



2021年6月9日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

アミノ酸摂取が感染性の下痢に伴う脱水症を防ぐことを発見 —脱水症リスクの高い高齢者や乳幼児の「かくれ脱水」予防効果も期待—

慶應義塾大学、明治ホールディングス株式会社を中心とする研究グループは、アミノ酸、特にグルタミン酸の摂取が、個体の飲水量を増加させることにより、細菌感染性の下痢にともなう脱水症を抑えることを明らかにしました。本研究は慶應義塾大学薬学研究科修士課程君塚達希（きみづか たつき）（研究当時）、同薬学部の金倫基（きむ ゆんぎ）教授、明治ホールディングス株式会社を中心とする研究グループの成果です。

感染性胃腸炎は、ウイルスや細菌などの腸管感染により引き起こされる疾患で、特に発展途上国の小児において死亡者・罹患者の多い、世界的にも重要な疾患の一つです。感染性胃腸炎の症状として、下痢、嘔吐、悪心、腹痛、発熱などがありますが、その病態は、栄養状態によって変化することが知られています。そのため、食事が臨床症状に影響を与える可能性が考えられますが、その実際については不明な点が残されています。

本研究では、マウスの致死的な感染性下痢症モデル（注1）を用いることにより、アミノ酸食（注2）が腸管病原細菌感染後の生存率を劇的に向上させることを見出しました。アミノ酸食は腸管病原細菌の腸内での定着や、感染後の炎症を抑制しませんでした。感染性の下痢にともなう脱水症を強く抑えました。このアミノ酸食摂取による脱水症の抑制に、飲水量の増加が一因であることが分かりました。アミノ酸分析・¹⁶SrDNA解析（注3）結果から、アミノ酸食の摂取は、血中や腸内のグルタミン酸濃度を高め、腸内細菌叢を変化させることが明らかとなりました。そこで、グルタミン酸を経口的にマウスに摂取したところ、飲水量の増加が観察され、細菌感染性の下痢による脱水症を予防することができました。

以上のことから、アミノ酸、特にグルタミン酸の摂取は日常的な飲水量を増加させることにより、脱水症のリスクを下げ得ることが明らかになりました。また、その飲水量の増加は、腸内細菌叢の変化を介した効果である可能性も示唆されました。本研究成果により、アミノ酸による食事介入や腸内細菌叢の改善が、感染性の下痢による脱水症だけでなく、体内水分量が不足しやすい高齢者や乳幼児などの「かくれ脱水」に対しても有効であることが考えられ、今後の実用化に期待が持たれます。本研究成果は、2021年5月31日（米国東部時間）に国際学術誌『Nutrients』（電子版）に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・ アミノ酸食は、致死的な腸管細菌感染症における生存率を向上させる。
- ・ アミノ酸食は、飲水量を増加させることにより、細菌感染性の下痢にともなう脱水症を強く抑制する。
- ・ アミノ酸食の摂取により、血中や腸内のグルタミン酸濃度が高くなる。
- ・ アミノ酸食の摂取により、腸内細菌叢が変化する。
- ・ グルタミン酸の経口摂取は、飲水量を増加させ、細菌感染性の下痢にともなう脱水症を強く抑制する。

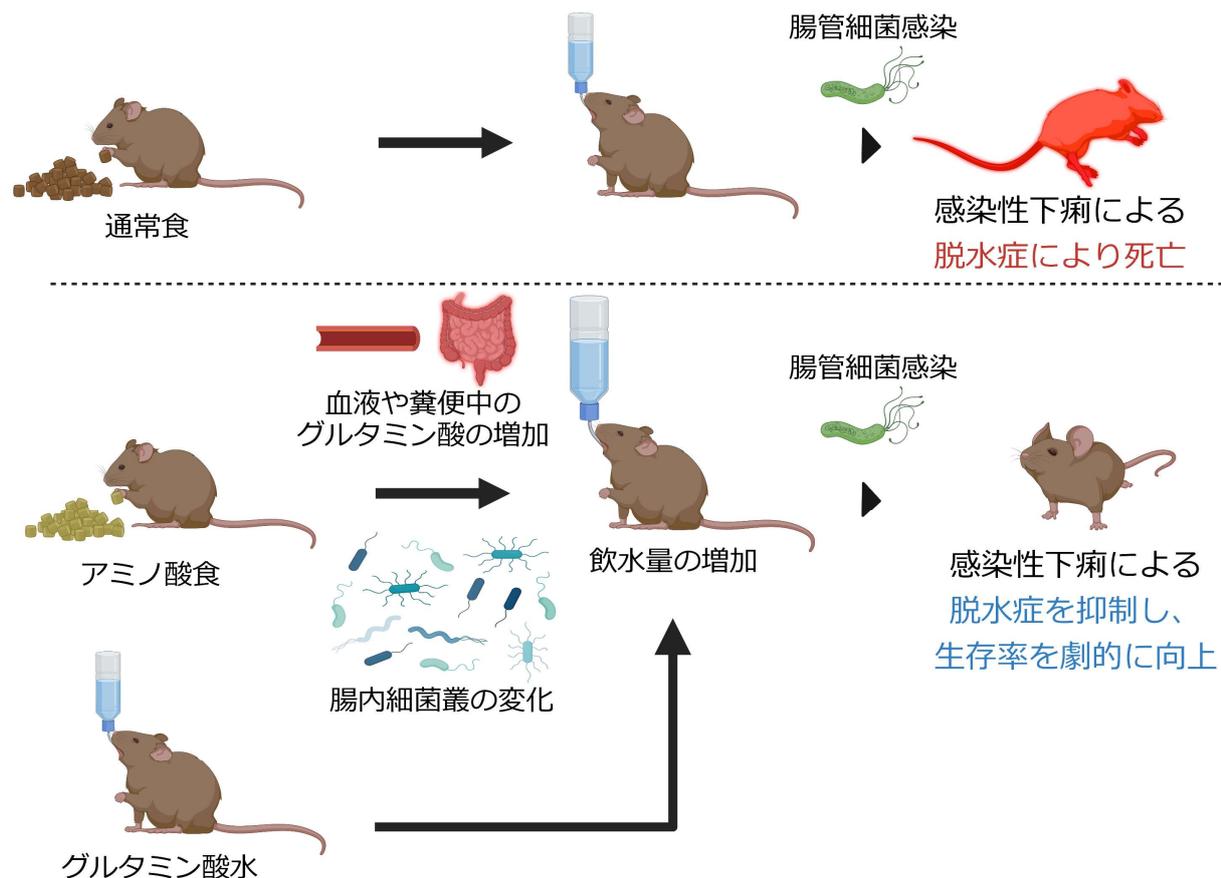


図1. 本研究の概念図

アミノ酸食は日常的な飲水量を増加させることにより、致死的な細菌感染性の下痢による脱水症を予防する。アミノ酸食は血中や腸内のグルタミン酸濃度を高くし、腸内細菌叢にも変化をもたらす。グルタミン酸の投与によっても飲水量は増加し、脱水を抑える。

2. 研究の背景

世界保健機関（WHO）は、1日に3回以上の軟便または水様便が見られる（または、その人にとって通常よりも頻りに排便がある）ことを下痢と定義しています。急性の下痢性疾患は、現在、世界中で最も重要な健康問題の1つとなっており、特に発展途上国の幼児に多く見られます。世界中で最も蔓延している下痢性疾患として細菌感染性下痢が挙げられます。下痢性疾患において、栄養状態は罹患率および死亡率に影響する非常に重要な因子として知られています。例えば、食事性タンパク質による栄養管理は、持続性の下痢や便の排出量の減少に効果的です。また、特定のアミノ酸が腸の炎症を抑制することも報告されています。しかし、細菌感染性の下痢の死亡率を改善する食事要因はわずかしか特定されていません。

3. 研究の内容・結果

まず、食事因子、特にタンパク質成分が感染性下痢症に与える影響を明らかにするため、通常食（タンパク源：ミルクカゼイン）またはアミノ酸食（通常食のタンパク成分をすべてアミノ酸に置換した飼料）を与えたマウスに、腸管病原細菌で感受性マウスに致死的な感染性下痢症を引き起こす *Citrobacter rodentium* を感染させ、生存率を比較しました。その結果、通常食摂餌群では感染2週間以内にほとんどのマウスが死亡したのに対し、アミノ酸食摂餌群では大部分のマウスが生存していました（図1）。

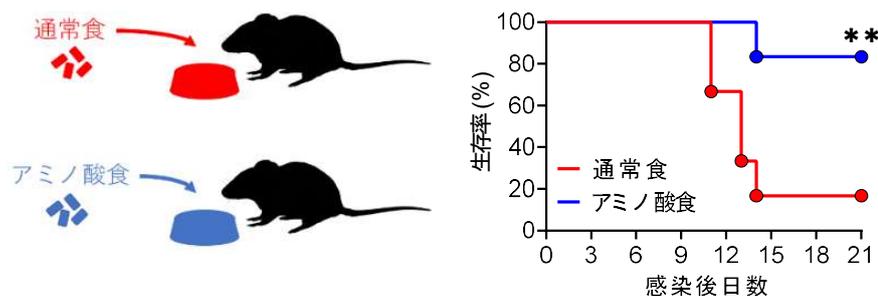


図2.アミノ酸食は致死的な腸管細菌感染による生存率を上昇させる

通常食またはアミノ酸食を与えたマウス（左）に *C. rodentium* を感染させ、生存率を比較した。その結果、アミノ酸食摂餌群では通常食摂餌群と比べて生存率が劇的に上昇した（右）。

そこで次に、アミノ酸食が腸管感染後の生存率を上昇させる要因を検証しました（図3）。まず、両飼料摂餌マウスに *C. rodentium* を感染させた後の糞便中の菌数を比較したところ、両群に違いは見られませんでした。また、炎症病態にも差が見られなかったことから、アミノ酸食は病原菌の腸管への定着や炎症病態には影響しないことが示唆されました。本研究で用いている腸管細菌感染モデルでは、下痢による脱水症がマウスの死亡と関連していることから、感染後の脱水状態を両群で比較しました。その結果、脱水時に高値となる血液尿素窒素（BUN: Blood urea nitrogen）の値が通常食摂餌群と比べてアミノ酸食摂餌群で感染後6日目に有意に低下していました。このことから、アミノ酸食は感染性下痢による脱水症を抑制していることが分かりました。さらに、アミノ酸食では飲水量が増加していることも観察されました。

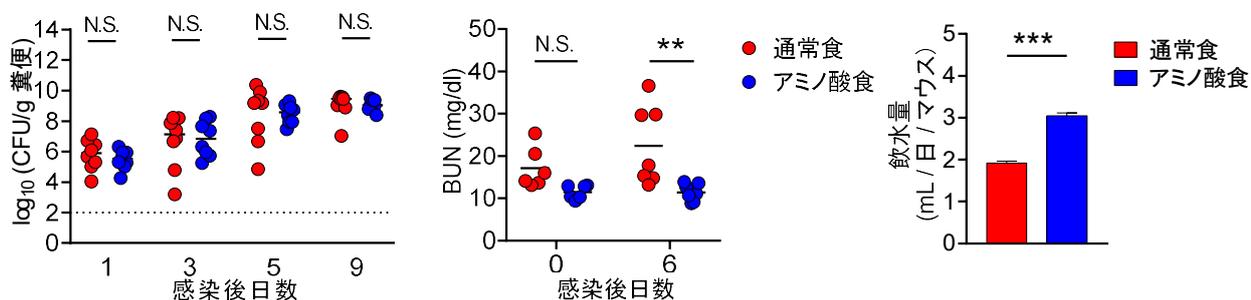


図3.アミノ酸食は飲水量を増加させ、感染性下痢による脱水を予防する

通常食またはアミノ酸食を与えたマウスに *C. rodentium* を感染させ、糞便中の菌数（左）、血液尿素窒素（BUN、中央）、飲水量（右）を比較した。アミノ酸食は *C. rodentium* の腸管への定着には影響しなかったが、感染後の脱水症を抑制していた。さらに、アミノ酸食は飲水量を増加させた。

血中アミノ酸濃度と飲水量との間に関連があることや、食事の変化が腸内細菌叢の組成に影響することが知られていたため、両群の血漿・糞便中のアミノ酸濃度や腸内細菌叢の組成を比較しました。その結果、通常食摂餌群と比べてアミノ酸食摂餌群では、血漿および糞便中でグルタミン酸の濃度や、Erysipelotrichaceae 菌群の割合が高いことが分かりました (図4)。

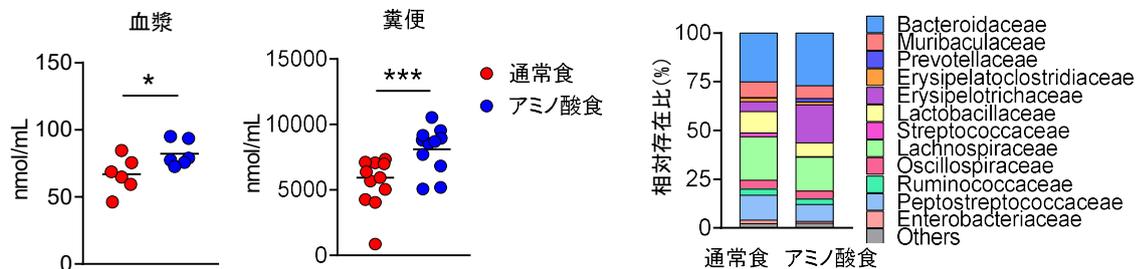


図4.アミノ酸食は血中・腸内のグルタミン酸濃度を高くし腸内細菌叢の組成を変化させる

通常食またはアミノ酸食を与えたマウスの血漿 (左)・糞便 (中央) 中のアミノ酸濃度を比較したところ、アミノ酸食摂餌群でグルタミン酸の濃度が高いことが分かった。また、Erysipelotrichaceae 細菌群の割合がアミノ酸食摂餌群で高くなった (右)。

そこで、アミノ酸食摂餌群の血中・腸内で増えていたグルタミン酸を経口的に投与したところ、飲水量が増加することが分かりました。また、グルタミン酸を投与することにより、*C. rodentium* 感染後の BUN の値も対照群と比べて有意に低下し、マウスの生存率も著明に上昇しました (図5)。

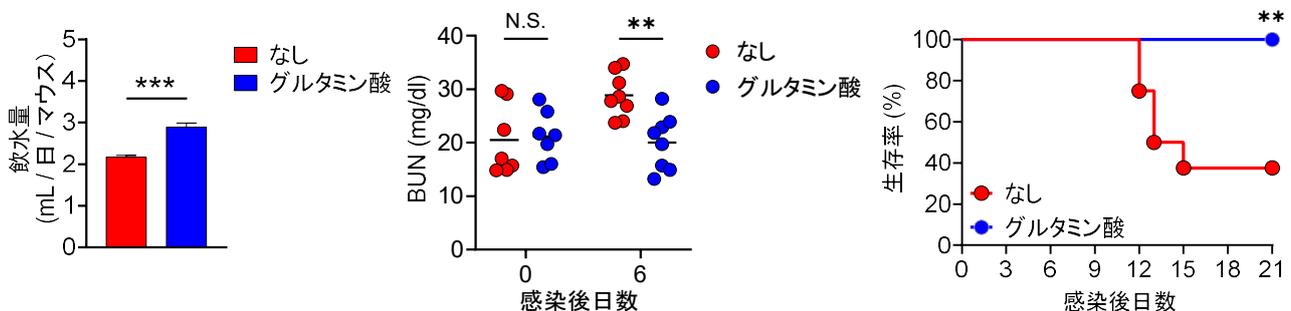


図5.グルタミン酸の投与は飲水量を増加させ、感染性的下痢による脱水を抑制する

グルタミン酸を摂取することにより、飲水量が増加した (左)。また、*C. rodentium* 感染後の BUN の値が対照群と比べて有意に低下し (中央)、マウスの生存率も著明に上昇した (右)。

4. 結論

アミノ酸の摂取により、血中および腸内のアミノ酸バランス、腸内細菌叢が変化し、さらに、飲水量も増加することが分かりました。また、この飲水量の増加によって、感染性的下痢にともなう脱水症を強く抑制できることも明らかとなりました。さらに、アミノ酸摂取により、血中および腸内の濃度が上昇するグルタミン酸を経口的に摂取することによっても同様の効果があることを見つけました。

人は年齢を重ねるごとに、体内水分量が徐々に減少します。また、喉の渇きを感じる口渇中枢の働きも加齢とともに衰えるため、水分が必要な状態にあっても喉の渇きを感じにくくなります。一方、乳幼児も必要水分量が多いことが知られています。そのため、高齢者や乳幼児は、脱水症になるリスクが高いと言われていています。本研究成果は、アミノ酸摂取が感染性的下痢による脱水

症に対してだけでなく、脱水症リスクの高い高齢者や乳幼児の「かくれ脱水」を予防できる可能性を示唆するものであり、今後の実用化が期待されます。

5. 論文情報

〈タイトル〉 Amino acid-based diet prevents lethal infectious diarrhea by maintaining body water balance in a murine *Citrobacter rodentium* infection model.
〈著者名〉 Kimizuka T., Seki N., Yamaguchi G., Akiyama M., Higashi S., Hase K., Kim YG.
〈雑誌〉 『Nutrients』
〈DOI〉 10.3390/nu13061896

<用語説明>

(注1) 感染性下痢症モデル: 腸管病原性/腸管出血性大腸菌 (EPEC; enteropathogenic *E. coli*, EHEC; enterohemorrhagic *E. coli*) と共通した病原因子を持つ腸管病原細菌である *Citrobacter rodentium* がマウスに感染すると、腸管の粘膜に接着・増殖し、大腸炎を惹起するが、感受性の高いマウスに感染すると、重篤な大腸炎と下痢を引き起こす。

(注2) アミノ酸食: 通常、マウスの飼料中のたんぱく源としてミルクカゼインや大豆たんぱく質などが使用されることが多いが、このたんぱく源をすべて遊離アミノ酸にした飼料。

(注3) 16S rDNA 解析: 細菌が保有する 16S rRNA 遺伝子 (16S rDNA) を PCR (polymerase chain reaction) にて増幅し、次世代シーケンサーでその配列を解読することで、検体に含まれる細菌の種類や割合を知る方法。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

<研究内容についてのお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 創薬研究センター

教授 金 倫基 (きむ ゆんぎ)

TEL : 03-5400-2624

E-mail : ykim@keio.jp

<本リリースの配信元>

慶應義塾広報室 (若原)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp

<https://www.keio.ac.jp/>