

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 高 昌良
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1019 号
学位授与の日付 令和3年9月21日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Modulation of serotonin in the gut-liver neural axis ameliorates the fatty and fibrotic changes in nonalcoholic fatty liver.
(腸-肝連関を介したセロトニンの非アルコール性脂肪肝の病態への関与)

論文審査委員 主査 教授 小野寺 理
副査 教授 若井 俊文
副査 准教授 坂田 純

博士論文の要旨

【背景】

非アルコール性脂肪性肝疾患の患者は世界的に増加傾向にある。病因として、肥満、脂質異常症、耐糖能異常、高血圧、インスリン抵抗性、遺伝的素因、腸-肝連関を含むさまざまなものが知られ、これらが複雑に関与することが報告されている。特に、自律神経を介した腸-脳連関は腸内細菌、短鎖脂肪酸、腸の tight-junction に影響することで、非アルコール性脂肪性肝疾患の病態における、脂肪化、線維化、発癌に関与することが報告されている。

非アルコール性脂肪性肝疾患の進行に影響を与える自律神経系の分子メカニズムは解明されていない。今回、申請者らは非アルコール性脂肪性肝疾患の発症における自律神経を介した腸-脳連関の関与を調べ、さらに、この自律神経の調節がどのように非アルコール性脂肪性肝疾患の進行に影響するのかについて検討した。

【方法】

非アルコール性脂肪性肝疾患モデルマウスとしてコリン欠乏メチオニン減量食給餌マウスと高脂肪食給餌マウスを対象として用いた。はじめにカプサイシン塗布による肝臓から脳への求心性内臓神経の遮断を行う群と、Sham 手術を行う群の2群に分け、その後にコリン欠乏メチオニン減量食、もしくは高脂肪食を4週もしくは8週給餌させ、経時的にその後の非アルコール性脂肪性肝疾患の進行を比較検討した。非アルコール性脂肪性肝疾患の評価は体重、肝体重比、組織学的な脂肪化と線維化の評価により行った。また、求心性内臓神経の遮断が非アルコール性脂肪性肝疾患の進行に影響を与える際の、小腸の tight-junction、腸内細菌叢、短鎖脂肪酸、セロトニンについても評価した。

セロトニンの関与を詳しく解明するため、さらに、セロトニンアンタゴニストであるトロピセトロンをコリン欠乏メチオニン減量食、もしくは高脂肪食と同時に摂取させたマウスにおける非アルコール性脂肪性肝疾患の評価と腸の tight-junction の評価も行った。

【結果】

① 求心性内臓神経の体重、肝体重比への関与

求心性内臓神経遮断により高脂肪食給餌マウスでは体重、肝重量ともに減少し、コリン欠乏メチオニン減量食給餌マウスでは肝重量の減少を認めた。このことは、求心性内臓神経は高脂肪食給餌マウスでは体重、肝重量の増加に寄与しており、コリン欠乏メチオニン減量食給餌マウスでは肝重量の増加に寄与していることを示唆する。

② 求心性内臓神経の肝脂肪化、肝線維化への関与

求心性内臓神経遮断により高脂肪食、コリン欠乏メチオニン減量食給餌マウスのいずれも肝脂肪化、肝線維化ともに抑制された。このことは、求心性内臓神経は高脂肪食、コリン欠乏メチオニン減量食給餌の非アルコール性脂肪性肝疾患モデルで、肝への脂肪沈着、肝線維化に寄与することを示唆する。

③ 求心性内臓神経の小腸の tight-junction への影響

求心性内臓神経遮断により高脂肪食、コリン欠乏メチオニン減量食給餌マウスのいずれも小腸の tight-junction が強固になっており、このことは求心性内臓神経のシグナルは高脂肪食、コリン欠乏メチオニン減量食給餌の非アルコール性脂肪性肝疾患モデルで小腸の tight-junction を弱めることを示唆する。

④ 求心性内臓神経の腸内細菌叢と短鎖脂肪酸への影響

求心性内臓神経の遮断は腸内細菌叢、およびその多様性に影響を与え、短鎖脂肪酸にも影響することで非アルコール性脂肪性肝疾患の進行を遅らせることが示唆された。

⑤ 求心性内臓神経のセロトニン発現への影響

求心性内臓神経の遮断は高脂肪食、コリン欠乏メチオニン減量食給餌の非アルコール性脂肪性肝疾患モデルにおいてセロトニンの発現を抑制することが示唆された。

セロトニンアンタゴニストであるトロピセトロン[®]の摂取を行ったマウスでは、非アルコール性脂肪性肝疾患の進行は抑制され、小腸の tight-junction が強固になるといった求心性内臓神経を遮断したモデルと類似した現象がみられた。

以上のことより、非アルコール性脂肪性肝疾患モデルマウスにおける求心性内臓神経の遮断は、小腸でのセロトニン発現を抑制することで腸内細菌叢、短鎖脂肪酸、小腸の tight-junction を調整し、非アルコール性脂肪性肝疾患の進行を抑制することが示唆された。

【考察と結論】

今回、申請者らは、カプサイシンを用いて求心性内臓神経を遮断することで、自律神経ネットワークを介した腸-肝連関が非アルコール性脂肪性肝疾患の病態進行に関与していることを明らかにした。また、この腸-肝連関においてセロトニンの発現が重要な役割を果たすことも示された。このことは、自律神経ネットワークを介した腸-肝連関を調節することや、セロトニンの発現を調節することが非アルコール性脂肪性肝疾患の進行を抑制するのに有用である可能性を示唆しており、非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明や新たな治療の開発につながると考える。

審査結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASH) の患者は世界的に増加傾向にある。病因として、自律神経を介した腸-脳連関により、腸内細菌、短鎖脂肪酸、腸の tight-junction に影響することが報告されている。今回、申請者らは自律神経の NASH の進行への影響について、NASH モデルマウスである、コリン欠乏メチオニン減量食給餌マウスと高脂肪食給餌マウスを用い検討した。肝臓から脳への求心性内臓神経の遮断は、カプサイシン塗布により行った。求心性内臓神経遮断により、高脂肪食給餌マウスでは体重、肝重量ともに減少し、コリン欠乏メチオニン減量食給餌マウスでは肝重量の減少を認めた。また、いずれのモデルマウスでも、求心性内臓神経の遮断により、肝脂肪化、肝線維化は抑制され、小腸の tight-junction 関連マーカー

の発現増加を認めた。さらに、求心性内臓神経の遮断は、腸内細菌叢の多様性、短鎖脂肪酸に影響し、セロトニンの発現を抑制した。これらから、求心性内臓神経を介した腸-肝連関が NASH の病態進行に関与していることを示した。この結果は、求心性内臓神経やセロトニンを介した本症への新たな治療可能性を示す。