

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 学 術 ）	氏名	YUNIKA MAYANGSARI
学位授与の要件	学位規則第4条第1・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Studies on intestinal barrier regulation by dietary polyphenols (ポリフェノールによる腸管バリア調節作用に関する研究)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 鈴木 卓弥</p> <p>審査委員 教 授 浅川 学</p> <p>審査委員 教 授 島本 整</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>腸管は「内なる外」と呼ばれるユニークな臓器であり、管腔内には食事由来抗原や腸内細菌などの異物が大量に存在する。よって、腸管上皮細胞は、栄養素や機能性成分を吸収しながら、異物に対する過剰な免疫応答を回避するための腸管バリアを構築し、腸管の恒常性と健康の維持に極めて重要な役割をもつ。実際に、腸管バリアの損傷や未成熟は、慢性炎症を基盤とした様々な疾患の発症や進展の要因となる。このような観点から、食品成分により腸管バリアを制御することは、人の健康に大きく貢献できると考える。本研究は、様々な生理機能が報告されているフィトケミカルのポリフェノールに着目し、腸管バリアを強化、保護する役割をマウスおよび腸管上皮細胞を用いて探索し、その作用機序の一部を明らかにした。</p> <p>第一、二章では、本研究の背景、腸管バリア、腸管炎症、ポリフェノール、これらの相互作用について述べられており、本研究の意義と目的が明確に説明されている。</p> <p>第三章では、ヒト腸管上皮細胞を用いて、異なるポリフェノールによる腸管バリアへの影響を探索しており、そのなかから活性の高いポリフェノールとして、レスベラトロールを選抜している。レスベラトロールが腸管バリアの主要構造である、タイトジャンクション構造を強固にすることにより、腸管バリアを強固にすることが示唆されている</p> <p>第四章では、腸管バリアの損傷が深く関わる大腸炎のモデル動物を用いて、レスベラトロールの病態軽減効果を探索している。マウスにおいて、レスベラトロールの摂取が腸管バリアを保護し、大腸の炎症を抑制することを示唆している。このメカニズムとして、タイトジャンクション構造の炎症因子に対する保護効果に加えて、炎症の進展に関わる好中球の組織浸潤を抑えていることも示唆している。</p> <p>第五章では、炎症部位への好中球への浸潤を促すインターロイキン-8 (IL-8) の産生に対するレスベラトロールの効果を探している。ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞に炎症を惹起すると IL-8 が産生されるが、レスベラトロールは炎症性シグナルを抑制することにより、</p>			

IL-8 産生を抑えることを示し、腸管保護のメカニズムの 1 つを示唆している。

第六章では、大腸の炎症のメディエーターの一つである酸化ストレスによる腸管バリア損傷に対するレスベラトロールの効果を探査している。ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞に酸化ストレスを負荷すると、タイトジャンクション分子のチロシンリン酸化を引き起こし、バリア機能を損傷する。レスベラトロールはこのリン酸化を軽減して、酸化ストレスから腸管バリアを保護することを示し、レスベラトロールによる腸管バリア保護のメカニズムの 1 つを示唆している。

第七章では、腸管バリアを損傷する炎症性サイトカインの IL-6 に対するレスベラトロールの効果を探査している。ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞に IL-6 を作用させると、ポア形成型のタイトジャンクション分子 Claudin-2 を誘導して、腸管の透過性を高める。レスベラトロールは、IL-6 による細胞内シグナルを抑え、Claudin-2 の発現を抑えることにより、腸管バリア損傷を軽減している。レスベラトロールによる腸管バリア保護のメカニズムの 1 つを示唆している。

第八章では、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している。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（学術）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。