



High-fat diet modulates bile acid composition and gut microbiota, affecting severe cholangitis and cirrhotic change in murine primary biliary cholangitis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 梅村, 昌宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000399

博士 (医学) 梅村 昌宏

論文題目

High-fat diet modulates bile acid composition and gut microbiota, affecting severe cholangitis and cirrhotic change in murine primary biliary cholangitis

(マウスの原発性胆汁性胆管炎において高脂肪餌は胆汁酸組成と腸内微生物叢を調節し重度の胆管炎と肝硬変化に影響する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

近年の研究では、遺伝的要因と環境要因が原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の発症や病態進展に寄与することが示されているが、食生活の変化が PBC の病態に及ぼす影響について解明されていない。本研究では、高脂肪餌 (HFD) が PBC モデルマウスの胆汁酸組成と腸内細菌叢に与える影響と胆管炎および肝線維化への関与を検討した。

[材料ならびに方法]

マウスとヒトの胆汁酸組成は全く異なり、マウスではヒトには存在しない 7α 水酸化酵素 Cytochrome (Cyp) 2a12 が二次胆汁酸 (デオキシコール酸 (DCA) とリトコール酸 (LCA)) を一次胆汁酸 (コール酸 (CA) とケノデオキシコール酸 (CDCA)) へ変換し、さらに 6β 水酸化酵素 Cyp2c70 が CDCA を親水性で細胞保護作用の高いミュリコール酸 (MCA) に変換している。近年、この 2 つの水酸化酵素をノックアウトし、ヒト型の胆汁酸組成に近づけた Cyp2c70/Cyp2a12 double knockout (DKO) マウスが樹立されている。本研究は胆汁酸組成と腸内細菌叢に焦点を当てていることから、このモデルマウスを使用した。

実験開始時 (0 週) に 8 週齢の DKO マウスに HFD (脂肪由来カロリー比 60%) もしくは通常餌 (ND) の摂取を開始した。2 週後と 4 週後に抗ミトコンドリア抗体 (AMA) の対応抗原類似構造化学物質 2-octynoic acid (2OA) を投与して PBC モデルマウスを作成した。コントロール群には PBS を投与した。10 週後に血液・肝臓・胆嚢・盲腸内容物を摘出し、胆管炎や肝線維化進展について病理組織学的評価や qPCR、Western Blot 法にて解析した。更に胆汁酸を液体クロマトグラフ質量分析や腸内細菌叢を 16S rRNA 菌叢解析を用いて検討した。

本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した (承認番号: 23-019)。

[結果]

高脂肪餌を摂取した PBC モデル (2OA+HFD) マウスは、普通餌を摂取した PBC モデル (2OA+ND) マウスに比べ、病理組織学的に portal inflammation、bile duct damage、lobular inflammation の有意な増悪を認めた。また、肝組織中に炎症性サイトカインである interferon γ 、tumor necrosis factor α 、interleukin- 1β の発現

も有意に増加した。肝線維化について、Sirius Red 染色で評価すると、2OA+HFD マウスは、2OA+ND マウスに比べ、有意な肝線維化の進行を認めた。また、肝線維化マーカーである actin alpha 2、collagen type I α 1 chain、transforming growth factor β 1 の上昇を認めた。胆汁酸については、2OA+HFD マウスの血清総胆汁酸量の有意な上昇を認めた。また、血清 LCA レベルおよび CDCA 由来の胆汁酸と CA 由来の胆汁酸の比率 (CDCA+LCA/CA+DCA) が有意に増加した。肝組織中の核内受容体・関連因子に関しては、Farnesoid X receptor (FXR) の標的遺伝子で胆汁酸排泄トランスポーターである organic solute transporter β の発現亢進を認めた。また、pregnane X receptor (PXR) の標的遺伝子である multidrug resistance-associated protein 3 や LCA 代謝に関わる Cyp3a11、Sulfotransferase Family (Sult) 2a1 の発現抑制を認めた。一方、胆汁酸生合成経路に関わる Cyp7a1、Cyp8b1 の発現は低下した。高脂肪餌による腸内細菌叢への影響として、血清 CDCA および LCA 濃度と関連する *Acetatifactor* と *Lactococcus* の増加や *Desulfovibrio* と *Lachnospiraceae_NK4A136_group* の減少が確認された。

[考察]

今回の研究では、高脂肪餌の摂取により PBC モデルマウスの肝内で Th1 サイトカインおよびケモカインの発現が亢進し胆管炎が悪化した。さらに、高脂肪餌の摂取は胆汁酸組成および腸内細菌叢の変化を誘導することで、肝線維化が進展し、肝硬変様の変化を引き起こした。我々は、2OA+HFD マウスの肝臓、胆汁、血清、糞便中の CDCA+LCA/CA+DCA 比と血清 LCA レベルが有意に高いことから、CDCA 由来の胆汁酸の増加が胆管炎の悪化と肝線維化の進行に寄与したと推察した。胆汁酸の代謝は、食事内容、腸内細菌叢、肝臓の核内受容体の相互作用が複雑に絡んでいる。今回は、高脂肪餌による FXR の活性化が Cyp8b1 の発現を低下させ、CA 合成の低下および CDCA/CA 比が増加することで FXR がさらに活性化したと考えられた。更に、*Clostridium cluster XIV* に属し、7 α -および 7 β -dehydroxylation を介して CDCA から LCA への合成を促進する *Acetatifactor* が増加し、LCA の合成が増した。また、FXR 活性化と PXR 不活性化により、LCA の 6-水酸化および 3 α -硫酸化を制御する Cyp3a11 および Sult2a1 の発現が低下し、LCA の代謝が阻害されたことで CDCA と LCA が増加したと考えられた。本研究はマウスモデルを用いた検討であり、ヒトと腸内細菌叢が異なることや、高脂肪餌摂取にも関わらず脂肪肝にならなかったことなどの limitation があり、今後もさらなる検討が必要である。

[結論]

高脂肪餌は、PBC モデルマウスにおいて胆汁酸組成および腸内細菌叢に影響を与え、胆管炎および肝線維化の進行に寄与することが示された。本研究の結果からヒト PBC においても食事内容による病態への影響が示唆された。更に本モデルマウスは、PBC による肝硬変の病態解明や新規治療法の開発において有

用と考える。