

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	腸内細菌代謝産物による腸上皮免疫の昼夜リズム調節
Title(English)	Circadian rhythm regulation in intestinal epithelial immunity by intestinal bacterial metabolites
著者(和文)	DUYAO
Author(English)	Yao Du
出典(和文)	学位:博士(学術), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12825号, 授与年月日:2024年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:折原 芳波,梶原 将,小畠 英理,黒田 公美,小倉 俊一郎,柘植 丈治
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12825号, Conferred date:2024/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	Du Yao	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	折原 芳波	准教授	小倉 俊一郎	准教授
	審査員	梶原 将	教授	柘植 丈治	准教授
		小島 英理	教授		
黒田 公美		教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Circadian rhythm regulation in intestinal epithelial immunity by intestinal bacterial metabolites」と題し、英文で書かれ、7つの Chapter から構成されている。

Chapter 1「General introduction」では、約 24 時間ごとに繰り返され多くの生命体の生理機能を制御している概日リズムが腸の恒常性と腸管免疫機能にも重要な役割を果たしており、概日リズムの異常が腸内細菌叢の異常を誘発し、さらに時計遺伝子の発現異常が腸管バリアの破壊や腸炎に関与することが報告されている。しかし、腸内細菌叢の代謝産物と腸管上皮免疫系における概日リズムとの関連は未だ不明であったと述べている。したがって、本研究では、腸内細菌叢の代謝産物が腸管上皮免疫系の概日リズムに及ぼす影響を探索し、潜在的な分子メカニズムやシグナル伝達経路を見出すことを目的としたと述べている。

Chapter 2「Effect of inulin digesta on the circadian rhythm of intestinal barrier function」では、イヌリンおよびセルロースを摂取したマウス糞便消化物の影響を Caco-2/ HT-29 共培養系において調べることにより、腸内微生物の代謝物が腸管上皮免疫系の概日リズムを有意に改善することが確認されたと報告されている。CXCL8/IL8, MUC2 の発現リズムはイヌリン消化物添加により改善され、腸内恒常性の改善につながると考えられたと述べている。

Chapter 3「The effect of Urolithin A on clock gene expression in intestinal epithelial cell」では、腸内細菌叢の代謝産物と時計遺伝子との関係を明らかにするために、腸内細菌によるエラグ酸の代謝産物であるウロリチン A(UA)を用いて、異なる腸管上皮細胞モデルにおける時計遺伝子の発現量や発現リズムを比較することにより、UA が腸管上皮細胞における時計遺伝子の発現に好影響を与える機能を確認したと報告している。杯細胞モデルである HT-29 細胞では、UA は BMAL1 の発現量を有意に増加させた。吸収上皮細胞モデルである Caco-2 細胞では、UA は BMAL1 の発現量を低下させたが、BMAL1, PER2 の発現リズム性を向上させたと報告している。これらの結果から、UA は腸管上皮細胞の時計遺伝子の発現量および発現リズムに好影響を与えることが示唆されたと述べている。

Chapter 4「The effect of Urolithin A on the circadian rhythm dysregulation caused by inflammation」および Chapter 5「Effect of UA pretreatment on immunity circadian expression in IBD model」では、腸管上皮細胞モデルおよびマウスモデルを用いて炎症を誘導し、炎症による概日リズムの乱れに対する UA の効果を検討したと報告している。UA は、HT-29 細胞および Caco-2 細胞において、炎症性サイトカイン処理により乱れた BMAL1, PER2, OCLN 発現量のリズム性を改善したと述べている。また、UA は Caco-2 細胞における炎症性サイトカイン処理により誘導される CLDN1 の過剰発現リズムを抑制し、C57BL/6J マウスの IBD 様炎症モデルにおいても同様に Cldn1 および Cldn4 の過剰発現リズムを抑制することを認めたと述べている。さらに、UA 投与により、特に暗期における糞便中 IgA 濃度が上昇し、SCN における Bmal1 および Per2 の発現量が有意に増加したと報告している。これらのデータは、UA の投与が、炎症によって引き起こされた腸上皮細胞の概日リズムの乱れを改善する可能性を示唆していると述べている。

Chapter 6「Possible molecular mechanisms of Urolithin A on the circadian rhythm regulation of intestinal epithelial cells」では、UA が腸管上皮免疫の概日リズムに影響を与える潜在的なメカニズムの検討を行ったと報告している。Caco-2/HT-29 共培養系において AhR 拮抗薬 CH223191 および Nrf2 拮抗薬 ML385 の使用し、AhR と Nrf2 シグナル経路が UA の概日リズム調整に関与していることが明らかになったと述べている。但し、CLDN1, MUC2, MUC3A に対する CH223191 と ML385 の作用が異なっていたとも述べている。また、分子ドッキングシミュレーションの結果、UA は BMAL1-CLOCK タンパク質複合体に直接結合する可能性が高く、結合部位は PAS-A ドメインにあることが示されたと報告している。これらの結果から、UA は複数の系を介して腸管上皮細胞の概日リズムを制御している可能性が示唆されたと述べている。

Chapter 7「Conclusion and future perspectives」では、本研究において、腸内細菌代謝産物が腸管上皮免疫

に重要な役割を果たしており、非炎症、炎症時ともに腸内細菌代謝産物が免疫制御因子の発現量のみならず発現リズムを改善する効果を示す知見が得られたと総括している。

以上、要するに、本論文はヒト腸上皮細胞およびマウスモデルを用いてイヌリン消化物および UA が腸管上皮免疫系の概日リズムの恒常性の維持において重要な役割を果たすこと、IBD 治療の可能性を持つだけでなくシフトワークや社会的時差ぼけなど現代のライフスタイル要因による代謝性疾患に対する応用利用の可能性についても提示している。したがって本研究において得られた知見は、免疫学、時間生物学分野や予防医療分野における利用において学術上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(学術)の学位論文として十分な価値があると認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。