

食品添加物の分解産物がメタボリックシンドロームに与える 影響の検証とそのメカニズムの解明

代表研究者 西岡 蒼一郎
北海道大学 大学院 薬学研究院 特任助教

共同研究者 小野寺 康仁
北海道大学 大学院 医学研究院 医理工学グローバルセンター 准教授

研究要旨

食品添加物カラギーナン（CGN）は難消化性の硫酸化多糖としてゼリーや乳飲料、加工肉などの多種多様な加工食品に汎用されているが、近年の研究により特定の腸内細菌がこれを分解し得ることが示唆されている。本研究では、分解産物（DCGN）が宿主の代謝機能に及ぼす影響を検討するため、実験的に調製した DCGN を用い、細胞およびマウスレベルでの検証を行った。

In vitro 解析において、3T3-L1 細胞を用いた脂肪細胞分化誘導系への DCGN 添加は、主要な脂肪分化マーカー群の発現を有意に増加させ、脂質蓄積を促進する傾向を示した。その分子機序として、DCGN が脂肪分化抑制因子である β -catenin のタンパク質量を翻訳後修飾等の機序により減少させ、Wnt/ β -catenin 経路を抑制することで分化ブレーキを減弱させている可能性が示唆された。また、硫酸基を持たない多糖分解物では同様の活性が認められなかったことから、DCGN の分化促進能には多糖鎖上の硫酸基の存在が重要であることが示された。腸管バリア機能の評価においては、Caco-2 単層モデルにおいて DCGN が物理的な障壁を透過する性質を持つこと、さらに特定の構造型においては上皮バリア指標を低下させ、腸管透過性を亢進させることが認められた。マウスを用いた 35 週間の長期経口摂取試験においては、総体重に顕著な変動は認められなかったものの、糖負荷試験の結果から耐糖能の悪化やインスリン抵抗性の兆候が示唆された。特に特筆すべき点は脂肪分布の変化であり、鼠径部皮下脂肪に対する腸間膜脂肪（内臓脂肪）重量の比率が有意に増加しており、内臓脂肪の選択的な蓄積を助長する作用が認められた。なお、血中の炎症性サイトカイン IL-6 レベルに有意差は見られず、全身性の顕著な炎症反応を介さずに代謝変化を誘導している可能性が推察された。

以上の知見は、安全とされてきた難消化性添加物が腸内細菌によって代謝されることで、腸管透過性の亢進や内臓脂肪蓄積を介した代謝性疾患のリスク因子となり得ることを示唆するものである。本研究の結果は、食品添加物の代謝産物が宿主の代謝表現型に与える影響という新たな視点を提供し、特に海藻摂取習慣の違いにより分解菌の保有状況が異なる可能性のあるアジア圏等の公衆衛生学的な安全性評価において、学術的意義を持つものと考えられる。ただし、これらの現象がヒト体内においても同様に生じているかは現時点で未検証であり、今後、ヒトを対象としたさらなる詳細な解析が必要であると考えられる。