

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 太田 崇之

主論文 1編

Treatment with broad-spectrum antibiotics upregulates Sglt1 and induces small intestinal villous hyperplasia in mice

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition Epub ahead of print (28 July 2021)

審査結果の要旨

腸内細菌叢がグルコース代謝に密接に関わっているという事は、以前から多く報告されているものの、その詳細なメカニズムは未だ明らかになっておらず、特にグルコーストランスポーターとの関連性に関する報告は未だにない。

申請者は、広域抗生剤をマウスに経口投与する事で腸内細菌叢の変化を引き起こし、それによるグルコーストランスポーターの発現、小腸粘膜の組織形態、腸内細菌叢の変化、およびマウスのグルコース代謝の変化について検討を行った。6-8週齢雌性 C57BL/6 マウスを用いて動物実験を行った。コントロール群および抗生剤投与群(アンピシリン 1g/L、バンコマイシン 500mg/L、およびネオマイシン硫酸塩 1g/L を溶解させ 4週間自由飲水)を作成した。食事摂取量と体重は連日測定し、4週後に安楽死させ、両群ともに盲腸内容物、精巢上体脂肪組織、空腸粘膜を試料とした。また同じく 4週後に経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を施行した。体重、小腸粘膜組織学的評価(絨毛の長さ、表面積を測定)、小腸のグルコーストランスポーター(SGLT1 および GLUT2) および腸内転写因子(CDX1 および CDX2)の mRNA 発現量を qRT-PCR にて定量した。また、盲腸内容物におけるマイクロバイーム解析を、16SrRNA 遺伝子シーケンシングにより施行した。

食餌摂取量は両群間で有意差を認めなかった。体重にも差は認めなかったが、盲腸内容物重量は抗生剤投与群で有意に重く、盲腸内容物を差し引いた体重は抗生剤投与群で有意に低かった。また精巢上体脂肪重量も同様に低かった。空腸粘膜における SGLT1 および CDX1 の mRNA 発現は、抗生剤投与群において有意に高かったが、GLUT2 および CDX2 発現に差は認めなかった。空腸絨毛の長さおよび表面積は抗生剤投与群で有意に高値であった。OGTT においては、空腹時血糖は抗生剤投与群で有意に高かったが、グルコース負荷後の血糖値および血糖曲線下面積(AUC)は両群間で有意差を認めなかった。マイクロバイーム解析の結果、腸内細菌の菌種組成における門レベルの比較では、抗生剤投与群で Bacteroidetes と Verrucomicrobia の存在割合が低く、Proteobacteria の存在割合が高かった。また、Firmicutes / Bacteroidetes 比は抗生剤投与群で高かった。(

本研究結果から、抗生剤投与による腸内細菌叢の変化が CDX1 発現を促進し、小腸粘膜過形成を誘導し、さらに小腸粘膜の SGLT1 発現亢進を介して、空腹時血糖値の上昇を来す事が示唆された。腸内細菌叢は、小腸の SGLT1 発現調整を介してグルコース代謝に部分的に関与している可能性があると考えられた。腸内細菌叢と糖代謝との関連性において、小腸のグルコーストランスポーターを介した機序を考察した報告はこれまでになく、本研究は医学上価値ある研究と認める。

令和 3年 9月 16日

審査委員 教授 福井 道明 ㊟

審査委員 教授 高山 浩一 ㊟

審査委員 教授 田中 秀央 ㊟