

乳酸菌由来 γ リノレン酸代謝産物 γ KetoD、 γ HYD はヒト小腸オルガノイドの脂質代謝を改善する PPAR δ リガンドである

Lactic acid bacteria-derived γ -linolenic acid metabolites are PPAR δ ligands that enhance lipid metabolism in human intestinal organoids.

○野口 惇¹、陸 鵬¹、高橋 裕¹、山内 祥生¹、佐藤 慎太郎²、清野 宏³、岸野 重信⁴、小川 順⁴、永田 宏次¹、佐藤 隆一郎¹、清水 誠¹(¹東大院・農生科・応生化、²和歌山県医大学・薬、³千葉大・未来医療教育研究機構、⁴京大院・農・応用生命)

○Makoto NOGUCHI¹, Peng LU¹, YU TAKAHASHI¹, Yoshio YAMAUCHI¹, Shintaro SATO², Hiroshi KIYONO³, Shigenobu KISHINO⁴, Jun OGAWA⁴, Koji NAGATA¹, Ryuichiro SATO¹, Makoto SHIMIZU¹ (¹Dept. of Appl. Biol. Chem., Grad. Sch. of Agr. and Life Sci., Univ. of Tokyo, ²Wakayama Med. Univ, ³Chiba Univ., ⁴Kyoto Univ.)

肥満や糖尿病の患者数は世界規模で増加し続けており、これらの疾患との関連が近年着目されている。腸内細菌叢と病態を繋ぐ鍵因子の一つは腸内細菌由来の脂肪酸であることが知られており、これまでに短鎖脂肪酸は細胞膜脂肪酸受容体 (GPR41/43) を活性化し、エネルギー代謝を亢進することが報告された。一方、腸内細菌依存的な長鎖脂肪酸の代謝経路が発見され、食事の不飽和脂肪酸に由来する多様な代謝中間産物が近年同定された。我々はこれまでに乳酸菌由来 γ リノレン酸 (GLA) 代謝産物 γ KetoD および γ HYD が核内の脂肪酸受容体である peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ) を選択的に活性化することを見出した。PPAR δ 精製タンパクを用いた結合アッセイから、 γ KetoD および γ HYD が GLA よりも強力に PPAR δ に結合することを見出した。また、ドッキングシミュレーションの解析結果から γ KetoD および γ HYD が GLA には見られない PPAR δ の Thr289 残基と水素結合を形成することを見出した。これらの脂肪酸の添加は、ヒト小腸オルガノイドにおいて PPAR δ 標的遺伝子の発現を亢進し、脂肪酸 β 酸化活性の上昇、細胞内脂質の蓄積抑制に寄与した。ヒトオルガノイドは生体内の生理応答を高度に反映する培養モデルである。乳酸菌に由来する GLA 代謝産物が PPAR δ アゴニスト活性を有し、ヒト小腸細胞に作用して細胞内脂質蓄積を抑制する可能性が示された。

Gut microbiota metabolites modulate host energy and lipid metabolism. It has been recently reported that lactic acid bacteria had a unique saturation metabolism from polyunsaturated fatty acids (PUFAs) to hydroxy- or oxo-fatty acids. Short-chain fatty acids reportedly function as mediators and energy resources for host tissues. However, roles of PUFA-derived metabolites produced by gut microbiota in human are largely unknown. We found that γ KetoD and γ HYD which are produced from gamma linolenic acids (GLA) selectively activated and directly bound to peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ), a nuclear fatty acid receptor. A docking simulation suggested that T289 residue of PPAR δ donate additional hydrogen bonds to γ KetoD and γ HYD, not GLA. Furthermore, γ HYD and γ KetoD upregulated PPAR δ target genes expression, promoted fatty acid β -oxidation, and reduced intracellular triglyceride accumulation in human intestinal organoids. These findings suggest that γ HYD and γ KetoD are novel ligands for PPAR δ ligands in the intestinal tract and may improve lipid metabolism in the human intestine.

PPAR δ , gut microbiota, human intestinal organoid