



High-fat diet modulates bile acid composition and gut microbiota, affecting severe cholangitis and cirrhotic change in murine primary biliary cholangitis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 梅村, 昌宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000399

論文審査の結果の要旨

遺伝的要因と環境要因が原発性胆汁性胆管炎（PBC）の発症や病態進展に寄与することが示されているが、食生活の変化が PBC の病態に及ぼす影響について解明されていない。そこで申請者らは、高脂肪餌（HFD：脂肪由来カロリー比 60%）が PBC モデルマウスに与える影響を検討した。

ヒトに近い胆汁酸組成を持つ Cyp2c70/Cyp2a12 double knockout マウスを使用し、HFD または通常餌（ND）を摂取させた。2 週目と 4 週目に抗ミトコンドリア抗体の対応抗原類似物質 2-octynoic acid（2OA）を投与して、PBC モデルを作製し、10 週目に血液、肝臓、腸内細菌叢などを評価した。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した（承認番号：23-019）。

HFD 摂取の PBC モデルマウス（2OA+HFD）は、ND 摂取の PBC モデルマウス（2OA+ND）に比べて胆管炎および肝線維化が悪化した。また、炎症性サイトカイン・ケモカインの発現増加や、線維化マーカーの上昇が認められた。胆汁酸組成の変化として、血清総胆汁酸量、リトコール酸（LCA：胆管傷害を引き起こす二次胆汁酸）濃度の増加及びケノデオキシコール酸（CDCA）+LCA/コール酸（CA）+デオキシコール酸（DCA）比が増加した。腸内細菌叢の解析では、胆汁酸代謝関連菌の *Acetatifactor* が増加していた。HFD による Farnesoid X receptor（FXR）活性化に伴い、コレステロールから CA 合成に必要な Cyp7a1 と Cyp8b1 発現が低下した結果、コレステロールから合成される CDCA 及び LCA が増加し、さらに FXR が活性化することと *Acetatifactor* が CDCA から LCA への合成を促進することが考えられた。これらの変化が胆管炎や肝線維化の進行を助長すると推察された。

審査委員会では、食事内容が PBC 病態に与える影響を初めて示唆し、このモデルマウスが PBC 病態の解明や治療法の開発に有用である可能性を示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 岩下 寿秀

副査 鈴木 哲朗 副査 岩城 孝行