

シンポジウム 2-1

コール酸摂取ラットにおける脂肪肝の発症と腸内細菌叢変動との関連性
Fatty liver development in cholic acid-fed rats and
its relation to altered gut microbiota composition

横田 篤

北海道大学大学院農学研究院

Atsushi Yokota

Research Faculty of Agriculture, Hokkaido University

メタボリックシンドローム (MS) の発症は、糖代謝異常や脂質代謝異常等と深い関連があることが示唆されている。しかし複数の要因が関与することから、そのメカニズムの全貌は未だに不明である。一方、近年の研究により、高脂肪食摂取に伴う肥満や MS 等の代謝性疾患の発症には、多くの場合、腸内細菌叢構成の変動を伴うことが示されている。しかし両者の因果関係は十分明らかになっていない。我々はこの解明を目的として、胆汁酸に着目した検討を行ってきた。胆汁酸は食事中の脂質の消化吸收を補助する胆汁の主要成分であり、胆汁の分泌量は脂質の摂取に伴い増大する。一方で胆汁酸は強い殺菌作用を持つ。このため、胆汁酸は高脂肪食摂取時の腸内細菌叢かく乱因子である可能性が高い。事実、我々はラットにヒトの代表的な胆汁酸であるコール酸 (CA) を短期間 (10 日間) 投与したところ、胆汁酸濃度が上昇して腸内細菌叢が変化し、その変化は高脂肪食摂取時の菌叢変化と類似していることを見いだしている (Islam et al. *Gastroenterology*, 2011; Yokota et al. *Gut Microbes*, 2012)。従って、胆汁酸に着目した解析は MS 発症機構解明の突破口になることが期待される。

このような背景から、我々はラットに CA 添加食を長期間 (13 週間) 摂取させ (CA 群)、Control 群と比較して胆汁酸が腸内細菌叢構成および宿主の病態生理に及ぼす影響を検討した。その結果、13 週後には摂取された CA は盲腸内の腸内細菌により殺菌活性や細胞毒性のより強力な二次胆汁酸であるデオキシコール酸 (DCA) に変換されるとともに、先行実験と類似した腸内細菌叢の構成変化が観察された。一方、宿主の生育、総摂食量、最終体重、各種脂肪組織重量等に両群間で有意な差は認められなかったが、CA 群で肝臓重量が有意に増加した。驚くべきことに、解剖時に全ての個体で脂肪肝が認められ、肝臓組織中のトリグリセリド (TG) およびコレステロール (Chol) 含量は有意に増加した。また、血清中でも類似の状況が観察され、総じて脂質代謝異常が認められた。興味深いことに、肝臓組織中の TG と Chol 含量は糞中の DCA 濃度と各々強い相関があり、腸内細菌叢中の DCA 生成菌が病態発症に関与している可能性が示唆された。肝傷害の指標である血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) やアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) は、13 週後にいずれも CA 群で有意に高値を示した。肝臓における遺伝子発現解析では、炎症系の遺伝子発現に変化は見られなかったが、脂質代謝異常に関連する変動が見えており、これらの結果と菌叢の変動との関連性を検討中である。以上の結果は、胆汁酸が MS 発症の端緒になることを示唆しているだけでなく、この実験系が一般的に MS の解析に用いられる高脂肪食の影響を回避して、MS の発症に対する胆汁酸の直接作用を評価する系としても優れていると考えられた。