

# 新規のコリン供給素材グリセロホスホコリンの腸管内代謝、 および吸収機構の解明

広島大学大学院統合生命科学研究科・教授 矢中 規之

## ■ 目的

choline は極めて重要な生理作用を有する一方で、choline の一部は腸内細菌によって trimethylamine (TMA) に変換された後、肝臓において trimethylamine *N*-oxide (TMAO) に代謝され、血中 TMAO 濃度と心血管疾患の発症との関連性が指摘されている。本研究では、choline 供給の栄養素材として glycerophosphocholine (GPC) に着目し、長期摂取試験、および経口投与試験を行い、血中の choline 代謝物量、特に TMAO 量の比較解析を行った。さらに GPC の吸収、および代謝機構を解明するために GPC 分解に関与する GDE5 を腸管上皮細胞で特異的に欠損させた腸管上皮細胞特異的 GDE5KO マウスの作製を行った。

## ■ 方法

6 週齢雄性 ICR マウスを choline 欠乏食群、酒石酸 choline 0.2% 添加食群、GPC 0.2% 添加食群の 3 群に分けて飼育し、3、5、8 週間後に採血を行い、LC/MS 法によって血中 TMAO 量、および血中 choline 代謝物量を測定した。さらに、6 週齢雄性 ICR マウスを用いて酒石酸 choline (500mg/kg、100mg/kg、20mg/kg)、および等モル量の GPC、citicoline の経口投与を行った。その後、血中 TMAO 量、および血中 choline 代謝物量の変化を解析した。腸管上皮細胞特異的に Cre タンパク質を発現する *Villin-Cre* マウスと GDE5 遺伝子の活性中心をコードする exon 11 の両端に loxP 配列を持たせた *GDE5<sup>fl/fl</sup>* マウスとの交配により腸管上皮細胞特異的 GDE5 欠損マウス (GDE5KO マウス) を作製し、GDE5 遺伝子の発現解析を行った。

## ■ 結果および考察

GPC 食群における 3、5、8 週間後の血中 GPC 濃度は control 群と比較して継続的な上昇が認められた。一方で、choline 食群における 3 週間後の血中 choline 濃度は control 群と比較して有意な上昇が認められたが、5、8 週間後の血中 choline 濃度の上昇は認められなかった。choline 食群、および GPC 食群において血中 TMAO 濃度が持続的に上昇しており、8 週間後における血中 TMAO 量は choline 食群と比較して GPC 食群において有意に高かった。500mg/kg を経口投与した際の GPC 投与群における血中 GPC 濃度は投与後速やかな上昇が認められたため、摂取した GPC は血中に直接移行する可能性が示された。GPC 投与群における血中 choline、および betaine 濃度は choline 投与群と比較して有意に低く、また choline 投与群と比較して GPC 投与群において血中 TMAO 濃度は有意な高値を示した。低容量 (100mg/kg、および 20mg/kg) での投与試験を行った結果、血中 TMAO 量は、citicoline においても同程度の蓄積効果が認められ、一方、低容量投与群において血中 TMAO 濃度の有意な差は認められなかった。腸管における GDE5 が GPC の吸収、および TMA 合成における機能的関与を想定し、腸管上皮細胞特異的 GDE5 欠損マウス (GDE5KO マウス) を作製した。GDE5KO マウスの大腸、および小腸において GDE5 の発現量が野生型と比較して低下しており、本 KO マウスが腸管上皮細胞特異的 GDE5 欠損モデルとして利用可能であることを確認した。

## ■ 結語

摂取した GPC は消化管より直接吸収され、血中の GPC は持続的に高濃度になることが示唆されたため、脳内への choline 供給において有用であると考えられた。一方、GPC を長期摂取、あるいは経口で単回投与した際には血中 TMAO 量が蓄積しやすい可能性が示唆され、GPC 摂取では TMAO の基質である TMA の腸管内での生成量が高い可能性が考えられた。今後は GPC を摂取した際の腸管での TMA 産生量や腸内細菌叢の解析を行うことが重要である。また、GPC を choline へ変換する酵素 GDE5 が GPC を摂取した際の血中 TMAO 量の蓄積に関与している可能性が示唆されたため、今後は GDE5KO マウスを用いた choline 供給源の長期摂食試験や経口投与試験などが興味深いと考えられた。