

総 説

臨床医として知っておきたい胆汁酸の役割

～消化器病診療を中心に～

田妻 進^{1,2)}¹⁾広島大学病院総合内科・総合診療科教授²⁾現 JA 広島厚生連尾道総合病院病院長

要約：胆汁酸とはステロイド骨格に水酸基とカルボキシル基をもつ両親媒性有機陰イオンである。胆汁酸は肝内でコレステロールの異化により生成されて、胆汁主成分として分泌されるとともに腸管内での脂質の消化吸収に重要な役割を果たす。その大部分は回腸末端部にて再吸収されて肝内に還流する腸肝循環を形成するため、その代謝は極めて効率的であるとともにその破綻を惹起する“黄疸・胆汁うっ滞性疾患”の臨床診断の指標ともなる。近年、その代謝機構において鍵となる様々な分子が発見されて創薬に繋がっている。中でも核内レセプター Farnesoid X receptor (FXR) は大腸炎、大腸発癌と関わる事が知られておりそのリガンドによる治療戦略については関心が高い。本稿では去る 2019 年 2 月 13 日開催の第 153 回東邦大学医学会で講演させて頂いた、“臨床医として知っておきたい胆汁酸の役割”について消化器病診療への関わりを中心に概説する。

東邦医学会誌 66(3) : 157-159, 2019

KEYWORDS : bile acid, nuclear receptor, ligand

はじめに

臨床医として知っておきたい“胆汁酸”の基本として、胆汁酸生成と腸肝循環、脂質代謝における胆汁酸の役割、胆汁酸プールと臨床病態（症候・疾患）の関わりなどが挙がる。特に胆汁酸の腸肝循環はその消化器病診療への関わりを密接にする要因であり、内科的にも外科的にも正しく理解しておくことが望まれる。さらに臨床で使用する胆汁酸製剤についても、その構造と機能を理解したうえで消化器疾患診療における胆汁酸代謝調節薬（例えば ASBT 阻害剤、FXR アゴニストなど）の功罪に配慮する必要がある。また、胆汁酸と消化器癌の因果関係については古くから議論があるが二次胆汁酸デオキシコール酸（DCA）と老化関連因子（SASP）の関連について注目されている。

加えて、核内レセプターに関する研究の進歩に伴い、これを介する胆汁酸の役割が次第に明らかとなりつつあり、その大腸疾患診療における位置づけが見直されている。

本稿ではそれら胆汁酸に関する話題を概説するとともに胆汁酸の核内レセプターアゴニストによる大腸疾患診療についても話題を提供する。

1. 胆汁酸代謝の基本

胆汁酸は、肝臓において、コレステロールから一次胆汁酸である CA（コール酸）および CDCA（ケノデオキシコール酸）が合成される。これら一次胆汁酸は、グリシンまたはタウリンがアミド結合した抱合型胆汁酸として十二指腸に分泌され、腸内細菌により、脱抱合、脱水酸化されて、二次胆汁酸である DCA（デオキシコール酸）や LCA（リ

1) 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

2) 〒722-8508 広島県尾道市平原 1-10-23

受付：2019 年 7 月 23 日

DOI: 10.14994/tohoigaku.2019-024

東邦医学会雑誌 第 66 巻第 3 号, 2019 年 9 月 1 日

ISSN 0040-8670, CODEN: TOIZAG

● 外的要因（酸化ストレス、DNAダメージなど）により細胞老化が引き起こされ、これらの老化細胞から炎症作用や発癌促進作用のある種々の生理活性因子（炎症性サイトカイン・ケモカインなど）が分泌される現象

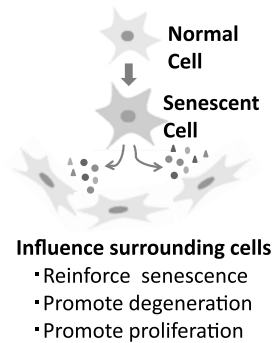


図1 Senescence-associated secretory phenotype (SASP) について

トコール酸)に変換される。大部分の胆汁酸は小腸下部の回腸で再吸収され、門脈を経て肝臓に戻る。そのうち5%程度が再吸収を逃れて大腸内に進入することになるが、ときには腸管上皮細胞障害性を惹起する場合もある。それら一連の代謝制御には核内レセプター、特に Farnesoid X receptor (FXR) が密接にかかわっている。

2. 核内レセプター

FXRはオーファン受容体として単離され、胆汁酸がFXRの内因性リガンドである¹⁾。FXRは主に肝臓・小腸に高レベルに、そのほか腎臓・副腎にもレベルは低いものの発現しており、胆汁酸代謝、脂質代謝、糖代謝、炎症・線維化に関与している。特に、胆汁酸の合成や排出、抱合、輸送、腸管循環などに関与する遺伝子を直接あるいは間接的に制御し、胆汁酸代謝の恒常性を担っている。

肝臓の胆汁酸濃度が上昇すると、FXRは細胞を保護するために胆汁酸の合成を阻害するとともに、胆汁酸の細胞外排出も促進して、細胞内胆汁酸濃度上昇を抑制する。一方、小腸においては小腸上皮に発現する胆汁酸取り込み機構と協働して、細胞膜への胆汁酸の取込み、肝臓への胆汁酸腸肝循環の効率化に寄与している。加えて、炎症・抗線維化を抑制する可能性も報告されている²⁾。

3. 核内レセプターアゴニスト

核内レセプターFXRのアゴニストとしては、生体内胆汁酸の中では、CDCAが最もFXRとの親和性が高く、続いて、LCA、DCA、CAと続く。UDCA(ウルソデオキシコール酸)は、親和性が低いとされる。また、FXRアゴニストは創薬の点からも注目されており、合成アゴニストとして、CDCA誘導体のオベチコール酸(6-エチルケノデオキシコール酸)やGW4064やFexaramine, WAY-362450, PX20606などがあり臨床試験が進行している。オベチコール酸は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に対して安全性と有効性が報告されており³⁾、原発性胆汁

性胆管炎(PBC)に対しても血液性化学検査の有意な改善が報告されている⁴⁾。

4. 消化器疾患と胆汁酸

前述のごとく胆汁酸が腸肝循環を営むことから直接的な関連疾患としては消化器領域が主体である。相対的に胆汁酸プールが縮小するとコレステロール系胆石形成や胆汁うっ滞に帰結することになる。従ってその種の病態には組織障害性の低い胆汁酸を補充することが治療の根幹となる。また、腸肝循環の回転が増加する病態(例えば胆のう摘出術後)や肥満に伴う腸内細菌叢の変化(グラム陽性菌の相対的増加など)では胆汁酸プールにおける二次胆汁酸の相対的増加と、それに伴う肝星細胞のSASP(図1)を惹起することが肝発癌に進展する。一方、腸肝循環が破綻する病態、例えば再吸収を担う回腸末端部から上行結腸切除では胆汁酸の結腸内大量進入を招来するため大腸粘膜刺激が強まり難治性の下痢を発症する(短腸管症候群)。その際には胆汁酸をキレートする陰イオン交換樹脂製剤が有効である。逆に大腸を胆汁酸で刺激することにより便秘に効果的な影響を目指す治療として、回腸末端部胆汁酸輸送担体(ASBT)阻害剤が登場している。すなわち大腸は胆汁酸に関連する様々な病態の発生個所として注目される。

FXRアゴニストは腸管バリア機能保持・炎症抑制により大腸炎症疾患における治療法となる可能性が示唆される。事実、実験的潰瘍性大腸炎(US)ではFXRの活性化が強力に抑制されることが示され、大腸炎症疾患において炎症の悪循環が起き、慢性腸疾患の進展のメカニズムに寄与している可能性がある。さらに、FXRアゴニストのGW4064が、癌細胞のアポトーシスの誘導と細胞増殖能や腫瘍形成を抑制することからFXRアゴニストは炎症抑制・Wntシグナルを介した発癌抑制が期待できる。

終わりに

胆汁酸は、生体の維持に重要な役割を担う一方で、細胞毒性を併せ持つ。胆汁酸受容体FXRは、胆汁酸の生体内での機能をコントロールする中心的な役割をになう。FXRを介した胆汁酸生合成抑制、抗炎症作用、腸管バリア機能保護作用により、肝疾患のみならず大腸疾患にも治療効果が期待される。

Conflicts of interest: 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 1) Lu TT, Repa JJ, Mangelsdorf DJ. Orphan nuclear receptors as eLiXIRs and FiXeRs of sterol metabolism. J Biol Chem. 2001; 41: 37735-8.

- 2) Verbeke L, Mannaerts I, Schierwagen R, Govaere O, Klein S, Elst IV, et al. FXR agonist obeticholic acid reduces hepatic inflammation and fibrosis in a rat model of toxic cirrhosis. *Sci Rep.* 2016; 6: 33453.
- 3) Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 956-65.
- 4) Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2015; 148: 751-61.