

# 特定の乳酸菌がマウスの生後成長ダイナミクスおよび 低栄養下における成長ホルモン軸形成に与える影響

Martin Schwarzer 博士

チェコ科学アカデミー微生物研究所 チェコ共和国

**略歴：**1980年チェコ共和国ノビチンで生まれる。2004年にブルノのマサリク大学にて分子生物学・遺伝学を専攻して卒業し、2013年にプラハのカレル大学にて博士号を取得した。2013～2017年までFunctional Genomics研究所（フランス・リヨン）のFrancois Leulier博士の研究グループにてノトバイオートのハエやマウスの統合生理学の研究にポスドクとして従事した。2017年よりチェコ科学アカデミー微生物研究所ノトバイオロジー研究室の研究員として従事している。

**専攻分野：**特にアレルゲン感作と若齢期生育に関連した、栄養環境と腸内細菌叢による宿主への生理学的な影響

**受賞：**第28回欧州アレルギー・臨床免疫学会（2009年ポーランド・ワルシャワ）にて最優良プレゼンテーション・ポスター賞、オーストリアアレルギー免疫学会年次総会（OGAI）（2010年オーストリア・ウィーン）にて最優良ポスター賞、チェコ共和国プロバイオティクス・プレバイオティクス学会（2011年）およびチェコ共和国免疫学会（2012、2013年）より最優秀論文賞、チェコ共和国アレルギー・臨床免疫学会（2014年）より最優秀論文賞、チェコ科学アカデミー微生物研究所より最優秀独創的科学論文賞の共同受賞（2017年）

**要約：**若齢期は体重や身体の大さの飛躍的な増加が特徴的である。これら2つの身体的特徴は、栄養摂取と生体ホルモンシグナルの相互作用に基づいて広範囲な表現型を示す。哺乳類では、出生後の成長は成長ホルモン軸の活性により制御されており、その成長ホルモン軸では成長ホルモンにより肝臓と末梢組織でのインシュリン様成長因子1 (IGF-1) の合成が指示され、器官や全身の成長が促進される<sup>1)</sup>。カロリーやタンパク質摂取の不足による栄養失調は、一般的にタンパク質エネルギー栄養障害と呼ばれる。急性の場合、急速な体重減少あるいは正常な体重増加の不具合につながる<sup>2)</sup>。急性の栄養失調とは対照的に、慢性的な栄養失調は長期間の不十分な栄養摂取の結果である。慢性的な低栄養により成長ホルモン抵抗性<sup>3)</sup> が惹起されることで成長ホルモン軸活性が変化する。これにより伸長に不具合が生じ、身長が低く、細くなる。この要因については未だに不明な点が多く<sup>4)</sup>、哺乳類におけるこうした状態における腸内細菌叢の役割については、最近まで全く知られてはいなかった<sup>5)</sup>。我々は、若齢マウスにおいて通常栄養状態および低栄養状態での体重増加や経時的な成長の維持に、腸内細菌叢が必要であ

ることを示した。無菌マウスの肝臓や末梢組織では成長ホルモン感受性が減少しているという特徴が認められたことから、腸内細菌叢が成長ホルモン軸活性を維持することが示唆された。先に Storelli らは、ノトバイオートショウジョウバエモデルで、*L. plantarum* が菌株特異的にタンパク質欠乏での若齢期の成長を促進することを示した<sup>6)</sup>。我々は、無菌マウスの単独定着モデルを用いて、ショウジョウバエの系で成長促進能が認められた *L. plantarum* 株が成長や成長ホルモン軸活性に対する腸内細菌叢の影響を十分再現することを示した。我々の検討結果から、若齢期の成長における宿主の腸内細菌叢環境の必要なこと、ならびに慢性的な低栄養状態が若齢期の成長に及ぼす悪影響に対し特定の乳酸菌株が緩衝効果を示すことが明らかになった。

#### 参考文献

- 1) Butler A. A. & Le Roith D. (2001) Control of Growth by the Somatotropic Axis : Growth Hormone and the Insulin-Like Growth Factors Have Related and Independent Roles. *Annu Rev Immunol* **63**, 141-164.
- 2) Ahmed T., Rahman S. and Cravioto A. (2009) Oedematous malnutrition. *Indian J Med Res* **130** (5) : 651-654.
- 3) Fazeli P. K. and Klibanski A. (2014) Determinants of GH resistance in malnutrition. *J Endocrinol* **220**, R57-65.
- 4) Gordon J. I., Dewey K. G., Mills D. A. and Medzhitov R. M. (2012) The human gut microbiota and undernutrition. *Sci Transl Med* **4** (137) : 137ps112.
- 5) Schwarzer M., Makki K., Storelli G., Machuca-Gayet I., Srutkova D., Hermanova P., Martino M. E., Balmand S., Hudcovic T., Heddi A., Rieusset J., Kozakova H., Vidal H. and Leulier F. (2016) *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. *Science* **351** (6275) : 854-857.
- 6) Storelli G., Defaye A., Erkosar B., Hols P., Royet J. and Leulier F. (2011) *Lactobacillus plantarum* promotes *Drosophila* systemic growth by modulating hormonal signals through TOR-dependent nutrient sensing. *Cell Metab* **14** (3) : 403-414.

## Selected lactobacilli strains restore mouse post-natal growth dynamics and somatotropic axis activity upon undernutrition

Martin Schwarzer, Ph.D.

Laboratory of gnotobiology

Institute of Microbiology, Czech Academy of Sciences,

549 22 Novy Hradek, Czech Republic

**Brief curriculum vitae** : Born in Novy Jicin (1980), Czech Republic. Graduated from Molecular biology and genetics at Masaryk University in Brno (2004) and finalized his Ph.D. at Charles University in Prague (2013). Post-doctoral training in Integrative physiology of gnotobiotic flies and mice at Institute of Functional Genomics in Lyon, France in the group of Dr. Francois Leulier (2014-2017). Researcher in the Laboratory of Gnotobiology at the Institute of Microbiology, Czech Academy of Sciences (2017~).

**Major Fields of Studies** : My research is focused on how the nutritional environment and intestinal microbial communities together affect mammalian host physiology, specifically in the context of allergen sensitization and the juvenile growth.

**Prize awarded** : Best presentation and poster prize, XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Warszawa, Poland (2009) ; Best poster prize, Annual Meeting of the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), Vienna, Austria (2010) ; Best paper prize awarded by the Czech Society for Probiotics and Prebiotics (2011) and by the Czech Immunological Society (2012, 2013) ; Best paper prize awarded by the Czech Society for Allergology and Clinical Immunology (2014) ; Best original scientific paper in collaboration awarded by the Institute of Microbiology of the Czech Academy of Sciences (2017).

**Abstract** : The juvenile period is marked by the exponential gain in body weight and size. These two physical traits can manifest large phenotypic range based on the interaction between nutritional input and the organism's hormonal cues. In mammals, post-natal growth is controlled by the activity of the somatotropic axis, in which Growth Hormone instructs liver and peripheral tissues to produce Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), to promote organ and systemic growth<sup>1)</sup>. Malnutrition resulting from deficiencies in calorie or protein intake is generally called protein-energy malnutrition. In its acute form it leads to rapid weight loss or failure to gain weight normally<sup>2)</sup>. Contrary to the acute malnutrition, the chronic malnutrition is a result of inadequate nutrition over a long pe-

riod of time. Chronic undernutrition alters the somatotropic axis activity by triggering a state of GH-resistance<sup>3)</sup> which leads to the failure of linear growth and, as a result, to short and thin individuals. Its causative factors are still poorly understood<sup>4)</sup> and until recently, nothing was known about the role of the microbiota in this condition in mammals<sup>5)</sup>. In juvenile mice we have shown that microbiota is necessary to sustain both weight gain and longitudinal growth upon normal- and under-nutrition. We found that the liver and peripheral tissues of germ-free (GF) mice bear hallmarks of reduced GH sensitivity indicating that the intestinal microbiota sustains somatotropic axis activity. Previously, using a gnotobiotic *Drosophila* model, Storelli *et al.* has shown that *L. plantarum* is able to promote juvenile growth upon protein scarcity in a strain dependent manner<sup>6)</sup>. Upon monoassociation of GF mice we showed that strain of *L. plantarum* previously qualified for its growth promoting ability in the *Drosophila* system is sufficient to fully recapitulate the microbiota effect on growth and the somatotropic axis activity in mice. Our findings reveal the necessity of the host's microbial environment in supporting juvenile growth and the sufficiency of selected lactobacilli strains to buffer the adverse effects of chronic undernutrition on post-natal growth.

## References

- 1) Butler A. A. & Le Roith D. (2001) Control of Growth by the Somatotropic Axis : Growth Hormone and the Insulin-Like Growth Factors Have Related and Independent Roles. *Annu Rev Immunol* **63**, 141-164.
- 2) Ahmed T., Rahman S. and Cravioto A. (2009) Oedematous malnutrition. *Indian J Med Res* **130** (5) : 651-654.
- 3) Fazeli P. K. and Klibanski A. (2014) Determinants of GH resistance in malnutrition. *J Endocrinol* **220**, R57-65.
- 4) Gordon J. I., Dewey K. G., Mills D. A. and Medzhitov R. M. (2012) The human gut microbiota and undernutrition. *Sci Transl Med* **4** (137) : 137ps112.
- 5) Schwarzer M., Makki K., Storelli G., Machuca-Gayet I., Srutkova D., Hermanova P., Martino M. E., Balmand S., Hudcovic T., Heddi A., Rieusset J., Kozakova H., Vidal H. and Leulier F. (2016) *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. *Science* **351** (6275) : 854-857.
- 6) Storelli G., Defaye A., Erkosar B., Hols P., Royet J. and Leulier F. (2011)

*Lactobacillus plantarum* promotes *Drosophila* systemic growth by modulating hormonal signals through TOR-dependent nutrient sensing. *Cell Metab* 14 (3) : 403-414.