

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-520	B-540	22-226	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Acetate reprograms gut microbiota during alcohol consumption. 酢酸はアルコール消費で腸内細菌叢のリプログラミングを生じる			
執筆者			
Martino C, Zaramela LS, Gao B, Embree M, Tarasova J, Parker SJ, Wang Y, Chu H, Chen P, Lee KC, Galzerani DD, Gengatharan JM, Lekbua A, Neal M, Knight, Tsukamoto H, Metallo CM, Schnabl B, Zengler K.			
掲載誌			
Nat Commun. 2022; 13(1):4630. doi: 10.1038/s41467-022-31973-2.			
キーワード			PMID:
アルコール性肝疾患、腸内細菌叢、代謝、酢酸、メタトランスクリプトミクス			35941112
要旨			
<p>目的:慢性アルコール(Alc)使用による肝障害は最も頻繁に見られる肝疾患である。Alc 代謝のほとんどは肝細胞で生じるが、腸粘膜は Alc の酸化的代謝に関与する酵素を発現している。また、Alc 消費は、腸内細菌叢(GM)構成変化の重要な要因であるが、Alc が腸内微生物組成を変化させる機序は明かでない。本研究は、[1-¹³C] エタノール(EtOH)を使用して、EtOH 負荷マウスモデルのメタゲノミクス[微生物群集を培養せず、そのままゲノムを精製して直接、シーケンシングする、DNA の網羅的解析法]とメタトランスクリプトミクス[自然環境内微生物の mRNA 遺伝子発現の網羅的解析法]を実施し、GM に対する Alc 消費の代謝的影響について検討した。</p> <p>方法:C57BL/6 マウスを使用し、EtOH(10-36%)を Lieber-DeCarli 液体飼料で 10 日間投与した。その後、15-18 日目に[1-¹³C] EtOH を 4 回経口投与した。処置後、血液、盲腸内容物、肝臓を採取し、総脂肪酸を調製して、GC-MS で解析した。[1-¹³C] EtOH の代謝は、脂肪酸合成アセチル-CoA プール、パルミチン酸への分布を安定同位元素スペクトル分析(Isotopomer spectral analysis)で解析した[EtOH→酢酸→アセチル-CoA→パルミチン酸]。Ex vivo の実験では盲腸内容物を EtOH 含有無酸素培地で培養し、短鎖脂肪酸(SCFA)の嫌気性産生物を HPLC で測定し、SCFA は LC-MS で分析した。</p> <p>結果:[1-¹³C] EtOH の経口投与は酢酸とアセチル-CoA プールに寄与していて、主として脂肪合成に使用されていることが示された。盲腸内容物の ex vivo 嫌気性培養の結果から、嫌気性条件下、GM で EtOH は代謝されないことが示された。盲腸内容物のメタゲノム解析とメタトランスクリプトーム解析で、GM は EtOH の直接的代謝ではなく、(AMP アセチル-CoA 合成酵素による)酢酸異化の活性化によって EtOH 負荷に対して応答していることが示された。マウスへの EtOH 負荷で、血液酢酸濃度が増加した。マウスへの EtOH とグリセロールの投与で上昇した末梢酢酸レベルによって、肝疾患への影響は見られなかったが、マウスの慢性 EtOH 負荷と同様の GM の変化が生じた。</p> <p>結論:本研究の結果は、EtOH は GM で直接的には代謝されないことと、EtOH に関連した GM の変化は、他臓器由来も含めて、上昇した酢酸レベルの副次的効果であることを示している。酢酸は Alc 消費で生じる GM の変化で重要な役割を果たしていると考えられる。これらの酢酸効果を考慮することが Alc 関連肝疾患の原因となる GM の変化を理解する上で重要である。</p>			