

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	黄 欣儀
論文担当者	主 査 黒田 悦史
	副 査 小山 英則
	副 査 北岡 志保
学位論文名	Butyrate Alleviates Cytokine-Induced Barrier Dysfunction by Modifying Claudin-2 Levels (酪酸はクロディン2の発現制御を介してサイトカイン刺激による粘膜バリア機能障害を改善する)
論文審査の結果の要旨	
<p>種々の消化管疾患において消化管粘膜バリア機能の障害が認められており、その要因として炎症部位におけるサイトカイン環境の変化が指摘されている。一方、腸内において食物繊維の発酵により生じる短鎖脂肪酸が腸管粘膜透過性の改善などの腸の保護作用に関与することが報告されている。そこで本研究ではサイトカイン刺激による粘膜バリア機能の変化に対する短鎖脂肪酸の効果について、タイトジャンクション (TJ) タンパク質の機能を中心に解析した。</p> <p>Caco-2 細胞を用いて in vitro での検討を行った。セルカルチャーインサートを用い、細胞をインサートに播種し、サイトカイン (TNF-<math>\alpha</math>/IFN-<math>\gamma</math>あるいは IL-13) を粘膜基底側に、短鎖脂肪酸 (酪酸、酢酸、プロピオン酸あるいはコハク酸) を粘膜内腔側に添加し、粘膜バリア機能について検討した。粘膜電気抵抗の測定により粘膜バリア機能を評価したところ、TNF-<math>\alpha</math>/IFN-<math>\gamma</math> 刺激により粘膜バリア機能は有意に低下した。TNF-<math>\alpha</math>/IFN-<math>\gamma</math> 刺激の際に内腔側に種々の短鎖脂肪酸を加えたところ酪酸の投与により粘膜バリア機能の低下が抑制された。しかしながら酢酸、プロピオン酸あるいはコハク酸の添加ではバリア機能の低下は回復しなかった。同様に、IL-13 の刺激により粘膜バリア機能は有意に低下し、酪酸の投与により粘膜バリア機能の回復が認められた。TJ タンパク質であるクロディン (CLDN)、オクルディンおよび ZO-1 の発現について Western blot 法にて検討したところ、TNF-<math>\alpha</math>/IFN-<math>\gamma</math> 刺激あるいは IL-13 刺激により CLDN2 の発現の増加が認められ、酪酸の投与により CLDN2 の発現の増加が抑制された。さらに FITC 標識デキストラン 4 (FD4) を用い膜透過性の評価を行ったところ、TNF-<math>\alpha</math>/IFN-<math>\gamma</math> 刺激により膜透過性が亢進し、TJ タンパク質である ZO-1 の発現局在の変化が認められた。酪酸の投与では膜透過性の回復は認められなかったが、ZO-1 の発現局在の変化は回復した。</p> <p>以上の結果より短鎖脂肪酸の一つである酪酸が粘膜バリア機能を制御する効果があることが明らかとなり、そのメカニズムとして CLDN2 の発現制御が重要であることが示唆された。本研究は短鎖脂肪酸である酪酸が種々の消化管疾患の病態改善に有効であることを示唆する臨床的にも意義がある研究であり、学位論文に値すると判断した。</p>	