

12 α 水酸化胆汁酸量の増大がもたらす消化管透過性亢進作用の解析

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品栄養学 高本 大慈

1. はじめに

高脂肪食の摂取により, 脂質吸収に寄与する一次胆汁酸の分泌量が増大することに加えて, その組成は 12 α 位に水酸基を持つ分子種に偏ることが示されている。また, 消化管管腔内に存在する異物への防御機構である消化管バリア機能は胆汁酸により低下するが, その多くが大腸部位において腸内細菌の作用により変換されて生成するデオキシコール酸(DCA)をはじめとする二次胆汁酸に着目したものである。これまで, 12 α 水酸化胆汁酸 (12 α OH BA) であるコール酸(CA)をラット飼料中に添加することで高脂肪食摂取時の体内胆汁酸環境を模倣する実験系を作成した。さらに小腸管腔内に高濃度で存在することが見出された, 12 α OH BA であるタウロコール酸(TCA)が, *Ex vivo* の実験により小腸の中でも回腸部位特異的に消化管透過性増加を指標とする消化管バリアの低下をもたらすことが示された。そこで本研究では, 胆汁酸の消化管透過性への作用の全体像を把握するとともに, 一次胆汁酸の消化管バリア機能に対する寄与度を検証することを目的とした。

2. 方法

Ex vivo 実験: 6 週齢の Wistar/ST Slc 雄性ラットを予備飼育後, 摘出した消化管組織(空腸, 回腸, 盲腸, 結腸)を用いて Ussing chamber により消化管透過性を評価した。管腔側に, 透過性マーカーとして Lucifer Yellow(LY)を添加し, 漿膜側への LY 透過率を算出した。被験物質として, 小腸組織では TCA, 盲腸および結腸組織では DCA を添加した。これまでの CA 摂取ラットの消化管管腔内で観察された濃度を参考に粘膜側に添加する胆汁酸添加量を設定した。

In vivo 実験: 3 週齢の WKAH/Hkm Slc 雄性ラットを予備飼育後に AIN-93G 準拠飼料または 0.05%CA 添加飼料, さらにそれぞれの群で純水または二次胆汁酸生成に関与するグラム陽性細菌を標的とする抗生物質バンコマイシン(VCM)の水溶液を濃度 200 mg/L で飲料水として与え, 6 週間飼育した。飼育 5 週目に非吸収性マーカーである Cr-EDTA を投与し, その後 1 日分の尿中排泄から消化管透過率を算出し消化管バリアの指標とした。解剖時に採取した腹部大動脈血漿, 門脈血漿, 消化管内容物および肝臓中の胆汁酸組成を LC-MS を用いて解析し胆汁酸代謝を評価した。

3. 結果と考察

Ex vivo 実験において, 小腸部位では回腸のみで TCA による透過性亢進作用が確認され, 盲腸および結腸で DCA の透過性亢進作用が確認された。これらのことは, 回腸から遠位の消化管において 12 α OH BA が消化管透過性を亢進しうることを示す。

In vivo 実験において, CA 添加飼料の摂取による消化管透過性の亢進が観察された。胆汁酸組成解析の結果より, VCM 投与により体内各部位における二次胆汁酸生成の消失が確認されたにもかかわらず, VCM 投与は消化管透過性に影響を及ぼさなかった。これらのことは, 二次胆汁酸の存在の有無によらない 12 α OH BA による消化管透過性の亢進を示している。この時, 消化管透過性と門脈血漿中における TCA 濃度との間に正の相関を見出した。

4. まとめ

12 α OH BA による消化管透過性亢進作用において, 回腸部位における TCA の寄与が示唆された。