

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (農 学)	氏名	宮 本 潤 基
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
腸内細菌代謝産物の腸管保護作用に関する研究			
論文審査担当者			
主 査	教 授	鈴 木 卓 弥	
審査委員	教 授	加 藤 範 久	
審査委員	教 授	島 本 整	
〔論文審査の要旨〕			
<p>「腸内細菌学」は近年、非常に注目を集める分野であり、腸内細菌叢の変化が宿主の恒常性維持に密接に関与することが明らかになりつつある。また、メタボロミクスなどの解析技術の発展に伴い、腸内細菌由来代謝産物の網羅的な解析が可能となり、細菌自体に加えて、代謝産物がキー因子として宿主の恒常性維持に寄与することが明らかになりつつある。近年その過程で、ある種の腸内細菌が食事脂質を不飽和脂肪酸から水酸化脂肪酸、オキソ脂肪酸、共役脂肪酸および部分的に飽和された非メチル化脂肪酸を産生することが報告され、その機能性や生理的意義の解明が期待されている。本研究は、腸内細菌代謝物の全貌を解明する一環として、食事脂質由来のリノール酸の腸内細菌代謝産物による腸管バリア保護作用とその分子メカニズムの解明について検討することであった。</p> <p>1 章では、上記の研究背景及び、腸内細菌による生体調節作用、タイトジャンクションの役割と、食品によるその制御などが詳しく述べられており、研究意義及び目的が明確に説明されていると判断された。</p> <p>2 章では、腸内細菌代謝物群の中から、腸管バリア保護作用を有する代謝産物の選抜を <i>in vitro</i> 評価系で行い、さらに、タイトジャンクション関連因子の発現レベルを制御することを証明された。なお、腸管バリア保護作用を評価するにあたり、実験手法などが詳しく説明されており、研究を遂行する上で、必要な基礎的な知見が十分に与えられていると</p>			

判断された。

3章では、2章で選抜された代謝産物 (10-hydroxy-*cis*-12 octadecenoic acid; HYA)の受容体の同定や下流シグナルを介した腸管バリア保護作用の分子メカニズムの一端を明らかにされた。HYAの前駆体であるリノール酸は、長鎖脂肪酸受容体であるGPR40の内因性リガンドとして同定されているが、HYAはGPR40に対して、リノール酸よりも高い親和性を示された。この親和性の違いが、腸管バリア保護作用の活性レベルに影響を及ぼしていることを示された。さらに、GPR40の高親和性リガンドとして、腸管バリア保護作用にとどまらず、GPR40を介した様々な生体調節作用に寄与する可能性を示唆された。

4章では、腸管バリア損傷が顕著に観察される腸炎モデルマウスに対するHYAの影響を検討された。HYAの投与が、腸炎モデルマウスの症状を緩和し、タイトジャンクション関連因子の発現を制御していたことを示された。また、腸管上皮細胞に発現する炎症促進性の受容体、TNFR2 (tumor necrosis factor receptor 2)の発現を制御することで、腸炎モデルマウスの症状を緩和することを証明された。

5章では、以上の研究成果を総括した上で、今後の検討課題や展望を明確に定義された。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（農学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。

