



Short-chain fatty acids and trichostatin A alter tight junction permeability in human umbilical vein endothelial cells

Miyoshi, Makoto

(Degree)

博士 (保健学)

(Date of Degree)

2009-03-25

(Date of Publication)

2014-07-15

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4502

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004502>

※ 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。



氏 名 三好 真琴
博士の専攻分野の名称 博士（保健学）
学 位 記 番 号 博い第 4502 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 21 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Short-chain fatty acids and trichostatin A alter tight junction permeability in human umbilical vein endothelial cells. （短鎖脂肪酸と trichostatin A によるヒト臍帯静脈血管内皮細胞透過性調節）

審 査 委 員

主 査 教 授 宇佐美 眞
教 授 鴨志田 伸吾
教 授 石川 雄一

(別紙様式3)

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 三好 真琴

論文題目 (外国語の場合は、その和訳を()を付して併記すること。)

Short-chain fatty acids and trichostatin A alter tight junction permeability in human umbilical vein endothelial cells.

(短鎖脂肪酸と trichostatin A によるヒト臍帯静脈血管内皮細胞透過性調節)

論文内容の要旨 (1,000字~2,000字でまとめること。)

血管内皮細胞の tight junction (TJ)は細胞間をシールするが、他方 TJ space を通過する paracellular pathway は、血管機能コントロールに重要であり、エイコサノイドや nitric oxide (NO)は直接透過性を変えることが報告されている。

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、多様な biological activity を有することが明らかにされつつある。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。そこで、本研究では3種の短鎖脂肪酸(酪酸、プロピオン酸、酢酸)による血管内皮細胞 TJ 機能への直接効果を明らかにし、また、その機序を検討した。

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 HUVEC を double chamber 上の apical に培養し、TJ permeability の指標として molecular marker の basolateral side への透過性を測定し、短鎖脂肪酸添加24時間後の効果を評価した。機序として、inducible NO synthase (iNOS)、endothelial NOS (eNOS)、cyclooxygenase (COX)、lipoyxygenase (LOX)の各々の inhibitor および estrogen receptor (ER) antagonist 併用添加による修飾効果の有無、短鎖脂肪酸による COX、LOX mRNA 発現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。

いずれの短鎖脂肪酸も TJ permeability を抑制したが、その効果は

種類により異なった。酢酸は濃度依存性が明らかであり、他方、プロピオン酸、酪酸は低濃度で抑制するが高濃度では control と同等まで回復するという二相性の変化を示した。作用機序の検討では、それぞれの inhibitor 添加の影響は短鎖脂肪酸の種類により異なるものであったことから、種類により機序が異なることが明らかになった。即ち、酪酸は COX と ER、プロピオン酸は LOX、酢酸は ER を介する可能性が示唆された。また、代表的な HDAC inhibitor 作用を有する TSA も、プロピオン酸、酪酸と同様に、低濃度では TJ permeability を抑制し、高濃度では促進するという二相性の変化を示した。

短鎖脂肪酸は、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞の TJ permeability を抑制する。

Nutrition, 24: 1189-98, 2008

指導教員氏名 宇佐美 眞 教授

(別紙1)

論文審査の結果の要旨

氏名	三好真琴		
論文題目	Short-chain fatty acids and trichostatin A alter tight junction permeability in human umbilical vein endothelial cells. (短鎖脂肪酸とtrichostatin Aによるヒト臍帯静脈血管内皮細胞透過性調節) (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)		
審査委員	区分	職名	氏名
	主査	教授	宇佐美 眞
	副査	教授	石川 雄一
	副査	教授	鴨志田 伸吾
	副査		印
要 旨			
<p>ヒト臍帯静脈血管内皮細胞を用い、tight junction permeability に及ぼす短鎖脂肪酸の効果を定量化した in vitro の研究報告である。いずれの短鎖脂肪酸も tight junction permeability を抑制するが、強度と濃度依存性に差を認め、酪酸とプロピオン酸は二相性変化を示した。酪酸の効果は cyclooxygenase 阻害剤と estrogen receptor 遮断薬添加により減弱し、プロピオン酸の効果は lipoxigenase 阻害剤により減弱し、酢酸の効果は estrogen receptor 遮断薬により減弱した。また、代表的な HDAC 阻害剤である trichostatin A は酪酸とプロピオン酸と同等の効果を示したことから、酪酸、プロピオン酸の HDAC 阻害作用がその機序と考えられる。</p> <p>規定の単位を履修し、また本博士論文作成を通じて、研究の組み立て、実験方法、結果の解釈、および論文作成法に関して一定の基準に到達し、既に、国際学会2編、国内学会8編の発表を行っている。</p> <p>以上より、博士論文として適切と判断される。</p>			
掲載論文名・著者名・掲載(予定)誌名・巻(号)、頁、発行(予定)年を記入してください。 Short-chain fatty acids and trichostatin A alter tight junction permeability in human umbilical vein endothelial cells. Miyoshi M, Usami M, Ohata A. Nutrition 24:1189-1198, 2008			