

植物発酵食品「天生酵素」のラット胃炎・胃潰瘍モデルに対する効果

— 補完食品的利用の可能性を探る —

守川耕平¹・中西雅寛²・塩見佳也³・岡野哲郎^{4,5}

(1:東海学院大学 健康福祉学部 管理栄養学科, 2:(株)日本自然発酵 荘川研究所, 3:東海大学 海洋学部, 4:岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科, 5:北里大学 医療衛生学部)

要 約

日本伝統食品である味噌に代表される発酵食品は胃潰瘍にも有効であることが分かってきた。そこで我々は発酵食品の胃潰瘍に対する補完医療的效果を検討する手始めとして胃潰瘍モデルラットを用い、市販の発酵食品を経口投与し胃標本から胃潰瘍係数を算出し、胃潰瘍に有用か否かを検討した。

本実験では植物発酵食品である天生酵素(あもうこうそ)を用い、胃炎・胃潰瘍に対する作用についてアルコール性胃炎・胃潰瘍モデルラットを用いて有用性を検討した。ポジティブコントロールとして胃粘膜防御因子増強型の抗胃潰瘍薬であるテブレノンを用い、アルコール性胃炎・胃潰瘍モデルラットに臨床用量を考慮し、18mg/kg, p.oを用いた。被検物質の天生酵素は200mg/kg, p.oを用いた。解析は胃粘膜障害度を胃標本として作製後、肉眼的所見から胃潰瘍係数を算定した。その結果、天生酵素が、テブレノン程ではないが肉眼的所見および胃潰瘍係数から、胃粘膜保護作用を示すことを示唆し、疾病の軽減など治療を補完する目的で使える可能性が示唆された。

キーワード: 胃炎・胃潰瘍、潰瘍係数、植物発酵食品、テブレノン、補完医療

1. はじめに

急性胃炎・胃潰瘍は、日ごろの過度なストレスや薬剤の服用、アルコールの過飲などに起因することが知られている¹⁾。胃炎・胃潰瘍患者などは本来、病院の外来へかかり、お医者さんによる適切な診断を受け、主に処方薬で治療する。しかし、病院へ行かず、お医者さんの適切な診断を受けずに患者自身の判断で街のドラッグストアや薬局でOTC医薬品(一般用医薬品)や健康食品を購入後、単独で摂取し、治療しようとするケースがみられる。また、治療薬を飲みながら食品も併用し、治療をするというケースも少なくない²⁾。我々は外来で治療を受けている患者が治療の補完目的で摂取する食品のカテゴリーとして「補完食品」を提案し実証研究を行ってきた³⁾。本論文では、標準的治療と健康食品の併用摂取に関する新たな事例研究として、胃炎軽減を目的に通常治療と併用されている、植物発酵食品の天生酵素(あもうこうそ)を取りあげ、その胃炎軽減効果を科学的に分析評価する。ところで、最近の研究からは日本伝統食品である味噌に代表される発酵食品の胃潰瘍に対する有効性が報告されている⁴⁾。このような研究からも、植物発酵食品を胃潰瘍治療の補完的利用をしているケースが少なくないことが推定される。そして、後述するように、実際に、植物発酵食品天生酵素摂取者においても治療を補完する目的で利用

したいとの意見を明らかにしている者が少なくない。そこで、本実験では、天生酵素の利用者が期待しているような、胃炎・胃潰瘍に対する有用な作用を実際に確認できるか、確認する。

以下では先ず、実際に天生酵素自身が胃炎・胃潰瘍に有用であるか検討するため、ラット胃炎・胃潰瘍モデルを作製し、天生酵素を単独経口投与し、有用性を検討した。有用性の検討には胃標本を作製後、胃潰瘍係数を算出することにより有効性を評価する。しかる後、補完的利用における有効性について検討する。なお本実験で使用する天生酵素の原材料は赤米、黒米、黒大豆、ハトムギなどの豆・穀類、リンゴ、柿、梨、いちじく、柚子、栗、バナナ、桃、パパイヤ、びわ等の果実類、キャベツ、クマザサ、スギナ、ヨモギ、紫蘇、どくだみ、カミツレ等の花・葉菜類、大根、ニンジン、ショウガ、サツマイモ、クワイ、ゴボウ、ユリ根等の根菜類、椎茸、舞茸、黒きくらげ等のきのこ類、黒ゴマ、銀杏、エビスグサ等の種子類、昆布、ワカメ、モズク等の海藻類等88種類の野菜・果物・海藻等を原料として製造される。製造方法は各原材料と麹菌、乳酸菌、酵母菌、酢酸菌など31種類の菌株との相性を調べ、原料毎に何段階にも分けて発酵・熟成させる方法⁵⁾(多段階重合発酵)である(図1)。

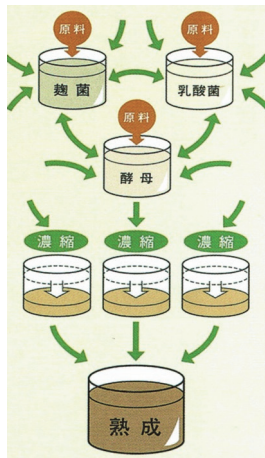


図1 多段階重合発酵による天生酵素の製造

2. 材料と方法

1) 実験用素材

実験動物として Wistar 系雌ラット（日本クレア株式会社）を6週齢で購入し、ラット（約150g）をゲージに3匹ずつ入れ室温（24±1℃）、湿度55±5%の環境下で1週間予備飼育した（北里大学医療衛生学部実験動物舎）後、7週齢で試験を実施した。飼料はラット用固形型飼料（MF、オリエンタル酵母）を自由に与え、また、水道水を自由に摂取させた。なお、実験動物の管理は実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年4月環境省告示第88号）に基づいて行った。各群2匹として無作為に組み分けし、抗胃潰瘍薬投与群はテプレノン10%を含有するセルベックス®細粒10%（エーザイ（株）Lot. No. 96B27K）を使用した（以下、テプレノン投与群）。更に植物発酵食品投与群として天生酵素（（株）日本自然発酵 Lot. No. 071128-BSN）（写真1）を用いた（以下、天生酵素投与群）。テプレノンおよび天生酵素は0.5% Carboxymethylcellulose sodium salt (CMC) に懸濁させたものを使用した。



写真1 本実験で使用した天生酵素のペースト

2) 実験方法

a) 急性胃炎・胃潰瘍モデルラットは文献⁶⁾を参考に

70%エタノール/1 mol/L HCl 溶液を調整し、ラットを試験前日20時間前から絶食、絶水した上で1 mL を胃ゾンデで経口投与し、1時間後にペントバルビタールナトリウム（ネンブタール®）を50 mg/kg 腹腔内投与で麻醉下で開腹し、胃を摘出した。摘出した胃は、大彎に沿って切開し、胃粘膜障害度を肉眼的に判定し、写真撮影後、10%中性ホルマリン溶液で固定した。胃粘膜障害度は肉眼的観察と潰瘍係数は光学顕微鏡下（×10）において潰瘍の長軸と短軸の長さ（各1 mm 以上）を計測し、潰瘍係数（mm²）とした。また潰瘍の抑制率は次式により求めた⁷⁾。

抑制率（%）＝〔対照群の潰瘍係数の平均値－天生酵素投与（あるいはテプレノン投与）群の潰瘍係数の平均値〕÷対照群の潰瘍係数の平均値×100

b) 被検物質の調整はテプレノンの臨床用量を考慮して、18 mg/kg になるように CMC に混濁して使用した。天生酵素は通常食品として摂取する用量を考慮して 200 mg/kg になるように CMC に混濁して使用した。

c) 薬物の投与方法は70%エタノール/1 mol/L HCl 経口投与30分前に前述で調整した被検物質（テプレノンまたは天生酵素 CMC 懸濁溶液）を各1 mL をゾンデで経口投与した。エタノール経口投与1時間後に前述と同法でペントバルビタールナトリウムを50 mg/kg 腹腔内投与で麻醉下で開腹し、胃を摘出した。

この実験は北里大学における動物実験等に関する規定第7条に基づき申請を行い、衛・研09-01で承認され、行った実験である。

3. 結果

1) 肉眼的所見

対照群の肉眼的所見（写真3）では健常ラットの胃の肉眼的所見（写真2）と比較して胃体部に線状あるいは点状の胃潰瘍の発生が認められる。

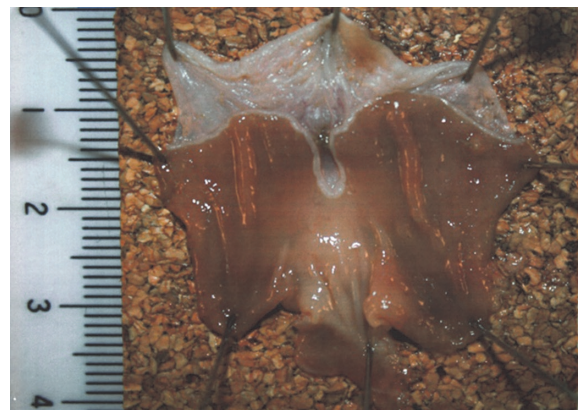


写真2 健常ラット胃標本（Negative Control）

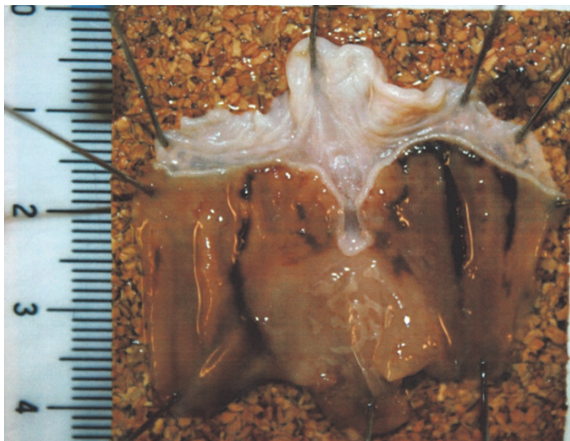


写真3 70% EtOH/1mol/L HCl 投与胃標本 (Control)

参考に70% EtOH/ 1mol/L HCl 投与4時間後の胃標本(写真4)を掲載するが投与時間経過依存的に胃粘膜障害度が増すことが確認できる。

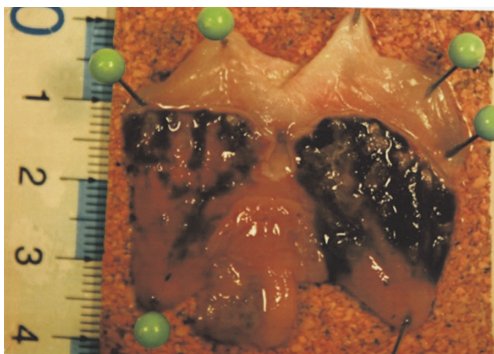


写真4 70% EtOH/1mol/L HCl 投与胃標本 (4 hr)

テプレノン投与群の肉眼的所見(写真5)では対照群と同様、胃体部に線状あるいは点状の胃潰瘍の発生が認められるが明らかに対照群よりも潰瘍の発生抑制の顕著な傾向が認められた。更に天生酵素投与群の肉眼的所見(写真6)は対照群やテプレノン投与群同様、胃体部に線状あるいは点状の胃潰瘍発生が認められるが対照群よりもはるかに潰瘍が少ない。発生抑制効果はテプレノン投与群より小さいが効果があることが確認された。



写真5 テプレノン投与胃標本 (Positive Control)



写真6 天生酵素投与胃標本

2) 胃潰瘍係数(胃潰瘍面積)および抑制率

胃炎・胃潰瘍モデル対照群の潰瘍係数は $62.0 \pm 9.2 \text{ mm}^2$ であった。一方、テプレノン投与群での潰瘍係数は $13.5 \pm 3.8 \text{ mm}^2$ で抑制率は78.2%であり、天生酵素投与群の潰瘍係数は $33.5 \pm 9.5 \text{ mm}^2$ で抑制率は46.0%であった。以上の結果より、天生酵素はテプレノン投与群程ではないが炎症・潰瘍の発生を抑制した(表1)。

	潰瘍係数(mm^2)	抑制率(%)
Control	62.0 ± 9.2	
テプレノン	13.5 ± 3.8	78.2
天生酵素	33.5 ± 9.5	46.0

(各群 n=2, 平均値±標準誤差)

表1 天生酵素の胃炎・胃潰瘍に対する作用

4. 考察

胃潰瘍を含む消化性潰瘍の3大原因は *H. pylori*、NSAIDs、ストレスと言われており、胃酸がそれぞれに共通した憎悪因子であると考えられている⁸⁾。いずれの原因で発症した消化性潰瘍であっても、少量でも胃酸がある限り治癒が障害されることから、胃酸分泌を抑制するか胃粘膜保護を強くすることが効果的な治療法であるとされている。治療で用いられる薬剤はShay&Sunのバランス仮説で示された「攻撃因子」の抑制及び「防御因子」の増強を目的とした薬剤と *H. pylori* 除菌に大別される。

ところで、胃潰瘍は、十二指腸潰瘍とは異なり、胃酸分泌を比較してみると、病者と健常人の差はなく、むしろ、低酸症や無酸症を伴うことが多い⁹⁾。従って、胃潰瘍の症状は、攻撃因子の関与よりむしろ、粘膜防御の低下が原因であるとされている。そのため胃潰瘍治療には胃酸分泌抑制薬による治療とともに胃粘膜保護作用薬が重要と言われている¹⁰⁾。このような理由により、

本実験では抗胃潰瘍のポジティブコントロールとして粘膜産生・分泌促進薬として実績もあるテプレノンを用いた^{11), 12), 13)}。

本実験の結果、テプレノンによる抗胃潰瘍効果は、肉眼的所見や潰瘍係数の結果から、明らかに検出された。しかし、テプレノン投与群をはじめ、各群2匹ずつの比較であるため、今回の実験結果から有意差を算出することは難しかった。今後、ラットの匹数を増やした状態で再度実験を行い、有意差検定を行うことが今後の検討課題である。

一方、被検物質である植物発酵食品の天生酵素は市販されていることから、消費者から様々な意見が寄せられている。その中に「胃潰瘍が良くなった。」との意見があった。発酵食品について、これまで、放射線防御作用¹⁴⁾や胃潰瘍や胃癌に対する効果が味噌の実験により報告されている。そこで、本研究は、発酵食品、特に天生酵素にも味噌と同様の作用を有している可能性があることに着目し、本実験を検討した。本実験では、天生酵素の抗胃潰瘍効果を単独投与で検討したが、当然、食品は治療目的で摂取するものではなく、栄養補給や健康維持に摂取される。確かに、本実験で使用した天生酵素も、通常の発酵食品同様、健康維持や栄養補給のために摂取されているものであるが、しかし、近年、消費者は、食品をセルフメディケーションの観点で治療に用いることも少なくない。更に、これら発酵食品に限らず、広く食品を治療の補完に用いている場合もある。このような利用実態が、セルフメディケーションの観点から合理的であることが客観的に実証されるためには、少なくとも有効性・安全性についての科学的根拠を明らかにすることが必要であると考え、現状では、そのような先行研究は十分とはいえない状況であると思われる。そこで、我々研究グループは、消費者が治療の補完目的で使用する食品を、「補完食品」という固有のカテゴリーを創設しその制度化について研究している¹⁵⁾。このカテゴリーを設定することによって、以下の三点にまつわる製品情報について、消費者並びに医療関係者が認識可能になり、情報の非対称性を解消することが期待される。すなわち①食品に消費者が選択した初期の効果が科学的にあるといえるかどうか、②通常治療で処方されている治療薬と食品とが相互作用を起こさないかどうか、③①及び②の情報を前提に、かかりつけのお医者さんの同意を得られること、である。以上を一貫したスキームのもとに構造化し、行政規制システムと連動させることが、「補完食品」を設定する趣旨である。このスキームにおいては、以下の確認が必要となる。すなわち、本実験で用いた天生酵

素を胃潰瘍に対する補完的治療のために使用するには、単独投与ではなく、少なくとも本実験で使用したテプレノンと同時に服用した場合における有効性及び医薬品相互作用等の安全性に関する実験を行わなければならない。従って、「補完食品」として天生酵素を利用するための抗胃潰瘍実験は今後の検討課題である。

5. 引用文献

- 岡崎幸紀：臨床の立場から見た AGML の概念、胃と腸、**24** (6)：611—618. (1989).
- 大西憲明：健康食品—現状と問題点、*Biotherapy*, **19**(3)：213—219. (2005).
- 守川耕平、関谷和治、信川京子、浜口玲央、岡野哲郎：補完食品「紅豆杉」の花粉症に対する即効性、東海学院大学研究年報、**3**：35—40. (2018).
- 渡辺敦光、上坂敏弘、石村美祐、白木克尚、城戸聡一郎、荘司俊益、加藤 修：動物を用いた消化管での発癌抑制ならびに放射線障害に対する味噌の効果、日本未病システム学会誌、**5** (1)：23—25. (1999).
- 板倉弘重、水野瑞夫、信川高寛、岡野哲郎、中西雅寛：発酵食品はすごい！、現代書林、東京、pp103—110. (2009).
- Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C. and Hanchar, A.J.：Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, hydrochloric acid, sodium hydroxide, hypertonic sodium chloride and thermal injury. *Gastroenterology*, **77**：433—443. (1979).
- 山崎勝也、石山広信、今泉 隆、神辺敏実、藪内洋一：OPC-12759 の実験胃潰瘍に対する効果、薬理と治療、**16**(5)：117—125. (1997).
- 井上正規：消化性潰瘍：診断と治療の進歩、I. 病因、I. 攻撃因子の役割、日本内科学会誌 **84**(6)：847—852. (1995).
- 石森 章：内科学の展望 (第3回) 消化管疾患を中心として、日本内科学会誌、**65**(5)：414—423. (1976).
- 安海義暉、石原和彦、小原 進、岡部治弥、堀田恭子：実験的胃潰瘍におけるラット胃粘膜糖たんぱく質の変動および Cetraxate の及ぼす影響、*Kitasato Med.*, **9**：258—266. (1979).
- 片桐義博、西村久雄、小村直之、岩本喜久生：種々の抗潰瘍剤の実験潰瘍における抗潰瘍効果の評価、*Jpn J Clin Pharmacol Ther.* **20**(4)：759—765. (1989).
- 長森明道、望月福治、藤田直孝、佐藤自伸、結城豊彦、松永厚生、安藤正夫、富永 現、鈴木陽子、野田 裕、小林 剛、木村克己、渡邊浩光：胃潰瘍治癒過程における粘膜保護剤の有用性に関する超音波内視鏡的検討、*Gastroenterol Endosc.* **35**(8)：1809—1820. (1993).
- 国崎主税、杉山 貢、山本俊郎、片村 宏：実験的急性胃粘膜病変に対する H₂-receptor antagonist と粘膜防御因子増強剤の効果、日消外会誌、**25**(12)：2891—2897. (1992).
- 渡辺敦光：味噌による放射線防御作用、味噌の科学と技術、**56**(3)：105—112. (2008).
- 塩見佳也、守川耕平：機能性表示食品制度によるガバナンスと公法学的役割—食品表示法関連諸法をめぐって—、兵庫大学論集、**21**：97—114. (2016).

The effect of the plant fermented food *Amo-Koso* on acute-gastritis model rats
— Future contribution to complementary medicine —

MORIKAWA Kohei, NAKANISHI Masahiro
SHIOMI Yoshinari and OKANO Tetsuro

Abstract

It has been known that fermented food such as the bean paste (*Miso*) which has been used in Japan as a typical traditional food is effective in a gastric ulcer. We examined the complementary medicinal effect of the plant fermented food (*Amo-Koso*). The gastric ulcer index was calculated from the stomach specimens and the probability was examined for its usefulness. The trial examined the usefulness about the effect on a gastritis and a gastric ulcer using the alcoholic gastritis and the gastric ulcer model rat with the plant fermented food. The positive control using on 18 mg/kg and p.o for the alcoholic gastritis and the gastric ulcer model rat was applied in consideration of the clinical dosis using the teprenone which is a gastric mucosa protective gene reinforcement type anti gastric ulcer medicine. We used 200 mg/kg and p.o of the plant fermented food which is standard quantity as specimen. Our analysis calculated the gastric ulcer index from macroscopic findings after producing a stomach specimen according to the degree of gastric-mucosal injury. As a result, although the effect of the plant fermented food was weak as compared with the positive control, a gastric mucosa protective effect is shown from macroscopic findings and a gastric-ulcer index. In addition, a probability that it could be used for complementary medicine was suggested.

Keywords : gastric ulcer, gastric ulcer index, plant fermented food, teprenone, complementary medicine