

# 腸管バリア制御における脂質栄養の役割と 生活習慣病の新たな予防手段の開発

広島大学大学院統合生命科学研究科・教授 鈴木 卓弥

## ■ 目的

摂取する脂質の量と質は、メタボリックシンドロームや糖尿病をはじめとする生活習慣病の進展に深く関わる。また近年の研究により、これらの疾患では全身性の炎症状態を呈すること、その原因の1つとして腸管バリアの損傷が役割を持つことが報告されている。しかしながら、摂取する脂質の質と腸管バリア調節との関係は十分には解明されていない。そこで本研究は、摂取する脂質の量と質による腸管バリアへの影響を調べ、さらに腸管バリアの調節に関わる腸内化合物を探索した。

## ■ 方法

マウス(雄性、C57BL/6J、5週齢)を3群に分け、それぞれControl群、HFD(soybean oil)群、HFD(Lard)群とした。8週間の試験期間を設け、Control群には標準飼料(7%大豆油を含む)を与え、HFD(soybean oil)群とHFD(Lard)群には40%の大豆油あるいはラードを含む高脂肪飼料をそれぞれ与えた。6週目と7週目にはグルコース負荷試験と蛍光デキストラン透過性試験をそれぞれ実施した。試験期間終了後、結腸組織からタンパク質を抽出し、ウェスタンブロット法によりタイトジャンクション(TJ)タンパク質の発現量を解析した。続いて、マウスに高脂肪飼料(40%ラードを含む)を4週間以上摂取させたのち、新鮮便を採取した。固形分を除き、逆相高速液体クロマトグラフィーに供して90の画分に分けた。各画分をヒト腸管上皮Caco-2細胞に24時間作用させ、ウェスタンブロット法によりTJタンパク質Claudin-3発現量を解析した。Claudin-3発現量を顕著に減少させた画分を選抜し、nano-LC/MS/MSに供して含有化合物を推定した。さらに、7-ケトデオキシコール酸をCaco-2細胞に24時間作用させ、Claudin-3発現を解析した。

## ■ 結果および考察

高脂肪飼料を摂取した2群では、体重増加量、肝臓と脂肪組織の重量が増加するとともに、耐糖能異常を示したが、摂取した脂質の種類(大豆油とラード)による違いは認められなかった。また、高脂肪飼料を摂取した2群では蛍光デキストランの血中濃度が上昇し、腸管透過性の上昇が確認された。高脂肪飼料を摂取した2群の結腸上皮のZO-2、JAM-A、Claudin-3の発現がControl群に比較して低値を示した。マウスの糞から調製した各画分をCaco-2細胞に作用させたとき、複数の画分がClaudin-3発現量を減少させ、なかでも画分No.36による減少が顕著であった。そこで、nano-LC/MS/MSによってNo.36に含まれる化合物の同定を試みたところ、7-ケトデオキシコール酸が推定された。7-ケトデオキシコール酸(標品)をCaco-2細胞に作用させたところ、画分No.36と同様にClaudin-3のタンパク質発現を減少させた。

## ■ 結語

高脂肪飼料の摂取は肥満や耐糖能異常、そして腸管バリア損傷を引き起こしたが、脂質の種類(大豆油とラード)による違いは認められなかった。また、腸管上皮のTJ構造を損傷する腸内化合物の1つとして、二次胆汁酸の7-ケトデオキシコール酸が新たに見出された。7-ケトデオキシコール酸は、腸管上皮に高発現するタイトジャンクション分子であるClaudin-3のタンパク質発現を減少させる。本研究の成果は、増加の一途をたどる生活習慣病を減少させる新たな手段の開発のために重要な基礎的情報になると考えられる。