

胆汁酸仮説の検証：コール酸添加食摂取がラット盲腸内胆汁酸組成および細菌叢に与える影響の経時的解析

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 藤田 祐己

1. 研究背景

近年、高脂肪を特徴とする西欧食の過剰摂取が腸内細菌叢の構成バランスを崩し、これが宿主であるヒトのメタボリックシンドローム発症と関連することが指摘されている。しかしながら、メタボリックシンドロームを含む宿主の病態発症と菌叢変化の因果関係は多くが不明のまま、現状では菌叢変化の機構ですらも十分には解明されていない。我々はその変化に寄与する因子として、高い殺菌活性を有する胆汁酸に着目し、高脂肪食摂取により胆汁酸の分泌量と消化管下部への流入量が増加し、増大した殺菌活性が菌叢変化の選択圧になりうるという「胆汁酸仮説」を提唱した。高脂肪食を2, 4あるいは8週間摂取させたラットでは、摂取期間が長くなるに従って盲腸内総胆汁酸量が増加した。また Firmicutes 門の割合の増加, Bacteroidetes 門の割合の減少という高脂肪食摂取に特徴的な菌叢変化が誘導され、増大した胆汁酸が選択圧として働いた可能性が示唆された。本研究では、ヒトの主要な胆汁酸であるコール酸 (CA) を添加した食餌を同様にラットに摂取させ、盲腸内の胆汁酸量・組成や菌叢変化を観察した後、前述の高脂肪食摂取試験の結果と比較することで、胆汁酸仮説のより厳密な検証を目指した。

2. 材料と方法

3週齢の WKAH/HkmSlc 雄性ラットを AIN-93G 準拠飼料で2週間予備飼育後、AIN-93G 準拠飼料を与える Control 群と 0.05% CA 添加食投与群 (CA 群) の計2群を設定し、2, 4あるいは8週間の飼育試験を実施した ($n=5-7$)。解剖時に各個体から盲腸内容物を採取し、UPLC/ESI-MS を用いた胆汁酸組成の定量分析と、16S rRNA 遺伝子の V3-V4 領域を標的として次世代シーケンサーMiSeq によるメタ 16S 菌叢解析に供した。

3. 結果と考察

いずれの飼育期間においても、CA 群では Control 群と比較して総胆汁酸量、DCA 量および DCA 関連分子種が有意に増加、あるいは増加傾向を示した。メタ 16S 菌叢解析の結果、2週飼育試験では門レベルでの顕著な菌叢変化は観察されず、また4週飼育試験では、Control 群と比較して CA 群で Bacteroidetes 門の割合が減少傾向を示したものの、Firmicutes 門の割合は有意な変化は認められず、増加傾向も示さなかった。一方、8週飼育試験では、Control 群と比較して CA 群で Bacteroidetes 門の割合の有意な減少、Firmicutes 門の割合の有意な増加を示し、この結果は、前述の高脂肪食8週投与後の結果と類似していた。また、高脂肪食8週投与後において、Control 群と高脂肪食群での盲腸内存在比の総和がそれぞれ上位20位までの Firmicutes 門 OTUs (Operational Taxonomic Unit, 配列情報に基づいた操作的分類単位) および Bacteroidetes 門 OTUs について、本 CA 添加食試験における盲腸内存在比の挙動を調べた。その結果、Firmicutes 門 OTUs および Bacteroidetes 門 OTUs ともに、高脂肪食試験8週投与後と CA 添加食8週投与後で概ね類似した挙動を示し、さらに比較解析の結果、少なくともラット盲腸内菌叢中の約30%が、高脂肪食の長期多量摂取時に胆汁酸により影響を受け、存在比が変化するということが示された。