

(甲種)

論 文 要 旨

学 位 論 文

要約

表 題 プロバイオティクスがNASH およびNASH 発癌に与える影響

申請者氏名 荒井 道

担当指導教員氏名 三浦 光一 准教授

所	属	自治医科大学大学院医学研究科
		<u>地域医療学系</u>
		<u>消化器疾患学</u>
		消化器内科学

使用文字数 953 字

論文要旨

氏名 荒井 道

表題

プロバイオティクスが NASH および NASH 発癌に与える影響

1 研究目的

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝での表現型であり、肥満人口の増加とともに臨床的な重要性が増している。特に NAFLD における肝線維化、肝発癌は予後を左右する重要な合併症であり、これらへの有力な治療法は臨床的に重要である。しかしながらこれまでの動物モデルでは線維化、発癌まで評価を行うためには制限が多く、Probiotics が有用であるか十分な検討がなされていなかった。当研究室の所有する肝細胞特異的 PTEN KO(以下 PTEN KO)マウスはヒト NAFLD の自然史と同様に脂肪肝、肝障害、線維化、発癌を来す動物モデルである。この動物モデルを使用し、Probiotics が NASH および NASH 発癌に対してどのような影響を与えるか研究した。

2 研究方法

Alb/Cre 陰性 Pten flox/flox マウスおよび PTEN KO マウスにそれぞれ標準食および動物用飲用水を自由摂取させた。介入群には動物用飲用水として Probiotics 懸濁水(4 g/l)を 40 週間投与した。回収後、脂肪性肝障害、肝線維化、肝腫瘍形成、酸化ストレスについて評価を行った。

3 研究成果

プロバイオティクスは、血清トランスアミナーゼ値、NAFLD 活動スコア、TNF α などの炎症性サイトカインの遺伝子発現を低下させた。また、プロバイオティクスは、シリウスレッド染色による肝線維化の程度や TIMP-1 の遺伝子発現を低下させた。さらに、プロバイオティクスは肝腫瘍の発生を抑制した。プロバイオティクスは、酸化ストレスマーカーであるグルタチオンレベルを回復させ、これがプロバイオティクスの有益な効果の根本的なメカニズムであると考えられた。

4 考察

本研究では PTEN KO マウスに対する Probiotics 投与の効果を検証した。NAFLD に見られる肝障害、炎症、線維化、そして肝発癌それぞれに対する Probiotics の効果を分析し、Probiotics はいずれに対しても有効であることが確認できた。ヒト NAFLD の自然史を模倣する動物モデルを用いて、かつ肝発癌まで含めて Probiotics の有効性を確認したのは筆者の知る限り今回が初めてである。また Probiotics により酸化ストレスの低減を確認でき、これまでの NAFLD への Probiotics 投与に関する研究と同様のメカニズムによる効果であることが示唆された。NAFLD における肝線維化、発癌は予後を左右する重要な合併症であり、Probiotics は NAFLD の予後を改善する効果が期待できる。

5 結論

Probiotics は酸化ストレスを軽減し肝臓特異的 PTEN KO マウスの NASH、NASH 発癌を抑制した。PTEN KO マウスはヒト NASH の自然史を模倣するマウスであり、臨床においても Probiotics が有用である可能性がある。