

博士学位論文審査等報告書

審査委員 主査 南山 幸子

副査 桑波田 雅士

副査 岩崎 有作

1 氏名： 松井 龍宣

2 学位の種類： 博士（農学）

3 学位授与の要件： 学位規程第3条第3項該当

4 学位論文題目

ヒスチジン欠乏が小腸上皮細胞に及ぼす影響に関する基礎研究

5 学位論文の要旨および審査結果の要旨

【学位論文の要旨】

別紙に記載

【論文目録】

別紙に記載

【審査結果の要旨】

本論文は、ヒスチジン欠乏と小腸粘膜上皮障害の関連性に着目し、ラット小腸上皮細胞を用いて、その遊走および細胞生存に及ぼすヒスチジン欠乏の影響とメカニズムについて検討した基礎研究である。

序論では本研究の背景と目的を述べた。出血や潰瘍を始めとする小腸粘膜上皮障害において、早期発見や予防を含めた対処法が求められていること、種々の疾患に

における血中アミノ酸濃度測定の結果から、炎症性腸疾患などの小腸粘膜上皮障害を呈する疾患で血中ヒスチジン濃度が低下していることが報告されていることから、ラット小腸上皮細胞においてヒスチジン欠乏による遊走、増殖、アポトーシスへの影響とその機序について検討することを目的とした。

第1章では20種類のアミノ酸を含むFull培地とそれぞれ1種類ずつ含まないΔアミノ酸培地の条件下で小腸上皮細胞の遊走能を検討した結果、ヒスチジンとアルギニンの欠損培地で最も遊走が低下すること（約30%に低下）を示した。また、本アミノ酸の欠乏により約1/3にTGF-β分泌量が低下していること、さらに低下したTGF-βを補填するとFull培地での遊走能に回復することが明らかとなった。

第2章では、第1章の結果を踏まえて細胞生存に関わる細胞生存率とアポトーシス経路について解析した。その結果、細胞生存率もヒスチジンおよびアルギニンで遊走と同程度まで低下した。さらに、この生存率はTGF-βの補填によって回復しなかったことから、遊走とは異なる機序によって生存率低下が起こることが示唆された。その一つにcaspase-3の活性化によるアポトーシス亢進の関与が示され、本アポトーシスの経路はミトコンドリア由来であることが明らかとなった。

総括では、ヒスチジン欠乏が20種類のアミノ酸の中で最も強力に小腸上皮細胞の遊走および細胞生存率を低下させることを初めて明らかにしたことや、生体内のヒスチジン量の維持が小腸上皮細胞の遊走や細胞生存率に非常に重要な役割を果たすことなどを述べ、経腸栄養などに適正ヒスチジン量を添加するなど栄養学的アプローチの重要性を考察した。

以上、本論文はラット小腸上皮細胞の修復過程にヒスチジンが重要な役割を果たすことを明らかにすると共に、そのいくつかの機序を立証した。また、ヒスチジンを経腸栄養に添加するなど、その臨床応用につながる可能性も提案した。以上より、本論文は博士論文の要件を十分に満たすものであると評価出来る。

6 最終試験の結果の要旨

本論文の内容は、令和2年1月15日午後3時より、稲盛記念会館会議室において公開の博士学位論文発表会で発表された。口頭発表後、1時間近く活発な質疑応答が行われ、何故ヒスチジン欠乏が他のアミノ酸欠乏より小腸上皮細胞の修復に、より重要なのかという本質的な質問や遊走と増殖の差別化についての方法論、ヒト疾患におけるヒスチジンの臓器別の濃度およびその感受性の違い、アポトーシスの詳細な機序、ヒスチジンを多く含む食品、今後の課題としてのメタボローム的なヒスチジンの作用ターゲットについてなど、多岐にわたる内容であったが、それぞれ適切に回答した。最終試験の結果としては、審査委員全員一致で合格とした

以上