

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	AST 120 treatment alters the gut microbiota composition and suppresses hepatic triglyceride levels in obese mice
別タイトル	AST 120は腸内細菌組成を変化させ肝臓中トリグリセリドレベルを抑制する
作成者（著者）	道田(平賀), 由起
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：上芝元 / タイトル：AST 120 treatment alters the gut microbiota composition and suppresses hepatic triglyceride levels in obese mice / 著者：Yuki Hiraga, Tetsuya Kubota, Makoto Katoh, Yasushi Horai, Hiroyuki Suzuki, Yusuke Yamashita, Rieko Hirata, Masao Moroi / 掲載誌：Endocrine Research / 巻号・発行年等：46(4): 178-185, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1020号
学位記番号	甲第699号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1080/07435800.2021.1927074
その他資源識別子	https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07435800.2021.1927074?journalCode=ierc20
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD46171656

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

道田（平賀）由起より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 699 号

学位申請者 : 道 田 (平賀) 由 起

学位論文 : AST-120 treatment alters the gut microbiota composition and suppresses hepatic triglyceride levels in obese mice

(AST-120 は腸内細菌組成を変化させ肝臓中トリグリセリドレベルを抑制する)

著 者 : Yuki Hiraga, Tetsuya Kubota, Makoto Katoh, Yasushi Horai, Hiroyuki Suzuki, Yusuke Yamashita, Rieko Hirata, Masao Moroi

公 表 誌 : Endocrine Research
DOI: 10.1080/07435800.2021.1927074

論文内容の要旨 :

背景 : 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) はその患者数の世界的な増加が問題視されており、最近、その原因の1つとして腸内細菌叢との関連性が注目されている。ヒトの腸内細菌叢の大部分を占める Bacteroidetes 門および Firmicutes 門の比 (Bacteroidetes/Firmicutes 比; B/F 比) は NASH 患者で有意に増加することが報告されており、NAFLD や NASH の病態進展に寄与していると考えられている。経口球状炭素吸着剤である AST-120 は、様々な腸内代謝物を吸着し、そのまま糞便中へ排泄する。特に慢性腎臓病 (CKD) 患者において、AST-120 は腸内細菌叢により産生されるインドールを吸着、排泄することにより、尿毒症物質のインドキシル硫酸 (IS) の血中濃度を低下させ、尿毒症症状の改善を介して透析開始を遅延させると考えられている。また CKD ラットにおいて AST-120 は腸内細菌からの代謝産物の吸着に加えて腸内細菌叢の組成も変化させると報告されている。しかし、AST-120 の脂肪肝改善に対する効果ならびに腸内細菌叢の組成に与える影響については不明である。そこで本研究では、肥満・2型糖尿病マウスである *db/db* マウスを用いて、AST-120 の脂肪肝ならびに腸内細菌叢の組成への影響を検討した。

方法 : 雄性 *db/db* マウスに AST-120 (5% w/w) を通常食 (CE-2) に混合して 8 週間投与し、体重、血糖及び摂餌量を経時的に測定した。8 週後に肝臓重量、肝トリグリセリド (TG) レベル、肝の脂肪滴面積、ならびに精巢上体脂肪細胞サイズを測定し、血液生化学

学検査も実施した。更に、8週後の糞便及び盲腸内容物の腸内細菌叢組成を T-RFLP 分析によって調べた。なお、病態対照として、通常食で飼育した *db/db* マウスを、正常対照として *db/+* マウスを用いた。

結果：AST-120 投与マウスは、病態対照マウスと比較して8週間後の肝臓重量と肝臓 TG レベルに有意な減少が認められた。さらに、ヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色による病理組織学的解析では、肝臓に占める脂肪滴面積の減少傾向が観察された。一方、AST-120 投与マウスでは、病態対照マウスと8週後の体重に有意な差が認められなかった。また AST-120 投与マウスでは、病態対照マウスと比較して血漿グルコース、血漿 AST、TG 及びトータルコレステロールに有意差は認められなかったが、血漿 ALT の低下傾向が観察された。さらに AST-120 投与マウスでは、病態対照マウスと比較して精巣上体脂肪の重量や HE 染色による細胞サイズに差はなかった。興味深いことに、8週間の AST-120 投与マウスは病態対照マウスと比較して8週間後の糞便中の腸内細菌叢の解析により、Bacteroidetes 門の減少および Firmicutes 門の増加、およびその比率である B/F 比の有意な減少が認められ、これらの変化は正常対照マウスの腸内細菌叢の組成と類似性を示した。糞便中の B/F 比は肝臓重量および脂肪滴面積と有意な相関関係が認められたが、盲腸内容物の細菌叢ではこのような相関性は観察されなかった。

考察：本研究において、AST-120 は腸内細菌叢の組成を改善し、*db/db* マウスの脂肪肝を抑制することが示唆された。AST-120 の脂肪肝抑制メカニズムとして、AST-120 が2次胆汁酸のような腸内代謝物を吸着し排泄した可能性と直接腸内細菌の組成も改善した可能性の2つが推察された。また今回の腸内細菌叢の変化について糞便では認められたが盲腸内容物では認められなかったという結果は、NAFLD、肥満及び2型糖尿病では盲腸内容物ではなく糞便中の腸内細菌叢の組成と発症リスクが密接に関連しているというこれまでのデータと一致していた。さらに、本研究では脂肪肝の抑制が認められたものの、肥満の改善は認められなかった理由として、肥満改善のために必要な腸内細菌叢の変化が十分得られなかった可能性や AST-120 の投与期間が短かった可能性が考えられた。今後これらの点を解明するためには、さらなる研究が必要である。

結論：本研究により、AST-120 は腸内細菌叢の組成を改善させるとともに脂肪肝を抑制することが明らかとなった。このことは、AST-120 が脂肪肝に対する新規治療薬となり得る可能性が示唆される。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 699 号	氏 名	道 田 (平賀) 由 起
学位審査担当者	主 査	上 芝 元
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	舘 田 一 博
	副 査	松 田 尚 久

学位論文の審査結果の要旨 :

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は最近世界的に増加してきており、その原因の 1 つとして腸内細菌叢との関連性が注目されている。ヒトの腸内細菌叢の大部分を占める Bacteroidetes 門および Firmicutes 門の比 (Bacteroidetes/Firmicutes 比; B/F 比) は NASH 患者で有意に増加することが報告されており、NAFLD や NASH の病態進展に寄与していると考えられている。経口球状炭素吸着剤である AST-120 は、様々な腸内代謝物を吸着し、そのまま糞便中へ排泄する。特に慢性腎臓病 (CKD) において、AST-120 は腸内細菌叢により産生されるインドールを吸着、排泄することにより、尿毒症症状の改善を介して透析開始を遅延させている。また CKD ラットにおいて AST-120 は腸内細菌からの代謝産物の吸着に加えて腸内細菌叢の組成も変化させると報告されている。しかし、AST-120 の脂肪肝改善に対する効果ならびに腸内細菌叢の組成に与える影響については不明である。そこで本研究では、肥満・2 型糖尿病マウスである db/db マウスを用いて、AST-120 の脂肪肝ならびに腸内細菌叢の組成への影響を検討した。雄性 db/db マウスに AST-120 を通常食に混合して 8 週間投与し、体重、血糖及び摂餌量を経時的に測定した。8 週後に肝臓重量、肝トリグリセリド (TG) レベル、肝の脂肪滴面積、ならびに精巢上体脂肪細胞サイズを測定し、血液生化学検査も実施した。更に、糞便及び盲腸内容物の腸内細菌叢組成を検討した。なお、病態対照として、通常食で飼育した db/db マウスを、正常対照として db/+ マウスを用いた。AST-120 投与マウスは、病態対照マウスと比較して肝臓重量と肝臓 TG レベルに有意な減少が認められた。さらに、病理組織学的解析では、肝臓に占める脂肪滴面積の減少傾向が観察された。一方、体重、血糖、AST、TG 及び総コレステロールに有意差は認められなかったが、ALT の低下傾向が観察された。また精巢上体脂肪の重量や細胞サイズに差はなかった。糞便中の腸内細菌叢の解析により、Bacteroidetes 門の減少および Firmicutes 門の増加、およびその比率である B/F 比の有意な減少が認められ、これらの変化は正常対照マウスの腸内細菌叢の組成と類似性を示した。糞便中の B/F 比は肝臓重量および脂肪滴面積と有意な相関関係が認められたが、盲腸内容物の細菌叢ではこのような相関性は観察されなかった。本研究において、AST-120 は腸内細菌叢の組成を改善し、db/db マウスの脂肪肝を抑制することが示唆された。今後のさらなる検討が必要であるが、脂肪肝に対する新規治療薬となり得る可能性が示唆された。

学位審査会は 2021 年 9 月 27 日 (月) 19 時より、多目的室 4 で、審査委員 4 名出席、書面審査 1 名のもとで開催された。研究要旨発表の後、審査委員との質疑応答がなされた。体重が減少していないのに肝臓重量が減少した理由、血中 TG は減少したか、血中インスリンは測定したか、糞便と盲腸内容物を比較した理由、脂肪肝への効果以外に皮下脂肪に対しては効果があるのか、脂肪肝以外に対象となる疾患はあるのか、など多数の質問がなされたが、それらすべての質問に対して申請者は適切かつ明確な回答を行った。さらに本研究の課題点も挙げて、今後のさらなる研究の指針も示した。本論文は、経口球状炭素吸着剤である AST-120 は腸内細菌叢の組成を改善させるとともに脂肪肝を抑制することを明らかにし、AST-120 が脂肪肝に対する新規治療薬となり得る可能性が示唆された貴重な研究であり、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。