

水溶性食物繊維Fuji FFイヌリン4週間摂取によるアレルギー性鼻炎様症状改善効果：ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

菊島, 健児
名古屋市立大学大学院医学研究科統合解剖学分野

永柄, 真澄
九州大学農学研究院環境農学部門サステイナブル資源科学講座森林圏環境資源科学研究室

原, 健二郎
フジ日本精糖株式会社品質保証部

大貫, 啓子
株式会社ユーザーライフサイエンス

他

<https://doi.org/10.15017/4797835>

出版情報：九州大学大学院農学研究院学芸雑誌. 77 (2), pp.41-48, 2022-09. Faculty of Agriculture, Kyushu University

バージョン：

権利関係：



水溶性食物繊維 Fuji FF イヌリン 4 週間摂取による アレルギー性鼻炎様症状改善効果 —ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—

菊島健児¹・永柄真澄²・原健二郎³・大貫啓子⁴・清水邦義・大貫宏一郎^{2,5*}

九州大学農学研究院環境農学部門サステナブル資源科学講座森林圏環境資源科学研究室

(2022年4月21日受付, 2022年5月10日受理)

Improvement in Nasal Allergy-like Symptoms after 4 Weeks Supplementation of Soluble Dietary Fiber, Fuji FF Inulin —A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group, Clinical Study—

Kenji KIKUSHIMA¹, Masumi NAGAE², Kenjiro HARA³, Keiko OHNUKI⁴,
Kuniyoshi SHIMIZU and Koichiro OHNUKI^{2,5*}

Laboratory of Systematic Forest and Forest Products Sciences, Division of Sustainable Bioresources Science,
Department of Agro-environmental Sciences, Faculty of Agriculture, Kyushu University, Fukuoka 819-0395, Japan

はじめに

イヌリンは多くの植物において生合成されており、自然界においてデンプンに次いで2番目に多く炭水化物が貯蔵されている物質である (Niness, 1999)。食品にも多く含まれており、とりわけ、小麦や玉葱、バナナ、ニンニクといったものに多く含有されている (Roberfroid, 2007)。イヌリンは末端のブドウ糖に様々な長さの果糖が直鎖状に β -グリコシド結合した構造を取っており、その鎖の長さに応じて様々な特性を示す。それらを総称してイヌリン型フルクタン (inulin-type fructan, IF) という呼称が科学界では用いられているが (Roberfroid, 2007)、本論文では一般的なイヌリンの呼称を用いることとする。イヌリンは長年、自然界から精製することでしか得ることはできなかった

が、2003年にフジ日本精糖によってバチルス菌由来の酵素によって合成する手法が初めて開発され、より糖鎖の長さの揃ったイヌリン (Fuji FF; average degree of polymerization (DP) = 16-18) を得ることが可能になった (Wada *et al.*, 2005)。

イヌリンはヒトの消化酵素では分解することができないために、腸内において食物繊維として機能する (Mensink *et al.*, 2015)。腸内においてイヌリンは、腸内細菌の栄養源として作用し、乳酸菌やビフィズス菌といった、いわゆる「善玉菌」の生育を促進し、プロバイオティクスとして腸内細菌叢を大きく変化させる (Niness, 1999)。これまでも長年にわたって、イヌリン摂取に対する健康への影響が研究されてきたが、なかでも、肥満への抑制効果について多くの報告がなされている (Delzenne *et al.*, 2020)。腸内細菌による

¹名古屋市立大学大学院医学研究科統合解剖学分野

²九州大学農学研究院環境農学部門サステナブル資源科学講座森林圏環境資源科学研究室

³フジ日本精糖株式会社品質保証部

⁴株式会社ユーザーライフサイエンス

⁵近畿大学産業理工学部生物環境化学科

¹Department of Integrative Anatomy, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

²Laboratory of Systematic Forest and Forest Products Sciences, Division of Sustainable Bioresources Science, Department of Agro-environmental Sciences, Faculty of Agriculture, Kyushu University

³Research and Development, Fuji-Nihon Seito Co., Ltd.

⁴User Life Science Co., Ltd.

⁵Department of Biological and Environmental Chemistry, Kindai University

* Corresponding author (E-mail: ohnuki@fuk.kindai.ac.jp)

イヌリンの発酵分解に伴い、酪酸や酢酸、プロピオン酸といった短鎖脂肪酸 (SCFA) が生成される。これらの低分子代謝産物は体内の代謝を変化させる働きがあるだけでなく (Hoving *et al.*, 2018), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) や peptide YY (PYY) といった血中ペプチド増加を促すことで食欲を抑制させるメカニズム (Salmean, 2017) も提唱されている。また、イヌリン自身にも、他の糖質の吸収を抑制する効果が認められており、食後血糖値の上昇抑制に寄与していると考えられている。

さらに、イヌリンは抗肥満作用だけでなく、粘膜や腸管関連リンパ組織 (GALT) における腸内細菌叢への働きかけを通じて、免疫調節機能へも影響を及ぼしている (Watzl *et al.*, 2005)。イヌリンの発酵に伴い生成された SCFA は、樹状細胞や T 細胞に働きかけると共に (Goverse *et al.*, 2017; Corrêa-Oliveira *et al.*, 2016)、粘液産生を促進する (Zou *et al.*, 2018)。また、腸だけでなく、先に述べた GLP-1 は脳内免疫を担うミクログリアにおいても産生されていることから (Kappe *et al.*, 2012)、血中 GLP-1 の増加は脳内免疫に作用し、神経保護作用 (During *et al.*, 2003) を高めている可能性もある。ただし、腸内細菌叢を経ることなく、イヌリンが直接、免疫細胞へと働きかける結果も報告されており (Fransen *et al.*, 2017; Myhill *et al.*, 2018)、免疫機能に対しての詳しい機構についてはまだ明らかにされていない。

イヌリンの健康に及ぼす効果は、投与量だけでなく、糖鎖によっても大きく影響される (Van Loo, 2004)。摂取されたイヌリンは糖鎖の長さに応じて、腸内における発酵の割合や、その部位に違いがある (Le Blay *et al.*, 2003)。免疫細胞への働きかけにおいても、短い DP のイヌリンは CD4+T 細胞への働きかけが強く (Nakamura *et al.*, 2004)、他方で、高い DP のイヌリンでは樹状細胞の活性化や、サイトカイン放出を活性化する働きが報告されている (Ryz *et al.*, 2009)。また、腸内細菌叢を経由しないイヌリンの直接的な免疫系への作用においても、糖鎖の長さによって効果が異なる結果が示されている (Fransen *et al.*, 2017)。しかし、これまでに行われてきた多くのイヌリンの効果を検証する研究では、実験に用いたイヌリンの鎖の長さ、それらの混合割合、性状等が異なっているために、一概に研究結果を比較することが困難であるという問題があった。

酵素合成されたイヌリンを用いることで、より、糖鎖の長さなどの性質の揃ったイヌリンの効果を実証す

ることが可能である。これまでに、糖鎖の長さの揃った Fuji FF をげっ歯類に摂取させることにより、天然のイヌリンに比べて、より高い血糖値抑制効果が得られることが見いだされている (Sugatani *et al.*, 2008)。さらに、マウス実験からは、Fuji FF を長期間摂取させることが腸内細菌叢の変化を促進し、短鎖脂肪酸産生量を増加させることで、より高い抗肥満作用のあることが報告されている (Igarashi *et al.*, 2020)。これらの結果から、糖鎖の揃ったイヌリンを摂取することにより、より効果的に、そのプロバイオティクスとしての効果が得られる可能性が示唆される。

本実験において、我々は、Fuji FF の摂取がアレルギー症状や粘膜免疫に及ぼす効果を検証するために、様々なアレルギー症状を有する健常成人男性 13 名、女性 36 名の計 49 名を対象とし、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。被験者は Fuji FF またはプラセボを 4 週間、3 包/日摂取し、免疫機能変化を 2 種の質問紙検査、および 3 項目の唾液検査により検証を行った。

材料と方法

1. 倫理的事項

本研究は、Fuji FF を 28 日間摂取することにより、健常成人における通年性のアレルギー症状および粘膜免疫に対する効果を検証することを目的とした。本試験はヘルシンキ宣言 (2013 年フォルタレザ修正)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号) を遵守して実施した。被験者には試験に参加する前に、試験担当者から本試験の目的や内容等について十分に説明を行い、被験者が内容を十分に理解し、納得したことを確認した上で、本試験への参加について自由意思によるインフォームドコンセントを被験者本人より文書で得た。

2. 被験者の選定

被験者は、以下の選択基準を満たし、且つ除外基準に抵触しない者を実験開始前に選定した。選択基準は (1) 年齢が 20 歳以上の者、(2) 一般的に健康であるとみなされる者、(3) アレルギー症状を有する者、(4) サプリメントを期間中、毎日飲用可能な者、の 4 項目であり、除外基準は、(1) 本試験で検討する有効性と同様もしくは関連する効果効能を標榜あるいは強調した健康食品、医薬部外品あるいは医薬品を継続的に使用している者、(2) 夜勤および昼夜交代制勤務をしている者、(3) 同意取得時に、疾病の治療や予防等のた

めに医療機関等で処置（ホルモン補充療法、薬物療法、運動療法、食事療法）を受けている、もしくは治療が必要な状態と判断される者、(4) 糖代謝、脂質代謝、肝機能、腎機能、心臓、循環器、呼吸器、内分泌系、免疫系、神経系の重篤な疾患あるいは精神疾患の既往歴を有している者、(5) アルコールおよび薬物依存の既往歴を有している者、(6) 同意取得時に妊娠、授乳中の者、あるいは試験期間中に妊娠を希望している者、(7) 過去4週以内に別のヒト試験（食品、医薬部外品、医薬品、医療機器等を用いたヒトを対象とする試験）に参加していた者、あるいは本試験の実施予定期間に他のヒト試験に参加する予定がある者、(8) 試験責任者により、試験参加が不適当と判断される者、の8項目とした。

3. 臨床試験

被験者は男性13名、女性37名の計50名を対象とした。被験者は、試験品群25名（男性7名、女性18名、 40.8 ± 9.4 歳）、プラセボ群25名（男性6名、女性19名、 40.2 ± 11.3 歳）の偏りのない2つのグループに割り振られ、それぞれのグループごとに、試験品：Fuji FF、またはプラセボ：マルトデキストリンを1日3包摂取した。試験は2020年9月15日～10月28日の期間に実施した。摂取開始前に事前測定を、摂取4週間後に事後測定を行なった。被験者に飲用記録を配布し、サプリメント摂取開始から摂取終了までの期間中毎日記入させ、摂取4週間後に回収した。

被験者全員に対して、事前測定、事後測定においてそれぞれ、日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（JRQLQ）（Okuda *et al.*, 2005）、皮膚疾患特異的QOL評価尺度（DLQI）（Takahashi *et al.*, 2006）の2種類の質問紙検査、ならびに唾液検査を実施した。JRQLQはアレルギー性鼻炎の実情の調査に用いられ、鼻症状4項目、眼症状2項目の典型的な症状のほか、17項目の質問事項により、領域1（日常生活）、領域2（戸外活動）、領域3（社会生活）、領域4（睡眠）、領域5（身体）、領域6（精神生活）の6領域のQOLが数値化される。これらに、総括的状态をFRS（表情評価スケール）による評価を加えて、総QOLスコアが産出される。JRQLQにおいても、得点が高いほどアレルギー性鼻炎の症状、ならびにQOLの状態が悪いことを示している。DLQIは皮膚疾患に特化したQOLの評価指標で、皮膚に関する10項目の質問事項に対する評価から、総合点のほかに、尺度1（症状・感情）、尺度2（日常活動）、尺度3（レジャー）、尺度4（仕事・学校）、尺度5（人

間関係）、尺度6（治療）の各項目の得点が得られる。DLQIにおいても、得点が高いほど低いQOLの状態であったことを表している。

唾液検査では、唾液流量、IgA濃度、IgA分泌速度の3項目を測定した。唾液採取はサリベット（Salimetrics LLC）を用いて行った。唾液はコットンを1秒間隔で60回噛み、コットンに唾液を含ませることによって得た。サリベットを秤量し、1分間当たりの唾液分泌量（g/min）を算出、遠心分離後、測定まで -20°C で冷凍保存した。後日、ストレスマーカー分析装置CUBE reader（SOMA社）によりIgA濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）を算出し、唾液分泌量を乗ずることでIgA分泌速度（ $\mu\text{g/min}$ ）を算出した。

4. 統計解析手法

各検査項目に関して、各群ともに、平均値および標準語誤差を算出後、対応のある t 検定（両側検定）による前後比較を行った。また、摂取前後、変化量の3つの値に対しては対応の無い t 検定（両側検定）による群間比較を行った。唾液検査項目の前後比較にはPaired t -testを用いた。有意水準は両側検定で5%以下とし、10%未満を傾向ありと判断した。

結 果

1. 被験者

本試験に組み入れた50名のうち全ての被験者が試験を完遂した。摂取日数を用いて算出した摂取率は、試験品群が $97.3 \pm 0.03\%$ （ $n=25$ ）、プラセボ群が $96.4 \pm 0.04\%$ （ $n=25$ ）であり、摂取期間中に副反応と思われる症状は見受けられなかった。試験後に、プラセボ群1名が日常的に摂取している健康食品にイヌリンと効果が重なる可能性があることが判明し、解析から除外することとし、その結果、試験品群25名（男性7名、女性18名）、プラセボ群24名（男性6名、女性18名）の計49名を解析対象とした。また、唾液検査のIgA濃度、IgA分泌速度の2項目において正常に測定できなかった被験者（試験品群3名、プラセボ群1名）については欠損値として扱った。

2. 質問紙検査

(1) JRQLQ

JRQLQによって、アレルギー性鼻炎にともなう6つの症状と、それに伴うQOLに関する6分野の数値化を行った（表1）。摂取前測定では「水っぱな」の症状、ならびに「戸外活動」「社会生活」の領域において試

験品群の値が高く、有意差10%未満の差異が存在したが、摂取後の群間比較において、プラセボ群の値が上昇することでこれらの差異は消失した(図1)。この結果は、プラセボ群において症状、状態が悪化したのに対して、試験品群ではそれに対応した悪化が抑制されていたことを示している。

各群内における前後比較からは、プラセボ群において「涙目」の症状が統計的有意な改善を、「戸外活動」「社会生活」の領域においてそれぞれ10%未満、5%未満の統計的有意な悪化を示した。他方で、試験品群の前後比較からは有意な変動は見出されなかった。これらの結果からも、試験品群ではアレルギー性鼻炎による

表1 JRQLQ

	摂取前			摂取後			前後比較 (P値)		変化量		
	試験群	プラセボ群	P値	試験群	プラセボ群	P値	試験群	プラセボ群	試験群	プラセボ群	P値
水っぱな	0.76 (0.25)	0.29 (0.09)	0.09*	0.64 (0.21)	0.54 (0.17)	0.72	0.54	0.14	-0.12 (0.19)	0.25 (0.16)	0.15
くしゃみ	0.84 (0.24)	0.46 (0.13)	0.17	0.96 (0.20)	0.58 (0.16)	0.15	0.45	0.45	0.12 (0.16)	0.13 (0.16)	0.98
鼻づまり	0.64 (0.19)	0.58 (0.16)	0.82	0.68 (0.21)	0.46 (0.15)	0.39	0.77	0.33	0.04 (0.14)	-0.13 (0.13)	0.38
鼻のかゆみ	0.68 (0.21)	0.38 (0.1)	0.20	0.64 (0.21)	0.46 (0.13)	0.47	0.77	0.43	-0.04 (0.14)	0.08 (0.1)	0.47
目のかゆみ	1.12 (0.21)	0.79 (0.2)	0.26	0.96 (0.20)	0.63 (0.19)	0.22	0.36	0.26	-0.16 (0.17)	-0.17 (0.14)	0.98
涙目(なみだめ)	0.40 (0.13)	0.38 (0.17)	0.91	0.32 (0.13)	0.13 (0.07)	0.18	0.65	0.03**	-0.08 (0.17)	-0.25 (0.11)	0.41
領域1 日常生活	2.96 (0.85)	1.42 (0.32)	0.10*	2.12 (0.53)	1.63 (0.49)	0.50	0.17	0.67	-0.84 (0.59)	0.21 (0.49)	0.18
領域2 戸外活動	0.56 (0.18)	0.21 (0.08)	0.09*	0.80 (0.30)	0.42 (0.16)	0.27	0.35	0.10*	0.24 (0.25)	0.21 (0.12)	0.91
領域3 社会生活	0.96 (0.30)	0.38 (0.16)	0.09*	0.96 (0.39)	0.71 (0.24)	0.59	1.00	0.03**	0.00 (0.40)	0.33 (0.14)	0.44
領域4 睡眠	0.80 (0.17)	0.54 (0.16)	0.28	0.68 (0.21)	0.58 (0.13)	0.70	0.52	0.77	-0.12 (0.19)	0.04 (0.14)	0.49
領域5 身体	1.24 (0.34)	1.29 (0.29)	0.91	1.44 (0.35)	0.88 (0.26)	0.20	0.59	0.13	0.20 (0.37)	-0.42 (0.27)	0.19
領域6 精神生活	2.12 (0.55)	1.08 (0.32)	0.12	2.08 (0.69)	1.67 (0.45)	0.62	0.94	0.25	-0.04 (0.57)	0.58 (0.49)	0.41
総括的状態(FRS)	1.42 (0.18)	1.71 (0.18)	0.26	1.50 (0.20)	1.38 (0.18)	0.66	0.63	0.22	0.08 (0.17)	-0.33 (0.26)	0.18
総QOLスコア	13.88 (2.93)	8.88 (1.51)	0.14	13.72 (2.98)	9.88 (2.20)	0.31	0.94	0.57	-0.16 (2.22)	1.00 (1.75)	0.69

() : 標準誤差
*: P<0.1, **: P<0.05

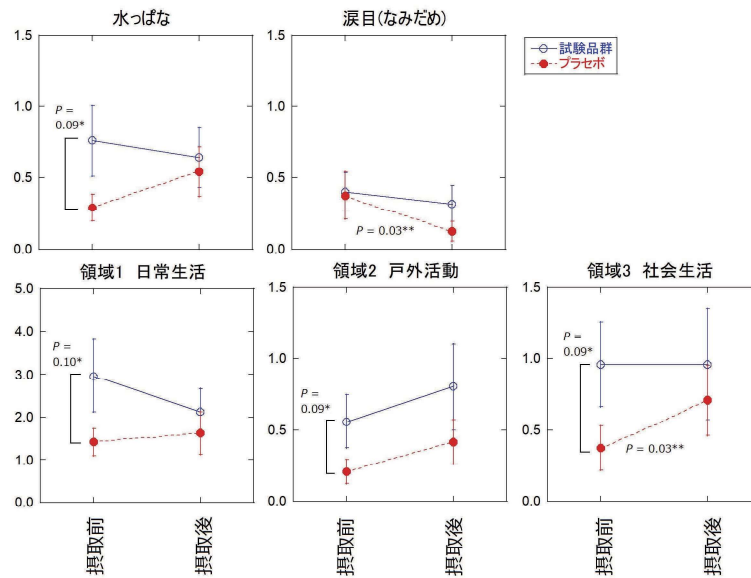


図1 JRQLQ

群内における摂取前後比較, または同時期の群間比較で10%未満の有意差を認めたもののみを抽出して示した。

QOL悪化が抑制されていることを支持するものである。

各項目の変化量に関しては統計的有意な変動は見受けられなかった。また、総QOLスコアにおいても試験品群で点数の減少に伴う改善が示唆されていたのに対して、プラセボ群で悪化を示す結果が示されている。これらの結果から、試験品の摂取によって、アレルギー性鼻炎の症状とそれに伴う生活の質の悪化を抑制する効果のある可能性が示唆される。

(2) DLQI

本試験から皮膚疾患のQOLを測定した(表2)。摂取前後において、各項目ともに、試験品群/プラセボ群の間に統計的有意な差異は存在せず、各群内における前後比較からも有意な変動はみられなかった。各項目の変化量においても群間での統計的有意な差異は認められず、これらのことから、試験品摂取による皮膚疾患に対する効果は認められなかった。

3. 唾液検査

唾液検査結果による前後比較から、両群ともにIgA濃度およびIgA分泌速度の有意な上昇が観測されたが

(表3)、両群の変化量に有意な差異は認められなかった。他の項目においても両群ともに統計的に有意な差異は認められず、唾液に対する効果に関しては観測されなかった。

考 察

本実験において我々が用いた2つの質問紙検査は被験者の主観に基づく評価法ではあるが、鼻閉や痒みの程度を客観的に数値化する手法はまだ確立はないことから、今日でも広くアレルギーの評価に用いられているものである。これらを用いた今回の我々の臨床試験結果は、Fuji FFを4週間摂取することにより、健康成人におけるアレルギー症状を改善する効果のあることを示唆している。

アレルギー疾患は外界由来の無害な物質に対してまで免疫が働いてしまうことによって引き起こされ、免疫寛容機構が正常に働かなくなることが原因である。免疫寛容機構には制御性T細胞(Treg)が重要な役割を担っているが、何がどのようにTregを制御しているのかに関してはまだよくわかっていない。これまでに、腸管におけるTregの分化は、イヌリンの発酵分解代謝物でもある酪酸によって促進されることが報告されて

表2 DLQI

	摂取前			摂取後			前後比較(P値)		変化量		
	試験群	プラセボ群	P値	試験群	プラセボ群	P値	試験群	プラセボ群	試験群	プラセボ群	P値
尺度1 症状・感情	1.00 (0.22)	1.08 (0.26)	0.81	0.72 (0.18)	0.83 (0.23)	0.70	0.22	0.35	-0.28 (0.22)	-0.25 (0.26)	0.93
尺度2 日常生活	0.36 (0.15)	0.54 (0.27)	0.55	0.36 (0.21)	0.21 (0.12)	0.53	1.00	0.15	0.00 (0.24)	-0.33 (0.22)	0.32
尺度3 レジャー	0.20 (0.13)	0.42 (0.26)	0.46	0.00 (0.00)	0.13 (0.09)	0.17	0.13	0.24	-0.20 (0.13)	-0.29 (0.24)	0.74
尺度4 仕事・学校	0.20 (0.08)	0.08 (0.06)	0.25	0.20 (0.10)	0.08 (0.06)	0.32	1.00	1.00	0.00 (0.13)	0.00 (0.09)	1.00
尺度5 人間関係	0.12 (0.07)	0.04 (0.04)	0.33	0.12 (0.09)	0.00 (0)	0.19	1.00	0.33	0.00 (0.10)	-0.04 (0.04)	0.71
尺度6 治療	0.12 (0.09)	0.13 (0.09)	0.97	0.12 (0.09)	0.08 (0.06)	0.73	1.00	0.57	0.00 (0.13)	-0.04 (0.07)	0.78
総合点	2.00 (0.61)	2.29 (0.92)	0.79	1.52 (0.58)	1.33 (0.47)	0.81	0.54	0.22	-0.48 (0.78)	-0.96 (0.76)	0.66

() : 標準誤差

表3 唾液検査結果

	試験前			試験後			前後比較(P値)		変化量		
	試験群	プラセボ群	P値	試験群	プラセボ群	P値	試験群	プラセボ群	試験群	プラセボ群	P値
唾液分泌量 (g/min)	0.94 (0.09)	1.08 (0.12)	0.35	1.01 (0.10)	1.13 (0.12)	0.46	0.24	0.57	0.07 (0.06)	0.04 (0.08)	0.81
IgA濃度 (µg/mL)	303.34 (21.55)	288.64 (36.20)	0.72	476.11 (44.87)	440.87 (51.27)	0.61	0.00**	0.02**	172.77 (43.47)	152.24 (62.14)	0.78
IgA分泌速度 (µg/min)	284.12 (31.13)	317.20 (43.85)	0.53	473.28 (54.45)	494.77 (68.31)	0.80	0.00**	0.02**	189.16 (43.75)	177.58 (71.51)	0.89

() : 標準誤差

** : P<0.05

いることから (Furusawa *et al.*, 2013), これらの発酵代謝経路を通じてアレルギー反応抑制に関与している可能性が考えられる。但し, 大腸における Treg に増殖に酪酸は関与しておらず (Obata *et al.*, 2014), イヌリンの発酵産物の生理作用は多岐にわたると共に, イヌリン自身が免疫細胞へと働きかける可能性もあることから (Fransen *et al.*, 2017; Myhill *et al.*, 2018), これらの機構については今後の研究の課題である。

日本人の食生活の欧米化に伴い肉や乳製品の摂取が増え, 食物繊維摂取量は減少の一途を辿っている (Nakaji *et al.*, 2002)。食物繊維の目標摂取量は1日当たり男性21g, 女性18gと定められているが, 現在では, 男女問わずすべての年代において基準摂取量に達していない (平成29年国民健康・栄養調査)。それに従い, 植物中に含有されるイヌリンの摂取量も減少しているものと考えられる。Fuji FF をサプリメントとして摂取することで, これらの食物繊維不足と, それにより引き起こされるアレルギー改善や肥満などの疾患に対処できる可能性が期待される。また, イヌリンは様々な食品にも含まれているが, Fuji FF は糖鎖の長さが天然のイヌリンに比べて揃った特徴があり, より効果的に, そのプロバイオティクスとしての効果が得られる可能性も考えられる。

IgA は, 体内では2番目に多い免疫グロブリンであり, 鼻汁, 唾液, 消化管など, 全身の粘膜において病原体の侵入を防ぐ役割を担っている。イヌリンは腸内における粘膜成長を促進することが報告されている (Schroeder *et al.*, 2018; Alemao *et al.*, 2021)。今回の我々の研究からは, 唾液量や唾液中における IgA 成分について検証を行ったが, 目立った差異は確認されなかった。但し, イヌリンが腸内細菌叢による発酵分解に伴う効果を及ぼすとされる部位は腸内であることから, 口腔内免疫に変化が見受けられずとも, 腸内粘膜における IgA に変化が起きている可能性は否めない。より長期間イヌリンを摂取することで, 腸内だけでなく, 体内全体の免疫寛容システムに働きかけ, 体内全体のアレルギー反応を緩和できる可能性もある。また, 今回の実験における被験者は様々なアレルギー症状を有しているが, 鼻炎様症状を有した被験者を対象とすることで, より明らかな作用機序が明らかとなる可能性も期待される。

要 約

アレルギーは制御性T細胞 (Treg) を介した免疫寛容機構の異常によって引き起こされるが, 経口免疫寛

容機構には酪酸など腸内細菌による食物繊維の代謝物が重要である。イヌリンはヒトの消化酵素では代謝を受けずに, 食物繊維として腸内細菌叢を変化させることが知られており, イヌリンを摂取することにより免疫寛容機構に働きかけ, アレルギーへの対処法となることが期待される。

本実験において, 我々は, 酵素合成による水溶性イヌリン: Fuji FF の摂取がアレルギー症状や粘膜免疫に及ぼす効果を検証するために, 様々なアレルギー症状を有する成人男性13名, 女性36名の計49名を対象とし, ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。被験者は水溶性イヌリンである Fuji FF またはプラセボを4週間摂取し, 摂取に伴う免疫機能変化を2種の質問紙検査, および唾液検査により検証を行った。

皮膚疾患特異的 QOL 評価尺度 (DLQI), ならびに唾液検査において顕著な効果は認められなかったのに対して, 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ) から, 鼻炎の悪化を抑制する効果が示唆された。これらの臨床試験結果は, Fuji FF を4週間の摂取することで, とりわけアレルギー性鼻炎様症状を改善する効果のあることを支持するものであり, 新たなアレルギー治療としての応用が期待される。

キ ー ワ ー ド

アレルギー性鼻炎, Fuji FF, イヌリン, 臨床試験, 食物繊維

文 献

- Alemao, C. A., K. F. Budden, H. M. Gomez, S. F. Rehman, J. E. Marshall, S. D. Shukla, C. Donovan, S. C. Forster, I. A. Yang, S. Keely, E. R. Mann, E. M. El Omar, G. T. Belz and P. M. Hansbro 2021 Impact of diet and the bacterial microbiome on the mucous barrier and immune disorders. *Allergy*, **76** (3) : 714-734
- Corrêa-Oliveira, R., J. L. Fachi, A. Vieira, F. T. Sato and M. A. Vinolo 2016 Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin. Transl. Immunol.*, **5** (4) : e73
- Delzenne, N. M., M. Olivares, A. M. Neyrinck, M. Beaumont, L. Kjølbæk, T. M. Larsen, A. Benítez-Páez, M. Román-Pérez, V. García-Campayo, D. Bosscher, Y. Sanz and J. W. van der Kamp 2020 Nutritional interest of dietary fiber and prebiotics in obesity: Lessons from the MyNewGut consortium. *Clin. Nutr.*, **39** (2) : 414-424

- During, M. J., L. Cao, D. S. Zuzga, J. S. Francis, H. L. Fitzsimons, X. Jiao, R. J. Bland, M. Klugmann, W. A. Banks, D. J. Drucker and C. N. Haile 2003 Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat. Med.*, **9**(9) : 1173-1179
- Fransen, F., N. M. Sahasrabudhe, M. Elderman, M. Bosveld, S. El Aidy, F. Hugenholtz, T. Borghuis, B. Kousemaker, S. Winkel, C. van der Gaast-de Jongh, M. I. de Jonge, M. V. Boekschoten, H. Smidt, H. A. Schols and P. de Vos 2017 β 2 \rightarrow 1-Fructans Modulate the Immune System In Vivo in a Microbiota-Dependent and -Independent Fashion. *Front. Immunol.*, **8** : 154
- Furusawa, Y., Y. Obata, S. Fukuda, T. A. Endo, G. Nakato, D. Takahashi, Y. Nakanishi, C. Uetake, K. Kato, T. Kato, M. Takahashi, N. N. Fukuda, S. Murakami, E. Miyauchi, S. Hino, K. Atarashi, S. Onawa, Y. Fujimura, T. Lockett, J. M. Clarke, D. L. Topping, M. Tomita, S. Hori, O. Ohara, T. Morita, H. Koseki, J. Kikuchi, K. Honda, K. Hase and H. Ohno 2013 Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, **504**(7480) : 446-450
- Goverse, G., R. Molenaar, L. Macia, J. Tan, M. N. Erkelens, T. Konijn, M. Knippenberg, E. C. Cook, D. Hanekamp, M. Veldhoen, A. Hartog, G. Roeselers, C. R. Mackay and R. E. Mebius 2017 Diet-Derived Short Chain Fatty Acids Stimulate Intestinal Epithelial Cells To Induce Mucosal Tolerogenic Dendritic Cells. *J. Immunol.*, **198** : 2172-2181
- Hoving, L. R., S. Katiraei, A. Pronk, M. Heijink, K. Vonk, F. Amghar-El Bouazzaoui, R. Vermeulen, L. Drinkwaard, M. Giera, V. van Harmelen and K. Willems van Dijk 2018 The prebiotic inulin modulates gut microbiota but does not ameliorate atherosclerosis in hypercholesterolemic APOE*3-Leiden.CETP mice. *Sci. Rep.*, **8**(1) : 16515
- Igarashi, M., M. Morimoto, A. Suto, A. Nakatani, T. Hayakawa, K. Hara and I. Kimura 2020 Synthetic dietary inulin, Fuji FF, delays development of diet-induced obesity by improving gut microbiota profiles and increasing short-chain fatty acid production. *PeerJ*, **8** : e8893
- Kappe, C., L. M. Tracy, C. Patrone, K. Iverfeldt and Å. Sjöholm 2012 GLP-1 secretion by microglial cells and decreased CNS expression in obesity. *J Neuroinflammation*, **9** : 276
- Le Blay, G. M., C. D. Michel, H. M. Blottière and C. J. Cherbut 2003 Raw potato starch and short-chain fructo-oligosaccharides affect the composition and metabolic activity of rat intestinal microbiota differently depending on the caecocolonic segment involved. *J. Appl. Microbiol.*, **94**(2) : 312-320
- Mensink, M. A., H. W. Frijlink, K. van der Voort Maarschalk and W. L. Hinrichs 2015 Inulin, a flexible oligosaccharide I: Review of its physicochemical characteristics. *Carbohydr. Polym.*, **130** : 405-419
- Myhill, L. J., S. Stolzenbach, T. V. A. Hansen, K. Skovgaard, C. R. Stensvold, L. O. Andersen, P. Nejsum, H. Mejer, S. M. Thamsborg and A. R. Williams 2018 Mucosal Barrier and Th2 Immune Responses Are Enhanced by Dietary Inulin in Pigs Infected With *Trichuris suis*. *Front Immunol.*, **9** : 2557
- Nakaji, S., K. Sugawara, D. Saito, Y. Yoshioka, D. MacAuley, T. Bradley, G. Kernohan and D. Baxter 2002 Trends in dietary fiber intake in Japan over the last century. *Eur. J. Nutr.*, **41**(5) : 222-227
- Nakamura, Y., S. Nosaka, M. Suzuki, S. Nagafuchi, T. Takahashi, T. Yajima, N. Takenouchi-Ohkubo, T. Iwase and I. Moro 2004 Dietary fructooligosaccharides up-regulate immunoglobulin A response and polymeric immunoglobulin receptor expression in intestines of infant mice. *Clin. Exp. Immunol.*, **137** : 52-58
- Niness K. R. 1999 Inulin and oligofructose: what are they? *J. Nutr.*, **129**(7 Suppl) : 1402S-1406S
- Obata, Y., Y. Furusawa, T. A. Endo, J. Sharif, D. Takahashi, K. Atarashi, M. Nakayama, S. Onawa, Y. Fujimura, M. Takahashi, T. Ikawa, T. Otsubo, Y. I. Kawamura, T. Dohi, S. Tajima, H. Masumoto, O. Ohara, K. Honda, S. Hori, H. Ohno, H. Koseki and K. Hase 2014 The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, **15**(6) : 571-579
- Okuda, M., K. Ohkubo, M. Goto and H. Okamoto, A. Konno A, K. Baba, S. Ogino, M. Enomoto, T. Imai, N. So, Y. Ishikawa, Y. Takenaka, T. Mandai and B. Crawford 2005 Comparative study of two Japanese rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaires. *Acta Otolaryngol.*, **125** : 736-744

- Roberfroid M. B. 2007 Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J. Nutr.*, **137**(11 Suppl) : 2493S-2502S
- Ryz, N. R., J. B. Meddings and C. G. Taylor 2009 Long-chain inulin increases dendritic cells in the Peyer's patches and increases ex vivo cytokine secretion in the spleen and mesenteric lymph nodes of growing female rats, independent of zinc status. *Br. J. Nutr.*, **101** : 1653-1663
- Salmean Y. A. 2017 Acute fiber supplementation with inulin-type fructans curbs appetite sensations: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Food Nutr. Res.*, **61**(1) : 1341808
- Schroeder, B. O., Birchenough G. N. H., Ståhlman M., Arike L., Johansson M. E. V., Hansson G. C. and F. Bäckhed 2018 Bifidobacteria or Fiber Protects against Diet-Induced Microbiota-Mediated Colonic Mucus Deterioration. *Cell Host Microbe*, **23**(1) : 27-40
- Sugatani, J., M. Osabe, T. Wada, K. Yamakawa, Y. Yamazaki, T. Takahashi, A. Ikari and M. Miwa 2008 Comparison of enzymatically synthesized inulin, resistant maltodextrin and clofibrate effects on biomarkers of metabolic disease in rats fed a high-fat and high-sucrose (cafeteria) diet. *Eur. J. Nutr.*, **47** : 192-200
- Takahashi, N., Y. Suzukamo, M. Nakamura, Y. Miyachi, J. Green, Y. Ohya, A. Y. Finlay and S. Fukuhara 2006 Acne QOL Questionnaire Development Team. Japanese version of the Dermatology Life Quality Index: validity and reliability in patients with acne. *Health Qual. Life Outcomes*, **4** : 46
- Van Loo, J. 2004 The specificity of the interaction with intestinal bacterial fermentation by prebiotics determines their physiological efficacy. *Nutr. Res. Rev.*, **17**(1) : 89-98
- Wada, T., J. Sugatani, E. Terada, M. Ohguchi and M. Miwa 2005 Physicochemical characterization and biological effects of inulin enzymatically synthesized from sucrose. *J. Agric. Food Chem.*, **53**(4) : 1246-1253
- Watzl, B., S. Girrback and M. Roller 2005 Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br. J. Nutr.*, **93** : S49-S55
- Zou, J., B. Chassaing, V. Singh, M. Pellizzon, M. Ricci, M. D. Fythe, M. V. Kumar and A. T. Gewirtz 2018 Fiber-Mediated Nourishment of Gut Microbiota Protects against Diet-Induced Obesity by Restoring IL-22-Mediated Colonic Health. *Cell Host Microbe*, **23**(1) : 41-53.e4

Summary

Allergies are caused by abnormalities in the immune tolerance mechanism mediated by regulatory T cells (Treg), and the metabolites of the dietary fibers are important for the oral immune tolerance mechanism. Inulin acts as a dietary fiber and changes the intestinal microflora, which is expected to regulate the immune tolerance mechanism and to be a new treatment for allergies. In this study, we conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study in 49 adult subjects (13 males and 36 females) with various allergic symptoms to examine the effects of the supplementation of Fuji FF, a enzymatic synthesized soluble inulin, on allergic symptoms and mucosal immunity.

Subjects took Fuji FF or placebo for 4 weeks, and changes in immune function were verified by two questionnaires and saliva tests. Though no clear improvements were found from Dermatology Life Quality Index (DLQI) and the saliva tests, the result of Japan Allergic Rhinitis Standard Quality of Life Questionnaire (JRQLQ) suggested the effectiveness in the suppression of allergic rhinitis symptoms. Our study indicates that Fuji FF can be applied as a treatment for nasal allergy-like symptoms.

Key words : allergic rhinitis, clinical research, dietary fiber, Fuji FF, inulin