

総説特集：味覚（うま味）と口腔保健：より健康な生活を目指して－ 4

うま味による消化管機能の調節

－和食のエッセンス、うま味で健康な消化管機能維持を－

畝山 寿之*

(味の素株式会社・イノベーション研究所フロンティア研究所・うま味ウェルネス研究グループ)

日本には、多様で豊富な旬の食材・食品、栄養バランスの取れた食事構成、食事と年中行事・人生儀礼との密接な結びつきなど特徴を持つ世界に誇れる食文化が存在している。昨年、農林水産省『日本食文化の世界遺産化プロジェクト』は日本食文化をユネスコの無形文化遺産としての登録申請を提案した。これは、フランス美食術、地中海料理、メキシコ、トルコの伝統料理の登録に続く試みである。日本の食文化は『だし・うま味』を共通の要素とした特徴を持つ食文化である。これまで、我々は和食の基本である『うま味』の健康価値について、味覚・脳腸連関と食物の嗜好性・消化吸収の観点から研究を続けてきた。我々は消化管活動を通して必要な栄養を取り入れており、『健康な食生活』を実現するためには『健康な消化管』の機能維持は必須である。

超高齢、高度ストレス、薬社会に突入した日本では、胃腸機能の自然老化に加えて、ストレス性、薬剤性の軽度の胃腸障害が日常化してきている。これらの人々では胃粘膜萎縮が進み、胃酸分泌不全など消化能力の低下、食欲不振リスクが高まることが懸念されている。これまでの知見をまとめていく中で、『うま味はたんぱく質摂取マーカーとして消化管機能を高め、消化吸収の円滑化と胃腸粘膜保護に寄与している』という、新しいうま味の健康価値の側面が見えてきた。

キーワード：グルタミン酸ナトリウム（MSG）、うま味、消化、粘膜保護

はじめに：現代人の胃腸は病んでいる

胃腸は自律神経の影響を受けやすく、ストレスにより交感神経活動が持続すると胃腸粘膜の血流が低下して機能障害を引き起こす。さらに高齢者では加齢による胃腸機能の低下に加えて、解熱鎮痛剤等の服薬機会の増大による胃腸粘膜障害リスクの増大が懸念される。このように、超高齢、高度ストレス、薬社会に置かれている現代人の胃腸は病んでいる。私たちは、『胸焼け、胃もたれ、ムカムカ、胃酸過多、おなかが痛い、下痢気味、お通じが悪い』といった言葉をよく耳にする。制酸剤や整腸剤のお世話になったことのない人を探すのは大変である。近年では、機能性胃腸症（FD）、過敏性腸症候群

（IBS）、逆流性食道炎（GERD）といった専門医学用語でさえメディアが盛んに取り上げる時代となった。例えば、FDの潜在患者数は2600～2700万人（国民の25%に相当）と推測されている。

私たちの健康は胃腸の正常な営みなしにはあり得ない。胃腸は消化吸収活動を通して生存に必須な栄養を外界より取り入れる役割を担い、また、最大の内分泌器官であり、消化管ホルモンは摂取した栄養素の異化・同化作用の調節を司る。胃の調子を崩したり、便秘していると、食欲が低下することを日常的に経験する。これらの胃腸の機能を中心とした全身の身体機能維持は、第2の脳とも呼ばれる内在性神経（消化管神経叢）と外来性神経（迷走神経）

Received July 11, 2013; Accepted July 24, 2013

Umami taste: The essence of Japanese cuisine, umami is the essence to maintain healthy gut.

*Hisayuki Uneyama: Umami Wellness Research Group, Frontier Research Laboratories, Institute for Innovation, Ajinomoto Co., Inc., 1-1 Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-8681; hisayuki_uneayama@ajinomoto.com; Fax: +81-44-210-5893

畝山 寿之

や消化管ホルモンの働きにより精密にコントロールされている (図 1)。

昨今、生活習慣病を未然に防ぐために偏食や過食をしない『健康な食生活』(healthy eating)の必然性が叫ばれている。その『健康な食生活』は『健康な消化管』(healthy gut)が存在して初めて可能となる。我々はこれまで、消化管におけるグルタミン酸受容体の研究を発端として、消化管の機能維持における食品中のうま味成分の果たす役割を追求してきた。その結果、従来、口腔内のみに発現すると考えられていたうま味を受容する仕組みが消化管粘膜上にも存在し、うま味物質は蛋白質摂取のマーカーとして胃腸での本格的な消化吸収活動の引き金を引く主要な因子の一つであることを示してきた¹⁻³⁾。消化吸収活動の活性化は摂食・代謝調節など全身の様々な生理機能に影響を与え得ることが知られており、うま味物質は生物の健康にとって重要な役割を担っている可能性が高い。本総説では、うま味物質の消化管機能調節に対するこれまでの知見を紹介し、健康な消化管機能に果たす食品中のうま味成分

の摂取意義について考える。

グルタミン酸の消化研究史

池田菊苗博士がうま味物質グルタミン酸ナトリウム (monosodium glutamate: MSG) を発見した動機として、『食べ物をおいしくし、消化を助けて栄養状態を向上させ、日本国民の健康に資する安価な調味料を開発すること』と下記の通り記されている⁴⁾。

「東洋学芸雑誌上に於て三宅秀博士の論文を読みたるに佳味が食物の消化を促進することを説けるに逢へり。余も亦元来我国民の栄養不良なるを憂慮せる一人にして如何にして之を矯救すべきかに就て思を致したること久しかりしが終に良案を得ざりしに此の文を読むに及んで佳良にして廉価なる調味料を造り出し滋養に富める粗食を美味ならしむることも亦此の目的を達する一方案なるに想到し、前年来中止せる研究を再び開始する決意を為せり。」

「うま味は消化を促進する」ことを科学的に裏付ける研究成果は日本帝国海軍の研究機関から最初に報告された⁵⁾。脚気の原因が精米であることを疫学的に突き止めた高木兼寛も海軍医であったように、戦時においては軍隊の栄養管理のための医学研究が盛んに行われていた。1936年に海軍軍医学校内科学教室が「味ノ素ノ胃液分泌ニ及ぼす影響ニ関スル臨床的研究」と題する研究成果を海軍軍医学会誌に報告した。その報告の中で MSG の水溶液摂取は胃液の分泌を副交感神経依存的に引き起こすことを健康成人を対象とした臨床研究から結論付けている。

一方、うま味と消化に関する先駆的な学術研究は旧ソビエト連邦においても実施された。第2回ノーベル医学生理学賞を受賞したパブロフ博士 (Ivan Petrovitch Pavlov 1849-1936) で有名な旧ソビエト連邦最大の医学生理学研究所であるパブロフ生理学研究所の流れを汲む研究グループは、1993年、ロシアの科学雑誌に「Effect of glutamate and combined with inosine monophosphate on gastric secretion」という題名で全文ロシア語の論文を発表した⁶⁾。彼らはパブロフパウチを造設したイヌを用いて、ペットフード (肉餌) にうま味調味料 (グルタミン酸と核酸の複合調味料) を添加したときの胃液の分泌量の変化を経時的に観察した。そして、うま味調味料を添加した肉餌を食べることで胃液の分泌量が約 1.6 倍高まり、胃でのたんぱく質の部分消化が充進する

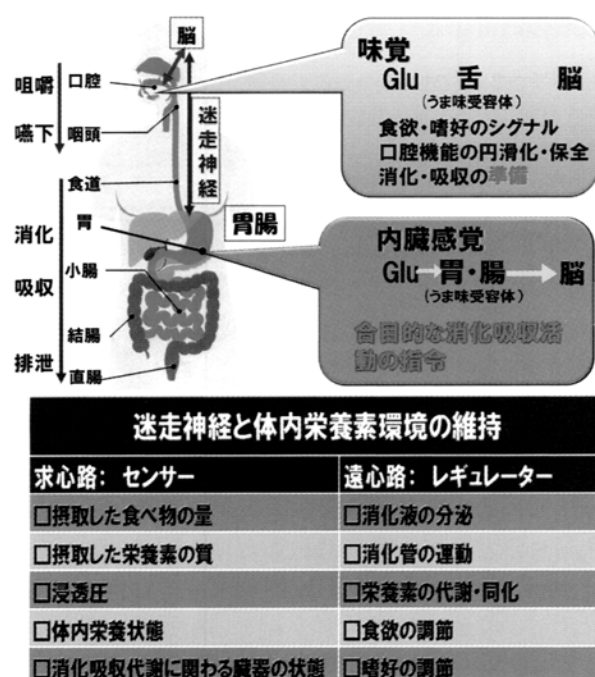


図1 うま味による味覚と内臓感覚の調節

上段: 基本的な概念図。食品中のうま味成分は口腔内及び消化管内に発現するうま味センサーを介して蛋白質の消化吸収に関わる様々な生理機能を発揮する。

下段: 迷走神経の役割

うま味による消化管機能の調節

ことを見出したのである (図 2A)。ロシアではウォッカに代表されるように高アルコール含量の飲料の消費が高く、因果関係は確かではないが慢性萎縮性胃炎の患者も比較的多い。これらの患者では胃粘膜の腸上皮化が進行し、胃酸分泌能力の低下、食欲不振による栄養障害が問題となる。そこで、MSG を入院給食に強化し患者の QOL 向上の可能性に関する臨床研究も同時期に実施されている⁷⁾。具体的には 1 日あたり 2-3 g の MSG を強化した給食を入院患者に提供 (約 3 週間) し、期間前後の患者の基礎胃酸分泌能力 (BAO)、ヒスタミンで誘発される最大胃酸分泌能力 (MAO)、及び、内視鏡による胃粘膜状態観察、食欲調査について実施した。結果は図 2B に示す通り、MSG 強化食により萎縮性胃炎患者の胃酸分泌能力は明らかに向上することが

分かった。さらに彼らの報告によれば、胃粘膜状態や食欲についても改善した患者も多く認められている。

うま味と『消化の頭相』

うま味刺激は摂食に関係した一連の自律神経反射を誘発する。味覚は我々が生きていく上で必要な栄養素を選択摂取するための基本的な化学感覚であるが、同時に口腔内の化学感覚は、食物の咀嚼・嚥下を促進させ、消化の頭相 (Cephalic Phase Response) を介して消化の準備を行うための胃腸機能高める⁸⁾。うま味は他の基本味と同様に、味覚反射を介する唾液分泌をひき起こすことが知られている。うま味による唾液分泌の特徴として、味覚と同様なグルタミン酸とヌクレオチド間の相乗効果が認められることや、他の基本味と比較して唾液分泌時間が持続することが挙げられる^{9, 10)}。口腔内での食塊形成においては、味覚を介する唾液分泌の誘導は食物を摂取する上で非常に重要な過程である。これらの MSG の持つ特徴を利用して Schiffman らは高齢者の唾液分泌改善効果を検証し、高齢者の摂食や栄養改善への応用を試みている¹¹⁾。

消化の頭相については、MSG の口腔内刺激は迷走神経胃枝、腹腔枝、及び脾臓枝の遠心性神経活動を亢進させること¹²⁾、胃液・脾液 (イヌ) 及びインスリン (ラット) の分泌を誘導することが動物実験で確認されている¹³⁻¹⁵⁾。このように、MSG は味覚を介する外分泌 (唾液、胃液、脾液) を引きおこし、食物の円滑な摂取とその後の消化吸收の準備に役立つと考えられる (詳しくは総説¹⁶⁾ を参照)。

うま味と『消化の胃腸相』：攻撃因子と防御因子

健康な消化管は、胃酸や消化酵素などの攻撃因子による摂取食物の積極的な消化と、粘液などの防御因子による自己消化からの保護の均衡の上に成り立っている (図 8A)。これらの両因子のバランス制御は神経性及び液性因子により調節されている。以後、両因子に対するうま味物質の摂取効果についてこれまでの研究成果を紹介する。

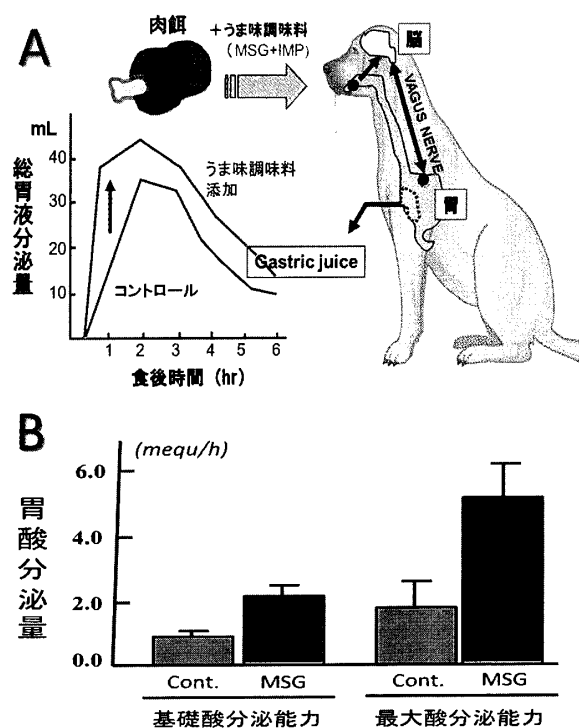


図 2 ロシアにおける古典的な「うま味と消化促進」の研究

A: パプロフポーチ犬を用いた実験。肉餌へのうま味物質添加 (92%MSG、+8%IMP) はイヌの胃液分泌を高める。(文献 6 より引用)

B: 慢性萎縮性胃炎患者の QOL 向上試験。入院給食へのうま味強化 (2-3 g/日 MSG 添加) は、入院患者の胃酸分泌能力を高める結果となった。詳細は本文参照。(文献 7 より引用)

畝山 寿之

1) 攻撃因子に対するうま味物質の効果：胃酸とペプシン分泌

(1) 神経調節：パブロフのイヌを用いた検討

消化過程の攻撃因子である胃酸やペプシノーゲン分泌に対するうま味物質の効果は、前述したパブロフ学派の総本山であるパブロフ生理学研究所との共同研究で明らかにされた。我々はパブロフポーチを造設したイヌの主胃に胃瘻を併設し、胃に直接栄養素を注入したときの胃外分泌応答の経時的な観察を行い、MSGの胃外分泌機能に与える効果の直接的な証明を試みた。初めに、栄養素としてたんぱく質の最終消化産物であるアミノ酸輸液（エレンタール™）を用い、MSGの胃外分泌に対する直接効果を調べた（図3A）。エレンタール™組成は、17種類のアミノ酸（Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Trp, Val, His, Arg, Ala, Asp, Gln, Gly, Pro, Ser, Tyr）を含む総合アミノ酸輸液であるが、組

成中にグルタミン酸を全く含まない特徴を持つ。したがって、エレンタール™はグルタミン酸の添加効果を見るには大変都合がいいのである。その結果、エレンタール™（1 kcal/mL、20 mL）だけを主胃内へ投与すると、胃酸やペプシノーゲンの分泌は全く起こらないことが判明した。このことは、たんぱく質の最終消化産物であるアミノ酸は、もはや胃で部分消化を行う必要はなく胃酸も必要ないため、と考ええると大変合目的な現象と考えられる。しかしながら、エレンタール™にMSG（10、50、100 mM）を添加すると、用量依存的な胃外分泌指標の誘導が観察されることが判明した¹⁷⁾。このグルタミン酸の攻撃因子増強効果について迷走神経の関与を検討するため、パブロフ法（神経支配を保持した胃袋）とハイデンハイン法（神経を切断した胃袋）におけるMSGの添加効果を比較検討した（図3C）。その結果、神経支配を切断したハイデンハイン法では

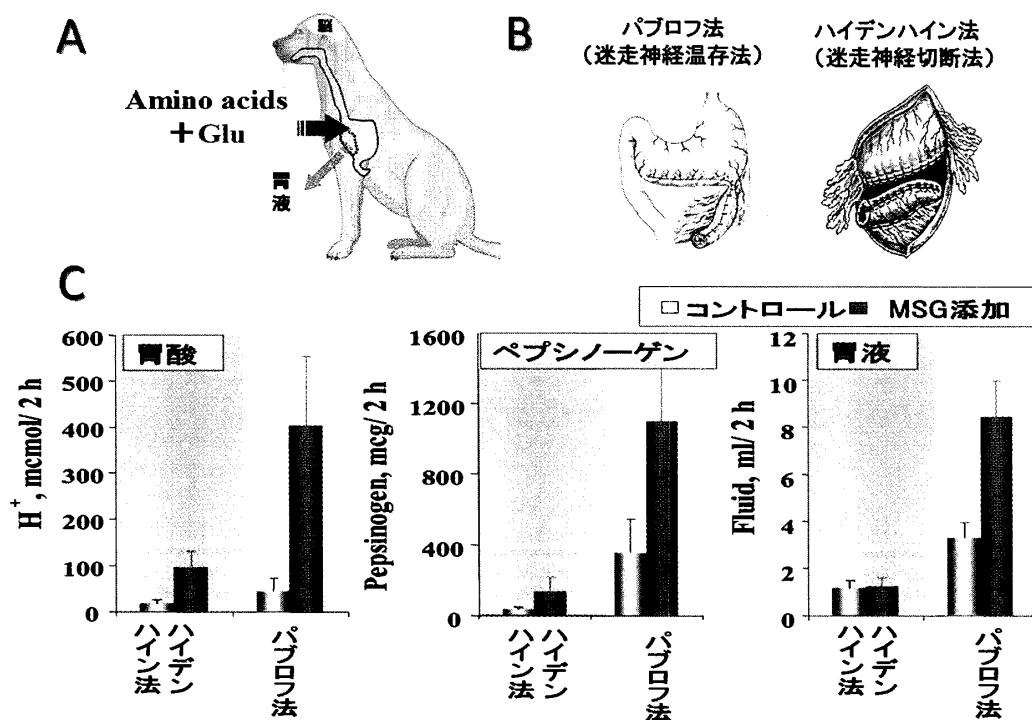


図3 MSGの胃外分泌に対する効果

- A、B：パブロフ法とハイデンハイン法の概念図。パブロフ法は迷走神経を温存したポーチを作製するが、ハイデンハイン法は迷走神経を完全に遮断したポーチを作製する。
- C：胃外分泌指標（胃酸、ペプシノーゲン、胃液）に対するMSGの効果。アミノ酸流動食（エレンタール）へ100 mmol/L MSG添加時の胃酸分泌応答をパブロフ法、ハイデンハイン法で比較した。（文献18、19より改変）

うま味による消化管機能の調節

MSG の胃外分泌刺激効果の約 7～8 割が消失することがわかった。本研究は、グルタミン酸の攻撃因子増強効果は、①口腔ではなく胃腸への直接作用であり、②その効果の殆どは迷走神経依存的な神経性調節を受けていることを意味している。さらに、この胃外分泌刺激作用は主胃への局所麻酔薬リドカインの投与あるいは、3 型セロトニン受容体拮抗薬の静脈内投与により抑制された^{18, 19)}。即ち、MSG は胃粘膜上の 3 型セロトニン受容体を経由して迷走神経求心路を活性化し、迷走神経反射を介して胃外分泌指標を亢進させる機構が存在すると推測された。これは以前ラットを用いて我々が示した胃でのグルタミン酸受容機構と一致している²⁰⁾。

次に、共存栄養素をアミノ酸から糖質に変更した場合の MSG の胃外分泌刺激効果を同様に観察した。結果は非常に興味深いものであった。まず、単純 MSG 水溶液 (100 mM) では全く外分泌誘導は起こらなかった。次に、100% 糖質流動食においてもすべての胃外分泌指標において全く促進効果が認められなかった²¹⁾。即ち、MSG が胃外分泌増強効果を発揮するためには栄養素としてアミノ酸が存在する必要があると推測された。同様の結果は、財らの安定同位体を用いたヒトの胃排出評価試験によっても得られている²²⁾。彼らは、① MSG 単独水溶液では胃排出に影響を与えない、② MSG を高タンパク質流動食に添加すると高タンパク質負荷時の胃排出を改善 (亢進) できる、③ MSG を炭水化物流動食に添加した場合は胃排出に影響を与えないか、逆に遅延傾向となる、という実験結果を得ている。その結果から、MSG が効果を発揮できる条件として、食事中にある程度たんぱく質が存在する必要性と考察している。このように、MSG が消化管機能 (外分泌、運動) を促進させるためには、食事中のたんぱく質 (アミノ酸) の存在を必要とする可能性が高い。

(2) 液性調節：ラット単離内分泌細胞を用いた検討

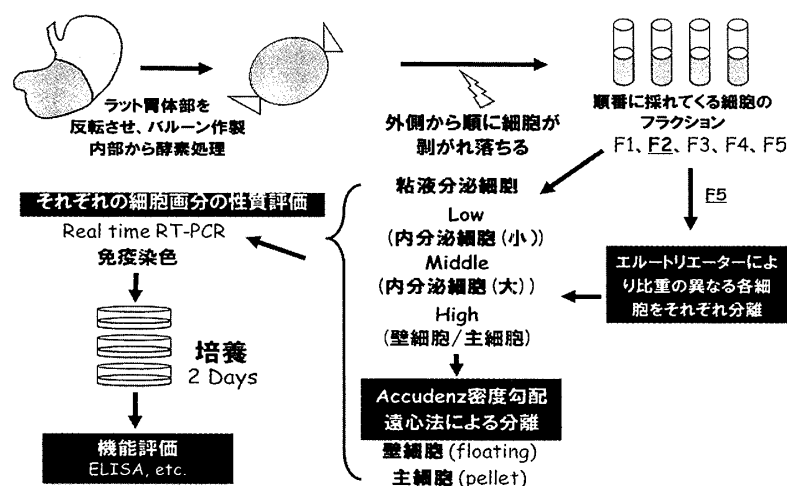
MSG の胃外分泌亢進は殆どが迷走神経を介する神経性調節で説明できるが、ハイデンハイン法においても明確な増強効果が認められることより、消化管ホルモンを介する液性調節も存在している。そこで、MSG の液性調節メカニズムを検討するため、ラットの胃粘膜から外内分泌細胞を密度勾配遠心法

により比重で分離し、各分離細胞フラクションを用い MSG 添加時の消化管ホルモン分泌量を測定する実験系を構築した (図 4A)²³⁾。図 4B に我々が測定に用いた細胞分画の特徴を示した。壁細胞、主細胞、内分泌細胞のフラクションに分取できることがわかる。現在では A 細胞、D 細胞を含む内分泌 (小) の分離培養に成功している。D 細胞からのソマトスタチン分泌はタンパク分解産物であるアミノ酸により誘発されることが知られているが、内分泌 (小) フラクションにおいても Phe や Trp の添加により培養上清のソマトスタチン濃度が上昇することが確認できた。驚いたことに、MSG はこれらのアミノ酸で誘導されるソマトスタチン分泌を強力に抑制することが分かった²⁴⁾。ソマトスタチンは G 細胞からのガストリン分泌や壁細胞からの胃外分泌を抑制する代表的な抑制ホルモンである。In vivo で門脈血中のガストリン濃度を ELISA 法で測定した結果、エレンタール投与後のガストリン濃度は MSG 添加により約 50% 上昇した²¹⁾。今後、より詳細な検討が必要であるが、胃内腔の MSG はタンパク分解産物であるアミノ酸による D 細胞からのソマトスタチン分泌を抑制することで、迷走神経非依存的な胃酸分泌を亢進させている可能性が高い。

2) 防御因子に対するうま味物質の効果：粘液と重炭酸分泌

MSG の防御因子に対する効果を見た研究は M. Grossman (米国での消化管化学受容研究の先駆者) が設立した米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校附属の上部消化管潰瘍研究所 (CURE/UCLA) から報告された。彼らは、ラットの胃粘膜や十二指腸粘膜に MSG 水溶液及び核酸 (イノシン酸: IMP) 混合水溶液を灌流したときの十二指腸粘液の厚さ及び重炭酸分泌量を計測し、詳細なメカニズムを解明する研究を実施した。その結果、MSG による代表的な防御因子である粘液と重炭酸分泌の促進メカニズムはかなり異なることが分かった (図 5)。MSG の粘液分泌の促進は、① IMP との相乗効果が認められない、② カプサイシン処理により求心性の化学受容神経線維を破壊することで促進効果が抑制される、③ グルタミン酸センサーとしては代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR4) が関与していることが示された²⁵⁾。一方、MSG の重炭酸分泌の促進効果は、

A)胃粘膜構築細胞の分画方法



B)各細胞分画の特徴

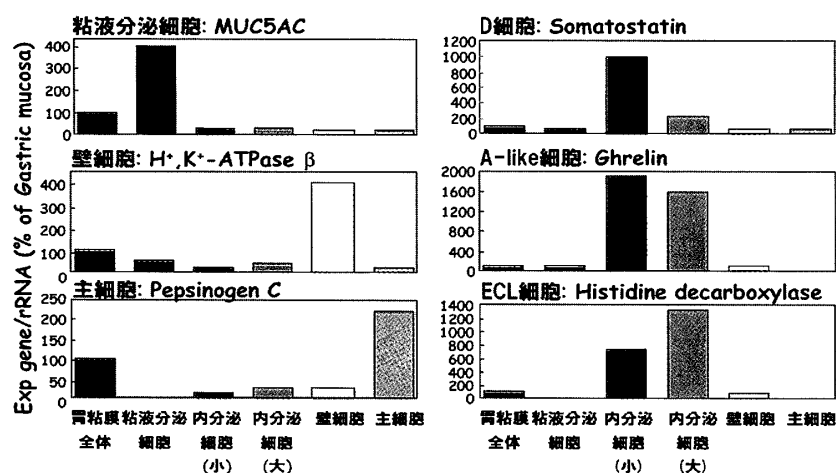


図4 胃粘膜の外分泌・内分泌細胞の分離培養 (ラット)

A: 内分泌細胞の分離培養法の概要。

B: 各分画に含まれる内分泌及び外分泌細胞の同定。内分泌 (小) 分画に A 細胞、D 細胞が多く含まれる。詳細は文献 23、24 を参照。

① IMP との相乗効果が認められること、②カプサイシン処理の影響を受けず、消化管ホルモンである GLP-2 を介する可能性が高いこと、③グルタミン酸センサーとして味覚受容体 (T1R1/T1R3) が想定されること、などが明らかとなった²⁶⁾。このように、うま味物質は消化管内においては複雑な神経性及び液性の調節機構を介して、粘膜防御因子である粘液と重炭酸分泌の促進効果を発揮することが示されてきている。MSG は胃外分泌機能を亢進させると同時に、胃腸粘膜の防御因子を亢進させ胃酸やペプシンの攻撃から胃腸壁を守る作用を併せ持つ。我々が

うま味の効いた味噌汁を毎日飲んでも胃潰瘍にならないのは、この合目的なグルタミン酸の作用のためと思われる。

うま味で健康な消化管機能の維持を：消化管粘膜障害モデル実験を用いた検証

現代人に胃腸障害リスクを高めている大きな要因として、解熱鎮痛剤服用機会の増大とピロリ菌感染が挙げられる。現在ではその対処として、シクロオキシゲナーゼのサブタイプに着目した胃腸障害リスクの少ない解熱鎮痛剤の開発や、抗生物質によるピ

うま味による消化管機能の調節

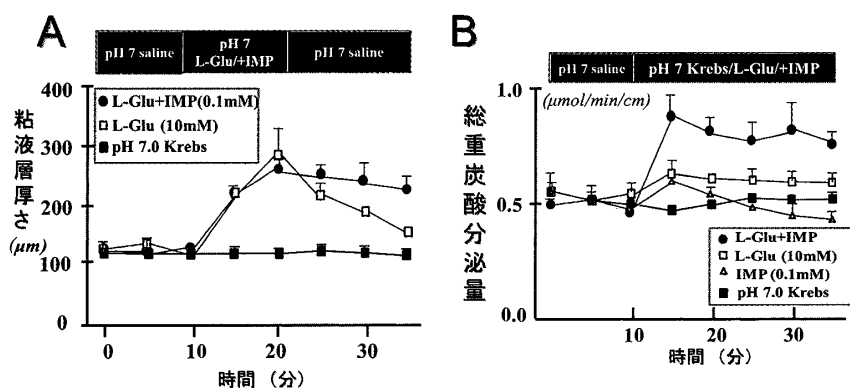


図5 防御因子に対するうま味物質 (MSG 及び IMP) の効果

A: 小腸の粘液分泌に対する効果。10 mM MSG の小腸内投与は粘液分泌増強を引き起こすが、IMP 共存による相乗的な効果は認められない。(文献 25 より引用)

B: 小腸重炭酸分泌に対する効果。10 mM MSG の小腸内投与は重炭酸分泌増強を引き起こし、IMP 共存により相乗効果が発揮される。(文献 26 より引用)

ロリ菌の除菌療法が確立されている。一方、我々の体に備わっている防御能力を高める対症療法に関する研究も盛んに行われている。約 40 年前、対症療法としてのアミノ酸の胃粘膜保護作用に関する先駆的な研究が東京大学薬学部岡部と竹内らにより行われている²⁷⁾。我々は、同研究室の流れを汲む京都薬科大学薬物学教室との共同研究により 2 種類の胃腸障害モデル動物を用いて MSG の消化管粘膜保護効果を明らかにしたので本項で紹介する。

最初に、解熱鎮痛剤服用の胃腸障害モデルとして、ロキソプロフェンによるラット小腸粘膜障害モデルを作成し、MSG の保護効果を検討した²⁸⁾。ロキソプロフェンは解熱鎮痛の第一選択薬として臨床で用いられている非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) である。その結果、MSG (0.1 ~ 5%) を含有した餌で予め 5 日間飼育しておくと、ロキソプロフェン (60 mg/kg) 投与で誘発される小腸粘膜障害を予防できることが判明した (図 6A)。この時、粘膜障害で認められる一酸化窒素 (NO) 合成酵素の亢進や 2 型ムチン合成酵素 (Muc2) の抑制現象に関しても、MSG 強化食の摂取で改善されていることが mRNA レベルで確認できた。また、PAS 染色により小腸粘膜のムチン含量を定量した結果、1%MSG 添加食で障害時のムチン含量低下が有意に改善された (図 6B)。さらに驚くことに、ロキソブ

ロフェン投与 1 日後から MSG 強化食を摂取させると、粘膜障害の治癒を促進させるという、治療効果も確認された²⁸⁾。これまで消化管粘膜発症の予防効果を示す食品成分の報告は多いが、明確な治療効果が確認されることは希である。グルタミン酸は消化管粘膜上皮の主たるエネルギー源であり²⁹⁾、この MSG の栄養効果も治癒促進効果に寄与している可能性が考えられる。

次に、砂ネズミの *Helicobacter Pylori* 菌感染胃粘膜障害モデルを用いて MSG の消化管粘膜保護効果を検証した³⁰⁾。砂ネズミはピロリ菌感染により胃潰瘍を発症させることができる希な動物である。我々の実験においても、砂ネズミで、ピロリ菌感染約 3 ヶ月後から胃粘膜出血を伴う胃炎が認められた。さらに、ピロリ菌感染直後 (4 時間後) より MSG 強化食 (1%、5%) を連続摂取させると、ピロリ菌感染 30 日後の胃粘膜炎症、出血、壊死の面積が有意に抑制されることが分かった (図 7A)。大変興味深いことに胃粘膜中のピロリ菌数を調べると菌体数に変化はなく、MSG の抑制効果は殺菌ではなく胃粘膜保護因子の増強の結果であるという知見が得られた (図 7B)。以上より、現代人の胃腸を障害する 2 大原因である NSAID 投与及びピロリ菌感染モデル動物を用いて、うま味物質 MSG 摂取は強力な消化管粘膜保護効果につながる可能性があることが示

畝山 寿之

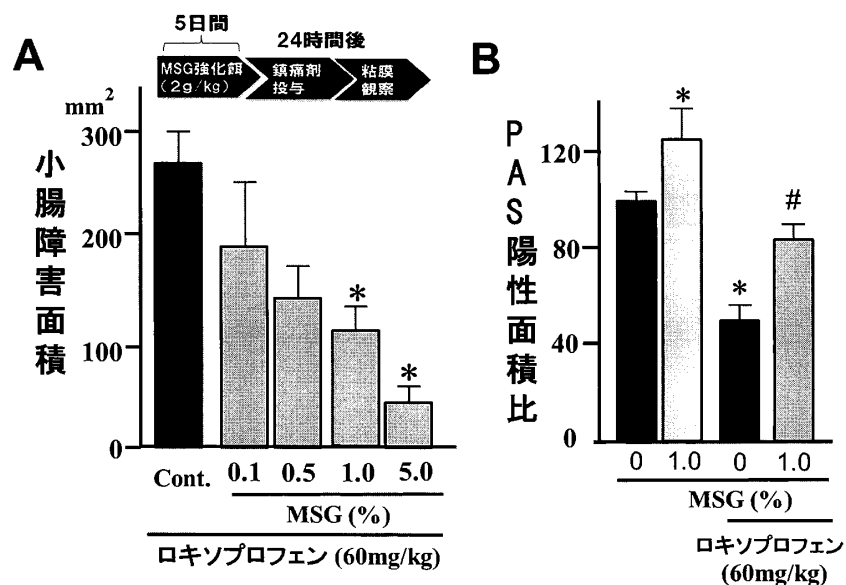


図6 解熱鎮痛剤で誘発される小腸粘膜障害のMSG摂取による抑制

NSAID 誘発小腸粘膜障害に対するMSG摂取の予防効果。MSG強化食5日間摂取後にロキソプロフェンの経口投与により小腸障害を誘発した。A：小腸障害面積に対する1%～5%MSG摂取の効果。B：小腸粘液含量（PAS陽性面積比）に対する1%MSG摂取の効果。（文献28より改変）

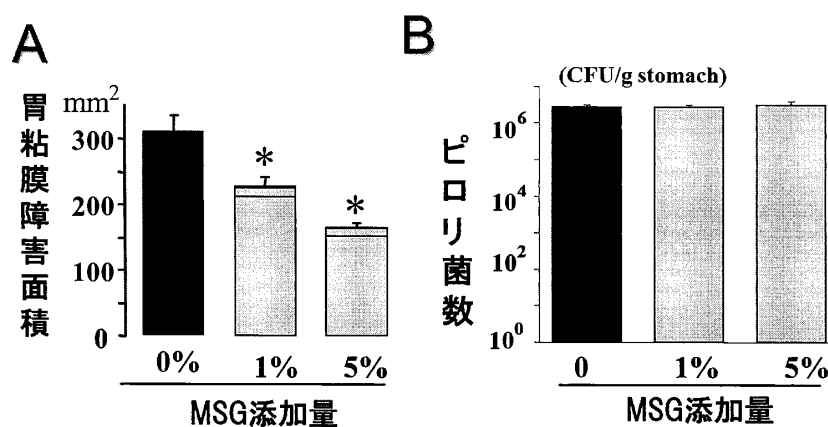


図7 ピロリ菌感染による胃粘膜障害のMSG摂取による抑制（文献30より引用）

A：砂ネズミにピロリ菌感染直後からMSG強化食を3か月間摂取させたピロリ菌感染胃粘膜障害面積に対するMSG強化食の効果

B：胃粘膜中のピロリ菌生存数

された。

まとめ

食品中の主なうま味成分である遊離グルタミン酸は、口腔内で「うま味」という意識に上る感覚（味覚）を誘発し、タンパク質摂取の目印として Savory

foodの美味しさを高めると同時に、味覚反射を介して唾液分泌を促し食べ物の咀嚼・嚥下の円滑化に寄与している。そして、一旦喉もとを通り過ぎると、今度は胃腸内で、「満足感あるいは満腹感」と呼ばれる意識に上らない感覚（内臓感覚）を誘発し、食欲やたんぱく質を含む食事に対する嗜好に影

うま味による消化管機能の調節

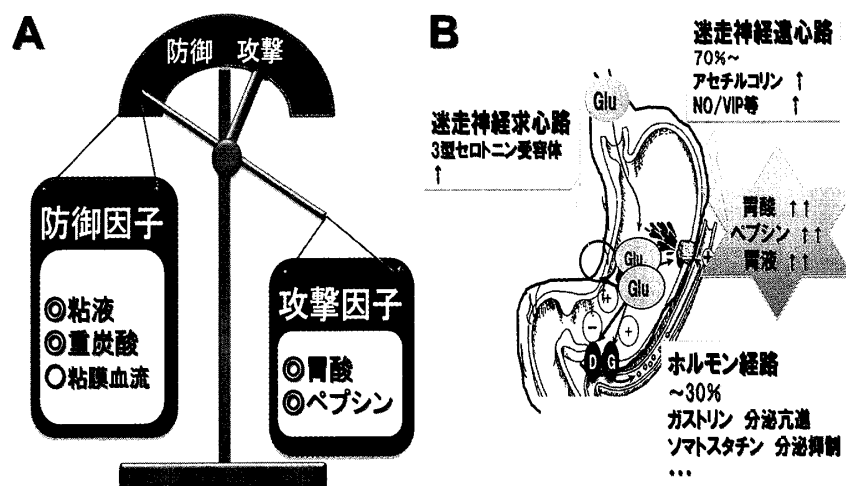


図8 うま味物質と胃腸の健康

- A: 胃の健康と攻撃/防御因子。消化管におけるうま味成分（グルタミン酸や核酸）の化学受容は消化活動に伴う攻撃因子と防御因子の働きを高める。
- B: うま味物質による胃腸機能の調節。攻撃因子の増強作用は迷走神経を介する神経性ルートと内分泌細胞からのホルモン分泌を介する液性ルートに分かれる。我々は液性ルートではD細胞からのソマトスタチン遊離を抑制することで胃外分泌増強をもたらすという『ソマトスタチン仮説』を提唱している。これらのルートの活性化は同時に粘液や重炭酸分泌などの防御因子の働きを高める。詳細は本文参照。

響を与えると同時に、迷走神経反射を介して摂取たんぱく質の消化吸收を助ける役割を担っていると考えられる¹⁻³⁾。図8Bに胃腸におけるうま味物質の生理作用に関するこれまでの知見をまとめた。グルタミン酸は胃腸の粘膜上皮中のうま味センサー（複数の代謝型グルタミン酸受容体やうま味受容体、トランスポーターなど）を活性化すると考えられる。そして、そのグルタミン酸情報の伝達は内在・外来神経を介する経路（いわゆる神経性調節）、様々な消化管ホルモン（ガストリン、ソマトスタチン等）を介する経路（いわゆる液性調節）を介して、たんぱく質の部分消化を加速する胃外分泌応答を増強する。G細胞やD細胞からの消化管ホルモンはPheやTrp等の芳香族アミノ酸刺激により分泌が促されるが、MSGはソマトスタチン分泌を抑制し、ガストリン分泌を増強させる。グルタミン酸が消化抑制ホルモンであるD細胞からのソマトスタチン分泌を抑制するという事実は、何故グルタミン酸の胃外

分泌応答は食事にアミノ酸やたんぱく質が含まれているときに効果が大きくなるか？というこれまでの疑問に対して合理的な解釈を与えると考えられる。即ち、食物中にたんぱく質が含まれる場合、胃腸内でタンパク質の消化産物であるアミノ酸やペプチド濃度が高まるとD細胞からソマトスタチンが分泌され、胃での消化活動を停止させる方向に働く。グルタミン酸がこのソマトスタチンの分泌を抑制することで、消化停止というブレーキが解除され、胃酸・ペプシノーゲン分泌が高まり消化促進に働くと思われる。これを我々はうま味のたんぱく質消化促進を説明する“ソマトスタチン仮説”と呼んでいる。

グルタミン酸の消化管外分泌刺激作用が、消化促進の攻撃因子を高めるだけでなく、同時に粘液や重炭酸といった外分泌である防御因子も高めることは大変重要である。この防御因子増強に関する詳しいメカニズムはまだ不明な部分が多いが、単純なグル

畝山 寿之

タミン酸や核酸水溶液でも観察され、上記の攻撃因子の時に観察されたような共存する栄養素による影響は受けない特徴がある。この特徴を活かすことで、図6や図7で示されたように、うま味強化食は胃腸粘膜の防御因子を高め胃腸粘膜疾患の発症リスク低下や治療にまで貢献できる可能性を秘めていると思われる。さらに、入院高齢者へのMSG強化食摂取による生活の質の向上³¹⁾や、MSGを含有する濃厚流動食の栄養管理上の利点に関する臨床報告³²⁾の裏には、これまで示してきたMSGの様々な消化管機能調節作用が隠れていると思われる。

我々の体には、蛋白質源を確保し最大限利用するために、たんぱく質中最も豊富に存在する非必須アミノ酸である“グルタミン酸”を“タンパク質摂取のマーカー”として、蛋白質の消化調節物質として利用するための仕組みが備わっているようである。ストレス・薬剤・超高齢社会に突入した日本人の胃腸は病んでいると言われるが、千年以上の食文化の中で研ぎ澄まされてきた和食の知恵である『だし・うま味』の生理作用を科学的に検証していくことにより、私たちが直面している健康問題を食で解決し、健康長寿社会を実現していくうえで新たなヒントが得られると確信する。

謝 辞

本研究の殆どは共同研究先の諸先生方により遂行されたものであり、深く御礼申し上げます。さらに、一連の研究推進に関して指導・協力いただきました、恩師である鳥居邦夫博士（㈱食情報調節研究所）及び、中村英志博士（味の素㈱イノベーション研究所）に心より感謝します。

文 献

- 1) 畝山寿之, 鳥居邦夫: うま味の内臓感覚を介する食欲および嗜好性の調節. 味と匂誌 17, 97-108 (2010)
- 2) Uneyama H: Nutritional and Physiological Significance of Luminal Glutamate-Sensing in the Gastrointestinal Functions. *Yakugaku Zasshi* 131, 1699-709 (2011)
- 3) Torii K, Uneyama H and Nakamura E: Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut-brain axis due to efficient digestion and absorption. *J*

Gastroenterol 48, 442-451 (2013)

- 4) 池田菊苗: 「味の素」の発明の動機. 人生化学 (龜高德平著), 丁未出版社, (東京) (1933) (インターネット青空文庫: <http://www.aozora.gr.jp/>)
- 5) 寺門正文: 味ノ素ノ胃液分泌ニ及ぼす影響ニ関スル臨床的研究. 海軍軍医会雑誌 15, 458-482 (1936)
- 6) Vasilevskaia LS, Rymshina MV and Shlygin GK: Effect of glutamate and combined with inosine monophosphate on gastric secretion. *Vopr Pitan* 3, 29-33 (1993)
- 7) Kochetkov AM, Shlygin GK, Loranskaia TI, Loranskaya, Vasilevskaya LS and Kondrashev SYu: The use of monosodium glutamate in the combined therapy of patients with atrophic gastritis. *Vopr Pitan* 5-6, 19-22 (1992)
- 8) Giduck SA, Threatte RM and Kare MR: Cephalic reflexes: their role in digestion and possible roles in absorption and metabolism. *J Nutr* 117, 1191-1196 (1987)
- 9) Hodson N and Linden R: The effect of monosodium glutamate on parotid salivary flow in comparison to the response to representatives of the other four basic tastes. *Physiol Behav* 89, 711-717 (2006)
- 10) 早川有紀, 河合美佐子, 鳥居邦夫, 畝山寿之: うま味刺激は持続的な唾液分泌を刺激する. 味と匂誌 14, 367-370 (2008)
- 11) Schiffman SS and Miletic ID: Effect of taste and smell on secretion rate of salivary IgA in elderly and young persons. *J Nutr Health Aging* 3, 158-164 (1999)
- 12) Nijima A: Reflex effects of oral, gastrointestinal and hepatoportal glutamate sensors on vagal nerve activity. *J Nutr* 130, 971S-973S (2000)
- 13) Ohara I, Otsuka S and Yugari Y: Cephalic phase response of pancreatic exocrine secretion in conscious dogs. *Am J Physiol* 254, G424-428 (1988)
- 14) 畝山寿之, Kropycheva RP, Andreeva YV, 鳥居邦夫, Zolotarev VA: うま味の口腔内刺激による胃外分泌誘導の特徴. 味と匂誌 14, 371-374 (2008)
- 15) Nijima A, Togiya T and Adachi A: Cephalic-phase insulin release induced by taste stimulus of monosodium glutamate (umami taste). *Physiol Be-*

うま味による消化管機能の調節

- hav* 48, 905-908 (1990)
- 16) Uneyama H, Kawai M, Sekine-Hayakawa Y and Torii K: Contribution of umami taste substances in human salivation during meal. *J Med Invest* 56, 197-204 (2009)
 - 17) 畝山寿之, RP Kropysheva, YV Andreeva, 鳥居邦夫, VA Zolotarev: うま味物質による胃外分泌機能の調節. 味と匂誌 16, 365-368 (2009)
 - 18) Zolotarev VA, Khropysheva R, Uneyama H and Torii K: Effect of free dietary glutamate on gastric secretion in dogs. *Ann N Y Acad Sci* 1170, 87-90 (2009)
 - 19) Khropysheva R, Uneyama H, Torii K and Zolotarev VA: Dietary monosodium glutamate enhances gastric secretion. *J Med Invest* 56, 218-223 (2009)
 - 20) Uneyama H, Nijima A, San Gabriel A and Torii K: Luminal amino acid sensing in the rat gastric mucosa. *Am J Physiol* 291, G1163-1170 (2006)
 - 21) Zolotarev VA, Andreeva R, Torii K and Uneyama H: Luminally applied free amino acids modulate gastric exocrine and endocrine secretion in rats. XVIth International Symposium on Olfaction and Taste, Stockholm (2012)
 - 22) Zai H, Kusano M, Hosaka H, Shimoyama Y, Nagoshi A, Maeda M, Kawamura O and Mori M: Monosodium L-glutamate added to a high-energy, high-protein liquid diet promotes gastric emptying. *Am J Clin Nutr* 89, 431-435 (2009)
 - 23) Nakamura E, Hasumura M, SanGabriel A, Uneyama H and Torii K: Luminal glutamate-sensing cells in rat gastric mucosa. *J Pharmacol Sci* 112, 13-18 (2010)
 - 24) Nakamura E, Hasumura M, Uneyama H and Torii K: Luminal amino acid-sensing cells in gastric mucosa. *Digestion* 83 Suppl 1, 13-18 (2011)
 - 25) Akiba Y, Watanabe C, Mizumori M and Kaunitz JD: Luminal L-glutamate enhances duodenal mucosal defense mechanisms via multiple glutamate receptors in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 297, 781-791 (2009)
 - 26) Wang JH, Inoue T, Higashiyama M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD and Akiba Y: Umami receptor activation increases duodenal bicarbonate secretion via glucagon-like peptide-2 release in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 339, 464-473 (2011)
 - 27) Okabe S, Takeuchi K, Honda K and Takagi K: Effects of various amino acids on gastric lesions induced by acetylsalicylic acid (ASA) and gastric secretion in pylorus-ligated rats. *Arzneimittelforschung* 26, 534-537 (1976)
 - 28) Amagase K, Ochi A, Kojo A, Mizunoe A, Taue M, Kinoshita N, Nakamura E and Takeuchi K: New therapeutic strategy for amino acid medicine: prophylactic and healing promoting effect of monosodium glutamate against NSAID-induced enteropathy. *J Pharmacol Sci* 118, 131-137 (2012)
 - 29) Burrin DG and Stoll B: Metabolic fate and function of dietary glutamate in the gut. *Am J Clin Nutr* 90, 850S-856S (2009)
 - 30) Nakamura E, Amagase K, Hasumura M, San Gabriel A, Uneyama H, Takeuchi K and Torii K: Glutamate suppresses Helicobacter Pylori-induced gastric damage at palatable concentration. *Ulcer Res* 36, 40-43 (2009)
 - 31) Yamamoto S, Tomoe M, Toyama K, Kawai M and Uneyama H: Can dietary supplementation of monosodium glutamate improve the health of the elderly? *Am J Clin Nutr* 90, 844S-849S (2009)
 - 32) 大浦紀彦, 増田学, 丹波光子: 経鼻胃管からの半固形化栄養剤: メディエフプッシュケア投与についての検討. 静脈経腸栄養学雑誌 22, 345-352 (2007)

畝山 寿之

<著者紹介>

畝山 寿之（うねやま ひさゆき）氏略歴

- 1989 年 東北大学大学院製薬化学研究科博士課程前期終了
- 1989 年 味の素株式会社中央研究所生物科学研究所入社
- 2006 年 同ライフサイエンス研究所生理研究グループ長
- 2010 年 同イノベーション研究所フロンティア研究所うま味ウェルネス研究グループ長



薬理及び栄養生理研究を軸に医薬及び食品の探索・開発研究まで幅広い研究に従事（医学博士）