

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2410 号

Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination

酪酸による脱髄抑制、および再髄鞘化促進効果の解明

陳 通 (ちん つう)

博士 (医学)

論文内容の要旨

近年、腸内細菌と多発性硬化症を含む中枢神経系疾患との関連性が非常に注目を集めている。従来の報告では、多発性硬化症患者腸内細菌叢における短鎖脂肪酸産生菌の減少が明らかになったが、多発性硬化症の中心病態である脱髄並びに脱髄後の再髄鞘化に短鎖脂肪酸が与える影響は未だ不明である。腸内細菌と脱髄病態との関連を調べるため、我々は腸管非吸収性抗生物質および三種類の短鎖脂肪酸をクプリゾン誘導性脱髄モデルマウスに投与し、脱髄とミクログリアの集積を評価した。その結果、抗生物質の経口投与により脱髄が悪化することが明らかとなった。また、酪酸の経口投与は、脱髄病巣でのミクログリアの集積には影響がなかったが、脱髄を有意に緩和した。このことから腸内細菌の変動や短鎖脂肪酸が脱髄に直接的に作用する可能性が示唆された。さらに、短鎖脂肪酸が脱髄並びに脱髄後の再髄鞘化に与える直接的な影響について調べるため、マウス薄切脳切片培養を作成、lysolecithin の添加により脱髄を誘導し、脱髄誘導時、もしくは再髄鞘化過程において、脱髄の程度とオリゴデンドロサイト前駆細胞の成熟を解析した。その結果、酪酸が脱髄を抑制し再髄鞘化を促進することを見出した。短鎖脂肪酸はミクログリアに影響を与えることが知られているが、酪酸による脱髄抑制および再髄鞘化促進効果は、ミクログリアを薬物的に除去した状態においても認められた。このことから酪酸が直接オリゴデンドロサイトに影響を与える可能性が示唆された。また、酪酸はオリゴデンドロサイト前駆細胞数には影響がなかったが、再髄鞘化過程において成熟オリゴデンドロサイト数が有意に増加したことから、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化を促進する効果を有することが示唆された。我々の実験結果は、腸内細菌の代謝産物と中枢神経系の相互作用について新たなメカニズムを明らかにし、多発性硬化症における脱髄並びに脱髄後の再髄鞘化を制御する治療戦略に新しい可能性を提示した。