

大蒜外泌體奈米囊泡調控腸－腦軸逆轉第二型糖尿病

劉筱筠

2025/11/01

大綱

- 一、前言
- 二、材料與方法
- 三、結果
- 四、討論
- 五、參考文獻

摘要

腸道菌群(Gut microbiota)的功能對人體具有多重影響，而人類攝取的飲食已被視為決定腸道菌群功能的關鍵因素之一。此研究提出一項新的概念：腸道菌群可經由飲食來源的外泌體奈米囊泡(exosome-like nanoparticles)訓練，進而釋放出具有健康效益的外膜囊泡(outer membrane vesicles)。具體而言，由大蒜外泌體奈米囊泡(Garlic ELNs)訓練後的人類腸道菌艾克曼嗜黏蛋白菌(*Akkermansia muciniphila*, AKK)所釋放的外膜囊泡，可逆轉高脂飲食誘發的小鼠第二型糖尿病(T2DM)。口服由大蒜外泌體奈米囊泡訓練的 AKK 菌所釋放之外膜囊泡，可運送至腦部並被小膠質細胞攝取，進而抑制高脂飲食引起的腦部發炎反應。大蒜外泌體奈米囊泡的處理，可增加外膜囊泡中 Amuc-1100、P9 以及磷脂醯膽鹼(phosphatidylcholines)的含量。Amuc-1100 與 P9 的增加可提升血漿中的類升糖素胜肽-1(GLP-1)濃度；而磷脂醯膽鹼的增加則有助於抑制 cGAS-STING 介導的發炎反應，並促進類升糖素胜肽-1R 與胰島素訊息途徑間的交互作用，進而提升目標細胞中胰島素受器基質(Insulin Receptor Substrate, IRS1 與 IRS2)的表現。這些研究結果顯示經植物奈米囊泡訓練之腸道菌所釋放的外膜囊泡如何透過分子機制調控腦部基因表現，並對代謝症候群引起的腦功能失調提供了潛在的治療啟示。

關鍵字:艾克曼嗜黏蛋白菌、類升糖素胜肽-1、大蒜外泌體奈米囊泡、腸道菌相、腸－腦軸、肥胖症、第二型糖尿病、外膜囊泡

1 參考文獻

- 2 M. J. Bull, N. T. Plummer, *Integr. Med. (Encinitas)* 2014, 13, 17.
- 3 J. A. Tsatsaronis, S. Franch-Arroyo, U. Resch, E. Charpentier, *Trends Microbiol.* 2018,
4 26, 401.
- 5 Y. Teng, F. Xu, X. Zhang, J. Mu, M. Sayed, X. Hu, C. Lei, M. Sriwastva, A. Kumar, K.
6 Sundaram, L. Zhang, J. W. Park, S. Y. Chen, S. Zhang, J. Yan, M. L. Merchant,
7 X. Zhang, C. J. McClain, J. K. Wolfe, R. S. Adcock, D. Chung, K. E. Palmer, H.
8 G. Zhang, *Mol. Ther.* 2021, 29, 2424.
- 9 Y. Teng, J. Mu, F. Xu, X. Zhang, M. K. Sriwastva, Q. M. Liu, X. Li, C. Lei, K. Sundaram,
10 X. Hu, L. Zhang, J. W. Park, J. Y. Hwang, E. C. Rouchka, X. Zhang, J. Yan, M.
11 L. Merchant, H. G. Zhang, *Cell Host Microbe* 2022, 30, 944.
- 12 M. G. Rooks, W. S. Garrett, *Nat. Rev. Immunol.* 2016, 16, 341.
- 13 M. Li, H. Zhou, C. Yang, Y. i Wu, X. Zhou, H. Liu, Y. Wang, *J. Control Release.* 2020,
14 323, 253.
- 15 K. Koeppen, T. H. Hampton, M. Jarek, M. Scharfe, S. A. Gerber, D. W. Mielcarz, E. G.
16 Demers, E. L. Dolben, J. H. Hammond, D. A. Hogan, B. A. Stanton, *PLoS Pathog.*
17 2016, 12, 1005672.
- 18 M. L. A. Perez Vidakovics, J. Jendholm, M. Mörgelin, A. Månsson, C. Larsson, L. O.
19 Cardell, K. Riesbeck, *PLoS Pathog.* 2010, 6, 1000724.
- 20 C. Schwechheimer, C. J. Sullivan, M. J. Kuehn, *Biochemistry* 2013, 52, 3031.
- 21 J. C. Caruana, S. A. Walper, *Front Microbiol.* 2020, 11, 432.
- 22 C. M. Tian, M. F. Yang, H. M. Xu, M. Z. Zhu, Y. Zhang, J. Yao, L. S. Wang, Y. J. Liang,
23 D. F. Li, *Gut. Pathog.* 2023, 15, 20.
- 24 N. Orench-Rivera, M. J. Kuehn, *Cell. Microbiol.* 2016, 18, 1525.
- 25 J. Bos, L. H. Cisneros, D. Mazel, *Sci. Adv.* 2021, 7, 4.
- 26 N. Orench-Rivera, M. J. Kuehn, *Front Microbiol.* 2021, 12, 561863.
- 27 E. Woith, G. Fuhrmann, M. F. Melzig, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5695.
- 28 G. Benn, I. V. Mikheyeva, P. G. Inns, J. C. Forster, N. Ojkic, C. Bortolini, M. G.
29 Ryadnov, C. Kleanthous, T. J. Silhavy, B. W. Hoogenboom, *Proc. Natl. Acad. Sci.*
30 *USA.* 2021, 118, 2112237118.
- 31 Q. Guan, B. Bhowmick, A. Upadhyay, Q. Han, *Curr. Top. Med. Chem.* 2021, 21, 1129.
- 32 H. S. Yoon, C. H. Cho, M. S. Yun, S. J. Jang, H. J. u You, J. H. Kim, D. Han, K. H. Cha,
33 S. H. Moon, K. Lee, Y. J. Kim, S. J. Lee, T. W. Nam, G. Ko, *Nat. Microbiol.* 2021,
34 6, 563.
- 35 P. D. Cani, C. Knauf, *Cell Metab.* 2021, 33, 1073.
- 36 Y. Teng, Y. i Ren, M. Sayed, X. Hu, C. Lei, A. Kumar, E. Hutchins, J. Mu, Z. Deng, C.
37 Luo, K. Sundaram, M. K. Sriwastva, L. Zhang, M. Hsieh, R. Reiman, B. Haribabu,
38 J. Yan, V. R. Jala, D. M. Miller, K. Van Keuren-Jensen, M. L. Merchant, C. J.
39 McClain, J. W. Park, N. K. Egilmez, H.-G. e Zhang, *Cell Host Microbe.* 2018, 24,
40 637.

- 1 D. Hinnen, *Diabetes Spectr.* 2017, 30, 202.
- 2 J. N. Abuqwider, G. Mauriello, M. Altamimi, *Microorganisms* 2021, 9, 1098.
- 3 J. Yan, L. Sheng, H. Li, *Gut Microbes.* 2021, 13, 1984104.
- 4 K. Sundaram, J. Mu, A. Kumar, J. Behera, C. Lei, M. K. Sriwastva, F. Xu, G. W. Dryden,
5 L. Zhang, S. Chen, J. Yan, X. Zhang, J. W. Park, M. L. Merchant, N. Tyagi, Y.
6 Teng, H. G. Zhang, *Theranostics.* 2022, 12, 1220.
- 7 L. S. S. Ferreira, C. S. Fernandes, M. N. N. Vieira, F. G. De Felice, *Front Neurosci.i.*
8 2018, 12, 830.
- 9 J. Peng, L. He, *J. Mol. Endocrinol.* 2018, 60, R1.
- 10 I. H. Salas, B. De Strooper, *Neurochem. Res.* 2019, 44, 1271.
- 11 P. D. Cani, C. Knauf, *Cell Metab.* 2021, 33, 1073.
- 12 J. A. Machado-Neto, B. A. Fenerich, A. P. N. Rodrigues Alves, J. C. Fernandes, R.
13 Scopim-Ribeiro, J. L. Coelho-Silva, F. Traina, *Clinics (Sao Paulo).* 2018, 73,
14 e566s.
- 15 I. V. Milanova, N. L. Korpel, F. Correa-Da-Silva, E. Berends, S. Osman, S. E. La Fleur,
16 E. Fliers, A. Kalsbeek, C. X. Yi, *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2933.
- 17 G. Barakat, M. E. Moustafa, I. Khalifeh, M. H. Hodroj, A. Bikhazi, S. Rizk, *J. Physiol.*
18 *Biochem.* 2016, 73, 387.
- 19 Y. Yang, P. P. Choi, W. W. Smith, W. Xu, D. Ma, Z. A. Cordner, N.u-C. Liang, T. H.
20 Moran, *Sci. Rep.* 2017, 7, 6936.
- 21 C. Depommier, A. Everard, C. Druart, H. Plovier, M. Van Hul, S. Vieira-Silva, G.
22 Falony, J. Raes, D. Maiter, N. M. Delzenne, M. De Barsey, A. Loumaye, M. P.
23 Hermans, J. P. Thissen, W. M. De Vos, P. D. Cani, *Nat. Med.* 2019, 25, 1096.
- 24 T. P. M. Scheithauer, E. Rampanelli, M. Nieuwdorp, B. A. Vallance, C. B. Verchere, D.
25 H. Van Raalte, H. Herrema, *Front. Immunol.* 2020, 11, 571731.
- 26 M. Favennec, B. Hennart, R. Caiazzo, A. Leloire, L. Yengo, M. Verbanck, A.
27 Arredouani, M. Marre, M. Pigeire, A. Bessede, G. J. Guillemin, G. Chinetti, B.
28 Staels, F. Pattou, B. Balkau, D. Allorge, P. Froguel, O. Poulain-Godefroy, *Obesity*
29 (Silver Spring) 2015, 23, 2066.
- 30 M. Heidarzadeh, Y. Gürsoy-Özdemir, M. Kaya, A. Eslami Abriz, A. Zarebkohan, R.
31 Rahbarghazi, E. Sokullu, *Cell Biosci.* 2021, 11, 142.
- 32 V. I. Alexaki, *Cells.* 2021, 10, 1584.
- 33 A. C. C. Da Fonseca, D. Matias, C. Garcia, R. Amaral, L. H. Geraldo, C. Freitas, F. R.
34 S. Lima, *Front. Cell Neurosci.* 2014, 8, 362.
- 35 J. Si, H. Kang, H. J.u You, G. Ko, *Gut Microbes.* 2022, 14, 2078619.
- 36 Y. Jiang, Z. Wang, B.o Ma, L. Fan, N.a Yi, B. Lu, Q. Wang, R. Liu, *Front. Pharmacol.*
37 2018, 9, 1168.
- 38 A. Robinson, I. Lubitz, D. Atrakchi-Baranes, A. Licht-Murava, P. Katsel, D. Leroith, S.
39 Liraz-Zaltsman, V. Haroutunian, M. S. Beeri, *J. Mol. Neurosci.* 2019, 67, 504.
- 40 H. Yang, S. Wang, Y. Ye, M. Xie, Y. Li, H. Jin, J. Li, L. Gao, *Neuropeptides.* 2021, 85,
41 102110