

卵殻膜は上皮損傷の回復および ディスバイオシス(腸内細菌バランス失調) を緩和することで大腸の炎症を寛解させる

1) 東京大学総括プロジェクト機構 総括寄付講座「食と生命」 2) (株)アルマード

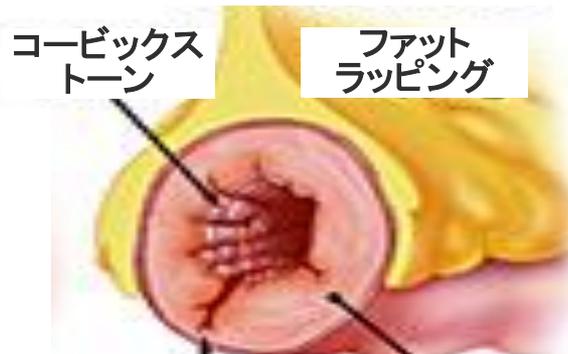


炎症性腸疾患 (IBD)

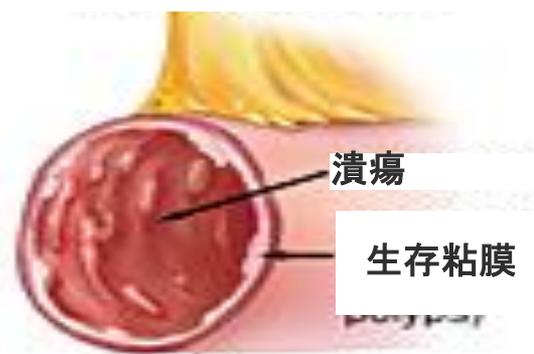
正常



クローン病 (CD)



潰瘍性大腸炎 (UC)



<https://quizlet.com/116934590/lecture-8-flash-cards/>

※急性炎症: 好中球の浸潤の増加
炎症メディエーターの産生増加
($IL1\beta$ および $TNF\alpha$, $COX2$ および $iNOS$)

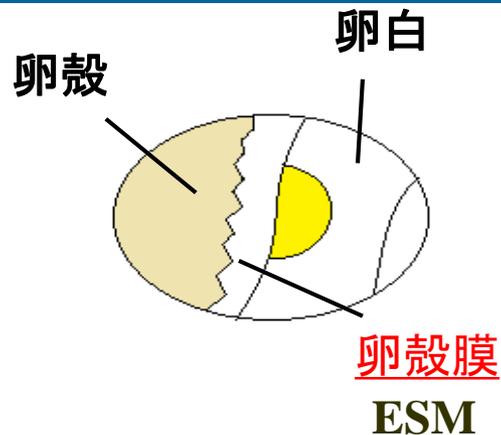
※症 状: 体重減少、下痢、血便→疾患活性指数
腹痛、貧血および白血球増加症

※病 因: 免疫系、遺伝的感受性および環境
(食品と微生物の不均衡)

▲ 日本ではIBD患者数は増加し続け、厚生労働省により難病に指定されている

▲ 根本的な治療法はなく対症療法にとどまり、副作用の存在も問題視されている

卵殻膜について



ESMパウダー

● これまでの研究

1. 安全性および抗炎症効果

Ruff et al., Food Chem Toxicol 50, 604-611 (2012).

2. ヒトの関節炎の痛みおよび硬直を抑制する

Danesch et al., J Arthritis 3, (2014).

我々の先行研究

3. 肝障害および線維症に対する保護機能

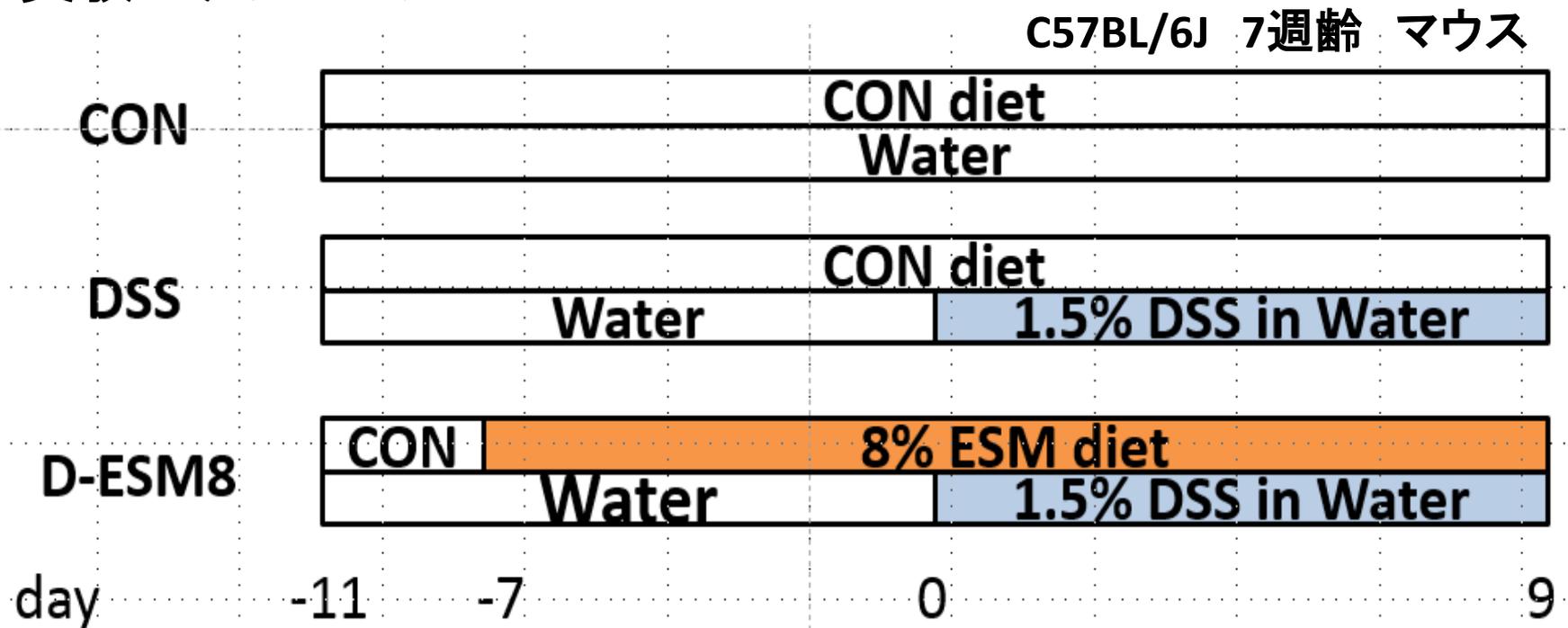
Jia et al., Sci Rep 4, 7473 (2014).

● 本研究の目的

統合オミクス技術を用い、卵殻膜摂取のIBD抑制効果および作用機構の探索

研究内容

● 実験スケジュール



● 統合オミクス解析: 大腸、血漿、肝臓、盲腸内容物

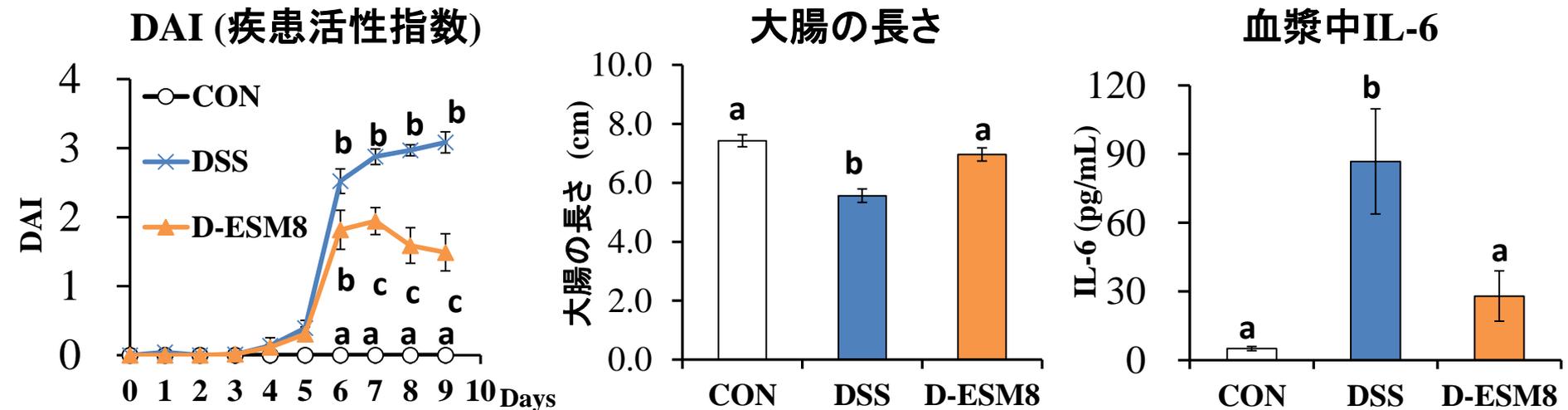
トランスクリプトーム → mRNA発現

プロテオーム → タンパク質変化

メタボローム → 代謝物量

メタゲノム → 腸内細菌叢変化

研究結果



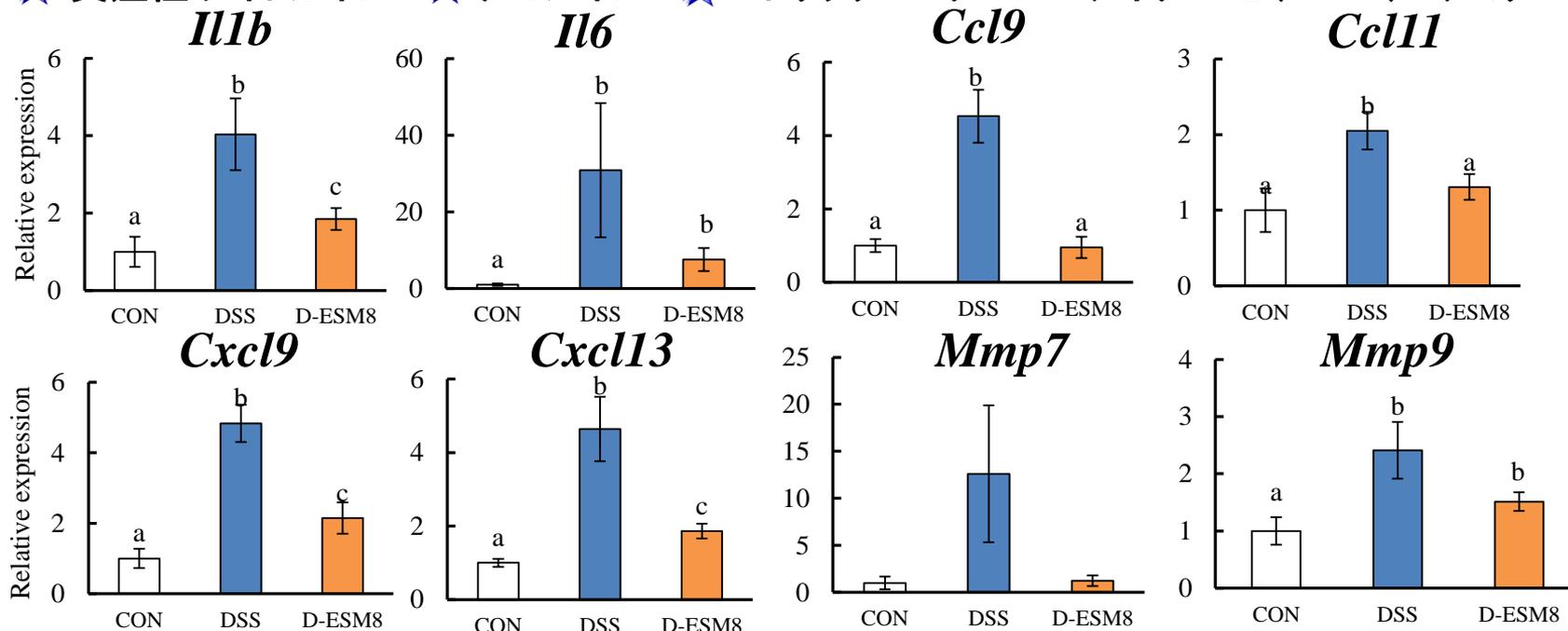
Mean ± SE (n=8, $p < 0.05$, significant for different symbols)



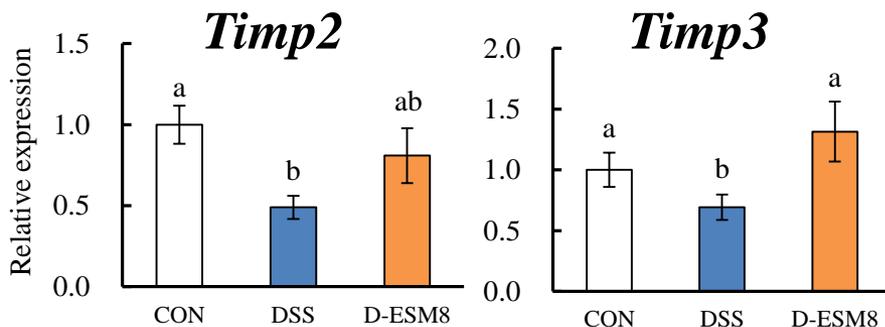
DSS誘導大腸炎モデルマウスの疾患症状を抑制することが示された

大腸での遺伝子発現変化

★ 炎症性サイトカイン ★ ケモカイン ★ マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) ファミリー

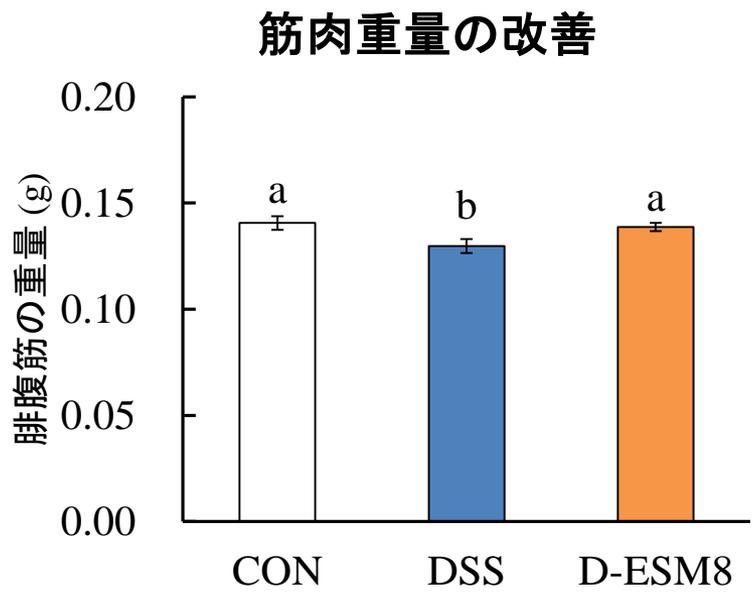
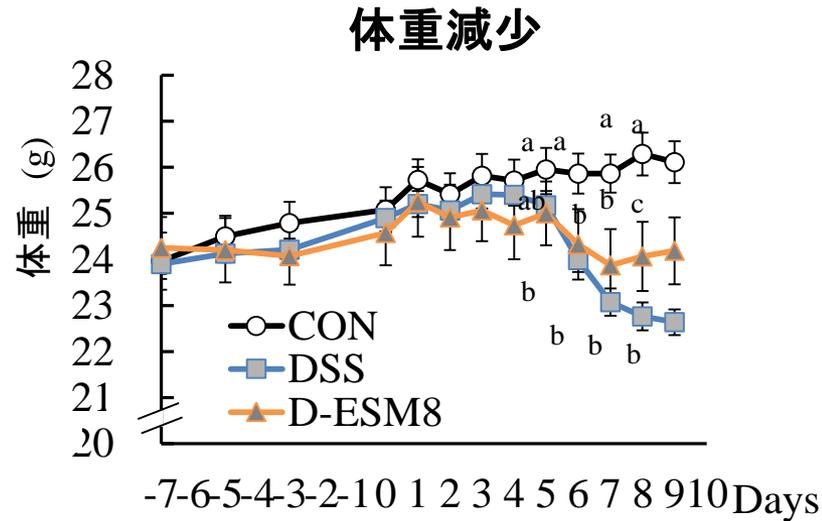
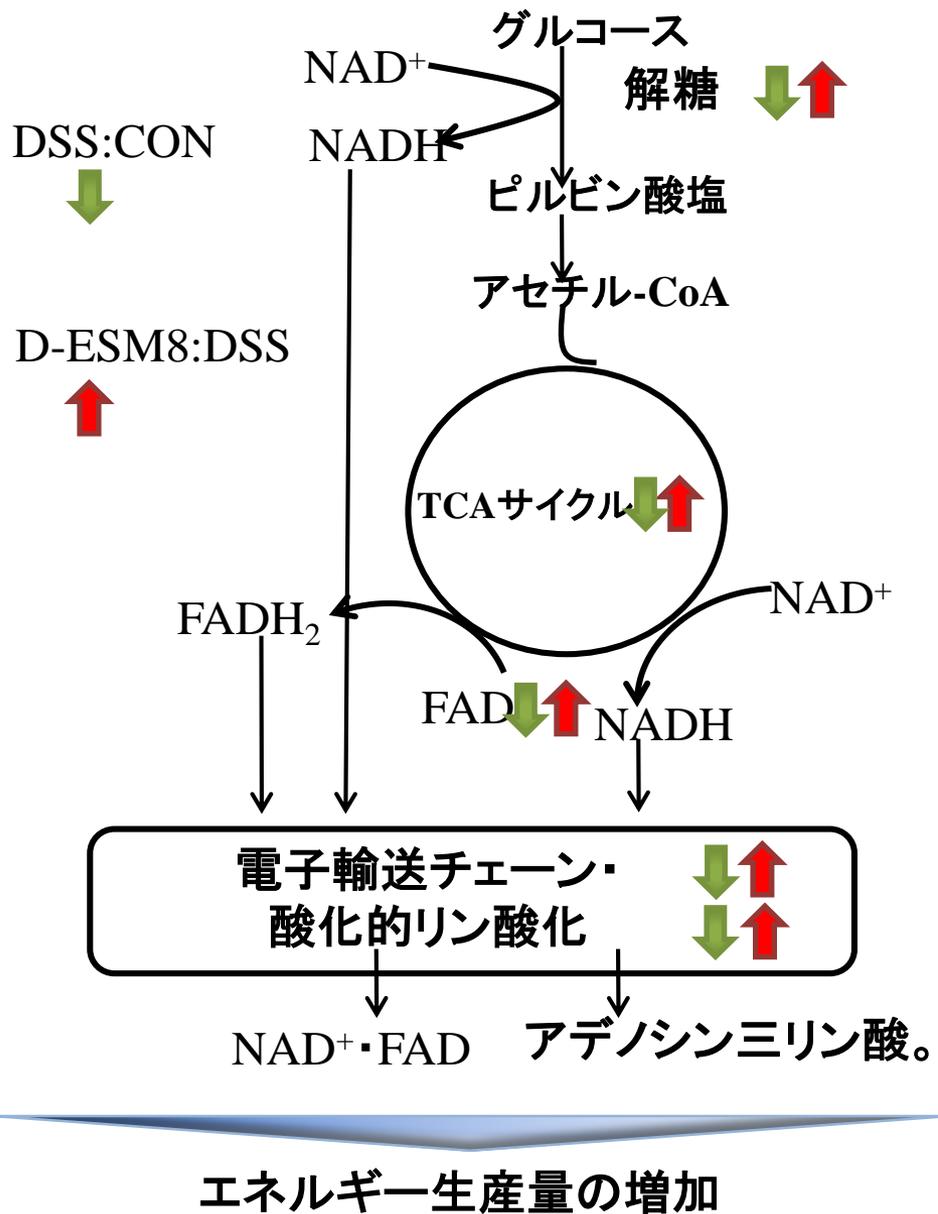


★ メタロプロテイナーゼ (TIMP) ファミリーの組織阻害剤



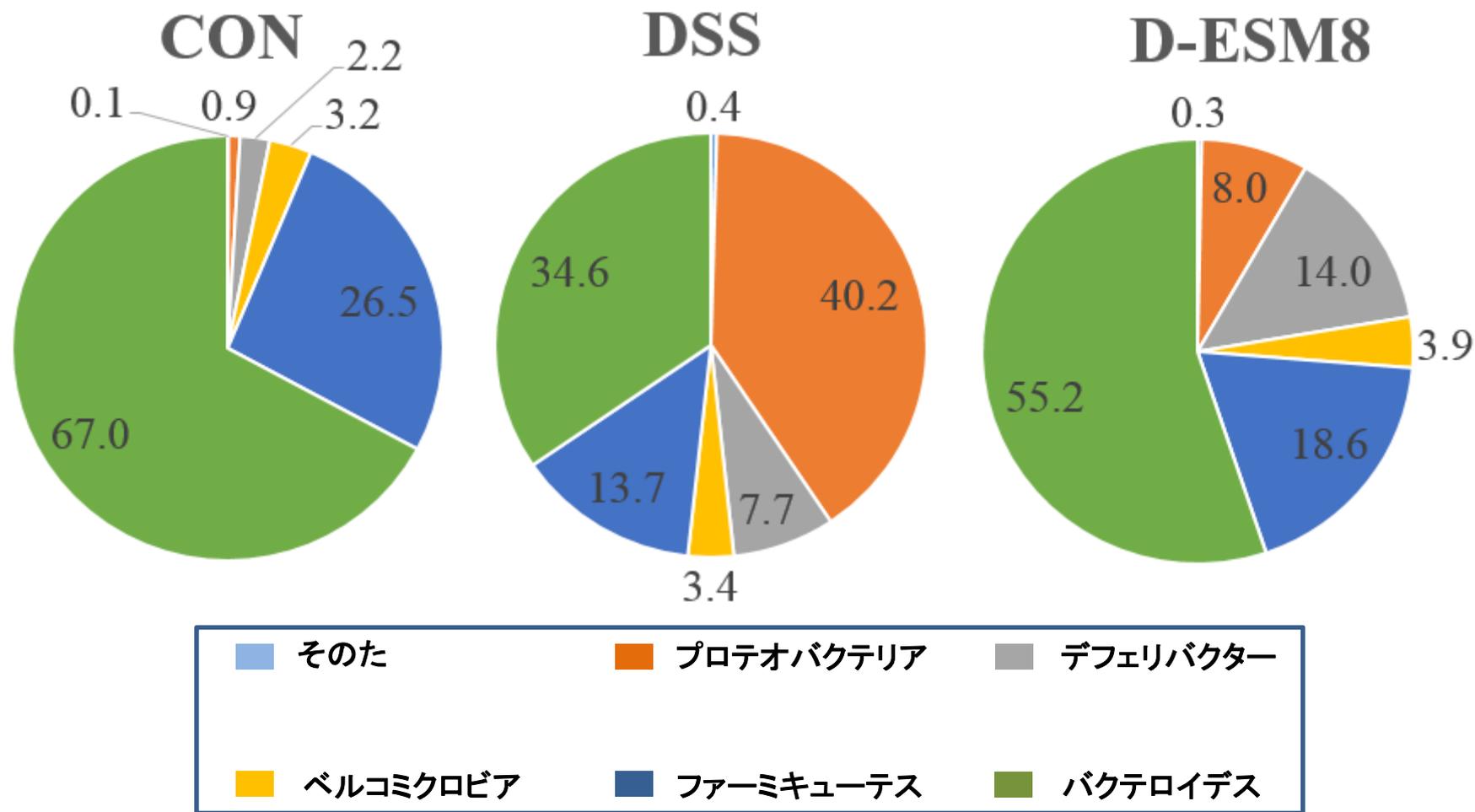
ESMは、IBDにおける炎症を抑制し、潰瘍化した病変を治癒することで腸損傷の回復を促進し得る

肝臓の統合オミクス解析：ESMによりエネルギー代謝が改善された



相対的豊富性

16S rRNA遺伝子配列決定によるマイクロバイオータプロファイリングの門レベルでの解析



肝臓における(リポ多糖類)LPS応答

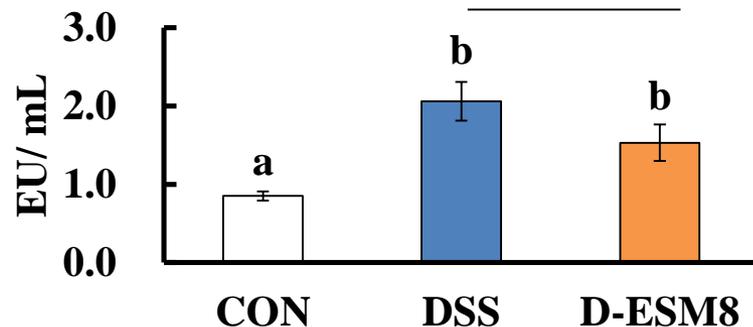
大腸炎 → 肝臓への細菌移行の増加

↑ LPS → 腸の透過性

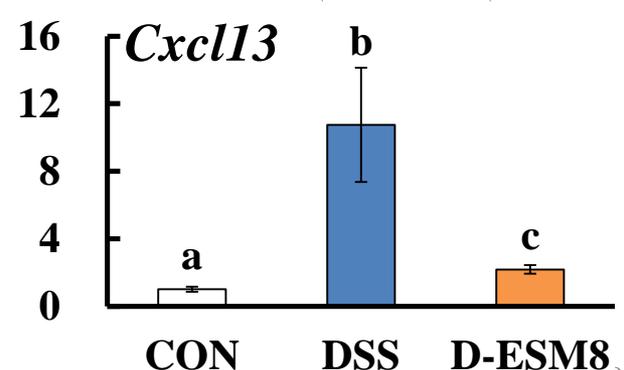
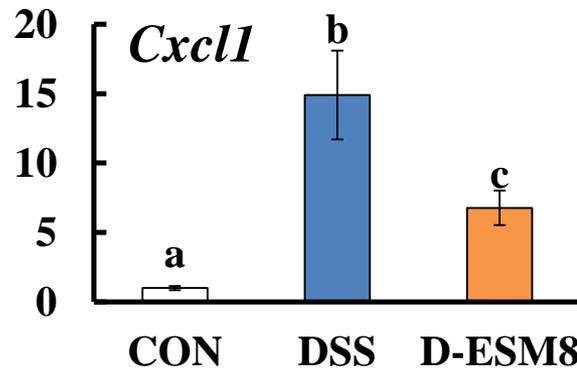
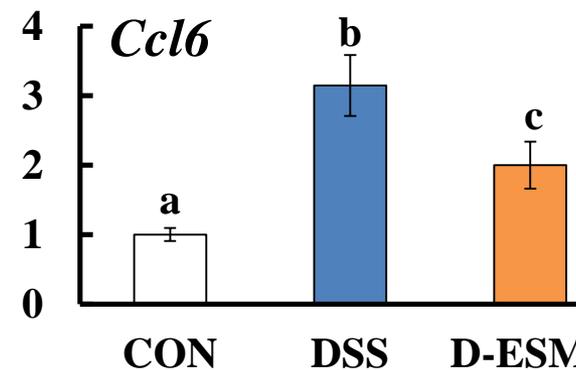
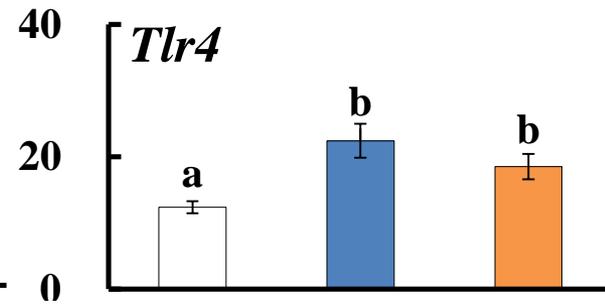
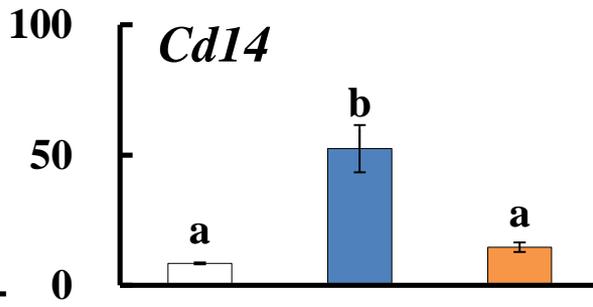
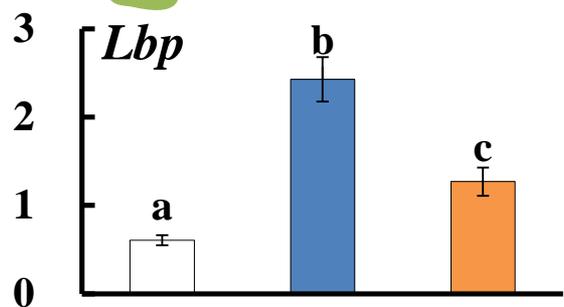


肝臓におけるLPS濃度

$P=0.09$



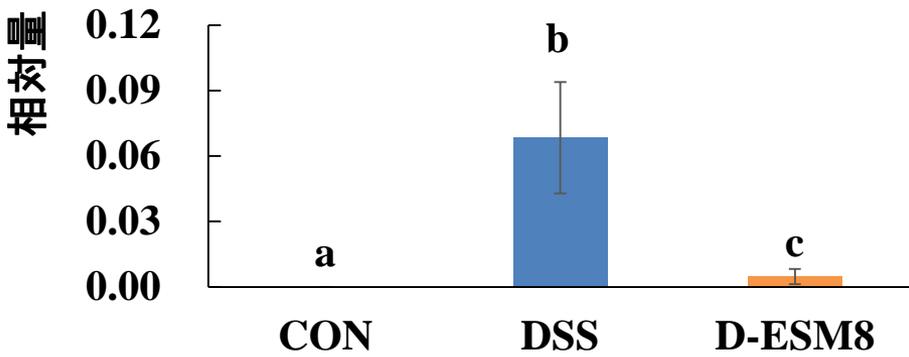
相対的発現



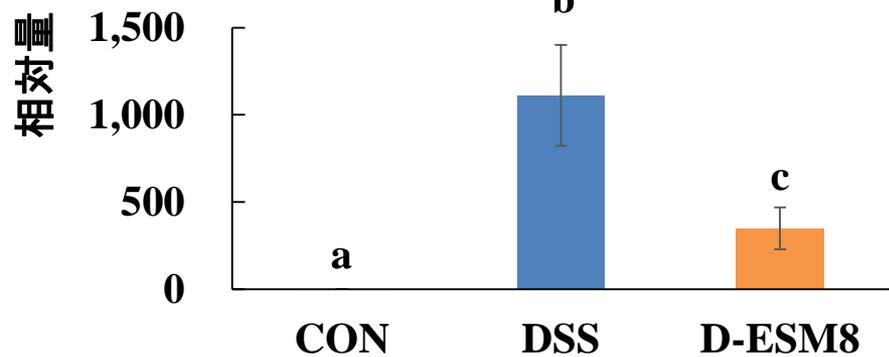
*E. coli*の量 (LPS産生病原菌)

毒素分泌または刺激されたサイトカイン産生に起因する下痢および組織損傷

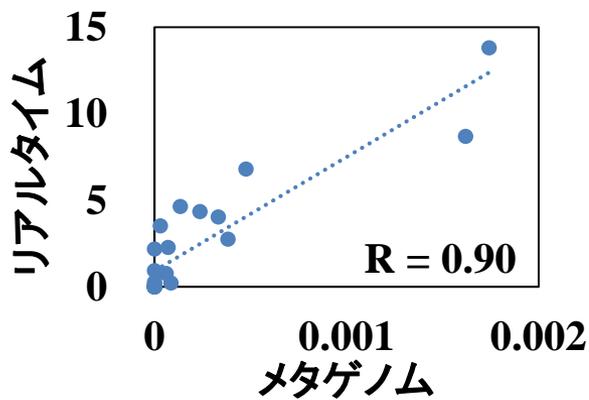
メタゲノム解析による *E. coli*



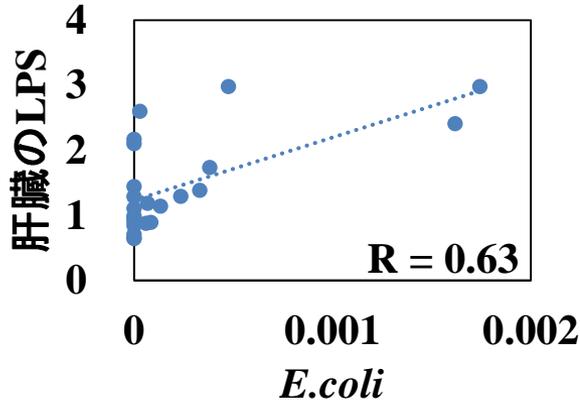
リアルタイムによる *E. coli*



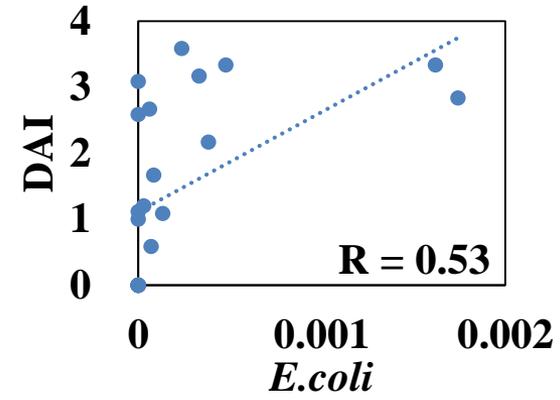
大腸菌のリアルタイムPCRとメタゲノムの関連



E. coli と肝臓 LPSの関連

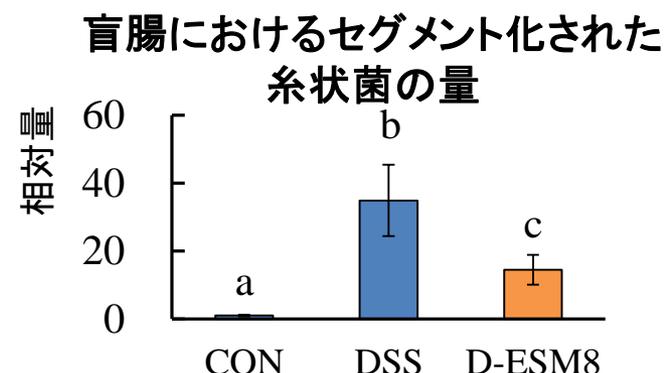
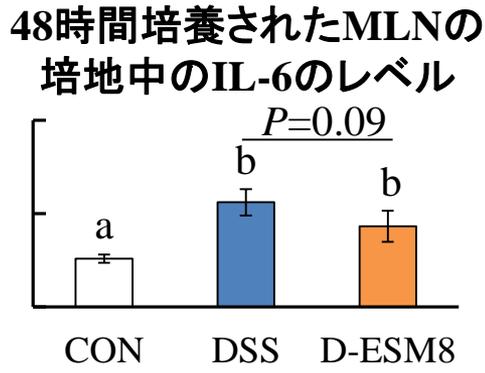
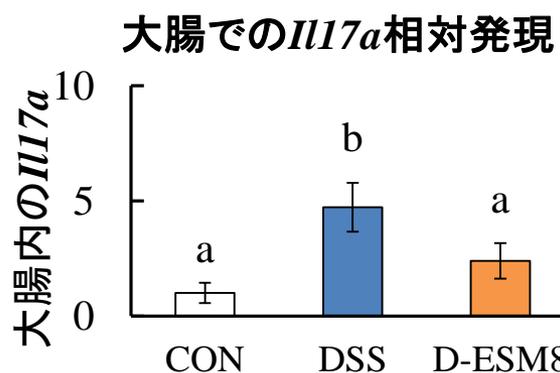
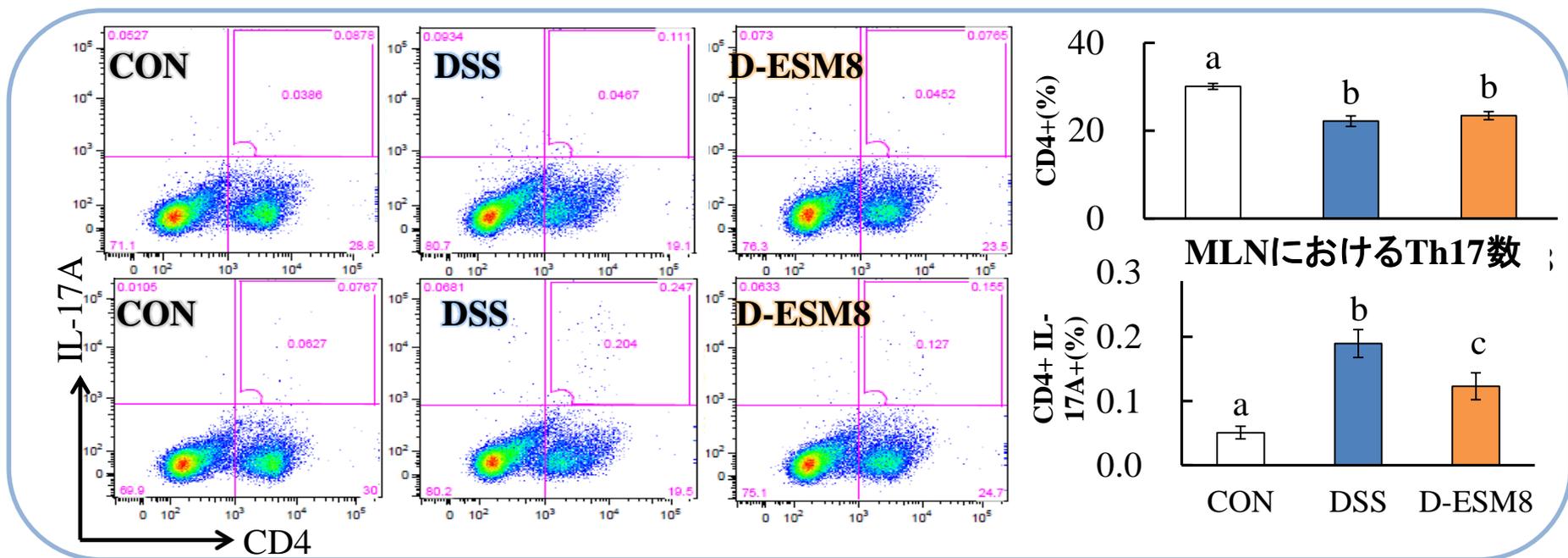


E. coli と DAI の関連



大腸菌の相対量の減少 → 炎症および組織損傷を抑制している可能性がある

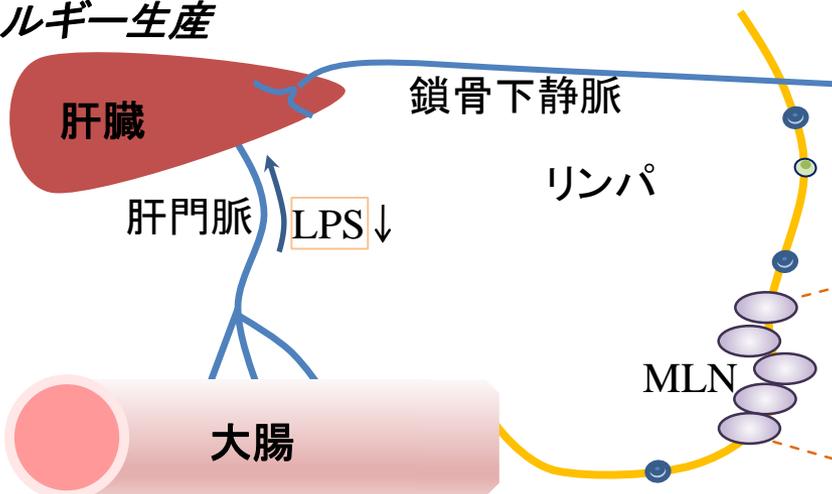
腸間膜リンパ節 (MLN) におけるTh (Tヘルパー) 17数の減少



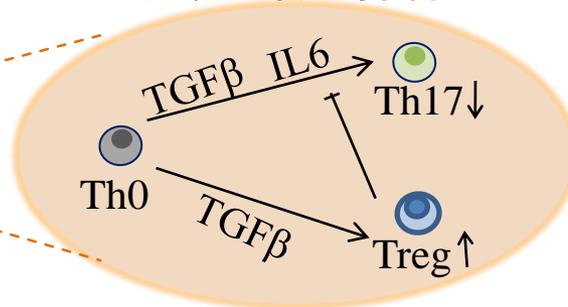
ESMはSFBの機能およびTh17細胞の分化を調節する可能性がある

まとめ

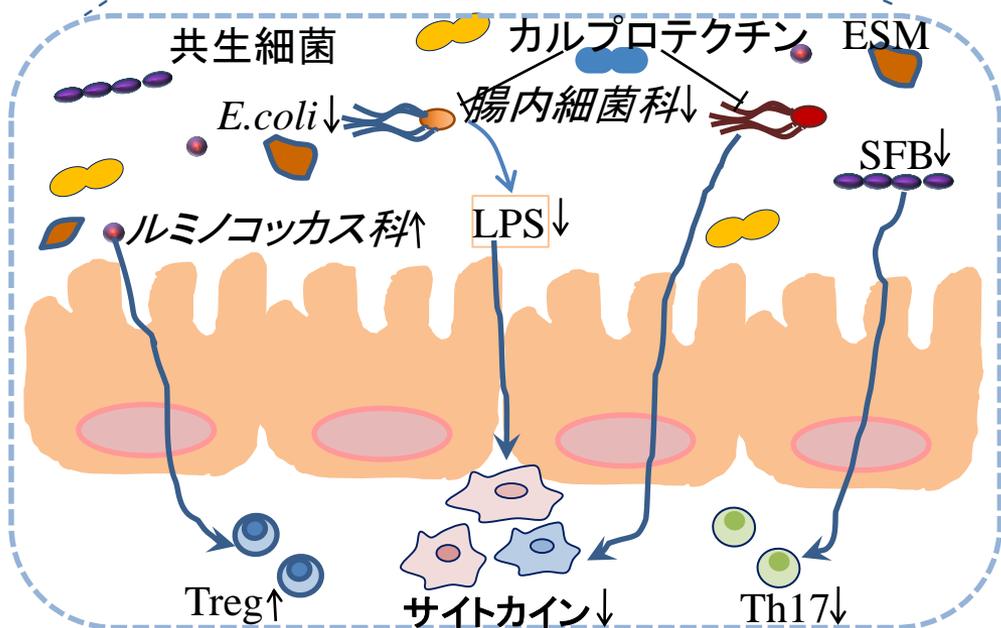
エネルギー生産



免疫応答の抑制



腸内腔



ディスバイオシスの改善

- 細菌の多様性 ↑
- 病原菌 ↓

促進された上皮細胞
増殖と再生

サイトカイン産生の減少

粘膜炎症およびIBDを緩和する

1、腸内細菌の多様性増大と病原性細菌の減少を特徴とする腸内細菌叢バランス失調の改善効果が示された

2、腸上皮細胞増殖の促進等による抗原流入および細菌等異物の侵入の低減、大腸におけるケモカイン遺伝子発現の減少による免疫反応の抑制や、それに伴う腸間膜リンパ節のTh17発現減少

3、肝臓におけるエネルギー産生活動の亢進が関与していることが示唆された

4、腸管に引き起こされた潰瘍の治癒を早め、疾患の寛解改善に寄与している可能性があると考えられた

社会的意義

社会的意義

- 卵殻膜によるIBD予防、治療の可能性を提示することができた
- 治療の副作用がないと考えられるため、患者のQOLを上げ、医療費の削減にもつながると考えられる
- 卵殻膜の利用は環境問題対策にもつながることが期待される

今後も卵殻膜の有用性についての研究を進めることで、新たな機能性食品の創出や産業への貢献が期待できる