

コール酸負荷が胆汁酸代謝に与える影響と宿主への波及効果

食資源科学講座 食品栄養学分野

藤井暢之

【背景と目的】胆汁酸は脂質や脂溶性ビタミンの消化と吸収に必要不可欠な物質であり、肝臓でコレステロールから生合成され、高脂質食摂取時にはその分泌量が増加することが知られている。また、胆汁酸代謝に関わる腸内細菌の組成が、高脂肪食摂取時に変化することが報告されており、高脂肪食摂取から波及する疾患・症状と体内の胆汁酸代謝の関連が考えられた。本研究では、高脂肪食摂取時を想定し、主要な胆汁酸の一つであるコール酸(CA)を負荷した状況で、体内の胆汁酸代謝の網羅的解析を行った。また、CA負荷が宿主に与える波及効果を検討するため、糖代謝の経時的な変動と、脂質代謝への影響を検討した。

【方法】[実験1]試験飼料への適当な胆汁酸添加量を検討するため、3週令WKAH/Hkm雄ラットを用い、予備飼育後に10日間の試験飼育を行った。試験飼育開始時に、基本飼料を摂取させた群と、CAを重量比0.05%または0.2%添加した飼料を摂取させた群に分けた。試験終了時に解剖を行い、各内蔵脂肪重量、血清パラメーターの測定、糞中胆汁酸濃度の測定を行った。[実験2]実験1より、0.05%が適当なCA負荷量として判断された。このCA負荷量で、胆汁酸代謝への長期的な影響を評価する実験を行った。試験期間中は2週間ごとに経口グルコース負荷試験と、糞中胆汁酸排出量を経時的に評価した。13週後に試験飼育最終日に解剖を行い、脂肪組織重量測定、血清成分測定、腸管内容物中の胆汁酸組成を測定した。胆汁酸の測定にはultra performance liquid chromatography/ESI-mass spectrometryによる分析法を用いた。

【結果・考察】[実験1]CA摂取によって副睾丸周囲脂質組織と後腹膜脂肪組織の重量、そして血清アディポネクチン濃度に減少傾向が見られた。また、0.2%CA摂取群ではタウリンやグリシンに抱合されたCAの糞中濃度が有意に増加したことから、過剰なCAが付加されたことが考えられた。一方、0.05%CA摂取群では抱合型CAが生理的濃度に近いことが確認されたので、0.05%CAを適当な負荷量として決定した。[実験2]長期CA摂取においても、血清アディポネクチン濃度は有意に低下した。また、CA添加飼料の摂取による明瞭な耐糖能への影響は見られなかった。試験開始5週目と9週目には、血漿グルコースのクリアランスが強くはたらくことを示唆する結果を得たものの、各脂肪組織重量には有意な変化は見られなかった。一方で、CA摂取群における糞中胆汁酸組成はダイナミックな経時的変化を示した。4週目までは遊離のCAやその代謝物である7-オキシデオキシコール酸(7-oxo-DCA)やウルソコール酸(UCA)が確認される個体が存在したが、13週目までには7-oxo-DCAやUCAは殆どの個体で観察されなくなった。一方、デオキシコール酸(DCA)産生個体の比率及びその産生量は、週を追うごとに増加した。胆汁酸代謝には腸内細菌が関わる事が知られていることから、生理的な範囲でのCA循環量の増大は、耐糖能には大きな影響を及ぼさないものの、刻々と腸内細菌叢を変化させ、結果としてDCAが生成しやすい状況へ徐々に推移すると考えられた。