

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学術)	氏名	Dina Mustika Rini
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Study on a novel function of non-digestible saccharides in the intestines (難消化性糖質の消化管における新規機能に関する研究)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	鈴木 卓弥	
審査委員	教 授	川井 清司	
審査委員	教 授	杉野 利久	
審査委員	准教授	Kumrungsee Thanutchaporn	
審査委員	助教	山本 祥也	
〔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。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だけでなく、食品成分による制御を受けることが知られているが、その詳細は未だ十分に明らかではない。食物繊維やオリゴ糖などの難消化性糖質は、腸内細菌による代謝を通じて種々の生理効果(プレバイオティック効果)を持つことが知られるが、一方で近年の研究により、難消化性糖質が腸管上皮に直接的に作用して腸管機能を調節することもわかってきている。そこで本研究は、難消化性糖質の直接的な作用を明らかにする一環として、3つの難消化性糖質(グァーガム加水分解物(PHGG)、キシロビオース、サイリウム)を用い、腸管上皮の機能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、本研究の背景と目的、意義が説明され、第二章では本研究に深く関わるキーワード(腸管バリア、タイトジャンクション(TJ)、ヒートショックタンパク質(HSP)、Piezo タンパク質、抗菌ペプチドなど)とそれらの相互作用に関する過去の知見がまとめられている。</p> <p>第三章では、ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞とマウスを用いて、PHGG による HSP 発現への影響を</p>			

調べている。Caco-2 細胞に PHGG を作用させると、HSP27 のタンパク質発現が増加する。この作用は mRNA レベルでは認められないため、PHGG は翻訳レベルで HSP27 発現を高めることが提案されている。また複数のシグナル阻害剤を組み合わせた試験により、PHGGによるHSP27発現誘導には、MEK/ERK と mTOR シグナル経路が関わるということが明らかにされている。さらに、PHGGを摂食させたマウスの小腸上皮において、HSP25 (HSP27 のマウスホモログ) 発現が上昇することも示されている。

第四章では、ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞を用いて、キシロビオースによる TJ 構造、HSP 発現への影響を調べている。RNAシーケンス解析により、キシロビオースが TJ 分子の Claudin-2 の低下、HSP27 の上昇を引き起こすことが見出されている。これらの変化は、タンパク質レベルでも認められているが、キシロビオースはそれらの転写活性には影響しなかった。また、複数のシグナル阻害剤を組み合わせた試験により、PHGG による Claudin-2 低下にはホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) シグナル経路、HSP27 上昇には MEK/ERK と cSrc シグナル経路が関わることも明らかにされている。

第五章では、マウスと腸管上皮 Caco-2 細胞を用いて、メカノセンサータンパク質 Piezo1 に着目して、サイリウム食物繊維による抗菌ペプチド Reg3 発現への影響を調べている。Cre-lox システムを用いて腸管上皮特異的に Piezo1 を欠損しているマウスを作出し、サイリウムを摂取させた。RNAシーケンス解析により、サイリウムが Piezo1 依存的に増加する遺伝子の1つとして Reg3 β を見出している。Piezo1 を介した Reg3 β 発現誘導はタンパク質レベルでも確認され、この作用には STAT3 シグナルが関わることも示されている。また Caco-2 細胞に Piezo1 のアゴニスト Yoda-1 を作用させたとき、Reg3 γ (Reg3 β のヒトホモログ) の遺伝子発現と転写活性が高まることも示されている。

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。