

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学術)	氏名	徐 闻曦
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Regulation of intestinal homeostasis by gut microbial metabolites (腸内細菌代謝物による腸管恒常性の制御)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	鈴木 卓弥	
審査委員	教 授	矢中 規之	
審査委員	教 授	堀内 浩幸	
審査委員	准教授	河上 眞一	
〔論文審査の要旨〕			
<p>腸管は「内なる外」と呼ばれるユニークな臓器であり、腸管内には多くの異物や細菌が存在する。よって、腸管上皮は管腔内と体内の環境を仕切るバリアとして重要である。特に大腸には、腸内細菌が高密度に生息するため、大腸上皮のインテグリティを適切に維持することは、宿主-腸内細菌の共生にとっても不可欠である。腸内細菌を含めて、炎症性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。この腸管上皮のインテグリティは、生体内の各種シグナルによって制御されるだけでなく、腸内細菌による制御を受けることが知られている。しかしながら、その詳細は未だ十分に明らかではない。そこで本研究は、2つの主要な腸内細菌代謝物、硫化水素と酪酸に注目し、腸管上皮の恒常性制御における役割を探索し、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、腸内細菌とその代謝物、腸管の恒常性と腸管バリア、そ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、ヒトおよびラット腸管上皮細胞に硫化水素ドナーを作用させて、細胞増殖への影響を調べている。フローサイトメーターによるセルサイクル解析により、硫化水素ドナーを作用させたとき、DNA 合成期(S 期)の細胞が蓄積し、細胞増殖が抑制されることが示されている。さらに、RNA シーケンスによる網羅的な遺伝子解析から、硫化水素ドナーを作用させた細胞では、G2/M</p>			

チェックポイント, Spindle assembly チェックポイントの遺伝子発現に異常が生じていることが示されている。このメカニズムには, MAPK の1つである MEK/ERK 経路の活性化が部分的に関わっていることが明らかにされている。

第三章では, 腸管バリアの制御における腸内細菌叢の役割を探索している。腸内細菌をもたない無菌マウスの大腸組織を用いて, RNA シーケンス解析を行ったところ, 腸管バリアに重要なタイトジャンクション分子の 1 つ Claudin-23 が減少していることを見出している。ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞に複数の腸内細菌構成物質, 腸内細菌代謝物を作用させたところ, そのなかで短鎖脂肪酸の1つ, 酪酸が Claudin-23 の発現を高めることを見出されている。シグナル阻害剤, RNAi, プロモーター解析などを組み合わせた試験により, 酪酸による Claudin-23 発現上昇作用は転写レベルで起きること, 転写因子 SP1 とシグナル分子 AMPK が関わるということが明らかにされている。

第 4 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, 本論文は統合生命科学研究科学位論文評価基準を満たし, 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。