

胆汁酸負荷による血中アディポネクチン濃度の低下機構

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品栄養学 加茂 佳恵

1. はじめに

高脂肪食を摂取すると脂質吸収に寄与する一次胆汁酸の分泌量が増大し、その組成は加齢によりコール酸 (CA) に偏る。また、高脂肪食摂取による脂肪組織の肥大によって、脂肪細胞から分泌される血中アディポネクチン (APN) 濃度が低下する。APN は炎症抑制やインスリン感受性亢進などの作用を示し、メタボリックシンドロームの症状に対して抑制的な効果が知られている。そこで我々は、高脂肪食摂取時の胆汁酸環境を模倣するために、CA 添加食をラットに給餌して胆汁酸環境が血中 APN に及ぼす影響を個体レベルで調べるとともに、胆汁酸が APN 産生に及ぼす作用を細胞レベルで調べた。

2. 方法

In vivo 実験: 雄性 WKAH/Hkm Slc ラットに、AIN-93G 準拠飼料または 0.05%CA 添加食を与え、13 週間 (長期) と 2 週間 (短期) 飼育した。解剖時に腹部大動脈および門脈を採血し、ELISA 法により血漿および組織中の APN 濃度を分析した。また、組織における各種遺伝子発現を分析した。

In vitro 実験: 3T3-L1 細胞を 10%FBS 含有 DMEM 培地でコンフルエントになるまで培養した後に、分化誘導培地に交換し脂肪細胞へ分化させた。その後、CA 摂取ラット門脈で増加する CA、タウロコール酸 (TCA) およびデオキシコール酸 (DCA) の刺激を行い、細胞の上清および細胞中 APN 量を ELISA 法により分析した。

3. 結果と考察

In vivo 実験の長期および短期 CA 負荷試験両方でラットの摂食量、体重および脂肪組織重量に変化はなかったが、血漿 APN 濃度は CA 群で有意に低下した。しかしながら、白色脂肪組織における APN 遺伝子発現量に群間差は見られなかった。これらより、先行研究の再現性が得られた。そこで、APN に対する胆汁酸の直接的な作用を観察するために、*In vitro* 実験を行った。脂肪細胞へ分化させた 3T3-L1 細胞に対して、CA 摂取ラットの門脈中で増加する CA、TCA および DCA の刺激を行ったところ、APN の分泌は変化しなかったことから APN の遺伝子発現や分泌は胆汁酸により影響を受けないと考えられた。次に APN 受容体である T-カドヘリンの遺伝子発現を *in vivo* で検証した。T-カドヘリンは GPI アンカー型タンパク質であり、傷害を受けた組織で T-カドヘリンが高発現することや、T-カドヘリンが高発現する組織で APN が集積し保護的に作用することが報告されている。長期 CA 負荷試験において、CA 群の回腸粘膜では T-カドヘリンの遺伝子発現が増大し、回腸粘膜中の APN 濃度も CA 群で増加した一方、回腸粘膜における APN 遺伝子発現に群間差は見られなかった。長期の CA 負荷試験は、血漿 APN 濃度が低下する原因の一つとして、T-カドヘリン発現量増加を介した回腸部位での APN 集積が関与すると考えられた。しかし、短期 CA 負荷試験では、回腸粘膜における T-カドヘリン遺伝子発現や APN 濃度の変化は見られなかった。これらのことから、CA 負荷による血漿 APN 濃度低下には、複数の機構が関与すると推察された。

4. まとめ

CA 負荷により血漿 APN 濃度が低下した。その機構の一つとして、回腸部位における T-カドヘリン発現量増加による APN 集積が関与する可能性が示された。