HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Environmental Regulation of Bile Acid Metabolism and the Pathophysiological Significance of 12-Hydroxylated Bile Acids
Author(s)	横山, 史佳
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	乙第7245号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.r7245
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100104
Type	doctoral thesis
File Information	Fumika_Yokoyama_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博　士（農学）　　氏名　横　山　史　佳

審査担当者　主　査　教　授　石　塚　敏
副　査　教　授　比　良　徹
副　査　准教授　加　藤　英　介

学 位 論 文 題 名

Environmental Regulation of Bile Acid Metabolism and the Pathophysiological Significance of 12-Hydroxylated Bile Acids
（環境要因による胆汁酸代謝の調節と 12 水酸化胆汁酸の病態生理学的意義）

本論文は、英文 155 頁、図 16、表 11、2 章からなり、参考論文 3 編が添えられている。

胆汁酸（BA）は、消化における界面活性剤として機能するだけでなく、代謝のさまざまな側面を制御するシグナル分子としても作用する。多様な胆汁酸分子種の中でも、12 水酸化胆汁酸（12OH BA）は代謝異常に関与する可能性がある分子として注目されているが、その具体的な生理作用や病態生理学的意義はいまだ十分に解明されていない。本研究では、ラットを用いて環境因子が胆汁酸代謝をどのように制御するかを検討するとともに、特に肝臓への脂質蓄積を中心とした 12OH BA による代謝異常誘導の作用機序を明らかにすることを目的とした。

1. 環境因子による胆汁酸代謝の調節

摂食および細胞ストレス応答が、腸肝循環における胆汁酸の分泌および組成にどのような影響を及ぼすかを検討した。絶食後の再摂食により、胆嚢液および肝組織中の 12OH BA、特にタウロコール酸（TCA）の濃度が 1 時間以内に急速に上昇した。食後における腸肝循環中 TCA 濃度の上昇は、コレステロール生合成の律速酵素であるヒドロキシメチルグルタリル CoA 還元酵素の肝臓 mRNA 発現量と正の相関を示し、12OH BA が栄養豊富な条件下において代謝調節因子として機能する可能性を示唆している。小胞体ストレス誘導剤であるツニカマイシンは、肝臓における排出トランスポーター（ATP binding cassette subfamily C member 3 および 4）の発現増加を介して全身の胆汁酸レベルを上昇させたことから、細胞ストレス応答が胆汁酸代謝に影響することが示唆された。これらの結果は、胆汁酸代謝が環境変化に応じて応答し、その変動の中心的役割を 12OH BAs が担う可能性を示している。

2. 12OH BA 濃度の上昇による病態生理学的影響

高脂肪食摂取など栄養過剰条件下における生体内胆汁酸代謝を再現するため、コール酸（CA）を 0.5 g/kg 飼料として飼育することで 12OH BA 優位の環境を構築すると、肝脂質蓄積、腸管透過性亢進、高血圧など、さまざまな代謝異常が誘導されることが知られている。ここでは耐糖能

試験において 12OH BA がインスリン分泌に及ぼす影響を検討するとともに、12OH BA が優位となる環境での肝脂質蓄積の機構を解析した。

12OH BA の上昇は、インクレチンの関与がない条件下で、グルコース刺激に伴うインスリン分泌を抑制した。経口グルコース投与では対照群と CA 投与群の間でインスリン分泌に差は認められなかった一方、腹腔内グルコース投与では、耐糖能が維持されているにもかかわらず、インスリンおよび C ペプチド分泌が有意に低下した。この時、膵臓への脂肪蓄積や、ランゲルハンス島の減少を伴わなかったことから、脂肪毒性ではなくβ細胞機能への 12OH BA の直接的作用が示唆された。経口および腹腔内のグルコース投与でインスリン応答に異なる反応が認められたことから、12OH BA はインクレチン非存在下においてグルコース刺激性インスリン分泌を抑制することが示された。

肝脂質蓄積の機序を理解するためには、肝細胞における脂質合成、脂肪酸酸化、脂質取り込み、脂質分泌を考慮する必要がある。これまでに、肝臓への脂質取り込みは 12OH BA 誘導性肝脂質蓄積には関与せず、肝臓における脂肪酸酸化が抑制されることが知られている。本研究では、残る 2 つの過程である超低比重リポタンパク質（VLDL）分泌および脂肪酸合成の関与について検討した。チロキサポールを用いた VLDL 評価試験において、12OH BA におる VLDL 分泌抑制はインスリン存在下でのみ観察された。12OH BAs とインスリンの相乗的な VLDL 分泌抑制は、特に食後条件下における肝細胞内の脂質蓄積に関与することを示唆している。

安定同位体を用いた脂肪酸合成の評価では、自由摂食条件での脂肪酸合成は検出されず、絶食再給餌後にのみ脂肪酸合成の亢進が認められた。さらに、CA 負荷期間を 1 週間と 12 週間で比較した結果、脂肪酸合成の亢進には比較的長期間の 12OH BA 優位環境への曝露が必要であることを見出した。脂肪酸合成が検出されない 1 週間の時点においても肝脂質蓄積が既に生じたことから、12OH BA 誘導性の肝脂質蓄積は、VLDL 分泌抑制と脂肪酸合成の亢進が時間依存的に組み合わさることで進行することが示唆された。

結論として、栄養状態や細胞ストレスといった環境因子に対して胆汁酸代謝が高い感受性を示し、代謝疾患の諸症状を誘導する代謝調節因子として 12OH BA が機能し得ることを明らかにした。特に、食後およびストレスにより誘導される 12OH BA、なかでも TCA の増加は、インクレチン非存在下でインスリン分泌を抑制することに加え、肝脂質蓄積を促進することで代謝異常に寄与すると考えられる。12OH BA 誘導性の肝脂質蓄積は、インスリン依存的な VLDL 分泌の抑制と、遅れて生じる脂肪酸合成の亢進の組み合わせにより誘導されることを明らかにした。これらの知見は、12OH BA が栄養過剰条件下において環境因子と代謝異常、特に肝脂質蓄積とを結びつける重要な制御因子であることを示している。

よって、審査員一同は、横山史佳が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。