

高脂肪食摂取によるマウス腸内胆汁酸量の増加が 腸内細菌叢構成に与える影響

共生基盤学専攻 食品安全・機能性開発学講座 胃腸内圏微生物学 相磯 知里

1. 背景と目的

過剰な脂肪の摂取は腸内細菌叢の構成バランスを崩し、肥満やメタボリックシンドロームの発症・進行に寄与すると考えられているが、高脂肪食が腸内細菌叢の構成を変化させるメカニズムは未解明な部分が多い。当研究室では、脂質の消化・吸収を補助し、かつ強い抗菌活性を示す「胆汁酸」が高脂肪食摂取時の腸内細菌叢の構成を変化させる要因の一つであると考え、これを「胆汁酸仮説」と提唱した。我々はこれまでに、ヒトの主要な胆汁酸であるコール酸または高脂肪食を摂取したラットにおいて腸内胆汁酸量の増加と腸内細菌叢構成の変化を観察し、胆汁酸仮説を支持する結果を得ている。しかし、ヒトにおいて胆汁酸の貯蔵と濃縮機能を担う胆嚢をラットは持たない。一方、マウスは胆嚢を有することから、よりヒトに近い消化管構造で胆汁酸の腸内細菌叢構成への影響を評価できると考えられる。そこで本研究では、高脂肪食またはコール酸を投与したマウスの腸内細菌叢構成の変化と胆汁酸量の変化を調べることで、高脂肪食によって分泌量が増加した胆汁酸が腸内細菌叢の構成にどのような影響を与えるのかを評価した。

2. 方法

8週齢 C57BL/6J マウスを通常食（脂質 10 kcal%）で2週間馴化後、Control 群に通常食を、高脂肪食群に高脂肪食（脂質 60 kcal%）を4または8週間投与した（各群 $n=6$ ）。飼育試験後に採取した盲腸内容物から胆汁酸と DNA を抽出し、LC-MS による胆汁酸分子種の定量と Illumina MiSeq による 16S rRNA 遺伝子を標的とした菌叢解析を行った。盲腸内容物中の胆汁酸濃度と菌叢構成について、コール酸 0.3% 添加水を2週間摂取したマウスと比較した。さらに、盲腸内容物から胆汁酸耐性候補菌株と感受性候補菌株を単離した。

3. 結果と考察

8週飼育試験後の高脂肪食群では、Control 群と比べて盲腸内容物中の総胆汁酸濃度が有意に増加した。菌叢解析の結果、高脂肪食群では Firmicutes 門が有意に増加し、Bacteroidetes 門が有意に減少した。盲腸内容物中の胆汁酸濃度の増加と菌叢構成の変化は、コール酸摂取マウスにおいても同様の傾向が観察された。また、97%以上の配列類似度に従って分類した operational taxonomic unit (OTU) レベルで菌叢構成の変化を探ったところ、高脂肪食摂取によって 438 の OTUs の相対割合が変化し、これは腸内細菌叢全体の約 85% を占めていた。これらの OTUs の中で胆汁酸の影響を受けた OTU を特定するために、抗菌活性が高い 4 つの胆汁酸分子種の合算濃度と各 OTU の相対割合の相関解析を行ったところ、22 の OTUs が正の相関を示し、54 の OTUs が負の相関を示した。これらの OTUs の菌叢中の相対割合は合計で 59% となり、高脂肪食の摂取によって変化した約 85% の腸内細菌のうち、約 7 割が胆汁酸の影響を受けたと考えられる。

以上から、高脂肪食摂取によって腸内分泌量が増加した胆汁酸の腸内細菌叢への影響の大きさと、胆汁酸によって影響を受ける腸内細菌が明らかになった。また、本試験において胆汁酸に影響を受けると推測された細菌の一部が盲腸内容物中から単離された。今後、単離菌株の胆汁酸に対する耐性を調べることで、より直接的に胆汁酸の腸内細菌に対する影響を評価し、胆汁酸仮説の検証を進めていく。