

<令和元年度助成>

## 摂食環境とワサビ・マスタードによる腸管蠕動運動の促進

柴崎 貢志

(長崎県立大学 看護栄養学部 栄養健康学科 細胞生化学研究室)

腸管内分泌 (EC) 細胞は消化管の粘膜上皮層のわずか数%を占めるマイナーな細胞群であるが、食餌性脂質や糖質を感知すると様々なホルモンを分泌することで消化や食欲、代謝を制御する。EC 細胞には TRPA1 が特異的に発現している<sup>1)</sup>。TRPA1 はワサビやマスタードに含まれるアリルイソチオシアネート (AITC) によって活性化する<sup>2)</sup>。そして、腸管においては EC の TRPA1 活性化に伴い、セロトニンが分泌することで腸管蠕動運動が促進する<sup>1)</sup>。申請者は以前に TRPA1 はアルカリによっても活性化し、血管痛や膵炎を惹起することを報告している<sup>3)</sup>。TRPA1 は複数のリガンドが作用するとそれぞれのリガンドに対する活性化閾値が低下することで応答性が増強する synergistic effect を有する。つまり、消化しにくい肉などを多く食べ、腸内環境がアルカリ性に傾いた場合にワサビやマスタード由来の AITC が作用すれば、通常よりも大きな TRPA1 活性化が起こり、腸管蠕動運動が著しく促進すると考えられる。そして、この蠕動運動促進が消化を助けている可能性が高い。味覚への嗜好性に加え、このような生理学的背景事情を有するがゆえに肉を食べる際にマスタードやワサビを一緒に摂取している可能性が高いと研究実施者は考えた。

そこで、本研究では、この仮説を検証し、摂食環境に応じて TRPA1 活性が変化し、消化吸収を促進しているのかを検証した。

野生型 (WT) マウスの腸管から EC 細胞を単離し、電気生理学実験を行った。細胞に AITC を中性 (pH7)、弱アルカリの2条件で投与し、AITC による TRPA1 活性化がアルカリ条件で増大するのかを検証した。EC 細胞は、pH8.5 のアルカリ条件のみで

は TRPA1 が活性化しなかった (図 1A, B)。一方、AITC 依存的な TRPA1 活性化電流は、中性 (pH7) 条件下よりも、弱アルカリ条件下 (pH8.5) で有意に増大した (図 1C, D)。これらの結果より、研究実施者の仮説どおり、腸内環境がアルカリに傾いた場合にワサビやマスタード由来の AITC が作用すれば、EC 細胞で通常よりも大きな TRPA1 活性化が起こることが明らかになった (図 1)。

次にどの程度の弱アルカリから AITC 依存的な TRPA1 活性化電流の増大がみられるのかを中性条件下 (pH7.5) と3つのアルカリ条件下 (pH7.8、8.2、8.5) にて、電気生理学的に解析した (図 2)。その結果、AITC 依存的な TRPA1 活性化電流の増大は、pH7.8 以上の弱アルカリ条件から認められることが明らかとなった (図 2A-C)。これらの結果より、腸内環境が少しでもアルカリに傾いた状態でワサビやマスタード由来の AITC が作用すれば、EC 細胞で通常よりも大きな TRPA1 活性化が起こり、消化吸収を促進するための腸管蠕動運動の促進が起こる可能性が示唆された。

そこで次に、WT マウスから小腸を定期出後、腸管を 1 cm の長さに切り出してトランスデューサーに取り付けた。そして、*ex vivo* の腸管収縮活動を電気生理学的に解析した (図 3)。上述した EC 細胞の電気生理学解析の結果と一致し、pH7.4 条件に対して、pH8.5 のアルカリ条件は腸管収縮活動には影響を与えなかった (図 3)。一方、AITC 投与は腸管収縮活動を増大させた (図 3)。AITC を pH8.5 のアルカリ条件で投与すると、AITC 依存的な腸管収縮活動は pH7.4 条件よりもさらなる増大を見せた。

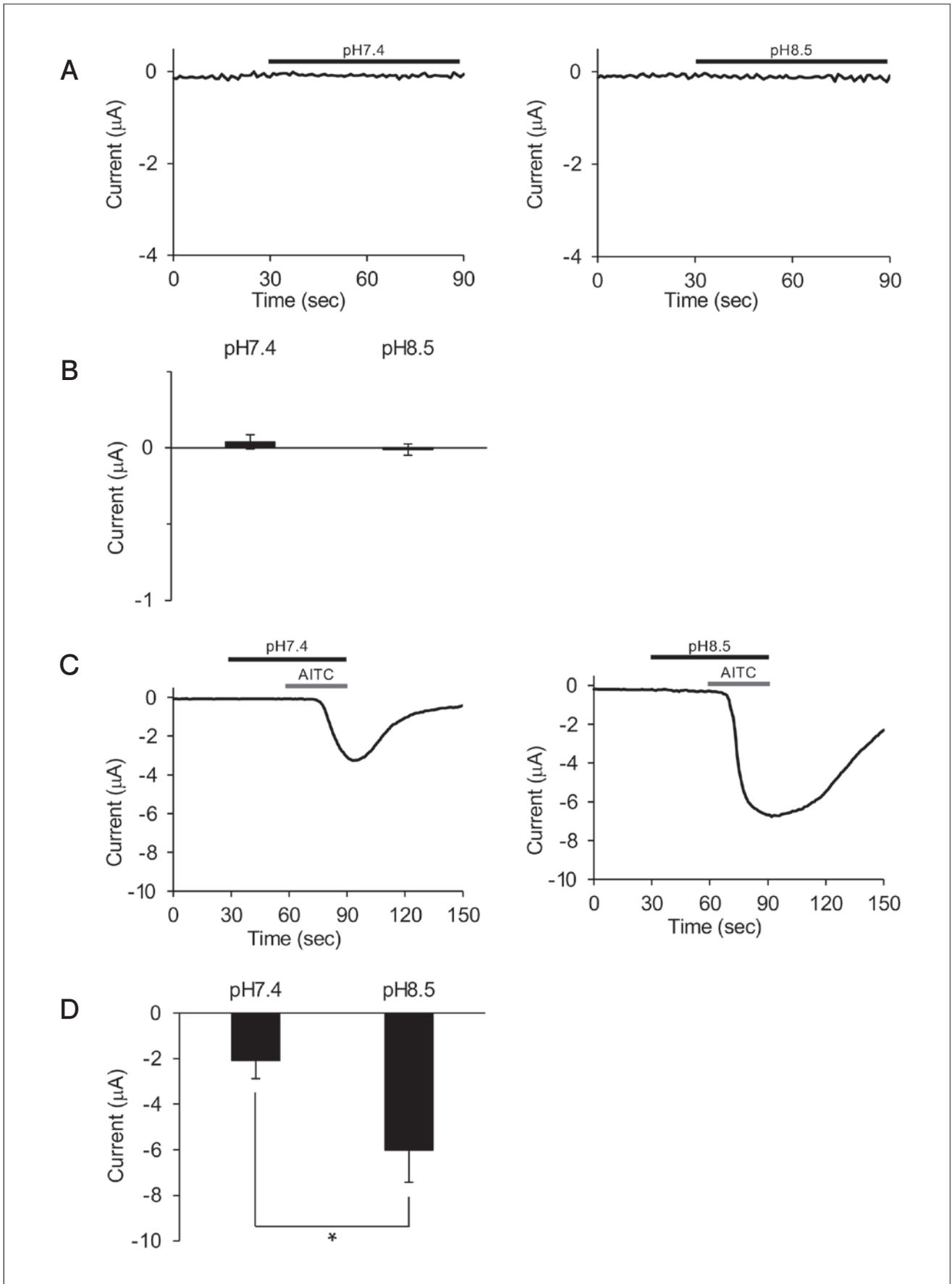


Figure 1 アルカリ pH が AITC 誘発性の TRPA1 電流に及ぼす影響

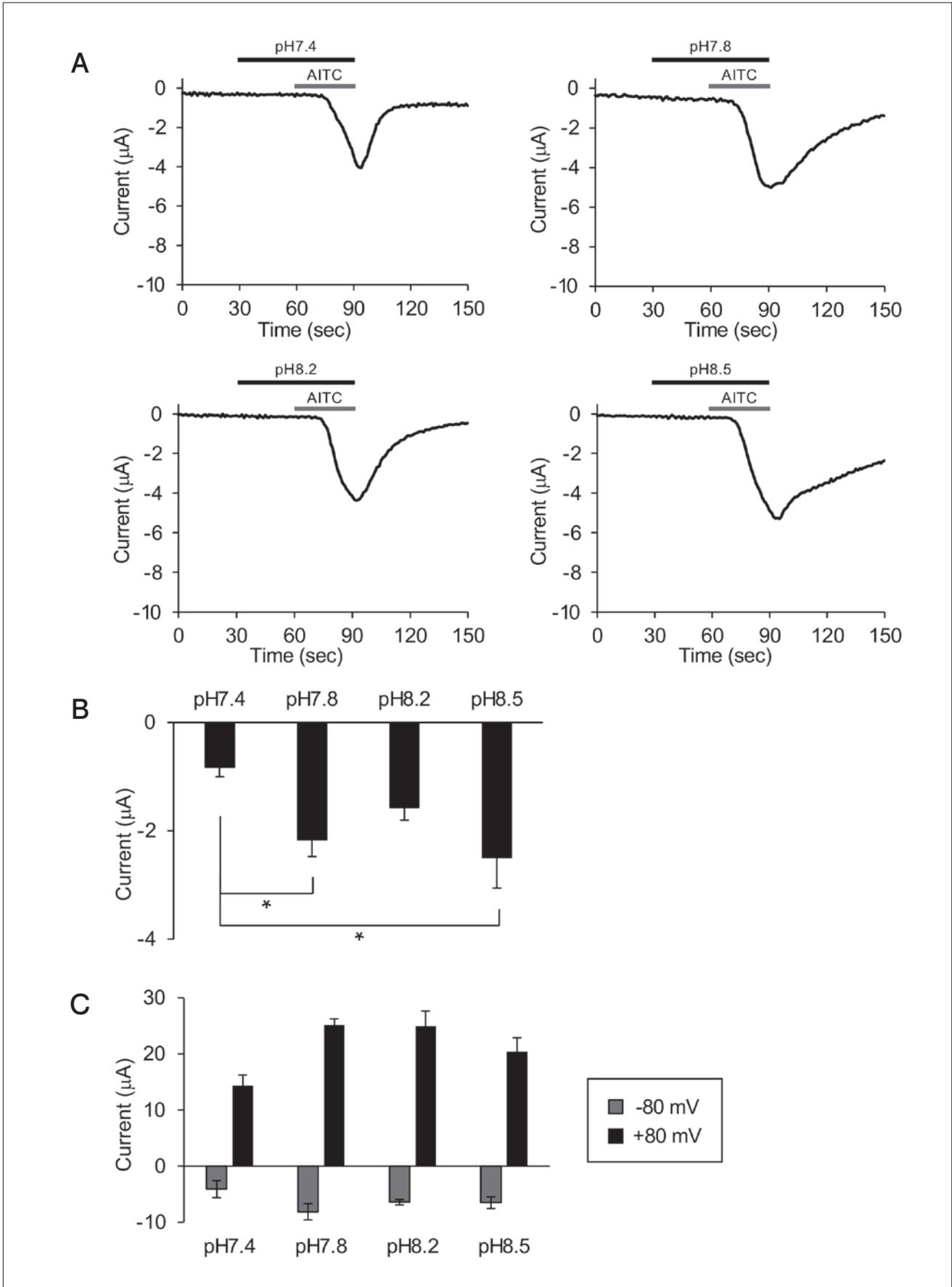


Figure 2 様々なアルカリ pH が AITC 誘発性の TRPA1 電流に及ぼす影響

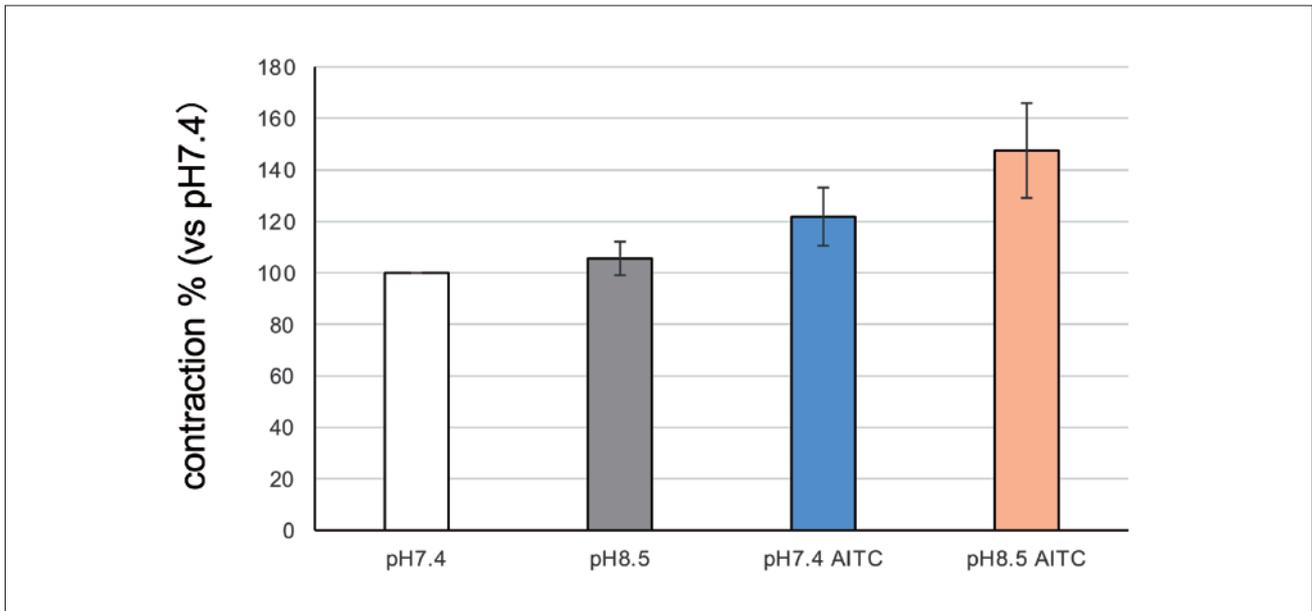


Figure 3 アルカリ pH が AITC 誘発性の TRPA1 活性化を介して、腸管蠕動運動に及ぼす影響

以上の結果より、腸内環境がアルカリ性に傾いた場合にワサビやマスタード由来の AITC が作用すれば、通常よりも大きな TRPA1 活性化が起こり、腸管蠕動運動が著しく促進することを見出した。味覚的な嗜好性に加えて、このような生理学的アドバンテージを有するがゆえに、本能的に刺身にワサビ、ステーキにマスタードを用いている可能性があると考えられる。

謝 辞

本研究課題の遂行にあたり、とても温かい対応をして下さった公益財団法人 浦上食品・食文化振興財団の皆様深く感謝申し上げます。本研究課題の遂行中に研究実施者の異動があった。また、新型コロナウイルスの感染拡大などもあり、実験機器の整備遅延、研究室学生の自宅待機、研究試薬・機材の大幅な納品遅れなどが重なり、研究課題の遂行に難儀をした。このため、当初の研究計画を延長して、研究課題の遂行を行った。

完全に予定通りの研究遂行とはいかなかったが、今後、さらに研究を継続し、一流学術誌に本研究成果を発表予定にしている。

公益財団法人 浦上食品・食文化振興財団の皆様のサポートに厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) Nozawa K, Kawabata-Shoda E, Doihara H, Kojima R, Okada H, Mochizuki S, Sano Y, Inamura K, Matsushime H, Koizumi T, Yokoyama T, Ito H. TRPA1 regulates gastrointestinal motility through serotonin release from enterochromaffin cells. PNAS 106(9):3408-13, 2009.
- 2) Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. Cell 112(6):819-29, 2003.
- 3) Fujita F, Uchida K, Moriyama T, Shima A, Shibasaki K, Sokabe T & Tominaga M. Intracellular alkalization causes painsensation through TRPA1. Journal of Clinical Investigation 118, 4049-57, 2008.

## **Food intake and intestinal environments promote intestinal motility**

**Koji SHIBASAKI**

*Laboratory of Neurochemistry, Department of Nutrition Science, University of Nagasaki*

### Abstract

It has been reported that TRPA1 is activated by various stimuli including cold temperature (<17°C), allyl isothiocyanate (AITC in Wasabi and mustard oil), extracellular alkaline conditions and mechanical stimuli. All TRP channels have unique properties referred to as synergistic effects. If we apply two different agonists, the threshold of each agonist can be effectively reduced. Thus, we can observe significant TRP channel activation via the combination of two different agonists. This background suggests that TRPA1 could be potentiated by weak alkaline conditions. In this study, we examined this possibility via an electrophysiological experiment. We prepared enteroendocrine cells and examined the effects of extracellular alkaline conditions on TRPA1 activation by AITC. Although we failed to observe TRPA1 activation at weak alkaline conditions, AITC-activated TRPA1 currents were significantly potentiated under alkaline conditions, compared with those at normal pH (pH7.4). These results indicate that alkaline conditions significantly reduce the thresholds for AITC responses. Furthermore, we revealed that these properties promote intestinal motility. Thus, we consider that the physiological meaning of Wasabi with Sashimi or Mustard with Steak is the promotion of digestion and the absorption of proteins through an enhancement of intestinal motility.