◇◇◇ 解説記事 ◇◇◇

食品の胃消化プロセスの *in vitro* 評価 ～ヒト胃消化シミュレーター研究を例として～

小林　功[1]，市川創作[2]

[1] 農業・食品産業技術総合研究機構 食品研究部門，[2] 筑波大学生命環境系

1. は　じ　め　に

世界に先駆けて超高齢社会に突入した日本において，人生 100 年時代の到来は夢物語ではなくなりつつある．超高齢社会の真っ只中にある日本における課題のひとつとして，平均寿命と健康寿命の差の短縮が挙げられる．健康の維持・増進や疾病の予防に資する食品の開発は，健康長寿社会の実現に有効な手段の 1 つである．高齢者向け食品の国内市場規模は 1,000 億円を超えており，潜在的な市場規模はその数倍以上といわれている．また，日本を含む先進諸国では，高齢化に加えて生活習慣病の顕在化も問題になっているため，ライフステージごとの健康リスクの低減につながる消化性が適切に制御（促進，遅延）された食品に対する高い関心が寄せられている．

現代人における健康リスクの低減につながる食品の開発は重要な課題であり，消化性を制御可能な食品の設計・開発へのニーズが年々高まりつつある．摂食後の消化プロセスは，複数の消化器官が連動しながら進行し，食品中の栄養・機能性成分を吸収可能な状態へと変化させる．個々の消化器官は，複数の単位操作から構成されており，単位操作を組み合わせた化学プロセスとの類似性があるといえる [1]．例えば，胃内消化は，「破砕・磨砕」「酵素反応」「pH 制御」「分級」などの単位操作の組み合わせにより進行する．ゆえに，ヒトの体内における食品の消化プロセスの特徴を把握したうえで，食品の設計・加工に関する研究開発を展開していくことが重要である．

食品の消化性評価に関するアプローチは，生体を用いる *in vivo* 手法，実験装置を用いる *in vitro* 手法，およびコンピューターを用いる *in silico* 手法に大別される．*In vivo* 手法においては，倫理面や被験者数などの問題がある．*In silico* 手法においても，食品のような複雑系への対応が困難である．上記の理由により，*in vitro* 手法の必要性が高まっている．食品工学分野においても，食品の消化プロセスに関する *in vitro* 研究が国内外で活発化している．筆者らも，食品の *in vitro* 胃腸消化に関する研究開発を 10 年あまりにわたって推進してきた．

本稿では，食品の消化プロセスおよび *in vitro* 胃消化評価について概説したのち，ヒト胃消化シミュレーター（Gastric Digestion Simulator; GDS）の開発および利用研究について紹介する．また，GDS などの *in vitro* 消化性試験装置と食品の設計・加工の連携可能性についても議論する．

著者略歴

小林　功（こばやし　いさお）
国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構
食品研究部門 上級研究員
略歴：2003 年 筑波大学大学院農学研究科博士課程修了 博士（農学），同年 日本学術振興会特別研究員 PD（筑波大学応用生物化学系），2005 年 独立行政法人食品総合研究所 研究員，2008 年 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所 主任研究員，2016 年より現職
E-mail: isaok@affrc.go.jp

市川　創作（いちかわ　そうさく）
筑波大学生命環境系　教授
略歴：1995 年 東京大学大学院化学生命工学専攻博士課程修了 博士（工学），同年農林水産省食品総合研究所 科学技術特別研究員，1997 年 年筑波大学応用生物化学系 助手，2012 年より現職
E-mail: ichikawa.sosaku.fn@u.tsukuba.ac.jp

2. 食品の消化プロセスおよび *in vitro* 胃消化評価

2.1 食品の消化プロセス

ここではまず，各消化器官における食品の消化プロセスについて，「単位操作」とのかかわりを踏まえて概説する（図 1）[1]．

口腔内における咀嚼は，食品粒子の「破砕・磨砕」および食品粒子と唾液（pH 6～7.8）[2] の「混合」からなる複合プロセスである．咀嚼により形成された食塊（食品粒子と唾液の混合物）は，食道のぜん動運動により下流側へ「輸送」されて胃の入口に送達される．

胃に送達された食塊は，胃体部（胃の上部）で「貯蔵」される．加えて，幽門部（胃の下部）では，ぜん動運動に誘起される食品粒子の「磨砕・破砕」，食塊と胃体部から分泌された胃液（pH 1～2）[2] との「混合」，な

© 2019 Japan Society for Food Engineering

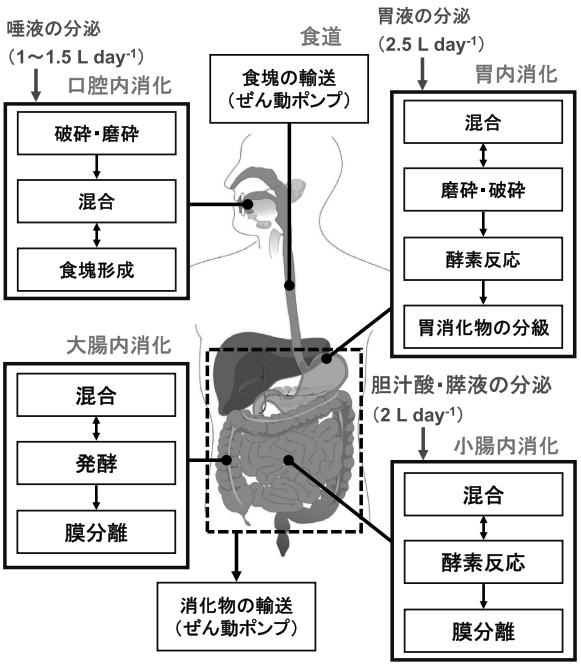


図1　ヒトの消化器官における食品の消化プロセスのフローダイアグラム [1]（画像は wikipedia より引用）

らびに消化酵素や胃酸による栄養素（タンパク質など）の「分解反応」などのプロセスが進行する．このとき，胃内の pH に応じた胃液の分泌調節による「pH 制御」も同時進行している．微細化された食品粒子を含む酸性胃消化物は，内径が 2 mm 程度の幽門（胃の出口）による「分級」を経て，十二指腸へ「排出」される．

十二指腸に導入された胃消化物は，腸壁運動（分節運動，ぜん動運動）により下流側に「輸送」されるとともに，胆汁酸・膵液（pH 6〜7.8）[2] との「混合」および三大栄養素の「分解反応」も進行する．胆汁酸・膵液はまた，小腸内の「pH 制御」の役割も果たしている．その後，空腸・回腸においても，腸壁運動による「輸送」，腸液との「混合」，および小腸粘膜表面での三大栄養素のさらなる「分解反応」が進行し，栄養素が吸収可能な状態にまで消化される．

大腸においては，小腸を通過した未消化物（食物繊維など）が腸壁運動により下流側へ「輸送」されるとともに，腸内細菌による未消化物の「発酵・分解」も起きる．大腸を通過した残渣は，最終的に体外へ排泄される．

上述したように，各消化器官における食品の消化プロセスは，複数のプロセスから構成されている．また，複数の消化器官が巧みに連携・連動することにより，食品が吸収可能な栄養素へと分解されていくことがわかる．

2.2　食品の *in vitro* 胃消化評価

微細構造を持つ複雑系である食品の消化に関わるサイズ領域は，マクロスケール（mm〜cm）から分子スケール（Å〜nm）に至る幅広さが特徴である．*In vitro* 手法による研究は，マクロスケールとミクロスケール（mm 以下）での食品消化の解析・評価を目的としている場合が多い．従来型の *in vitro* 消化評価では，振とう容器，もしくは撹拌容器を用いているため，エマルションなどの液状食品の胃消化評価には適している [3]．ところが，容器内部で生じる主な外力は，人工消化液の流動によるせん断力であり，胃内容物に含まれる固形食品の微細化を模擬することは困難である．それゆえ，胃のぜん動運動に誘起される力を考慮した *in vitro* 胃消化評価手法の開発が切望されていた．

上記の課題に対応可能な胃消化試験装置が，国内外で開発されてきた．Kong らは，ヒトの胃内と同様の力を食品試料に印加可能な胃モデル装置を開発し，固形食品の崩壊挙動に関する定量的な知見を報告した [4]．また，筆者らが開発したヒト胃消化シミュレーター（GDS）[5] を含めて，胃のぜん動運動を模擬した，精密な胃消化試験装置が開発されてきた [6]．最近も，同様のコンセプトにもとづく胃消化試験装置が提案され続けている．ここで，代表的な胃消化評価装置について述べる．実際の胃腸管に近い環境が構築されている精緻な胃（腸）消化評価装置として，オランダ応用科学研究機構で開発された TNO gastrointestinal model-1 [7] および英国食品研究所で開発された Dymamic Gastric Model [8] が挙げられる．これらの *in vitro* 消化試験装置では，ぜん動運動の発生や内容物の移動も含めて自動化されている反面，装置および実験費用が食品産業で利用するには非常に高価である．米国カリフォルニア大学デービス校で開発された Human Gastric Simulator [9] は，胃のぜん動運動と内容物に作用する力を定量的に模擬できる．最近提案されている胃消化評価装置の主な特徴は，胃全体の構造と形状ならびに胃のぜん動運動の模擬である．ちなみに，GDS [5] おける，胃のぜん動運動に駆動される食品粒子の消化挙動を直接観測は，他の装置にはみられない優れた特徴である．

3.　ヒト胃消化シミュレーターの開発

まず，GDS の開発経緯について述べる．開発コンセプトは，ヒト胃での消化の特徴を抽出してモデル化する，すなわち消化挙動に大いに影響を与える胃の部位，胃壁の運動，およびに胃内容物の流動を模擬することである．また，装置内部における胃内容物の消化挙動を直接観察も目指した．

筆者らは，GDS の開発に着手する前に，胃のぜん動

© 2019 Japan Society for Food Engineering

運動に誘起される内容物の流動状態について検討した．コンピューターを利用して，幽門部をシンプル化した三次元モデルを構築し，ぜん動運動に誘起される内容物の流動状態をシミュレーションした [10]．流体シミュレーションにより得られた流速分布と特徴的な流動は，胃全体を忠実に再現した三次元モデルを利用した流体シミュレーションで得られた結果 [11] と同様の傾向を示した．筆者らはまた，幽門部をシンプル化したヒト胃内流動シミュレーターも開発し，コンピューターを利用した流体シミュレーションと同様の結果を得た [12]．

初期型の GDS は，先述のコンセプトおよび流体シミュレーションにより得られた知見をもとに開発された．GDS（図 2）の基本構成は，幽門部を模した容器，胃壁での周期的なぜん動運動を発生させるためのローラー部，および温度制御部である．前出の容器の前後面は透明な平板であり，内容物の消化挙動の直接観察が可能である．容器の両側面には耐薬品性ゴムシートが張られており，ローラーで圧縮されることでぜん動運動が発生する．ヒト胃の内部温度を考慮して，胃消化評価時における容器内外の温度を約 37 ℃に設定可能である．また，*in vivo* 試験による知見 [13] を参考にして，胃内容物に作用する圧縮力に影響するローラー素材の改良も進めてきた．

開発当初の GDS は回分型であり，胃消化物の排出機能を備えていなかった．筆者らは，この機能の追加が必要なケースに対応するために，連続型 GDS を開発した [14]．連続型 GDS の利用により，人工胃液の分泌と胃消化物の排出を伴う内容物の混合・流動状態に関する有意義な基礎的知見が得られている．現在，利用目的に応じた，回分型 GDS と連続型 GDS の選択が可能になりつつある．

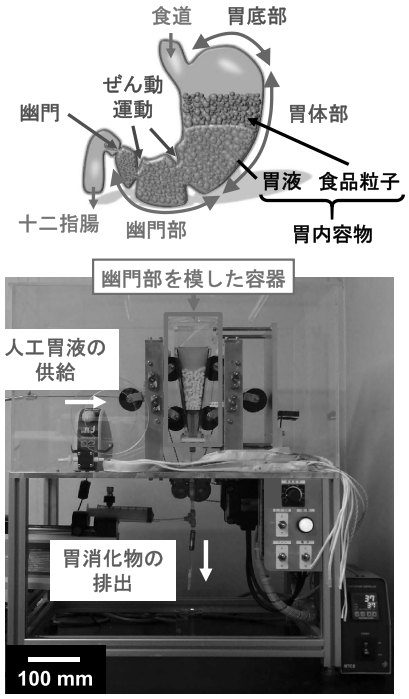


図 2　ヒトの胃消化プロセスのイメージおよびヒト胃消化シミュレーター（GDS）の全体写真

4.　ヒト胃消化シミュレーターを利用した食品研究

GDS を利用した研究では，ゲル状食品モデルや市販食品を対象とした胃消化評価試験をおこなってきた [15]．こでは，ゲル状食品モデル（寒天ゲル）および市販食品（絹ごし豆腐，炊飯米）を用いた GDS 研究の成果について紹介する．

食品モデルとして用いた寒天ゲルは，胃内での物理的消化による食品粒子の微細化挙動の検討に適した素材である．回分型 GDS を利用した寒天ゲルの胃消化試験 [16] は，人工唾液と混合された寒天ゲル粒子（5 mm 角の立方体）を，人工胃液を含む容器に投入して実施された．寒天ゲル粒子は，容器側壁で周期的に生じるぜん動運動の作用により，不規則かつ段階的に微細化することがわかった（図 3a）．GDS を利用した胃消化試験の終了後，幽門の内径に近い目開きの篩を通過した寒天ゲル粒子の割合は，80%（湿潤重量基準）以上に達していた．この結果は，微細化した粒子の大半が十二指腸に排出され得ることを示唆している．一方，振とう法では，胃消化試験終了後も寒天ゲル粒子の微細化がほとんど起きなかった．これらの結果は，食品粒子の物理的消化に関わる新規かつ有意義な知見である．筆者らはまた，球状の寒天ゲル粒子を用いて，既往のヒト試験 [17] と GDS 試験を比較検討し，ゲル粒子の微細化における特徴的な傾向が類似していることを示した [18]．

胃消化は，物理的消化と化学的消化が同時進行する

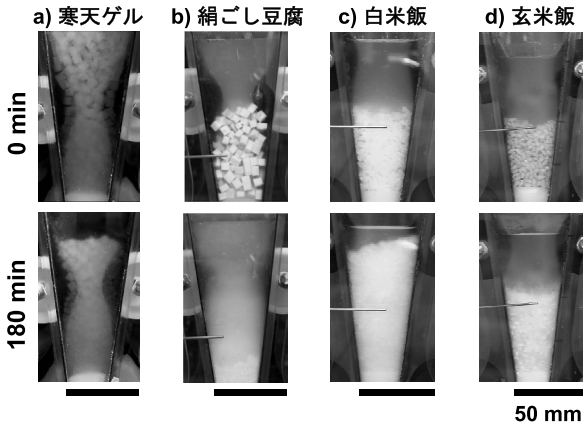


図 3　GDS 内部での食品（モデル）粒子の消化挙動 [15]

© 2019 Japan Society for Food Engineering

プロセスである．大豆タンパク質を多く含むゲル状食品である豆腐は，胃消化プロセスの検討に適している．豆腐粒子（5 mm 角の立方体）は，回分型 GDS を利用した胃消化試験の進行に伴い，不規則かつ段階的に微細化した（図 3b）[5]．同時に，豆腐粒子の表面から消化物や微小粒子が放出されて，上部の液層が白濁していく様子も観察された．胃消化試験の終了後における豆腐粒子の分級により，豆腐粒子の約 70%（乾燥重量基準）が十二指腸に排出され得ることが示唆された．振とう法による胃消化試験においても，豆腐粒子のサイズが縮小したが，胃消化試験後の豆腐粒子の形は立方体状を維持していた．この結果は，往復振とうにより生じる流動が豆腐粒子表面での化学的消化を促進することに起因している．すなわち，胃壁でのぜん動運動が誘起する流動も，豆腐粒子の微細化に影響する可能性が示唆された．

食品には，不均質な（微細）構造および複雑な組成を有しているものが多い．サイズが比較的揃っている穀粒は，複雑系食品モデルとして好適である．そこで，筆者らは，回分型 GDS を利用した米飯の胃消化特性について検討した [19]．米飯粒子の種類（白米飯, 玄米飯）によらず，消化試験時間の経過に伴って粒子の微細化が進行した（図 3c, d）．白米飯粒子の方が膨潤速度と膨潤率ともに大きいうえ，米飯粒子の表面から放出された白濁した糊状物質が液状の上層で増加していった．一方，玄米飯粒子の外側には糠層が存在しているため，粒子の膨潤と糊状成分の放出が緩やかになったと推察される．胃消化試験後において，幽門の内径に近い目開きの篩を通過した白米飯粒子（約 70%, 乾燥重量基準）の割合は，玄米飯粒子の（約 40%，乾燥重量基準）と比べて大幅に高くなった．米飯の種類が胃内容物の排出速度に影響する可能性が示唆される本結果は，ミニブタを用いた米飯粒子の *in vivo* 胃消化評価 [20,21] と類似した傾向を示した．

GDS を利用した食品研究は，ほかの食品（モデル）にも対象を拡大して実施しているところである．現在，連続型 GDS を利用した食品研究を進めており，新たな食品の設計・開発に貢献し得る知見を蓄積・発信していきたいと考えている．

5. 胃消化性を考慮した食品の設計・加工

健康の維持・増進に資する食品を設計・加工するためには，体内での消化動態を考慮することが望まれる．咀嚼による物理的プロセスが主体である口腔内消化については，産学連携などによる種々のヒト臨床試験が国内外で実施されてきた．ヒト臨床試験により得られた知見を活かした設計・加工がなされた食品も，多数上市されている．一方，胃内消化については，被験者の身体的負担，解像度の高い画像を取得可能な使用機器などの面で，ヒト臨床試験の実施に対するハードルが高くなりがちである．また，咀嚼物とは異なり，食品研究のために胃内容物を直接採取するのは難しいのが現実である．以上の理由により，*in vitro* 胃消化試験装置の利用が有効であると考えられる．

ところが，従来の *in vitro* 胃消化試験では，化学的消化プロセスの理解に重きが置かれてきた．そこで，筆者らが開発した GDS などのような，物理的消化プロセスも適切に考慮された *in vitro* 胃消化試験装置を利用して得られる知見が重要になってくる．胃消化性に関する新たな知見を活かすためには，研究開発に着手する時点から，食品の設計・開発，加工，および消化性に関わる研究者・技術者が緊密に連携していくことが求められる．この時，いくつかの連携手法が考えられる．例えば，GDS などを利用して得られた基礎的知見を足掛かりにして，産学連携などによって新たな食品の設計・加工および市販食品の改良に向けた研究開発を進めていくことが挙げられる．他にも，開発中の食品およびその含有成分に望まれる消化特性を実現するために，GDS などを利用して得られた知見をフィードバックすることが考えられる．なお，前述の連携手法に沿った動きは，端緒についたばかりである．装置としての GDS については，製品化に向けた検討が進みつつある．ヒトの胃内消化は，口腔内消化の影響を受けるとともに，小腸内消化・吸収に影響を及ぼすプロセスである．この点を踏まえた上で，胃消化性評価と食品の設計・加工の連携を図り，進めていくことが肝要である．

6. お わ り に

ヒトの消化器官における食品の消化プロセスは，複数の単位操作を巧みに組み合わせた化学プロセスシステムと類似している．近年，研究開発が活発化している胃消化評価装置には，胃消化をプロセスシステムとして捉えて設計されたものが多い．GDS は，定量的なぜん動運動に誘起される食品の消化プロセスの直接観察に加えて，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にも有用であることが示されている．GDS における課題は，物理特性や栄養・機能性成分が異なる食品の消化性を総合的に評価可能にすることである．ただし，万能な胃消化試験装置は存在しないため，*in vivo* 手法により得られるヒトの胃内動態に関する知見と補完して食品の胃消化プロセスの解明が進むことを期待したい．

摂取した食品の消化プロセスの定量的な解析・評価が進めば，乳幼児や高齢者，ならびに疾患者でも容易に消化できる食品の開発など，消化特性が制御された食品の設計・開発に有用な知見となる．また，食品成

© 2019 Japan Society for Food Engineering

分のバイオアベイラビリティの評価，および食の安全性評価にも役立つと考えられる．胃消化性評価技術と食品の設計・加工の連携を密にしていくためにも，GDS を含む *in vitro* 胃消化試験装置の発展に尽力していきたい．

References

1) G. M. Bornhorst, O. Gouseti, M. S. J. Wickhan, S. Bakalis; Engineering digestion: multiscale processes of food digestion. J. Food Sci., **81**, R534–R543 (2016).
2) 河原克雄, 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, p. 7 (2000).
3) D. J. McClements, Y. Li; Review of in vitro digestion models for rapid screening of emulsion-based systems. Food. Funct., **1**, 32–59 (2010).
4) F. Kong, R. P. Singh; A Model stomach system to investigate disintegration kinetics of solid foods during gastric digestion. J. Food Sci., **73**, E202–E210 (2008).
5) 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 the direct observation and analysis of the food digestion process. Food Sci. Technol. Res., **20**, 225–233 (2014).
6) 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).
7) M. Minekus *et al.*; A standardised static in vitro digestion method suitable for food – an international consensus. Food. Funct., **5**, 1113–1124 (2014).
8) 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).
9) F. Kong, R. P. Singh; A human gastric simulator (HGS) to study food digestion in human stomach. J. Food Sci., **75**, E627–E635 (2010).
10) 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).
11) A. Pal, K. Indireshkumar, W. Schwizer, B. Abrahamsson, M. Fried, J. G. Brasseur; Gastric flow and mixing studied using computer simulation. Proc. Biol. Sci., **271**, 2587–2594 (2004).
12) H. Kozu, I. Kobayashi, I., M. A. Neves, M. Nakajima, K. Uemura, S. Sato, S. Ichikawa; PIV and CFD studies on analyzing intragastric flow phenomena induced by peristalsis using a human gastric flow simulator. Food Funct., **5**, 1839–1847 (2014).
13) 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).
14) 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).
15) I. Kobayashi, H. Kozu, Z. Wang, H. Isoda, S. Ichilawa; Development and fundamental characteristics of a human gastric digestion simulator for analysis of food disintegration. Japan Agric. Res. Quart., **51**, 17–25 (2017).
16) 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).
17) L. Marciani, P. A. Gowland, A. Fillery-Travis, P. Manoj, J. Wright, A. Smith, P. Young, R. Moore, R. C. Spiller; Assessment of antral grinding of a model solid meal with echo-planar imaging. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., **280**, G844-849 (2001).
18) Z. Wang, H. Kozu, K. Uemura, I. Kobayashi, S. Ichikawa; Direct observation and analysis of disintegration of hydrogel particles with different mechanical properties using a gastric digestion simulator, 13th International Congress on Engineering and Food, 1723 (2019).
19) Z. Wang, S. Ichikawa, H. Kozu, M. A. Neves, M. Nakajima, K. Uemura, I. Kobayashi; Direct observation and evaluation of cooked white and brown rice digestion by gastric digestion simulator provided with peristaltic function. Food Res. Int., **71**, 16–22 (2015).
20) G. M. Bornhorst, R. P. Singh; Bolus formation and disintegration during digestion of food carbohydrates. Compre. Rev. Food Sci. Food Saf., **11**, E1383-E1391 (2012).
21) G. M. Bornhorst, N. Ströbinger, S. M. Rutherfurd, R. P. Singh, P. J. Moughan; Properties of gastric chyme from pigs fed cooked brown or white rice. J. Sci. Food Agric., **93**, 2900-2908 (2013).

「化学工学誌　Vol. 82 pp. 307-310 および日本食品工学会フォーラム 2019 要旨集 pp. 8-12 を改訂して転載」

© 2019 Japan Society for Food Engineering