

ヒト胃消化シミュレーターの開発と固形食品の消化特性評価

市川創作^{1,†}, 小林 功^{2,††}, 神津博幸¹

¹筑波大学生命環境系, ²国立研究開発法人農研機構食品研究部門

1. はじめに

ヒトの生命活動における基幹プロセスの1つである消化は、食事で摂取した食品を体内で利用可能な状態に変化する役割を担っている。ヒト体内での消化は、咀嚼やぜん動運動による物理的消化、唾液や胃液などの消化液による化学的消化ならびに腸内細菌による生物的消化に大別される。消化プロセスを担う消化管 (Gastrointestinal tract; GI tract) の胃や小腸 (とくに、十二指腸および空腸) では、消化酵素や pH などの化学的作用に加え、ぜん動運動に誘起される内容物の流動が生じている [1-3]。物理的消化は、食品の胃腸消化に大いに影響を与える因子である。胃から排出された消化物の状態は、小腸における栄養成分の吸収に大きく影響すると考えられる。食品の胃消化挙動を観察・評価して、食品の物理化学的特性との相関を明らかにすることは、消化性が制御された食品の設計・開発に有用である。

本稿では、GI tract における食物の消化、とくに胃のぜん動運動に誘起される胃内容物の流動に関する既往

の研究について概説した後、筆者らが開発したヒト胃消化シミュレーター (Gastric Digestion Simulator; GDS) について紹介する。また、GDS を利用して物理特性などが異なる固形食品の胃消化挙動について評価した結果も述べる。

2. 食物消化と胃のぜん動運動

食物 (固体) は、口で咀嚼 (そしゃく) により 2 mm 程度のサイズまで粉碎を受けるとともに、唾液と混合されて酵素によるデンプン質の分解を受けて食塊となる。この食塊は、嚥下により咽頭部へ送られた後、食道を通過して胃へと送達される。胃は、図 1(a) に示す 4 つの領域に分けられる [4]。胃の上部 (胃底部と胃体部) は、主に食物の貯蔵機能を担っており、最大で 3~4 リットル程度まで胃内容物 (食物と胃液の混合物) を貯蔵できる [5]。一方、胃の下部 (幽門部) では胃壁を伝わる進行波 (Antral Contraction Wave; ACW) によりぜん動運動が生じ、胃内容物の流動ならびに十二指腸への排出が行われている [6, 7]。

著者略歴

市川創作

1995 年東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻修了 博士 (工学), 同年農林水産省食品総合研究所博士研究員, 1997 年筑波大学応用生物化学系助手, 2012 年同生命環境系教授 (現職)

小林 功

2003 年筑波大学大学院農学研究科農林工学専攻博士課程修了 博士 (農学), 同年日本学術振興会特別研究員 (PD), 2005 年 (独) 食品総合研究所 研究員, 2006 年 (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所に改組, 2008 年同主任研究員, 現職 (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構食品研究部門上級研究員

神津博幸

2011 年筑波大学大学院生命環境科学研究科生物資源科学専攻博修了, 同年キリンビール (株), 2015 年筑波大学大学院生命環境科学生物機能科学専攻修了 博士 (生物工学), 同年 (独) 日本学術振興会特別研究員 (PD), 2016 年筑波大学北アフリカ研究センター, 2017 年 (独) 日本学術振興会 (現職)

¹ 〒305-8572 茨城県つくば天王台 1-1-1

² 〒305-8642 茨城県つくば市観音台 2-1-12

† Fax: 029-853-4627, E-mail: ichikawa.sosaku.fn@u.tsukuba.ac.jp

†† Fax: 029-838-8122, E-mail: isaok@affrc.go.jp

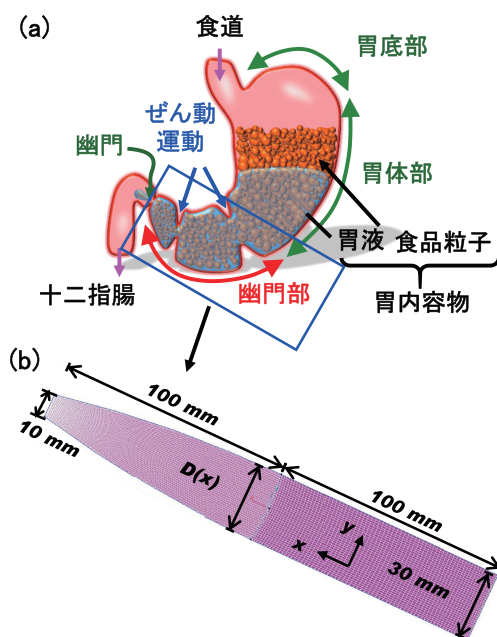


図1 ヒトの胃内部の領域区分 (a) と幽門部の構造を単純化した胃モデル (b) [2]

ぜん動運動を考慮したGI tractに関する研究は、医学、栄養学、薬学理学および食品科学工学の分野を中心に行われている。研究手法としては、ヒト被験者による *in vivo* 研究、実験装置を用いた *in vitro* 研究、コンピュータによるシミュレーション研究 (*in silico*) の3つに分けられる。

胃のぜん動運動に関する *in vivo* 研究では、核磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて被験者の胃の動作を実時間で可視化する手法が用いられている [8]。この手法により、ぜん動運動を誘起する ACW の進行速度、発生周期および振幅は、健常者の場合、それぞれ 2.5 mm/s, 20 s, および 18 mm 程度であると報告されている [9-12]。また、胃疾患患者では胃のぜん動運動に異常があることや [13]、超高速 MRI の一種である Echo Planar Imaging (EPI) を用いて消化に伴う胃内容物の粘度変化について報告されている [14]。これらの *in vivo* 研究では、胃のぜん動運動自体を観察することはできるが、被験者の胃を外からマクロなスケールで観察しているため、胃内部での流動現象を評価することは困難である。

実験装置を用いた食品消化に関する *in vitro* 研究で最も単純な系は、試験管などの容器内で胃や小腸内部の環境 (pH, 酵素, 塩濃度, 温度) を模擬して行われている。この手法による胃の消化実験では、ぜん動運動に誘起される内容物の流動現象を模擬するため、例えば試験管を約 100 往復/分の速度で振とうし内容物を攪拌している [12]。しかし、振とう強度の妥当性についての論証はなされておらず、ぜん動運動に誘起される内容物の流動現象に関する定量的な知見が求められている。

コンピュータを活用した *in silico* による検討では、格子ボルツマン法 [1]、あるいは Computational Fluid Dynamics (CFD) [15] により胃のぜん動運動に誘起される胃内部の流れ場をシミュレートした結果が報告されている。これらの報告では胃全体の構造をコンピュータ上で再現し、胃壁で ACW を発生させ、これにより誘起される胃内部の流れ場を計算している。いずれの報告でも、ACW の振幅が大きい幽門部で顕著な流れが生じており、この流れにより胃内容物を混合させていると考えられる。しかし、固形食品を含む胃内容物など多相系の流動シミュレーションは容易ではなく、食品の消化挙動を *in silico* で評価することは難しいのが現状である。

食品の胃腸消化挙動を検討する際の最もシンプルな *in vitro* 手法は、容器内に胃や小腸の環境 (人工消化液, 温度など) が模擬されたフラスコや試験管などの振とう試験である。振とう操作は、ぜん動運動に誘起される内容物の流動現象を模擬したものであるが、振とう強度の妥当性について検証されているわけではない。

ヒトの GI tract を模擬した精巧な *in vitro* 実験装置は、欧米を中心いくつか提案されている [16]。先駆けとなった装置は、オランダの研究グループが 1990 年代後半に開発した胃・小腸のモデルである TNO gastrointestinal model-1 (TIM-1) である [17]。この装置では、各器官における pH や酵素環境、ぜん動運動などが模擬されており、薬剤や機能性食品に含まれる生理活性成分の安定性が検討されている [18, 19]。また、胃の環境を模擬した Dynamic Gastric Model (DGM) もイギリスの研究グループにより開発されている [20]。これらの *in vitro* 消化装置は、薬剤や機能性食品に含まれる生理活性成分の消化安定性や吸収特性を評価することを目的としている。そのため、物理的消化プロセスの影響が大きい固形食品の消化挙動の評価に適しているとは言い難い。また、これらの装置は複雑かつ高価であるため、食品の設計・開発に安易に利用することは難しい。2010 年以降、GDS を含めて、固体食品にも対応可能な *in vitro* 胃消化装置が各国で開発されつつある [21, 22]。

3. ぜん動運動を模擬した胃モデルによる 胃内容物の流れ場の解析

胃のぜん動運動に誘起される胃内容物の流れ場の解析は、上述の様に *in vitro*, *in silico* とともに胃全体の構造を模した複雑な装置やシミュレーションにより検討されてきた。筆者らはぜん動運動が活発に起きる胃幽門部の構造を単純化した胃の構造モデルを作製し、*in vitro* と *in silico* の両面から検討を行った [2, 23]。

胃の幽門部の構造を単純化した構造をコンピュータ上に作成し (図 1(b)), CFD を用いて胃内容物の流動シミュレーション解析を行った [1]。胃のぜん動運動を再現するため、ガウス関数をベースとした関数を作成し、人工胃液とモデル食品としてヨーグルトを混合した一相系のモデル胃内容物について、その流れ場を計算した。その結果、胃内容物の流速は、ACW により形成された収縮部で最大値 (約 12 mm/s) となることがわかった (図 2)。また、収縮部とその後方部において、胃内容物は壁面付近では進行波と同じ方向に流動し、中心部では ACW の進行方向に逆行する流れが生じていることが示された (図 2 黒の矢印)。また、胃内容物の流速分布は流体粘度の影響を大きく受けることがわかった。さらに、ぜん動運動に誘起される流動により、胃壁から分泌される消化酵素 (ペプシン) が、胃の内容物に効率的に供給されていることが示唆された。

上述の *in silico* での検討と同様に、ぜん動運動が起きる胃幽門部の構造を模擬した胃モデル装置を製作し、実験的な流体解析を行った [23]。流れ場の計測には Particle Image Velocimetry (PIV) を使用した。胃の

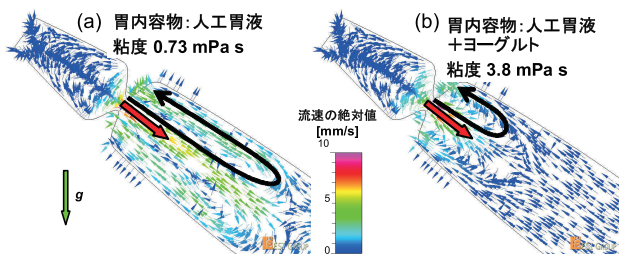


図2 ぜん動運動に誘起される胃の内容物の流れ場(CFDシミュレーション) [2]
胃の内容物として (a)人工胃液 (粘度 0.73 mPa s) および (b)人工胃液とヨーグルトの混合物 (粘度 3.8 mPa s) を想定し、各々の粘度を実験的に測定しシミュレーションに使用

内容物として液体のみを含む一相系について、PIVによる計測結果は、CFDシミュレーションとよく一致し、流動を定量的に評価できた。また、この一相系の流れ場は層流であることがわかった。次に、人工胃液と固体食塊のモデル粒子 (直径 3.0 mm) を混合した固液二相系を胃内容物として流れ場のPIV計測を行った。その結果、流れの障害となる粒子の周囲で流速ベクトルの方向が変化している様子が可視化された(図3)。また、粒子レイノルズ数による評価から、モデル粒子近傍の流れ場は層流と乱流の間領域にあることが示唆された。

以上、胃の幽門部を模擬したモデルを作製し、胃内容物として液体のみの一相系についてはCFDとPIV、固液二相系についてはPIVにより、ぜん動運動に誘起される流れ場の解析を行った。いずれの系においても内容物の最大流速は10 mm/s程度であり、比較的穏やかな流れが生じていることがわかった。また、求めた流れ場から流体のせん断速度を算出した結果、最大でも 10 s^{-1} 程度であり、ぜん動運動により誘起される流れ場のせん断力は非常に小さいことが示唆された。

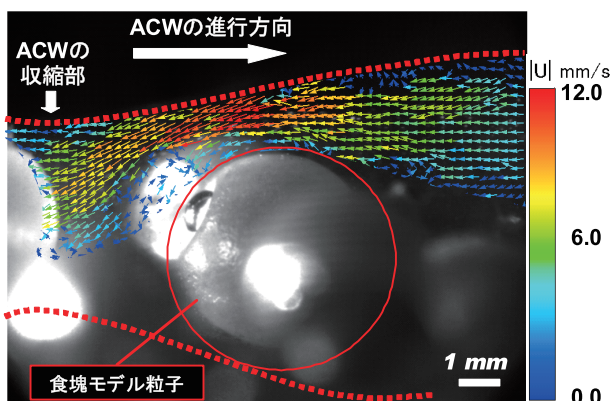


図3 胃モデル装置の内容物として人工胃液と食塊モデル粒子の固液二相系を使用し、ぜん動運動に誘起される流れ場をPIV計測することで可視化された食塊モデル粒子近傍の流れ [23]

4. ヒト胃消化シミュレーター GDS の開発

GDSは、ヒト胃の物理的環境および化学的環境を模擬した *in vitro* 消化試験装置として開発され、食品粒子の消化挙動を直接観察できるように設計されている [24]。開発時のコンセプトは、胃の複雑な構造をシンプルな構造モデルに置き換えつつ、ヒトの胃のぜん動運動により誘起される内容物の流動状態が装置内で再現することであった。

GDSの開発に着手する前に、前述の様に胃のぜん動運動と内容物の流動が生じている幽門部を単純化したモデルをコンピュータ上で構築した(図4a) [2]。モデル化した幽門部の壁面上にぜん動運動を発生させ、このぜん動運動に誘起される内容物の流動状態を流体シミュレーションにより求めた。液状内容物の流速は、ぜん動運動の収縮部で最大となった。また、ぜん動運動の進行方向に逆行する流れが生じたとともに、ぜん動運動が通過した領域で渦流れも生じていた。なお、これらの流動状態は、胃全体の立体構造をコンピュータ上で忠実に再現したモデル [1] を利用した流体シミュレーションの結果と同様であった。

GDSの基本設計は、幽門部のモデルを用いたコンピュータシミュレーションにより得られた知見をもとに行われた(図4a, b)。胃壁で生じるぜん動運動をGDSで模擬するために、幽門部を模した容器の両側面に張ったゴムシートをローラーで圧縮することにした。本容器の前後面は透明な平板で形成されており、容器内部の流動状態や食品粒子の消化挙動を直接観察できる。GDSを利用して、ぜん動運動に誘起される内容物の流動を観測した結果(図4c)、コンピュータシミュレーションで求められた流動と対応していることがわかった [25]。このように、GDSを利用して胃内容物の流動

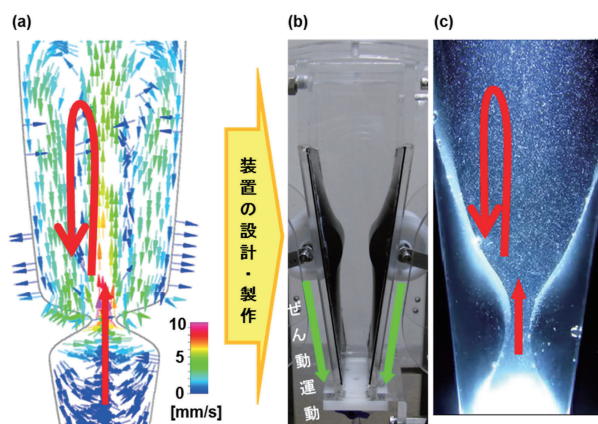


図4 ヒト胃消化シミュレーターの開発経緯

- (a)幽門部における液状内容物のコンピュータシミュレーション結果、(b)GDSに装備された幽門部を模した容器、(c)容器内部における液状内容物の流動状態
(a)と(c)における赤線は、主な流れ(逆行流、渦流)を示す。

状態を模擬可能であることが強く示唆された。筆者らは最近、人口胃液の供給と胃消化物の排出が可能で連続型 GDS を開発した [26]。連続型 GDS の利用により、GDS を利用した研究開発のさらなる進展が期待される。

5. ヒト胃消化シミュレーターを利用した ゲル状固形食品の消化挙動の観察

GDS を利用してゲル状固形食品である寒天ゲル粒子の消化挙動を評価した (図 5a) [27]。一辺 5 mm の立方体にカットした寒天ゲル粒子 (寒天濃度: 1.5 wt%) を含む胃内容物は、容器の側壁に起きるぜん動運動に駆動されて流動する様子が観察された。GDS に投入された寒天ゲル粒子は、消化時間の経過につれて微細化が進行した。幽門出口の内径に近い 2.36 mm 以下の画分の割合は、消化の進行に伴い増加し、180 分間の消化試験後には試料全体の 82% となった。GDS を利用した試験によって微細化された寒天ゲル粒子は、不定形であった。寒天粒子の微細化は、ぜん動運動により形成される収縮部における粒子同士の圧縮やせん断による破壊に起因するものと考察される。

一方、フラスコ振とう法による *in vitro* 胃消化試験では、180 分経過後においても、寒天ゲル粒子の微細化はほとんど起きなかった。この結果は、寒天ゲルが人工胃液によって消化されにくいこと、および振とう時に生じる粒子同士の圧縮やせん断力が弱いことに起因するものと考察される。本研究で得られた結果より、寒天ゲルのような物理特性を持つゲル状食品の胃消化には、ぜん動運動による物理的消化プロセスが重要な役割を果たしていることが強く示唆された。

次に、GDS を利用した、絹ごし豆腐粒子の消化挙動について紹介する (図 5b) [24]。寒天ゲル粒子の場合と同様に、一辺 5 mm の立方体にカットした豆腐粒子

を人工唾液と混合した後、人工胃液とともに GDS に投入して消化試験を行った。GDS を利用した消化試験により、豆腐粒子が経時的に消化され微細化される過程、および豆腐由来の微小粒子や消化物により液相が白濁していく様子が観察された。GDS を利用した消化試験を 180 分間行った後に、豆腐の総タンパク質の約 70% が、2.36 mm 以下の画分に移行した。GDS による消化試験後の豆腐粒子は、不定形であった。一方、フラスコによる振とう消化試験では、試験前と同じ立方体の形状の粒子が多く観察された。ぜん動運動を模擬した GDS では、人工胃液の化学的な作用に加えて、ぜん動運動の物理的作用により豆腐粒子が破断した結果、当初の立方体の形状が失われたと考えられる。

6. おわりに

GDS (連続型を含む) の利用により、物理特性が異なる食品の消化プロセスの直接観察や食品粒子の形状・サイズ分布の評価など、固形食品の複雑な消化プロセスのモデル解析が可能となりつつある。食品の胃消化に関する研究では、ヒトを被験者とした *in vivo* 研究から得られる知見は極めて有用である。しかし、被験者の負担を考慮すると、様々な条件での検討は難しく、得られる情報は限られる。そのため、*in silico* や *in vitro* モデルを用いて簡便に再現性良く食品消化の研究を行い、より多くの知見を蓄積する必要がある。今後は、各手法による研究が進展し、互いの成果が補完しあうかたちで食品の胃消化プロセスの解明が進むことを期待したい。

引用文献

- 1) A. Pal, K. Indireskumar, W. Schwizer, B. Abrahamsson, M. Fried, J. G. Brasseur; Gastric flow and mixing studied using computer simulation. *Proc. R. Soc. B-Biol. Sci.*, **271**, 2587-2594 (2004).
- 2) H. Kozu, I. Kobayashi, M. Nakajima, K. Uemura, S. Sato, S. Ichikawa; Analysis of flow phenomena in gastric contents induced by human gastric peristalsis using CFD. *Food. Biophys.* **5**, 330-336 (2010).
- 3) Y. Imai, I. Kobayashi, S. Ishida, T. Ishikawa, M. Buist, T. Yamaguchi; Antral recirculation in the stomach during gastric mixing. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **304**, G536-G542 (2013).
- 4) 河原克雅, 佐々木克典; “人体の正常構造と機能 III 消化管”, 日本医事新報社, 東京 (2012).
- 5) A. Thomas; Gut motility, sphincters and reflex control. *Anaesthesia. Intens. Care. Med.*, **7**, 57-58 (2006).
- 6) J. L. Urbain, J. A. Siegel, N. D. Charkes, A. H. Maurer, L. S. Malmud, R. S. Fisher; The two-component stomach: Effects

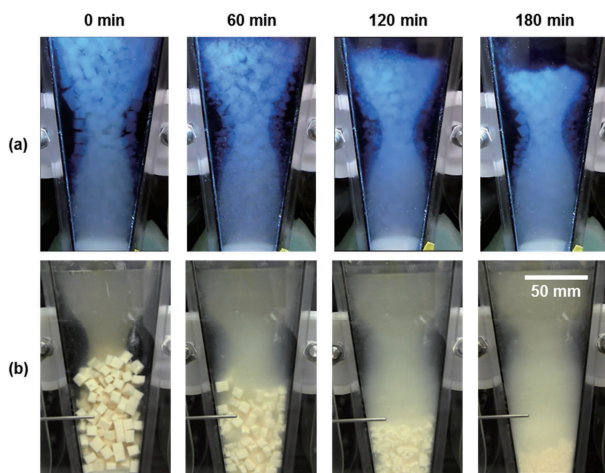


図 5 GDS を利用した消化試験におけるゲル状食品の微細化挙動
(a)寒天ゲル粒子, (b)絹ごし豆腐粒子

- of meal particle size on fundal and antral emptying. *Eur. J. Nucl. Med.*, **15**, 254–259 (1989).
- 7) S. Arora, J. Ali, A. Ahuja, R. K. Khar, S. Baboota; Floating drug delivery systems: A review. *AAPS. Pharm. Sci. Tech.*, **6**, E372–E390 (2005).
 - 8) W. Schwizer, A. Steingoetter, M. Fox; Magnetic resonance imaging for the assessment of gastrointestinal function. *Scandinavian. J. Gastro.*, **41**, 1245–1260 (2006).
 - 9) D. Bilecen, K. Scheffler, E. Seifritz, G. Bongartz, W. Steinbrich: Hydro-MRI for the visualization of gastric wall motility using RARE magnetic resonance imaging sequences. *Abdom. Imaging*, **25**, 30–34 (2000).
 - 10) M. A. Kwiatek, A. Steingoetter, A. Pal, D. Menne, J. G. Brasseur, G. S. Hebbard, P. Boesiger, M. Thumshirn, M. Fried, W. Schwizer; Quantification of distal antral contractile motility in healthy human stomach with magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*, **24**, 1101–1109 (2006).
 - 11) K. Schulze; Imaging and modelling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol. Motil.*, **18**, 172–183 (2006).
 - 12) K. Indireskumar, J. G. Brasseur, H. Faas, G. S. Hebbard, P. Kunz, J. Dent, C. Feinle, M. Li, P. Boesiger, M. Fried, W. Schwizer; Relative contributions of “pressure pump” and “peristaltic pump” to gastric emptying. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, **278**, G604–G616 (2000).
 - 13) W. Ajaj, S. C. Goehde, N. Papanikolaou, G. Holtmann, S. G. Ruehm, J. F. Debatin, T. C. Lauenstein; Real time high resolution magnetic resonance imaging for the assessment of gastric motility disorders. *Gut.*, **53**, 1256–1261 (2004).
 - 14) L. Marciani, P. A. Gowland, R. C. Spiller, P. Manoj, R. J. Moore, P. Young, S. Al-Sahab, D. Bush, J. Wright, A. J. Fillery-Travis; Gastric response to increased meal viscosity assessed by echo-planar magnetic resonance imaging in humans. *J. Nutr.*, **130**, 122–127 (2000).
 - 15) M. J. Ferrua, R. P. Singh; Modeling the fluid dynamics in a human stomach to gain insight of food digestion. *J. Food Sci.*, **75**, R151–R162 (2010).
 - 16) A. Guerra, L. Etienne-Mesmin, V. Livrelli, S. Denis, S. Blanquet-Diot, M. Alric; Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion. *Trends Biotechnol.*, **30**, 591–600 (2012).
 - 17) M. J. van der Werf, K. Venema; Bifidobacteria: Genetic modification and the study of their role in the colon, *J. Agri. Food Chem.*, **49**, 378–383 (2001).
 - 18) S. Blanquet-Diot, M. Soufi, M. Rambeau, E. Rock, M. Alric; Digestive stability of xanthophylls exceeds that of carotenes as studied in a dynamic in vitro gastrointestinal system. *J. Nutr.*, **139**, 876–883 (2009).
 - 19) S. Blanquet, E. Zeijdner, E. Beyssac, J.-P. Meunier, S. Denis, R. Havenaar, M. Alric; A dynamic artificial gastrointestinal system for studying the behavior of orally administered drug dosage forms under various physiological conditions. *Pharm. Res.*, **21**, 585–591 (2004).
 - 20) A. Mercuri, A. Lo Curto, M. S. J. Wickham, D. Q. M. Craig, S. A. Barker; Dynamic gastric model (DGM): A novel in vitro apparatus to assess the impact of gastric digestion on the droplet size of self-emulsifying drug-delivery systems. *J. Pharm. Pharmacol.*, **60**, A2 (2008).
 - 21) L. Chen, Y. Xu, T. Fan, Z. Liao, P. Wu, X. Wu, X. D. Chen; Gastric emptying and morphology of a ‘near real’ in vitro human stomach model (RD-IV-HSM). *J. Food Eng.*, **183**, 1–8 (2016).
 - 22) L. Barros, C. Retamal, H. Torres, R. N. Zúñiga, E. Troncoso; Development of an in vitro mechanical gastric system (IMGS) with realistic peristalsis to assess lipid digestibility. *Food Res. Int.*, **90**, 216–225 (2016).
 - 23) H. Kozu; “Development of human gastric models for characterization of food digestion phenomena”, Ph. D. thesis, University of Tsukuba (2015).
 - 24) H. Kozu, Y. Nakata, M. Nakajima, M. A. Neves, K. Uemura, S. Sato, I. Kobayashi, S. Ichikawa; Development of a human gastric digestion simulator equipped with peristalsis function for direct observation and analysis of the food digestion. *Food Sci. Technol. Res.*, **20**, 225–233 (2014).
 - 25) I. Kobayashi, H. Kozu, Z. Wang, H. Isoda, S. Ichikawa; Development and fundamental characteristics of a human gastric digestion simulator for analysis of food disintegration. *J. Agri. Res. Quart.*, **51**, 17–25 (2017).
 - 26) H. Kozu, I. Kobayashi, M. Nakajima, M. A. Neves, K. Uemura, H. Isoda, S. Ichikawa; Mixing characterization of liquid contents in human gastric digestion simulator equipped with gastric secretion and emptying. *Biochem. Eng. J.*, **122**, 85–90 (2017).
 - 27) H. Kozu, Y. Nakata, M. Nakajima, M. A. Neves, K. Uemura, S. Sato, I. Kobayashi, S. Ichikawa; Analysis of disintegration of agar gel particles with different textures using gastric digestion simulator. *Japan J. Food Eng.*, **16**, 161–166 (2015).
- 本稿は化学工学会バイオ部会の許可を得て、同ニュースレター No. 26 および No. 44 に掲載された記事を一部改訂して転載したものである。