

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2171 号

Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia

代謝性内毒素血症は脳虚血後の神経炎症を促進する

栗田 尚英 (くりた なおひで)

博士 (医学)

論文内容の要旨

リポ多糖(LPS)は、グラム陰性細菌の外膜の主要成分であり、LPS の受容体であるトル様受容体(TLR)4 の活性化を介した自然免疫応答による強力な炎症反応を起こす。また 2 型糖尿病は、腸内細菌叢の異常、および腸管のバリア機能の障害に関係する。腸管透過性の低下により腸内細菌叢由来の LPS が血液循環系へ移行して代謝性内毒素血症と呼ばれる状態を引き起こすことが知られている。そこで 2 型糖尿病マウス (db/db) および正常マウスモデル (db/+), そして非吸収性抗生物質ポリミキシン B (PL-B) を経口投与した db/db の 3 群に一過性中大脳動脈閉塞(MCAO)を作成し、脳梗塞後の代謝性内毒素血症の影響について解析を行った。正常マウス (db/+) と比較して、2 型糖尿病マウス (db/db) は腸内細菌叢の組成変化を認め、腸内透過性の増加や血清 LPS 濃度の上昇を認めていた。さらに、db/db マウスは、脳梗塞巣の増大と LPS、LPS の受容体である TLR4、TLR4 の発現による炎症性サイトカインの発現量の上昇を認めた。そして脳梗塞後の重篤な神経障害と脳梗塞後の生存率低下を認めた。非吸収性抗生物質の経口投与は、選択的にグラム陰性桿菌である腸内細菌科の菌数を減少し、血清 LPS 濃度を改善させることによって db/db マウスの代謝性内毒素血症を改善した。さらに脳梗塞巣における LPS 濃度と神経炎症を減少させ、脳梗塞重症度を改善した。これらのデータから代謝性内毒素血症を標的した治療法は、脳卒中による神経障害を改善するための新しい治療戦略である可能性があることを示唆した。