

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 農 学 ）	氏名	Tran Van Hung
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Studies on novel roles of dietary fibers for intestinal homeostasis (消化管の恒常性維持における食物繊維の新たな役割に関する研究)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	鈴 木 卓 弥	
審査委員	教 授	中 野 宏 幸	
審査委員	教 授	三 本 木 至 宏	
〔論文審査の要旨〕			
<p>食物繊維は、「人の消化酵素で消化されない食品成分の総体」と定義され、摂取されたときには、消化されずに小腸を通過し、大腸に到達すると共生微生物（腸内細菌）による代謝を受け、短鎖脂肪酸などの代謝物を産生することが知られる。本研究は、食物繊維による腸管バリア保護効果を探索し、小腸では食物繊維そのものが抗炎症作用を発揮すること、大腸では腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸が抗炎症作用と腸管バリア保護効果を持つことを明らかにした。</p> <p>第1章では、研究背景、腸管バリア機能、腸管炎症、食物繊維、およびこれらの相互作用が述べられており、本研究の意義と目的が明確に説明されている。</p> <p>第2章では、大腸炎モデルマウスを用いて、高発酵性、高粘性の水溶性食物繊維グァーガム（GG）の摂取が大腸のバリア機能損傷と炎症を抑制することを示し、食物繊維の腸内発酵と炎症抑制の関連を提案した。</p> <p>第3章では、大腸炎モデルマウスを用いて、食物繊維 GG とその酵素分解物、グァーガム部分分解物（PHGG）の摂取が大腸のバリア機能損傷と炎症を抑制すること示し、さらにこれら食物繊維を摂取したマウスの大腸内に大量の短鎖脂肪酸が産生していることを示した。GG の粘性は高く、PHGG のそれは低いが、2つは同程度の高い発酵性を持つことから、これら食物繊維による大腸保護効果は、腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸の役割が大きいことが示唆された。</p> <p>第4章では、ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞を用い、食物繊維の腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）による抗炎症作用を探索した。Caco-2 細胞に腫瘍壊</p>			

死因子 (TNF) - α を作用させると、腸管炎症に深く関わるインターロイキン (IL) -8 産生が引き起こされたが、GG を前作用させると、IL-8 産生が抑制され、抗炎症作用が確認された。さらにこの作用は、短鎖脂肪酸が Monocarboxylate transporter (MCT)-1 によって細胞内に取り込まれたのちに、TNF- α が惹起する細胞内シグナルを抑制していることが示された。

第 5 章では、腸炎モデルマウスを用いて、食物繊維 GG の摂取が小腸の炎症を抑制することを示し、さらに Caco-2 細胞を用いて、GG が直接的に腸管上皮細胞に作用して、TNF- α による IL-8 産生を抑制することを明らかにした。GG は、Caco-2 細胞に発現するトール様受容体 (TLR) -2 と Dectin-1 に受容され、炎症抑制分子の Suppressor of cytokine signaling (SOCS) -1 発現を誘導する。SOCS-1 が TNF- α による細胞内シグナルを押さえることにより、抗炎症作用を発揮することが示された。

第 6 章では、慢性腎臓病モデルマウスを用いて、食物繊維 GG と PHGG による病態軽減作用を検討した。GG と PHGG の摂取は、血中の尿毒素、腎臓の炎症と線維化を抑制し、腎臓の損傷を軽減した。このとき大腸のバリア損傷も抑制し、大腸内には大量の短鎖脂肪酸の産生が確認された。これらの結果から、GG と PHGG は大腸発酵を介して、腸管バリアを保護し、慢性腎臓病を軽減したと提案された。

第 7 章では、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。

