

1. 論文題目 (副題を含む)

ラットにおける大腸からの短鎖脂肪酸の吸収と代謝 — ^{13}C 呼気分析法による検討—

2. 論文概要

(1) 背景

大腸内で腸内細菌による発酵で生成する短鎖脂肪酸(SCFAs)はエネルギー源として有効利用される。しかしながら、SCFAsの大腸からの吸収や代謝についてはまだ不明な点が多い。 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 存在比を測定する ^{13}C 呼気分析法は、投与した ^{13}C 標識化合物が吸収や代謝を経て呼気中に出現する $^{13}\text{CO}_2$ を測定するものであり、生体位での吸収や代謝を推察できる。本研究では、 ^{13}C 呼気分析法を応用し、大腸内へ ^{13}C SCFAを注入することにより、 ^{13}C SCFA由来の呼気中に出現した ^{13}C の回収率を求め、大腸からの吸収や代謝を明らかにすることを目的とした。

(2) 論文の構成

第1章 序論

第2章 大腸内に投与した短鎖脂肪酸の吸収と代謝 (絶食時)

第3章 大腸内に投与した短鎖脂肪酸の吸収と代謝 (摂食時)

第4章 大腸内除菌モデルを用いた検討

第5章 実験的大腸炎モデルを用いた検討

第6章 総括

(3) 研究の成果

第2章: $[1-^{13}\text{C}]$ 酢酸 Na (AA)、 $[1-^{13}\text{C}]$ プロピオン酸 Na (PA)、 $[1-^{13}\text{C}]$ 酪酸 Na (BA)を大腸内投与(ic)することで、SCFAs間で呼気への $^{13}\text{CO}_2$ 出現の違いが明らかになった。PAの $^{13}\text{CO}_2$ 出現はAAやBAと異なっていた。AAとPAの小腸内投与あるいは静脈内投与(iv)では $^{13}\text{CO}_2$ 出現に有意な差がなかったことから、吸収後の代謝能力に違いはないことが示唆された。呼気への $^{13}\text{CO}_2$ 出現の ^{13}C 回収率を求めるために、 ^{13}C 重炭酸 Naの中和反応により生成した $^{13}\text{CO}_2$ を基に ^{13}C 回収率の概算方法を確立した。この方法により ^{13}C 回収率を求めると、ivのAAは $56 \pm 1\%$ 、PA $60 \pm 3\%$ 、BA $45 \pm 2\%$ となった。この値は、ヒトを対象として測定された値とほぼ一致した。また、 ^{13}C 回収率から $^{13}\text{CO}_2$ の体内生成率や大腸からの吸収率などが概算でき、吸収されたSCFAsの体内動態が明らかになった。

$[2-^{13}\text{C}]$ SCFAのivでは、 $^{13}\text{CO}_2$ 出現は $[1-^{13}\text{C}]$ と比べて $[2-^{13}\text{C}]$ で有意に低くなった。ivにおける $[2-^{13}\text{C}]$ 由来の ^{13}C 回収率を基に概算したicにおける $[2-^{13}\text{C}]$ 由来の ^{13}C 回収率の予測値は、icにおける実際の $[2-^{13}\text{C}]$ 由来の ^{13}C 回収率とほぼ同じ値であり、本研究における ^{13}C 回収率概算方法が妥当であることが示された。

第3章: 摂食時では $^{13}\text{CO}_2$ 出現が絶食時と比べて低下し、 ^{13}C 回収率も有意に低かった。摂食時の大腸から吸収されたSCFAsの体内動態を概算し、投与された $[1-^{13}\text{C}]$ SCFAの吸収率が低いことを明らかにした。

第4章: 除菌によって腸内細菌の影響を除いた場合、PA投与において除菌群の $^{13}\text{CO}_2$ 出現が低下したが、抗生物質の直接的な影響はなく、ivでは除菌による低下は出現しなかった。大腸粘膜細胞や大腸上皮に顕著な形態変化もなかったことから、PAの吸収段階に腸内細菌が何らかの関与をしていることを明らかにした。

第5章: トリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)投与による大腸炎モデルラットにBAを結腸内投与すると、対照ラットに比べて $^{13}\text{CO}_2$ 出現が低下した。この低下は、ivでは認められなかった。TNBS群の大腸からの酪酸吸収に差異があることが明らかになった。大腸標本の肉眼的観察では対照群とTNBS群で顕著な違いがないため、軽度の炎症時にも病期診断が可能であると考えられた。

(4) 結語

本研究により、 ^{13}C 呼気分析法において従来では不可能であった ^{13}C 回収率の算出を可能にすることができた。また、定量的に ^{13}C 回収率が算出できることから、ラットでの生体位におけるSCFAsの大腸からの吸収率や CO_2 体内生成率などの体内動態を概算できた。本研究の結果から、 ^{13}C 呼気分析法はSCFAs研究に有用であることが示唆された。