両方で、有意に回復が見られることが示された。このことは、老齢動物においては、パントテン酸にシステインが結合し脱カルボキシル反応が起こる過程が低下していることを示唆するものである。

すなわち、パンテチンを投与した場合はCoA量を増加させ、食物通過時間の短縮が確認できた。これは、臨床的に認められているパンテチンの弛緩性便秘改善効果を裏書きするものである。盲腸内の短鎖脂肪酸のパターンについてもパンテチン投与で、腸内細菌叢を著しく改善する働きのあることが示された。

以上のように、本研究は、腸管運動にパントテン酸がいかに重要な働きをしているのかをパントテン酸欠乏動物を用いて明らかにするとともに、老化動物における腸管運動の原因の一つが、パントテン酸からCoAへの合成能の低下にあることを示した。さらにその改善にパンテチン（あるいはパンテシン）が有効であることが明らかにすることができた。さらに、パントテン酸欠乏は、エネルギー産生に必須のCoA含量低下をもたらすだけでなく、腸内細菌叢の変化を介して腸管運動を低下させることを明らかにすることができた。

本論文の内容は、パントテン酸の腸管運動への関与のメカニズムに関して新しい理論を与えたもので、ビタミン研究の領域に新たな知見をくわえたものである。審査員一同は、本論文の著者が博士（学術）の学位を授与されるにふさわしいと判定した。