

要 約

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	内 山 清 貴
主 論 文 題 名				
Contribution of uremic dysbiosis to insulin resistance and sarcopenia (尿毒症における腸内細菌叢の異常はインスリン抵抗性とサルコペニアを惹起する)				
(内 容 の 要 旨)				
慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) にはインスリン抵抗性 (insulin resistance: IR)、および筋肉量と筋力の低下で規定されるサルコペニアが合併しCKD患者の生命予後悪化と関連するとされるが、それらの発症機序は明らかでない。一方、CKDにおいて腸内細菌叢が変化することが知られ、uremic dysbiosisと呼ばれる。そこで今回、無菌 (germ-free: GF) マウスを用いて、uremic dysbiosisとIRおよびサルコペニアとの因果関係について検討を行った。まず、7週齢のICR雄マウス (specific-pathogen-free: SPF) に0.2%アデニン混合食を6週間投与し、CKDモデルの作成を行った。次に、通常の8週齢ICR雄マウス (GF) に対して経口の糞便移植 (fecal microbiota transplantation: FMT) を行い、通常食で2週間飼育した。SPFの通常群、CKD群からFMTを行った群をそれぞれcontrol-FMT群、CKD-FMT群として、IRやサルコペニアといった表現型、血清・糞便中の尿毒素濃度、また腸内細菌叢などについて検討した。まずSPFのCKD群では通常群と比較して、糖負荷試験での耐糖能異常、インスリン負荷試験でのIR、筋萎縮、握力およびトレッドミルでの走行距離低下を認めた。次にCKD-FMT群ではcontrol-FMT群と比較して、IRやサルコペニアといった表現型が再現された。また、インスリン負荷後の腓腹筋におけるAktおよびS6K1のリン酸化が減弱しており、骨格筋におけるインスリンシグナルの減弱ならびに、インスリン刺激に伴う筋肉合成の減少が示唆された。さらにCKD-FMT群ではcontrol-FMT群と比較した、腓腹筋におけるmitochondrial transcription factor Aやcytochrome c oxidase subunit IVの発現低下を認め、ミトコンドリア生合成の減少に伴う、ミトコンドリア機能の低下が示唆された。加えてCKD-FMT群では、control-FMT群と比較した腸管タイトジャンクションの低下、血清中インドキシル硫酸、フェニル硫酸、馬尿酸ならびに、糞便中インドール、フェノールの濃度上昇を伴っていた。腸内細菌叢の検討では、SPFの通常群と比較したCKD群で<i>Lactobacillus</i>、<i>Lactonifactor</i>の減少、<i>Allobaculum</i>、<i>Clostridium cluster IV</i>の増加などが見られ、これらの変化はcontrol-FMT群と比較したCKD-FMT群でも持続して認められた。 結論として、uremic dysbiosisは尿毒素の産生増加や腸管タイトジャンクションの低下から、IRおよびサルコペニアを惹起するという因果関係が示された。				