



Short-chain fatty acids alter tight junction permeability in intestinal monolayer cells via lipoxxygenase activation

Ohata, Atsushi

(Degree)

博士（保健学）

(Date of Degree)

2005-03-25

(Date of Publication)

2014-07-15

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3387

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003387>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 6 4 】

氏 名・（本 籍） 大畑 淳 （ 島根県 ）

博士の専攻分野の名称 博士(保健学)

学 位 記 番 号 博い第20号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成17年3月25日

【 学位論文題目 】

Short-chain fatty acids alter tight junction permeability
in intestinal monolayer cells via
lipoxygenase activation

(リポキシゲナーゼ活性を介する短鎖脂肪酸の腸粘膜
上皮細胞層tight junction permeability変化)

審 査 委 員

主 査 教 授 宇佐美 眞

教 授 多淵 芳樹

教 授 松村 末夫

論文内容の要旨

専攻領域 病因・病態解析学

専攻分野 病態解析学

氏 名 大 畑 淳

論文題目 (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)

Short-chain fatty acids alter tight junction permeability in intestinal monolayer cells via lipoxygenase activation
(リポキシゲナーゼ活性を介する短鎖脂肪酸の腸粘膜上皮細胞層 tight junction permeability 変化)

短鎖脂肪酸は腸内細菌叢による食物繊維の発酵代謝産物であり、ヒトの栄養素として認識されていなかったが、多様な biological activity を有することが明らかにされつつある。酪酸の分化、アポトーシス誘導にエイコサノイド合成酵素である lipoxygenase (LOX) や cyclooxygenase (COX) が関与することが報告されているが、腸粘膜上皮細胞 tight junction (TJ) permeability への関与については報告が無い。また、酪酸、プロピオン酸は histone deacetylase (HDAC) inhibitor 作用を有し、histone acetylation を介して gene transcription を活性化することが知られている。本研究は、3種の短鎖脂肪酸(酪酸、プロピオン酸、酢酸)による TJ 機能変化に LOX や COX 活性が関与するか否か、機序として histone acetylation の関与を検討した。

成熟腸粘膜上皮細胞である Caco-2 細胞を double chamber 上の apical に培養し、TJ permeability の指標として膜抵抗、molecular marker の basolateral side への透過性を測定し、短鎖脂肪酸添加 48 時間後の効果を評価した。機序として、LOX、COX inhibitor 併用添加による修飾効果の有無、短鎖脂肪酸による LOX、COX mRNA 発現、LOX 経路で生成されるエイコサノイドである hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE) の TJ permeability への効果を検討した。また、短鎖脂肪酸の効果を、代表的な HDAC inhibitor である trichostatin A (TSA) の効果と比較した。

LOX inhibitor は酪酸の TJ permeability への効果を完全に抑制したが、COX inhibitor では変化しなかった。また、両 inhibitor はプロピオン酸の効果を抑制したが、酢酸では変化しなかった。酪酸は LOX mRNA 発現を有意に上昇し、HETE 単体添加は濃度依存性に TJ permeability を抑制した。TSA は、酪酸と同様に LOX 発現を上昇し、TJ permeability を抑制した。以上より、酪酸は、HDAC inhibitor 作用により histone acetylation を生じ、LOX を活性化し、エイコサノイド産生によって TJ 機能をコントロールする可能性が示された。

短鎖脂肪酸(主に酪酸)は、histone acetylation による LOX 活性化を介して腸粘膜上皮細胞 TJ permeability を抑制する。

指導教官 宇佐美 眞 教授

(別紙1)

論文審査の結果の要旨

氏 名	大 畑 淳		
論文題目	Short-chain fatty acids alter tight junction permeability in intestinal monolayer cells via lipoxygenase activation (リポキシゲナーゼ活性を介する短鎖脂肪酸の腸粘膜上皮細胞層 tight junction permeability 変化)		
審査委員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	教 授	宇佐美 眞
	副 査	教 授	多 淵 芳 樹
	副 査	教 授	松 村 末 夫

要 旨

本論文は、上記題名の下 Nutrition に受理されたもので、短鎖脂肪酸(主に酪酸)がヒストン脱アセチル化阻害作用によりリポキシゲナーゼを活性化し、エイコサノイドを介して腸粘膜上皮細胞の tight junction permeability をコントロールすることを実験的に証明している。

短鎖脂肪酸は、腸内細菌が食物繊維を分解して産生する発酵代謝産物であり、特に酪酸の分化・アポトーシス誘導とヒストン脱アセチル化阻害作用を介する機序が多く報告されている。本研究は、短鎖脂肪酸の腸粘膜上皮細胞 integrity の維持にエイコサノイドが関与するという独創的な仮説を適切な実験手法を用いて明らかにし、短鎖脂肪酸の作用について重要な知見を得た価値ある業績である。

本研究は、副査である多淵芳樹教授、松村末夫教授の報告書に鑑みても、研究の発想と独創性、研究手技の習熟度、研究結果の解釈の正当性などにおいて、博士(保健学)の学位に相当するものであると認める。