

Lactobacillus pentosus strain S-PT84 improves steatohepatitis by maintaining gut permeability

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2022-01-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/00064786

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 429 号 氏名 酒井友梨子

主論文題名 *Lactobacillus pentosus* strain S-PT84 improves steatohepatitis by maintaining gut permeability

雑誌名 Journal of Endocrinology 令和 2 年 11 月掲載

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の病態基盤である慢性炎症やインスリン抵抗性は、腸管機能や免疫応答の関与が示唆されている。本研究では、免疫応答作用を有する乳酸菌 S-PT84 株が食餌性 NASH モデルに与える影響を検討している。野生型 C57/BL6 マウスに、高コレステロール高脂肪(CL)食 S-PT84 株 1×10^{10} 個/日混餌 CL 食をそれぞれ 22 週間摂餌させた。S-PT84 群の肝臓では中性脂肪、遊離脂肪酸の蓄積が減少し、CL 食による肝脂肪化を抑制した。CL 群では糖負荷後の血糖値が上昇し耐糖能異常を認めたが、S-PT84 は NASH の耐糖能を改善し、ビルビン酸負荷による肝糖産生を抑制した。CL 群では肝臓の IR6 および AKt のインスリンシグナルが減弱したが、S-PT84 群では保たれており肝インスリン抵抗性を改善した。S-PT84 は肝臓における過酸化脂質の蓄積、炎症シグナル p38MAPK、NF κ B の活性化を抑制した。また、Hydroxyproline の定量によりコラーゲン沈着の減少と、肝線維化を抑制した。フローサイトメトリー解析により、CL 群の肝臓における NKT 細胞の減少と T^{reg} 細胞の増加を認めたが、S-PT84 による有意な影響は認められなかった。一方で S-PT84 は炎症抑制性の CD11c⁺CD206⁺M2 マクロファージ・Kupffer 細胞の増加を認めた。CL 群の腸管では CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞、炎症性サイトカイン IL-17 産生 T 細胞が増加し、腸管上皮におけるタイトジャンクション(TJ)構成蛋白 ZO-1、occludin、claudin の発現が減少したが、S-PT84 では IL-17 産生 T 細胞の減少と、TJ 構成蛋白の発現の回復を認め、TJ の障害を抑制した。CL 群では蛍光色素 5(6)-Carboxyfluorescein(CF) 経口投与後の血漿 CF 濃度、血清 LPS 結合蛋白(LBP)濃度が増加したが、S-PT84 は血漿 CF 濃度および血清 LBP 濃度の増加を抑制し、腸管透過性の亢進を減弱しエンドトキシン曝露を減少させた。【結語】S-PT84 は腸管由来の炎症性サイトカイン IL-17 産生を減少させ TJ バリア機能を保持することでエンドトキシン曝露を減少させ、肝臓マクロファージを炎症抑制性の M2 優位にシフトする自然免疫への作用を介して、NASH の進展を抑制した。本研究は乳酸菌 S-PT84 株が NASH の予防・治療への応用が期待される基礎的データを提供し、本学医学博士の学位授与に相当する秀作と高く評価した。