

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Effect of a high-fat diet on the small-intestinal environment and mucosal integrity in the gut-liver axis
(腸肝相関において高脂肪食が小腸の腸内環境と粘膜透過性に及ぼす影響)

兵庫医科大学大学院医学研究科
医科学専攻 器官・代謝制御系
消化管疾患学 (指導教授 三輪洋人)

氏 名 中西 貴士

【背景・目的】腸内細菌叢の構成異常 (dysbiosis) は、炎症性腸疾患やメタボリックシンドロームなど、様々な疾患の病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆されている。高脂肪食は dysbiosis を引き起こし、肝臓においては脂肪肝の原因となるが、特に小腸の病態生理に及ぼす影響は十分には解明されていない。そこで本研究では、高脂肪食が脂肪肝を惹起する機序を明らかにするために、高脂肪食起因性の dysbiosis が小腸の粘膜免疫とバリア機能に与える影響について検討した。

【方法】C57BL/6J マウスにコントロール飼料または高脂肪飼料 (high fat diet; HFD) を 8 週間与え、小腸内容物の腸内細菌叢を 16S rDNA 解析で検討した。腸管透過性については、FITC 標識デキストランを経口投与して評価した。小腸における抗菌ペプチドやサイトカイン、タイトジャンクションの発現については、realtime RT-PCR 法および免疫組織化学染色法で解析を行った。小腸内容物中の各種胆汁酸濃度は、液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて測定した。肝組織における LPS および脂肪滴は、免疫染色法およびニールブルー染色法で観察した。

【結果】HFD 群では、コントロール群に比して有意な体重増加、肝組織への脂肪滴沈着、腸管透過性の亢進を認めた。HFD 群の小腸では、Occludin mRNA の発現が有意に減弱することを示した。HFD 群と Control 群の小腸内容物では、異なった細菌叢を有しており、前者ではラクトバチルス属の有意な増加を示し、クロストリジウム属の有意な減少を示した。HFD 群の小腸内容物では、抱合型一次胆汁酸であるタウロコール酸 (TCA) 濃度の有意な上昇を示し、逆に非抱合型一次胆汁酸であるコール酸 (CA) 濃度は有意な低下を示した。HFD 群の小腸では、抗菌ペプチドである Reg III β / γ mRNA の発現が有意に減弱した。炎症性サイトカインである IL-6 mRNA の発現は有意に亢進し、自然免疫に関与する IL-22 mRNA の発現は有意に減弱した。HFD 群の小腸及び肝臓組織において、有意な LPS 発現の亢進を示した。

【結論】高脂肪食は腸内細菌叢の構成異常とそれに伴う小腸の微小炎症や腸管透過性の亢進を惹起し、肝臓への脂肪沈着を促進している可能性が示唆された。