

氏名	内藤 栄一郎
学位の種類	博士（生命農学）
学位記番号	博 甲 第 10461 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査学術院	理工情報生命学術院
学位論文題目	乳酸菌による糖・脂質代謝異常の改善に関する研究

主査	筑波大学教授	農学博士	小林 達彦
副査	筑波大学教授	博士(農学)	臼井 健郎
副査	筑波大学准教授	博士(工学)	橋本 義輝
副査	筑波大学助教	博士(農学)	熊野 匠人

論 文 の 要 旨

肥満人口の爆発的増加を背景として、糖尿病罹患者の増加が続いている。肥満、即ち、腹腔内脂肪の蓄積は、脂肪組織へのマクロファージの集積と、脂肪組織からの炎症性サイトカインの分泌を亢進させ、慢性炎症を惹起する。肥満が2型糖尿病の発症を引き起こす背景には、この慢性炎症と、それによるインスリン作用の妨害、即ち、インスリン抵抗性が存在する。インスリン抵抗性は脂質代謝や血圧にも異常をもたらすが、これら代謝異常の集積は動脈硬化の発症リスクを相加的に高めることから、肥満者の代謝異常を包括的に改善することの意義は大きい。近年、この肥満に伴う代謝異常には腸内フローラが大きく関与するとの報告が蓄積されつつあり、腸内フローラの構成や宿主の免疫系に影響を及ぼし得る食品素材としてプロバイオティクスが注目を集めている。このような背景のもと、著者は、プロバイオティクス的一种である乳酸菌*Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota (以下、LcSと略)に着目し、本微生物による代謝異常の予防や改善の可能性を明らかにすることを目的として研究を行った。

はじめに著者は第1章(緒論)において、糖尿病罹患者増加の現状と、生活習慣の改善や薬物治療が糖尿病予防のための実用的な方法となるまで至っていない問題点と解決案について記載している。

次に著者は、第2章において、LcSの肥満モデル動物における有効性について記載している。即ち、著者は、DIOマウス(高脂肪食誘発肥満マウスモデル)を用いてLcSの有効性を検証し、本菌がインスリン抵抗性と耐糖能を改善することを明らかにした。また、LcSはDIOマウスの摂餌量、体重および脂肪組織重量には影響を及ぼさず、本菌は肥満の軽減を介さずにインスリン抵抗性と耐糖能を改善することを示している。さらに、LcSを投与したDIOマウスでは肝臓脂質の蓄積も抑制され、本菌が肥満に起因した脂質代謝を改善することも明らかにした。併せて、LPS(リポ多糖)の代替マーカーであるLBP(LPS結合タンパク質)の血中濃度が種々の肥満マウスで増加していること、LcSを投与したDIOマウスではこの増加が抑制されることを明らかにした。

続いて著者は、第3章において、グルコース負荷後の高血糖を有する糖尿病予備群の肥満者を対象にしたLcSの有効性について記載している。即ち、著者は、これらの肥満者を対象に、本菌の有効性を検証した結果、血糖値には群間で差はなかったが、血糖コントロールの指標の一つであるGA(グリコアルブミン)に関しては、プラセボ群と比較してLcS群で改善することを明らかにした。また、総コレステロール、LDLコレステロール(low density lipoprotein cholesterol)およびnon-HDLコレステロール(non-high density lipoprotein cholesterol)も改善あるいは改善傾向にあることを明らかにした。

第4章において、著者は、有効性が顕在化する被験者集団の探索とその特徴について記載している。即ち、著者は、糖尿病予備群の肥満者を対象に、LcSのヒトにおける糖・脂質代謝改善効果をプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験のデータをもとに、LcSの有効性が顕在化する集団の特定を試みた。即ち、被験者を種々の指標に基づいて層別し、各層ごとにLcS群とプラセボ群の糖・脂質パラメーターおよび血圧の変化量を比較した結果、non-HDLコレステロールや血圧の異常をもつ被験者層では、LcS群で糖代謝、コレステロール代謝および血圧に改善がみられたのに対し、両者が正常範囲の被験者では、いずれも改善しないことが判明した。また、両者の背景因子を比較することで、non-HDLコレステロールや血圧に異常をもつ被験者は、両者とも正常範囲の被験者と比べて肥満がより進展した状態にあることを明らかにした。さらに、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR (homeostatic model assessment-insulin resistance)と空腹時インスリン濃度、Interleukin-12とVEGF (vascular endothelial growth factor)の血中濃度も高値であることを明らかにした。

最後に第5章において著者は、乳酸菌やプロバイオティクスの機能性研究への貢献、ならびに新たな可能性を述べている。

審 査 の 要 旨

近年、肥満や2型糖尿病において腸内フローラの構成が大きく変化するとの知見が蓄積され、この変化は腸管透過性を亢進させて腸内細菌由来のLPSの流入を促進し、慢性炎症とインスリン抵抗性を誘導すると考えられている。一方、腸内フローラの改変が病態を修飾することも明らかにされており、腸内フローラや腸内環境に対して有益な作用をもたらすプロバイオティクスが代謝異常の改善に有益なツールとなり得ると期待されることから、筆者はLcSによる代謝異常の予防や改善の可能性を検討する研究を行った。

本研究によって、LcSの摂取が肥満を有する糖尿病予備群の糖・脂質代謝異常に対して有益な作用を及ぼし得ることが明らかとなった。プロバイオティクスの投与によってインスリン抵抗性が改善することを示したのは本研究が初めてである。また、LcSの有効性が顕在化する集団の特定を試みた結果、本菌の有効性はnon-HDLコレステロールや血圧の異常を併せもつ肥満・糖尿病予備群において顕在化し、糖・脂質代謝および血圧に改善がみられることが明らかになったことは意義深い成果である。さらに、この集団の背景因子を探った結果、肥満の進展に伴うインスリン抵抗性と慢性炎症が存在することが示されたことは高く評価できる。

以上のように、本研究の成果は、微生物学のみならず応用生化学領域において大きく貢献するものと結論した。

令和4年1月18日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生命農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。