

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)

論文審査結果の要旨

本論文は腸内細菌代謝産物である酪酸が、髄鞘を構成するオリゴデンドロサイトに直接的に作用し、脱髄並びに再髄鞘化に影響を与えることを初めて明らかにした非常に意義のある論文である。短鎖脂肪酸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対する影響に注目し、両者の関係性を検証するため、腸管非吸収性抗生物質および三種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解析した。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、酪酸の経口投与が脱髄病巣でのミクログリアの集積には影響せず、脱髄を有意に緩和することを明らかとし、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を示した。さらに、短鎖脂肪酸の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、脱髄を誘導し、脱髄誘導時、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明らかにした。酪酸による脱髄抑制および再髄鞘化促進は、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ることから、酪酸が直接オリゴデンドロサイトに影響を与えることを示した。また、酪酸はオリゴデンドロサイト前駆細胞数には影響せず、再髄鞘化過程における成熟オリゴデンドロサイトの増加を促進したことから、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。この実験結果は、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抑制並びに脱髄後の再髄鞘化を促進する治療戦略に新しい可能性を提示した。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。