

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学 術)	氏名	Adesina Precious Adedayo
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 style="text-align: center;">Regulation of heat shock proteins in the intestine by dietary fibers (食物繊維による腸管ヒートショックタンパク質発現の調節に関する研究)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p style="text-align: center;">主 査 教 授 鈴木 卓弥 審査委員 教 授 矢中 規之 審査委員 教 授 上野 聡</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の抗原や腸内細菌などの異物が大量に存在する。これらの異物が体内に侵入すれば、腸管および各種組織は過剰な炎症反応を引き起こし、多くの疾患のきっかけや進展要因になることが知られている。よって、腸管上皮は栄養素や機能性成分を吸収するとともに、管腔内と体内の環境を仕切るバリアとしても重要な役割をもつ。この腸管上皮の完全性は様々なメカニズムにより制御されているが、そのなかでもヒートショックプロテイン (HSP) は分子シャペロンとしてタンパク質の品質管理を担い、タンパク質の正しい折り畳みを助けることにより、炎症反応、酸化ストレス、細胞死を抑制する。よって、食品成分による腸管上皮のHSP発現制御の仕組みを理解することは、人の健康に大きく貢献できると考える。本研究は、腸管上皮に高く発現する HSP70 に着目し、食物繊維による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>第一章では、本研究の背景、腸管の恒常性、HSP の役割、食物繊維、これらの相互作用に関する過去の知見がまとめられ、本研究の意義と目的が説明されている。</p> <p>第二章では、マウスに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 HSP 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 HSP70 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</p>			

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。

第三章では、HSP70 誘導におけるグァーガムの分子構造や腸内発酵の関わりを明確にするため、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 HSP70 発現への影響を調べている。結果として、グァーガムと同様に、PHGG は小腸と大腸で HSP70 を誘導し、これら 2 つに共通している分子構造、腸内発酵性が HSP70 発現に重要であることが示されている。

第四章では、大腸での HSP70 発現における腸内細菌叢の役割を調べるため、無菌マウスと SPF マウスの HSP70 発現を比較している。SPF マウスに比べて、無菌マウスの大腸 HSP70 は約 50%程度であり、HSP70 発現誘導における腸内細菌叢の関わりが明確にされている。さらに、無菌マウスでは腸内細菌代謝物の短鎖脂肪酸群がほとんど認められず、HSP70 減少との関連が提案されている。

第五章では、大腸上皮の HSP70 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ている。各種の短鎖脂肪酸のうち、プロピオン酸と n-酪酸が HSP70 発現を誘導することが示され、さらにそれらの作用の分子メカニズムにも検討を加えている。

第六章では、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。