

一次胆汁酸による消化管透過性亢進作用

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品栄養学分野 多田 幸司

1. はじめに

近年, 我が国では欧米食の普及と共に, 生活習慣病患者の増加が問題視されている。その原因の一つにはメタボリックシンドロームの罹患が挙げられる。高脂肪食摂取に伴い大腸内で増加した二次胆汁酸が腸バリア機能の低下を引き起こし, 様々な疾病に繋がる炎症を誘発することがその一因と考えられている。これまでに一次胆汁酸であるタウロコール酸(TCA)が回腸組織でもバリア機能低下を引き起こすことを見出している。そこで本研究では, これらの一次胆汁酸が消化管透過性を亢進させる機構の解明を目的とした。

2. 方法

WKAH/HkmSlc 雄性ラット (3週齢)を予備飼育後, AIN-93G に準拠した対照群または 0.05% コール酸(CA)添加食を与えた群に分けて 13 週間飼育した。Cr-EDTA を経口投与し, その尿中回収率を消化管透過性の指標とした。LC-MS を用いて門脈, 消化管腔内での胆汁酸組成を解析した。CA 摂取履歴がないラットから摘出した消化管組織を用いて *ex vivo* の系で透過性に及ぼす胆汁酸の作用を評価した。さらに, 回腸での胆汁酸再吸収に関わる胆汁酸トランスポーターである apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT)は, ナトリウム依存的に胆汁酸を取り込む。ASBT の機能を抑制する目的で, 緩衝液中の浸透圧を維持しつつナトリウム濃度を大幅に減少させた場合の透過性を評価した。加えて, 透過性に影響する細胞骨格の制御に関わる Rho kinase の阻害剤が透過性に及ぼす影響を評価した。さらに, 消化管上皮細胞由来 Caco-2 細胞株を用いた培養系で上皮細胞に及ぼす TCA による直接的な作用を評価した。

3. 結果と考察

In vivo の実験で CA 群において消化管透過性の亢進が確認された。この時, 空腸および回腸管腔内に多量の TCA, CA が確認されたことから, 摘出小腸組織の透過性に及ぼす TCA の直接的な作用を評価した結果, 空腸組織ではなく回腸組織で特異的に TCA による透過性亢進作用が確認された。透過性亢進に寄与する可能性のある Rho kinase, ASBT を阻害する試験を個別に行ったところ, いずれにおいても TCA で見られた透過性亢進作用は消失した。このことから TCA による透過性亢進には Rho kinase と ASBT の関与が示唆された。CA でも同様の評価を行ったところ, CA も回腸組織での透過性亢進を引き起こすが, その作用は ASBT 阻害では消失しなかった。Caco-2 を用いた実験でも TCA による透過性亢進作用が観察されたことから, Caco-2 細胞はこの機構解明のためのモデルとなり得ることが示された。

4. まとめ

一次胆汁酸である TCA と CA が透過性亢進を惹起することを見出した。特に TCA は ASBT により細胞内に取り込まれ, 細胞内で Rho kinase を介して透過性亢進を惹起することが示唆された。