

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 農 学 )	氏名	寺田 拓実																
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 the innate immune function and its response to probiotics treatment in the intestine of broiler chicks</p> <p>(ブロイラーヒナ腸管における自然免疫機能とそれに及ぼすプロバイオティクス給与の影響に関する研究)</p>																			
<p>論文審査担当者</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">主 査</td> <td style="width: 20%;">教 授</td> <td style="width: 20%;">吉村 幸則</td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>都築 政起</td> <td></td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>小櫃 剛人</td> <td></td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>准教授</td> <td>磯部 直樹</td> <td></td> </tr> </table>				主 査	教 授	吉村 幸則		審査委員	教 授	都築 政起		審査委員	教 授	小櫃 剛人		審査委員	准教授	磯部 直樹	
主 査	教 授	吉村 幸則																	
審査委員	教 授	都築 政起																	
審査委員	教 授	小櫃 剛人																	
審査委員	准教授	磯部 直樹																	
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>自然免疫系は獲得免疫系が発達する前のヒナで感染防御に重要な役割を果たす。微生物パターンを認識する Toll 様受容体 (TLR) やサイトカイン、抗菌ペプチドは自然免疫系を構成する主要な分子である。ヒナ腸管で自然免疫機能を調節する生理機構は不明で、この機能を強化する方法は確立されていない。本研究はブロイラーヒナ腸管の自然免疫による感染防御機能を高めることを目指し、腸管の自然免疫関連分子の発現と腸内細菌との関係を明らかにし、次いでこの発現をプロバイオティクスにより制御できる可能性を追究することを目的としたものである。</p> <p>第 1 章では、緒論として、鳥類の免疫系、自然免疫系で機能する微生物パターン認識受容体の Toll 様受容体、抗菌ペプチドのトリ β-ディフェンシン (AvBDs) やカテリシジン (CATHs)、消化管における微生物と自然免疫機能に関する先行研究による報告をまとめ、本研究の背景と目的が述べられている。</p> <p>第 2 章では、ヒナの発育に伴う腸管の AvBDs と炎症性サイトカインの発現変化を追究した。その結果、14 分子種の AvBD のうち、回腸では 4 種の AvBD、盲腸では 2 種の AvBD の遺伝子発現が、19 日胚や孵化直後より孵化 7 日目で低いこと、AvBD2 蛋白は粘膜内の白血球に検出され、この細胞数は孵化 7 日後には減少することを示した。免疫関連分子の発現を制御する可能性がある IL-1β や IL -6 発現は孵化後に高まることを示した。このことから、孵化前後の腸管では AvBD と炎症性サイトカインによる自然免疫系が形成されているが、AvBD の産生は孵化後の成長に伴って減少することを示唆した。</p> <p>第 3 章では、腸管粘膜の AvBDs と炎症性サイトカインの発現が腸内細菌の影響を受ける可能性を追究した。回腸及び盲腸組織を培養し、TLR リガンド (グラム陽性菌と同陰性菌のパターン分</p>																			

子 (Pam3CSK4、リポ多糖)、CpG オリゴ DNA) で刺激して、AvBDs、IL-1 $\beta$  と IL-6 の遺伝子発現を解析した。その結果、各 TLR リガンド刺激で一部の AvBD とサイトカインの発現は増加し、一部は減少した。TLR リガンドに対する発現の応答は AvBDs とサイトカインの分子により異なっていたが、発現はリガンド刺激により変化したので、生体内では腸内細菌の影響を受ける可能性を示唆した。

第 4 章では、腸管の自然免疫関連分子の発現と腸内細菌との関係をさらに検証した。ヒナに初生時から 14 日齢まで抗生物質 (ペニシリン・ストレプトマイシン) を経口摂取させ、腸管細菌叢と自然免疫関連分子の発現を解析した。盲腸微生物の多様性は抗生物質投与区で対照区より低かった。7 日齢では、抗生物質投与区では対照区に比べて、盲腸で TLR (TLR2, 4, 5, 21)、炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$  と IL-8)、一部の AvBD と CATH の発現が低く、一方、14 日齢では抗生物質区でのこれらの発現の低下は見られなかった。このことから、幼若ヒナの腸管自然免疫関連分子の発現は腸内細菌叢の影響を受けることを示唆した。

第 5 章では、プロバイオティクス給与が腸管自然免疫関連分子の発現に及ぼす影響を追究した。ヒナの初生時から 6 日齢までラクトバチルス(L)・ロイテリ菌または酪酸菌を経口投与した。7 日齢で、回腸の TLR2 と TLR5、炎症性及び抗炎症性サイトカインの IL-1 $\beta$  と TGF $\beta$ 2 の発現は酪酸菌給与により高まり、盲腸の AvBD4 は L・ロイテリ菌給与により、AvBD1 と CATH3 発現は酪酸菌給与により高まった。これらのことから、プロバイオティクス給与により腸管の自然免疫機能を制御できることを示唆した。

第 6 章では総合考察を行い、ヒナ腸管の抗菌ペプチドをはじめとする自然免疫関連分子の発現は腸内細菌叢の影響を受け、プロバイオティクス給与でこれらの発現を調整できる可能性があることを結論している。

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。