

胆汁酸による消化管透過性の亢進

～二次胆汁酸を介さない機構の可能性～

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品栄養学分野 菊地慧大

1. 背景および目的

食事誘導性肥満 (DIO) では, 消化管バリア機能が脆弱化する (消化管透過性が上昇する) ことが知られているが, その詳細なメカニズムは未だ不明である。消化管バリア機能とは, 管腔内の常在菌や食品由来抗原などの体内への侵入を制限する防御機構である。このバリア機能の脆弱化は各組織での慢性炎症に関与すると考えられている。我々はこの脆弱化因子として, DIO のときに消化管への分泌量が増大する胆汁酸に着目し, 下記の実験を実施した。

2. 方法

雄性の WKAH/HkmSlc ラットを用いた。2 週および 13 週に渡るコール酸 (CA) 経口摂取試験を行った。馴化後, 基本飼料 (AIN-93G 準拠) を摂取させたコントロール群と CA (0.5g/kg) 添加飼料を摂取させた CA 群に分け, 糞, 消化管内容物, 血中胆汁酸の網羅的解析 (UPLC/ESI-MS), そして二種のバリア機能評価を行った。in vivo のバリア機能評価には, Cr-EDTA の経口投与量と尿中排泄量 (投与直後から 24 時間まで) の収支から算出した排泄率を用いた。部位別バリア機能評価には, Ussing chamber を用いた各消化管組織におけるルンファイエロー (LY) 透過性と経時的な経上皮電気抵抗値 (TER) を用いた。

3. 結果および考察

13 週の CA 摂取により, 試験当初から透過性上昇が見られ, 最終週まで高値を維持した。しかし, 解剖時の盲腸内容物中においてデオキシコール酸 (DCA) 濃度上昇が観察された一方, 解剖後に分離した盲腸組織の透過性に群間差は見られなかった。CA 摂取当初から糞中 DCA 濃度が著増せず, 時間経過に伴って増加することを勘案すると, 透過性上昇は必ずしも DCA に依存しない可能性が考えられた。そこで, CA 経口摂取後, DCA への代謝が完全ではない時期 (摂取開始 2 週間後) での透過性評価を実施した。この場合でも Cr-EDTA 透過性の有意な上昇が確認されたが, 分離した空腸と結腸組織における LY 透過性, TER に群間差は観察されなかった。これらのことから, 管腔内において高濃度の胆汁酸が存在するときに透過性が亢進する可能性が推定された。そこで, 基本食で馴化したラットから分離した空腸, 回腸下部の粘膜側バッファーにタウロコール酸 (TCA) を添加し, LY 透過性, TER の測定を試みた。CA 摂取試験時の空腸および回腸内容物中において最も高い濃度を示した TCA を添加胆汁酸に採用した。その結果, 空腸部位では大きな変化が観察されなかった一方で, 回腸下部では高濃度 TCA 添加により TER の減少と LY 透過性の有意な上昇が観察された。このメカニズムとしては, 回腸下部は BA 受容体やトランスポーターの発現が高いことから, TCA はそれらを介して細胞間透過性の制御に関与することが予想される。

4. まとめ

回腸下部管腔内で TCA が高濃度で存在する際, 透過性亢進に寄与することが示唆された。