

二次胆汁酸を責任因子と想定した 非アルコール性脂肪肝の発症における鉄の関与

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品栄養学 堀 将太

1. 背景と目的

腸内細菌は代謝物を介して非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) の発症に関与する可能性があるが、両者の結びつきを明らかにした研究は非常に少ない。最近の研究では、ヒト NAFLD 患者血中において腸内細菌代謝物である二次胆汁酸, 特にデオキシコール酸 (DCA) が増加することが報告されている。しかしながら, その因果関係は不明である。NAFLD の発症と進行には肝臓鉄が重要な役割を担っている可能性が報告されていることから, 本研究では, 腸内細菌と NAFLD を結びつける物質として DCA が NAFLD 発症に与える影響を肝臓鉄に着目して明らかにすることを目的とした。

2. 方法

〈実験 1〉 WKAH/H1mSlc 雄性ラットに DCA の前駆体であるコール酸 (CA) 添加食または DCA 添加食を与え 2 週間飼育した。各種臓器重量を測定し, LC-MS を用いて門脈, 肝臓の胆汁酸を解析するとともに, 原子吸光光度計により肝臓鉄濃度を, 比色定量法により肝臓トリグリセリドを測定した。

〈実験 2〉 Wistar 雄性ラットに AIN93G 準拠の通常食 (IA), 軽度鉄欠乏食 (MID), 高ショ糖食 (HS), 高ショ糖+軽度鉄欠乏食 (HS+MID) の 4 群を 3 週間飼育し, 肝臓鉄濃度及び肝臓 TG を定量した。

3. 結果と考察

〈実験 1〉 試験期間中の脂肪組織重量, 体重, 摂食量に差は見られなかった。CA 摂取, DCA 摂取により門脈血 DCA 濃度が増大し, それに伴って肝臓トリグリセリドが蓄積した。この結果は, 腸内細菌が DCA を媒介物質として NAFLD を発症させる可能性を示している。このとき, いずれの群においても肝臓鉄濃度が低下し, 肝臓トリグリセリドと負の相関関係にあることを見出した。鉄欠乏食を与えたラットにおいて, 肝臓トリグリセリドが蓄積することが報告されていることから, DCA は肝臓鉄濃度の低下を介して肝臓トリグリセリド蓄積を誘導する経路が予想された。

〈実験 2〉 CA, DCA 摂取による肝臓鉄低下が肝臓トリグリセリド蓄積を促進する要因になり得るかを明らかにするために, 食餌中鉄量を半分に減らした飼料 (MID) を与えた。MID は肝臓鉄濃度を低下させた一方で, いずれの群においても体重, 摂食量に影響を与えなかった。このとき, HS+MID では肝臓トリグリセリド濃度が有意に増大し, MID は HS 誘導性の肝脂質蓄積を促進することを見出した。これらの結果は, CA, DCA 摂取で観察された肝臓鉄濃度の低下は, 肝臓トリグリセリド蓄積の結果ではなく, 肝臓トリグリセリド蓄積の原因因子の一つとして作用することが考えられる。

4. 結論

本研究は腸内細菌-DCA-肝臓鉄低下が NAFLD 発症機構の一端を担う可能性を示した。高脂肪食摂取では腸内細菌組成の変動を伴って血中 DCA が増加することや, 肝臓鉄が低下することが報告されていることから, NAFLD の発症において同様の機構が働くことが示唆される。