

血漿 TMAO 濃度変動と関連する代謝系の探索

長崎県立大学看護栄養学部栄養健康学科・准教授 城内 文吾

■ 目的

水溶性ビタミン様物質であるコリンは、現在では腸内細菌代謝を経て生体内でトリメチルアミン-N-オキシド(TMAO)へと代謝され、動脈硬化症の発症リスクを高めるものと認識されている。申請者は先行研究にて、コリン化合物の全てが血中 TMAO 濃度を上昇させるのか、3種類の化合物の定量的比較を行い、グリセロホスホコリン(GPC)および塩化コリンの摂取は血中濃度を上昇させる一方で、ホスファチジルコリンは上昇させないことを報告した(*Metabolites* 12(1):64, 2022)。TMAOは動脈硬化症など種々の疾患に関与するとの報告があるが、発症機序は完全に理解されていない。本研究では、食餌 GPC 誘導性高 TMAO 血症モデル動物を用い、複数の代謝を司る肝臓を対象としたメタボロミクスにより、TMAO 変動と関連する代謝系を探索した。

■ 方法

実験食は AIN-76 組成に準拠した対照(Control)食、2%大豆 PC を含む食餌を調製した。また、PC 添加食と同モルのコリンとした GPC を添加食も調製した。6週齢の雄性 OLETF ラットを体重に群間で違いがないよう3群に分け、それぞれの実験食を4週間自由摂食させた(Control食、PC食、GPC食のそれぞれを摂取させた群を NOR 群、PC 群および GPC 群とした)。飼育終了後、6時間絶食し、イソフルラン麻酔下で腹部大静脈採血により屠殺を行い、各種臓器・組織を摘出、血漿を調製し、種々の分析に供した。血漿 TMAO 濃度は LC/MS/MS により、肝臓中の親水性低分子化合物は GC/MS により測定した。同定ならびに半定量した代謝物と血漿 TMAO 濃度との関係をスピアマンの順位相関係数により解析し、TMAO 濃度変動の影響を受ける可能性のある代謝経路を Pathway analysis および Enrichment analysis にて探索した。

■ 結果および考察

4週間の飼育終了後の終体重、摂食量、肝臓および脂肪組織重量に3群間で差は認められなかった。血漿 TMAO 濃度については、NOR 群および PC 群と比較して、GPC 群で有意に高値を示し、先行研究の結果と一致しており腸内細菌叢の変動に起因していることが示唆された。血漿 TMAO 濃度と肝臓親水性低分子代謝物の相対量との関係を調べたところ、肝臓 Galactose+Glucose 量が正の相関($r=0.486$, $P=0.0688$)、肝臓 2-Aminoethanol 量($r=-0.557$, $P<0.05$)、肝臓 Inositol 量($r=-0.507$, $P=0.0562$)、肝臓 Glycine 量($r=-0.471$, $P=0.0783$)、肝臓 *N*-Acetyl glucosamine 量($r=-0.457$, $P=0.0888$)および肝臓 Uracil 量($r=-0.450$, $P=0.0944$)が負の相関を示した。これらの代謝物を Pathway analysis および Enrichment analysis に供し、TMAO 濃度変動の影響を受ける可能性のある代謝経路として“Galactose metabolism”、“Amino sugar and nucleotide sugar metabolism”、“Ascorbate and aldarate metabolism”の3つがピックアップされた。今後、これらの代謝系の変動と疾患発症の因果関係について調査する必要がある。

■ 結語

食餌 GPC 誘導性高 TMAO 血症モデル動物を用い、TMAO の産生場であり複数の代謝を司る肝臓を分析対象としたメタボロミクスにより、TMAO 変動と関連する代謝系を探索したところ、影響を受ける可能性のある代謝経路として“Galactose metabolism”、“Amino sugar and nucleotide sugar metabolism”、“Ascorbate and aldarate metabolism”の3つがピックアップされた。