

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 学 術 ）	氏名	GERTRUDE CYNTHIA SITOLO									
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>Regulation of suppressor of cytokine signaling 1 in the intestine by dietary fibers          (食物繊維による腸管サイトカインシグナル抑制因子の調節作用に関する研究)</p>												
<p>論文審査担当者</p> <table border="0"> <tr> <td>主 査</td> <td>教 授</td> <td>鈴木 卓弥</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>浅川 学</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>中野 宏幸</td> </tr> </table>				主 査	教 授	鈴木 卓弥	審査委員	教 授	浅川 学	審査委員	教 授	中野 宏幸
主 査	教 授	鈴木 卓弥										
審査委員	教 授	浅川 学										
審査委員	教 授	中野 宏幸										
<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の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機構をもっている。実際に、過剰な免疫応答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における炎症応答を制御することは、人の健康に大きく貢献できると考える。本研究は、炎症シグナル抑制因子 SOCS-1 に着目し、様々な生理機能が報告されている食物繊維による SOCS-1 腸管発現制御機構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、腸管炎症、食物繊維、SOCS、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、マウスを用いて、腸内発酵性の高い水溶性の食物繊維グァーガムを摂取させ、小腸と大腸の上皮細胞における SOCS-1 発現を調べている。グァーガム摂取は、小腸と大腸の両方において SOCS-1 発現を誘導するが、その分子機序が異なることが示唆されている。小腸ではグァーガムが直接的に上皮細胞を刺激して、大腸では腸内発酵を介して発現誘導していることを提案している。</p>												

第四章では、小腸 SOCS-1 誘導におけるグァーガムの分子構造の重要性、大腸 SOCS-1 発現誘導における腸内発酵の重要性をそれぞれ明確にするため、グァーガムを部分加水分解して低分子化した PHGG（グァーガムの部分加水分解物）をマウスに摂取させて、小腸と大腸における SOCS-1 発現への影響を調べている。PHGG はグァーガムのインタクトな分子構造をもっていないが、腸内発酵性はグァーガムと同程度である。結果として、PHGG は小腸では SOCS-1 を誘導しなかったが、大腸では SOCS-1 を誘導し、グァーガムによる腸管 SOCS-1 発現誘導機序の仮説を支持する結果を示している。

第五章では、大腸での SOCS-1 発現の腸内細菌叢の役割を調べるため、マウスに抗生物質を経口投与して、腸内細菌活性を阻害して摂食試験を実施している。抗生物質の投与は大腸 SOCS-1 発現を低下させるとともに、グァーガムによる大腸 SOCS-1 上昇も減弱した。また、グァーガムによる大腸 SOCS-1 発現の上昇と腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸の産生に正の相関が認められ、大腸 SOCS-1 発現誘導における短鎖脂肪酸の関与が提案された。

第六章では、大腸上皮の SOCS-1 発現誘導における短鎖脂肪酸の役割を探索するため、ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞を用いて試験を実施した。各種の短鎖脂肪酸のうち、n-酪酸のみが SOCS-1 発現を誘導することが示され、グァーガムによる大腸 SOCS-1 発現誘導のメディエーターの1つとして、n-酪酸が示された。

第七章では、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。