

研究タイトル
ミルク関連オリゴ糖のメタボリックシンドローム抑制効果と作用機序の検討
研究者名（所属先）
・常山幸一（徳島大学大学院医歯薬学研究部 疾患病理学分野）
【目的】
メタボリックシンドローム(MS)は肥満を契機に2型糖尿病、高脂血症、動脈硬化、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)など全身諸臓器に重篤な障害を惹起する難治性疾患である。近年、腸内細菌叢がこれらの疾患に関与する重要な環境要因であることが明らかになり、腸内細菌叢を整える作用を有するオリゴ糖のMSに対する有効性が期待されている。腸内細菌叢は個体差が大きくオリゴ糖の作用機序や種類による有効性の差異の検討には一定の腸内細菌叢を有する動物モデルでの検討が必要である。本研究ではヒト肥満患者に類似する菌叢を有するTSODマウスを用い、ミルク関連オリゴ糖(ガラクトオリゴ糖(GOS)、乳果オリゴ糖(LS))とフラクトオリゴ糖(FOS)投与によるMS抑制効果を検討した。
【方法】
通常の飼育環境でMSの諸症状を自然発症するTSODマウスに、MSの病態発症前の12週齢からミルク関連オリゴ糖(GOS, LS)、及びFOSを12週間、飲水に混じて投与し、オリゴ糖非投与群(対照)と比較して各種病態がどのように変化するかを血清学的、病理学的、分子生物学的に検討した。また、腸内細菌叢の関与を検討するため、血中の短鎖脂肪酸の網羅的解析も実施した。
【結果】
体重は対照群に比してFOS群で増加していたが、GOS群、LS群では変化は見られなかった。尿糖、血糖値はGOS群、LS群で改善したがFOS群ではむしろ増悪していた。肝臓の脂肪変性はFOS群、GOS群、LS群のいずれも対照群より抑制されており、その機序としてFatp5の低下による肝臓への脂肪酸取り込み系の抑制が示唆された。血中短鎖脂肪酸は群間に有意差は見られなかったが、FOS群では酢酸、プロピオン酸、酪酸のいずれも4群の中で最も低値であった。
【結論】
今回使用したTSODマウスにおいては、ミルク関連オリゴ糖投与によるMS抑制効果が示された一方で、既報で有効性が報告されているFOS群ではむしろ増悪傾向が見られた。このことは、オリゴ糖の有効性が腸内細菌叢の違いなどの体質によって変わってくる可能性を示している。血中短鎖脂肪酸の検討では、群間に有意差は見られなかったが、FOS群ではいずれも低値であり、今回の投与方法で酪酸産生菌等が減少して糖代謝に悪影響を示した可能性も考慮された。今後、ヒトを対照として腸内細菌叢に基づく個別のプロバイオティクスの介入を計画する際には、最適なプロバイオティクスの選択と投与方法の決定が必要であると考えられた。