

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	中西 貴士
論文担当者	主査 石戸 聡
	副査 小山 英則
	副査 北岡 志保
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>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。そこで申請者は、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を行った。</p> <p>まず 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、タイトジャンクションである Occludin mRNA の発現が有意に減弱していることを見いだした。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が有意に増加し、クロストリジウム属が有意に減少していることを示した。また腸内細菌叢の変化から胆汁酸代謝に着目し、HFD 群の小腸内容物では、抱合型胆汁酸であるタウロコール酸 (TCA) 濃度が上昇し、逆に非抱合型胆汁酸であるコール酸 (CA) 濃度が低下していることを示した。また HFD 群の小腸において、抗菌ペプチドである Lysozyme, Cryptdin4, Reg III β, Reg III γ 遺伝子発現が減弱していることを RT-PCR 法で示した。同様にサイトカインについても検討がなされ、炎症性サイトカインである IL-6 発現が亢進し、IL-10 や IL-22 発現は逆に減弱していることを見いだした。また HFD 群の小腸及び肝臓組織において、有意な LPS 発現の亢進が見られることを、免疫組織化学染色法を用いて示した。</p> <p>このように、申請者は高脂肪食負荷において特に小腸での変化に着目し、腸内細菌叢、腸管透過性、胆汁酸代謝、抗菌ペプチド、サイトカイン、LPS 発現について検討を行い、小腸における菌叢の変化と上記の変化から、脂肪性肝炎を発症する機序についての新たな知見を得た。本成果は高脂肪食が肝臓に影響を与える機序を検討する上で、重要な結果を提供するものであり、学位に値するものと評価した。</p>	