

氏 名	藤井 祐介
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	農 学
学位授与番号	博甲第6073号
学位授与の日付	2019年 9月25日
学位授与の要件	環境生命科学研究科 農生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	アルツハイマー型認知症患者の腸内細菌叢によるヒト型モデルマウスの構築とこの構築マウスの認知行動に腸内環境が及ぼす影響 ー腸内細菌叢解析およびメタボローム解析による評価ー
論文審査委員	教授 西野直樹 教授 森田英利 教授 田村 隆 准教授 荒川健佑
学位論文内容の概要	
<p>アルツハイマー病 (AD) は進行性の神経変性疾患で、現在もその有効な治療法は確立されていない。一方、ヒトの免疫細胞の7割以上が集まっている腸管は、宿主の健康維持や生体防御系に重要な役割を担っているだけでなく、脳との“脳腸相関 (脳-腸-細菌叢相関)”といわれるネットワークが提唱されている。腸内細菌叢は宿主の行動や疾病に影響することから、AD患者の腸内細菌叢はADに何らかの兆候や影響を及ぼすのではないかと考えた。本研究では、AD患者の腸内細菌叢によるヒト型モデルマウスを構築し、そのAD腸内細菌叢がマウス認知行動に及ぼす影響について検討した。健常高齢者 (14名) およびAD患者 (13名) の糞便による網羅的な腸内細菌叢解析により、健常高齢者とAD患者の両群で腸内細菌叢が有意に異なっていることを明らかにした。その中から健常高齢者とAD患者の1サンプルを選抜し、4週齢の無菌マウスにそれぞれの腸内細菌叢を移植した。投与2週間後とその後5週間ごと糞便を採取し腸内細菌叢の定着を確認した結果、投与したヒトの腸内細菌叢をよく反映しており、その腸内細菌叢は70週齢の時点でも維持されていた。このことからAD患者腸内細菌叢によるヒト型モデルマウスが構築されていると考えられた。さらに、マウスの認知機能を確認するために5週間ごとに行動試験を行った。位置認識試験は周囲の空間を認識する空間記憶の評価として、物体認識試験は物体の形状や色などを認識する非空間記憶の評価として実施した。2つの認知行動試験により、ADマウスは若い時期 (10週齢) と比較して70週齢 (位置認識試験および物体認識試験) と75週齢 (位置認識試験) で、認知機能の低下がみられた。さらに、健常者の腸内細菌叢を移植したマウスとの群間比較において、位置認識試験では55と70週齢で、物体認識試験では、55、60、65、70週齢で有意な認知機能の低下を確認した。これらの認知機能低下と腸内細菌叢の関係を明らかにするために、採取したマウス糞便および血清のメタボローム解析を実施した。糞便中で有意に変化した代謝産物の中には、中枢神経系機能に関与が報告されているGABA、tryptophanや記憶および認知機能に関与が報告されているtaurine、valine、tyrosine、propionic acidなどがあった。一方、血清中では、GABA合成に関与することが知られているputrescine および神経伝達物質として知られているacetylcholineの前駆物質であるbetaine、cholineがADマウス群において有意に低い値を示した。マウスの臓器の解析では、肝臓においてADマウス群で血管周囲のアミロイド蓄積が増加していることを確認した。</p> <p>以上のことから、AD患者の腸内細菌叢は、腸内で生成される代謝産物および、体内に吸収される代謝産物に影響を与え、認知機能低下を誘発している可能性が認められた。さらに、肝臓におけるアミロイド蓄積を促進していたことから、腸内細菌叢はAD発症に影響を与えている可能性が示唆された。</p>	

論文審査結果の要旨

本研究は、日本人のアルツハイマー病患者と健常高齢者の腸内細菌叢を移植したノトバイオートマウスの認知機能評価と、その認知機能低下の原因をメタボローム解析により考察した研究成果である。健常高齢者およびアルツハイマー病患者の糞便による網羅的な腸内細菌叢解析により、健常高齢者とアルツハイマー病患者の両群で腸内細菌叢が有意に異なっていることを明らかにした。その中から健常高齢者とアルツハイマー病患者の各1サンプルを選抜し、無菌マウスにそれぞれの腸内細菌叢を移植した結果、投与したヒトの腸内細菌叢をよく反映しており、70週齢の時点でも維持されていた。このことからアルツハイマー病患者腸内細菌叢によるヒト型モデルマウスが構築されていると考えられた。一方、マウスの認知機能を確認するための認知行動試験では、空間記憶の評価として位置認識試験を、非空間記憶の評価として物体認識試験を実施している。2つの認知行動試験により、アルツハイマー病モデルマウスは若い時期と比較して認知機能の低下がみられた。さらに、健常者の腸内細菌叢を移植したマウスとの群間比較においても有意な認知機能の低下が確認されているところは興味深い。これらの認知機能低下と腸内細菌叢の関係を明らかにするために、マウス糞便および血清のメタボローム解析を実施した。糞便中で有意に変化した代謝産物の中には、中枢神経系機能に関与が報告されているGABA, tryptophanや記憶および認知機能に関与が報告されているtaurine, tyrosineなどがあつた。一方、血清中では、GABA合成に関与することが知られているputrescineやacetylcholineの前駆物質であるbetaine, cholineがアルツハイマー病モデルマウスにおいて有意に低い値を示した。さらに、剖検により得られたマウスの肝臓においてアルツハイマー病モデルマウスで血管周囲のアミロイド沈着が増加していることを確認した。本研究は、バイオインフォマティクス解析から、動物の行動学実験やメタボローム解析に至る幅広い分野の技術を駆使したものである。

以上の研究成果は、環境生命科学の領域、特に、動物応用微生物学かつ食品科学の分野に貢献すると考え、藤井祐介 氏に博士（農学）を授けるものとする。