

# 大腸発生水素による酸化ストレス軽減 と生活習慣病予防の可能性

名寄市立大学 保健福祉学部栄養学科・教授 西村 直道

## はじめに

食物繊維は、コレステロール正常化作用（低下作用）、血糖値上昇抑制作用、便秘改善作用、大腸がん発症抑制作用などさまざまな生理作用を有することが報告され、現在でもこれらの作用に関連する研究ならびに開発が行われている。しかし、食物繊維の生理作用は本当にこれまでに報告されているものだけであろうか。数多くの研究がなされ、これまでの既存の考え方では合理的に説明できないような現象も多々見受けられる。同じような経験をしている人は結構多いはずである。にもかかわらず、新たな考え方や可能性を示すことができなかったのは、私を含め食物繊維の研究を行っている研究者の怠慢であったかもしれない。今回ここでは我々が最近4年間で力を注ぎ、たどり着いた新しい食物繊維の機能を解説したい。

食物繊維は大腸に常在する多数の細菌によって発酵分解を受ける。このとき多くの発酵産物が生成され、その中には大腸上皮細胞の主要なエネルギー源となり、大腸がん発症の抑制因子としても働く酪酸も存在する。酪酸のほかにも酢酸やプロピオン酸など短鎖脂肪酸が比較的多量に生成される。これらに生理作用が認められるため、食物繊維の生理作用に関する研究もこれらの成分に焦点を当てたものが多く見られる。発酵産物としてガス成分も多量に生成されるにもかかわらず、こちらの研究がおろそかになっていたのは否めない。我々が研究の焦点としている水素（H<sub>2</sub>）も同様であった。H<sub>2</sub>は極性がなく反応性に富んでいないことから、大腸で発生したH<sub>2</sub>は生体に何ら作用を及ぼすことのない物質として捉えていたのである。無機化学においてH<sub>2</sub>分子が白

金やパラジウムのような触媒存在下で還元性を示すことは古くから知られていた。生体内でも同様にH<sub>2</sub>が還元性を示す可能性はあったわけであるが、先に示したような触媒が存在しない生体内で有力なエビデンスを示した研究は長い間なかった。

## H<sub>2</sub>分子による生体内抗酸化と大腸発生H<sub>2</sub>の可能性

2007年にOsawaらは、脳虚血-再灌流（IR）処置によって酸化ストレスを与えたラットにH<sub>2</sub>ガスを吸入させることによって、生成されたヒドロキシラジカルが特異的に捕捉され、酸化障害が軽減されることを見出した<sup>1)</sup>。この研究は、生体内でH<sub>2</sub>が還元性を示すことを初めて明らかにしたものであり、その後も、さまざまな酸化ストレスに対しH<sub>2</sub>分子が抗酸化作用を示すことが報告されている<sup>2-7)</sup>。一方、食物繊維をはじめとする難消化性糖質は、大腸内発酵によるH<sub>2</sub>生成を促し、そのH<sub>2</sub>は呼気および放屁に排泄されることが知られている<sup>8-10)</sup>。我々は、このH<sub>2</sub>も同じように生体内で抗酸化作用を発揮する可能性をひらめいた。大腸内発酵を利用してH<sub>2</sub>を生体内に供給できれば、安定的かつ持続的に生体内還元性を維持できると期待される。生体内における不必要な酸化反応を防御することで、酸化障害を発端とする生活習慣病の発症や進展を抑えることが可能であろう。

我々は、Savaianoらの報告<sup>11)</sup>にもとづいて、ラクトース（20g）摂取後のヒト呼気中H<sub>2</sub>濃度の変動から、ヒト門脈血中の平均的H<sub>2</sub>濃度を推定した。一般的な生理学的データより換気量に約500mL/分、呼吸数に16~18回/分を用いて、8時間で呼気中に排出されるH<sub>2</sub>量の推算を行った。その結果、20gのラクトース摂取で96~108mL/8hの

H<sub>2</sub>が排泄されることがわかった。さらに、拍出量に約5L/分を用い、門脈血流量を消化管に流入する血流量（全血流量の約28%）と同じとして算出した。この結果、門脈血中の平均H<sub>2</sub>濃度は6.4~7.2μMであると推定できた。このH<sub>2</sub>濃度は、我々のラットによる実験結果（後述）ともほぼ一致しており、この濃度で酸化ストレスが軽減されることを確認している。また、これまでに酸化ストレスの軽減を示したH<sub>2</sub>ガスやH<sub>2</sub>水による研究でも、同程度の血中H<sub>2</sub>濃度が報告されている。したがって、大腸でH<sub>2</sub>生成を促進する基質を十分に供給すれば、生体で酸化ストレスを軽減できうことを示唆している。

## 大腸発生H<sub>2</sub>による生体内抗酸化と酸化障害軽減

実験動物のブリーダーでは、動物の腸内細菌叢を均一化するため、出生直後にいくつかの腸内細菌を接種している。それにもかかわらず、発酵基質となる高アミロースデンプン（HAS；難消化性画分を50~60%含む）やペクチンを摂取させたときのラットH<sub>2</sub>生成能に大きな違いが存在する。そこで、このばらつきを利用してH<sub>2</sub>生成量と酸化障害との関係を調べた。H<sub>2</sub>生成能にばらつきのある66匹ラットにHASを与えると、7日後の門脈H<sub>2</sub>濃度に大きな違いが各個体に認められた。これらのラットすべてに肝IR処置で酸化ストレスを与え、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性（肝障害マーカー）の変化を観察した。門脈H<sub>2</sub>濃度をカテゴリ変数（五分位数）として血漿ALT活性変動を解析すると、図1のような関係がみられる。門脈H<sub>2</sub>濃度が低い場合、肝IR酸化障害によって血漿ALT活性は高値を示したが、H<sub>2</sub>濃度が8.4μmol/L近辺でメジ