

Title	メタボリックシンドローム発症における腸管内胆汁酸代謝の検討
Sub Title	The roles of bile acid metabolism in metabolic syndrome.
Author	入江, 潤一郎(Irie, Junichiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>2型糖尿病やメタボリックシンドローム患者では腸内細菌叢に偏りが認められ(dysbiosis), 腸管内の短鎖脂肪酸や胆汁酸代謝の変化, 腸管バリア機能の低下などが生じているとの報告が相次いでいる。これらの変化が, 腸管ホルモン分泌の低下や高エンドトキシン血症による慢性炎症を引き起こし, 宿主の耐糖能異常・肥満の原因となっていると考えられている。しかしメタボリックシンドローム患者になぜdysbiosisが生じるのかは明らかではない。我々はこれまでに, 胆汁酸などを腸管内で吸着し吸収を抑制し, 血中コレステロール濃度を低下させる脂質異常症治療薬である陰イオン交換樹脂が, dysbiosisと糖尿病・メタボリックシンドロームの治療となることを報告してきた(Diabetes Res Clin Pract, 2015 ; Endocrinology, 2016 ; Metabolism, 2017)。そこで本研究では腸管内胆汁酸の増加が, メタボリックシンドロームに生じるdysbiosisの原因であると推測し, 腸管内胆汁酸量を変化させ, 腸内細菌叢と腸管内代謝産物を含めた腸内環境, および宿主の腸管機能への影響を検討した。腸管内胆汁酸の増加は, dysbiosisを引き起こし, 腸管の形態学的変化, および腸管バリア機能を低下させた。その機序としては, 腸管の炎症細胞浸潤の増悪が観察されたことから, 慢性炎症の関与が考えられた。腸管の形態学的変化と慢性炎症は高血糖のみでは生じなかったことから, 腸内環境の変化がメタボリックシンドローム発症の重要なトリガーであると考えられた。腸管内胆汁酸の増加は腸内細菌叢組成と胆汁酸組成を変化させ, 腸管バリア機能維持に重要な細菌の低下を引き起こした。以上の結果から, メタボリックシンドローム患者に認められるdysbiosisの成因には腸管内の胆汁酸が重要な役割を担っていることが示唆され, 腸管内胆汁酸代謝の制御による腸内環境の整備を介した, 新たなメタボリックシンドローム治療法開発の可能性が示された。</p> <p>Dysbiosis (deviation of the intestinal microbiota) reportedly occurs in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. Dysbiosis is considered to induce systemic chronic inflammation and the alteration of intestinal hormone secretion. These changes cause obesity and type 2 diabetes. The mechanism of dysbiosis which occur in the patients with metabolic disorders remains to be elucidated. We have shown that modulation of intestinal bile acid metabolism in the subjects with metabolic disorders prevented dysbiosis, preserved intestinal barriers, and prevented obesity dependent on intestinal microbiota, indicating that intestinal bile acid metabolism and environment could be therapeutic targets in patients with the diseases (Diabetes Res Clin Pract, 2015 ; Endocrinology, 2016 ; Metabolism, 2017).</p> <p>In this study, we investigated the effects of intestinal bile acid on metabolic parameters in various mouse models and intestinal bile acid could alter intestinal environment and functions. The mechanism by which bile acid altered the intestinal function would be inflammation and the intestinal inflammation was the first essential step in the development of metabolic disorders, which was consistent with our previous report.</p> <p>These findings indicated that a new therapeutic strategy for type 2 diabetes and metabolic syndrome that targets the intestinal bile acid was promising.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=201700001-20170004

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	200 (B) 千円
	氏名	入江 潤一郎	氏名 (英語)	Junichiro Irie		
研究課題 (日本語)						
メタボリックシンドローム発症における腸管内胆汁酸代謝の検討						
研究課題 (英訳)						
The roles of bile acid metabolism in metabolic syndrome.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>2型糖尿病やメタボリックシンドローム患者では腸内細菌叢に偏りが認められ(dysbiosis)、腸管内の短鎖脂肪酸や胆汁酸代謝の変化、腸管バリア機能の低下などが生じているとの報告が相次いでいる。これらの変化が、腸管ホルモン分泌の低下や高エンドトキシン血症による慢性炎症を引き起こし、宿主の耐糖能異常・肥満の原因となっていると考えられている。しかしメタボリックシンドローム患者になぜ dysbiosis が生じるのかは明らかではない。我々はこれまでに、胆汁酸などを腸管内で吸着し吸収を抑制し、血中コレステロール濃度を低下させる脂質異常症治療薬である陰イオン交換樹脂が、dysbiosis と糖尿病・メタボリックシンドロームの治療となることを報告してきた(Diabetes Res Clin Pract, 2015; Endocrinology, 2016; Metabolism, 2017)。そこで本研究では腸管内胆汁酸の増加が、メタボリックシンドロームに生じる dysbiosis の原因であると推測し、腸管内胆汁酸量を変化させ、腸内細菌叢と腸管内代謝産物を含めた腸内環境、および宿主の腸管機能への影響を検討した。腸管内胆汁酸の増加は、dysbiosis を引き起こし、腸管の形態学的変化、および腸管バリア機能を低下させた。その機序としては、腸管の炎症細胞浸潤の増悪が観察されたことから、慢性炎症の関与が考えられた。腸管の形態学的変化と慢性炎症は高血糖のみでは生じなかったことから、腸内環境の変化がメタボリックシンドローム発症の重要なトリガーであると考えられた。腸管内胆汁酸の増加は腸内細菌叢組成と胆汁酸組成を変化させ、腸管バリア機能維持に重要な細菌の低下を引き起こした。以上の結果から、メタボリックシンドローム患者に認められる dysbiosis の成因には腸管内の胆汁酸が重要な役割を担っていることが示唆され、腸管内胆汁酸代謝の制御による腸内環境の整備を介した、新たなメタボリックシンドローム治療法開発の可能性が示された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Dysbiosis (deviation of the intestinal microbiota) reportedly occurs in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. Dysbiosis is considered to induce systemic chronic inflammation and the alteration of intestinal hormone secretion. These changes cause obesity and type 2 diabetes.</p> <p>The mechanism of dysbiosis which occur in the patients with metabolic disorders remains to be elucidated. We have shown that modulation of intestinal bile acid metabolism in the subjects with metabolic disorders prevented dysbiosis, preserved intestinal barriers, and prevented obesity dependent on intestinal microbiota, indicating that intestinal bile acid metabolism and environment could be therapeutic targets in patients with the diseases (Diabetes Res Clin Pract, 2015; Endocrinology, 2016; Metabolism, 2017).</p> <p>In this study, we investigated the effects of intestinal bile acid on metabolic parameters in various mouse models and intestinal bile acid could alter intestinal environment and functions. The mechanism by which bile acid altered the intestinal function would be inflammation and the intestinal inflammation was the first essential step in the development of metabolic disorders, which was consistent with our previous report.</p> <p>These findings indicated that a new therapeutic strategy for type 2 diabetes and metabolic syndrome that targets the intestinal bile acid was promising.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Kikuchi, R. Irie, J. Yamada-Goto, N. Kikkawa, E. Seki, Y. Kasama, K. Itoh, H.	The Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodenojejunal Bypass on Intestinal Microbiota Differs from that of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Japanese Patients with Obesity.	Clin Drug Investig	2018			
Itoh, A. Irie, J. Tagawa, H. Kusumoto, Y. Kato, M. Kobayashi, N. Tanaka, K. Kikuchi, R. Fujita, M. Nakajima, Y. Wu, Y. Yamada, S. Kawai, T. Ridgway, W. M. Itoh, H.	GLP-1 receptor agonist, liraglutide, ameliorates hepatosteatosis induced by anti-CD3 antibody in female mice.	J Diabetes Complications	31: 1370, 2017			