

論文審査の要旨及び担当者

No. 1

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	佐藤 謙介
論文審査担当者	主 査	政策・メディア研究科委員	兼政策・メディア研究科教授	荒川 和晴
	副 査	政策・メディア研究科委員	兼政策・メディア研究科教授	渡辺 光博
	副 査	政策・メディア研究科委員	兼環境情報学部教授	内藤 泰宏
	副 査	北里大学薬学部微生物学教室	教授	金 倫基
学力確認担当者：				
佐藤謙介君の学位請求論文は、「Dynamics of Host Physiology and Gut Microbiota Through Dietary Behaviors and Nutrient Factors」と題され、全6章から構成されている。論文の邦題は、「食行動と栄養因子がもたらす宿主生理機能および腸内細菌叢の動態」である。本論文では、動物に必要不可欠である飲水量の重要性を腸管恒常性の観点から明らかにしている他、宿主および腸内細菌叢に対する食事因子の複合的な作用、絶食と腸内細菌利用糖の組み合わせによる新規介入手法の提案、腸内細菌利用糖の摂取による腸内細菌を介した大腸炎悪化の作用機序を明らかにしており、食行動および食事因子による腸内細菌叢および宿主への作用を広範囲に検証することで、適切な食事戦略を確立することの重要性を示している。 第1章では、人類の食生活の変遷と腸内細菌叢との共生関係の歴史的背景を整理している。具体的には、狩猟採集社会から農耕社会を経て現代に至るまでの食生活の変化と、それに伴う栄養状態の変遷を論じている。特に現代では、かつての飢餓や栄養不足の時代から脱却し、むしろ過剰な栄養摂取が問題となっている状況を指摘している。また、このような食生活の変化に伴い、非感染性疾患が主要な健康課題として顕在化してきたことを論じている。これらの疾患の発症・進行には腸内細菌叢が深く関与することが明らかになってきており、食事、腸内細菌叢、宿主の健康という3つの要素の関連性について詳述している。以上から、多様な疾患発症が世界的な課題となっている現代において疾患の予防・発症に効果的な食事戦略を確立することが重要であると考えた。これを実現するには、食事による腸内細菌叢および宿主生理機能における関係性を理解することが必要であると考え、以下の3つのリサーチクエストを設定し、2章から5章にかけて実験的に検証を試みた。 (1) 食行動が宿主生理機能や腸内細菌叢にどのように作用するのか (2) 複合的な食事因子は宿主と腸内細菌叢にどのように影響するのか (3) 食事因子は腸内細菌叢を介して宿主の病態へどう作用するのか 第2章では、1つ目のリサーチクエストを検証するため、マウスに対して飲水制限を実施した際の腸管の運動機能や腸内細菌叢組成、免疫応答について評価した。25%または50%の飲水制限によって、脱水症状を伴うことなく糞便排出量の低下など便秘症を発症させる他、大腸においては腸内細菌の過剰増殖、腸管上皮組織への局所的な侵入が見られることを発見した。一方で、免疫細胞は減少しており、病原細菌の排除能が低下することを明らかにした。この要因の1つとして、細胞内への水の流入を制御するアクアポリン3が免疫細胞の維持に必要であることを示した。これらの結果は、適切な水分摂取の重要性と飲水量の低下による生体への作用を明らかにしている。				

論文審査の要旨及び担当者

No. 2

我々は様々な環境や物質に暴露されている環境下で生活しており、複合的な作用によって生理機能や疾患発症リスクが変化する。第3章では、妊娠マウスにおける水銀と銅の複合曝露が胎児の脳における遺伝子発現にどのように作用するのかについて検証している。水銀と銅に複合曝露された胎児の脳では単体曝露と比較して、より多くの遺伝子発現が変動しており、その多くが複合曝露特異的に変動していることを発見した。変動する遺伝子の多くは神経系の発達に関与するものが多く含まれていることを示した。この研究成果はリサーチクエスションの2つ目を検証するものである。

腸内細菌叢は外部からの変化に対して一定の頑健性を示すことが腸内細菌を標的とした食事介入の大きな課題の1つである。第4章では絶食中に腸内細菌利用糖を投与することで腸内細菌叢を短期間で大きく変化させるための新規手法を提案している。絶食中の腸内細菌利用糖を摂取すると、腸内細菌を選択的に増加させることを発見した。変化する腸内細菌は摂取する腸内細菌利用糖の構造によって異なることも見出している。これらの研究成果は絶食という食行動と食事因子の複合的な作用を利用したものであり、リサーチクエスションの2つ目にあたる。

第5章では、腸内細菌利用糖であり食品添加物として利用されるソルビトールが大腸炎への腸内細菌を介した作用を明らかにしている。指定難病である潰瘍性大腸炎の治療アプローチの1つとして発酵性のオリゴ糖、単糖、二糖類、ポリオールを控える食事が推奨されているが、その作用機序の理解については限定的であった。本研究ではソルビトールの摂取が *Prevotellaceae* をはじめとした腸内細菌を増加させ、トリプタミンに変換されることで大腸において炎症を惹起する免疫細胞である M1 マクロファージの分極を促進し、大腸炎を悪化させることを明らかにした。この研究成果は一般的に良いとされている腸内細菌利用糖の摂取が必ずしも健康に有利な効果をもたらすわけではなく、個人の病態に合わせて治療アプローチを適切に設定することの重要性を指摘しており、リサーチクエスションの3つ目にあたる。

最後に第6章では、本研究で得られた知見を総括し、その意義について広く考察している。適切な食事戦略を確立することの意義・重要性を指摘し、これを実現するための具体的な技術について触れ、大規模なデータを高解像度・高分解能な技術を用いて多様な条件で検証し、詳細なメカニズムを解明する必要があると論じている。本論文は、食事と栄養因子が腸内細菌叢・宿主生理機能に与える影響について、基礎的な知見を明らかにし、適切な食事戦略を確立することの意義・重要性を強調するものである。

以上のことから、請求者は独立した研究者として、科学的な課題設定から実験による検証、そして応用への展開まで、一連の研究プロセスを遂行する能力を有していると考えられ、その研究成果を総合的に判断すれば、本学位請求論文は博士（政策・メディア）の学位授与の要求水準を満たすものと認められる。