

論文内容の要旨

氏 名	富澤 満
題 名 Immunosuppressant-Induced Alteration of Gut Microbiota Causes Loss of Skeletal Muscle Mass: Evidence from Animal Experiments Using Mice and Observational Study on Humans (和 訳) 免疫抑制剤による腸内細菌叢の変化が骨格筋量の減少を引き起こす：マウスを用いた動物実験とヒトの観察研究からの証拠 背景/目的: 腎移植 (KT) を必要とする高齢者の数が増加しているため、術後のサルコペニアの予防が必要である。腎移植レシピエントは永続的な経口免疫抑制剤 (IS) を必要とし、腸内細菌叢 (GM) はさまざまな全身疾患に関与していると報告されている。しかし、腎移植後のフレイルと、IS、GM、および筋肉量の変化の関連性を評価した研究はほとんどない。そのため、マウスとヒトの腎移植レシピエントにおける GM と骨格筋量に対する IS の影響を調査した。 方法: マウスに 6 種類の異なる IS を投与し、骨格筋量、GM の多様性、結腸粘膜機能を評価した。またヒトの腎移植レシピエントとドナーを 1 年間手術前後にモニタリングし筋肉量を含めた体組成の変化を評価した。また手術前と手術後 1 か月で GM の評価評価を行った。 結果: マウスにおいてタクロリムス内服群およびプレドニゾロン内服群で骨格筋量低下を認め、同時に腸内細菌叢もその他の群と比較し有意に異なっていた。一方でタクロリムスと同様のカルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンに関しては筋量低下を認めなかった。また具体的な菌種でいうと大腸の粘液産生に有益な菌とされる <i>Akkermansia muciniphila</i> がタクロリムスおよびプレドニゾロン群で低下を認めた。加えて、直腸粘膜の免疫染色および陰窩長の測定により、タクロリムスおよびプレドニゾロン群で大腸粘液産生の低下が示唆された。また腸内細菌叢の代謝機能予測ツール (PICRUST2) を用いた解析では、筋量低下群 (タクロリムス・プレドニゾロン群) と筋量維持群の群間比較で、筋量低下群において脂肪酸 (特に中鎖脂肪酸) ・Vitamin K などの代謝経路低下が予測された。これらのメタボライトはいずれも筋肉に有益に働くとの報告もあり、やはり腸内細菌叢が筋肉に及ぼす影響が示唆された。ヒト検体においてもレシピエントの腸腰筋体積 (n=18) が術後 1 年で減少傾向にあった。腸内細菌叢の変化についてレシピエント術前後・ドナー術前後を採取検討したところ、免疫抑制剤内服下のレシピエント術後で他と比較し有意に腸内細菌叢が異なっていた。タクロリムスおよびプレドニゾロンを投与されたマウスでは、<i>Akkermansia</i> の豊富さ、陰窩の深さ、およびムチン 2 の発現が低かった。手術後 1 か月および 1 年で、KT レシピエントではドナーよりも腸腰筋の体積変化が低かった。さらに、ベータ多様性は手術群間で有意に異なり ($p = 0.001$)、KT 群は最も低いシャノン指数を示した。 結論: この研究の結果は、IS、GM、および筋肉量減少の間に潜在的な関連があることを示している。治療戦略と患者の転帰を改善するには、さらなる調査が必要である。	