

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 深澤朝幸

プレバイオティクスの 1 つである短鎖フラクトオリゴ糖 (short chain-fructooligosaccharide : scFOS) は、整腸作用、ミネラル吸収促進作用、血清脂質改善作用、免疫調節作用などの生理機能を有する。その作用メカニズムとして、scFOS 摂取による腸管内 *Bifidobacterium* 属細菌 (宿主) の増殖が関与していると考えられているが、*Bifidobacterium* 属細菌による scFOS の資化様式については明らかにされていない。また、scFOS 摂取による腸内常在細菌叢などの腸内環境の変化がどのように宿主に認識され、生理機能を発現しているかについては不明であった。

本論文は、ヒト腸管内優勢ビフィズス菌による scFOS の資化様式を明らかにするとともに、実験動物に摂取させた scFOS の生理機能を遺伝子発現レベルで詳細に解析し、腸管および肝臓における生理機能のマーカー遺伝子を特定した結果をまとめたものである。

第一章序論に続き、第二章では、ヒトの消化管内においてビフィズス菌 4 種による scFOS の主要成分 (GF2 および GF3) の資化性の違いを調べ、菌種により両者の資化速度が異なることを明らかにした。また、代謝産物の解析から、ビフィズス菌による scFOS の資化様式として、菌体外酵素により scFOS を分解してから菌体内に取込むタイプと、オリゴ糖トランスポーターにより scFOS を直接菌体内に取込むタイプの 2 通りの資化様式が存在し、ビフィズス菌のオリゴ糖トランスポーターは ABC トランスポーターである可能性が示唆された。

第三章では、scFOS 摂取による生理機能マーカーを特定し、そのマーカー変化から生理機能のメカニズムを明らかにすることを試みた。scFOS を摂取させたマウス回腸における遺伝子発現変動を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析し、回腸における腸管免疫調節作用のマーカー遺伝子として 4 遺伝子 (*H2-T10*、*H2-Eb1*、*Ifit1*、*Pik3r1*) を特定した。さらに、MHC class I および II 関連遺伝子 (*H2-T10* および *H2-Eb1*) が、いずれもパイエル板以外の回腸組織 (Δ PP) において発現亢進することを明らかにし、scFOS 摂取による腸内細菌叢・腸内環境変化に対する小腸における認識部位が、パイエル板 (PP) よりもむしろ上皮細胞や粘膜固有層を含むパイエル板以外の回腸組織である可能性を示唆し、scFOS 摂取の生理機能メカニズムの予測に本研究において特定したマーカーが有用であることを示した。

第四章では、高脂肪食とともに scFOS を摂取させたラットの肝臓における遺伝子発現変動を DNA マイクロアレイを用いて解析し、PPAR α および FXR 標的遺伝子群の発現が変動することを見出し、このことから、scFOS 摂取による脂質代謝改善作用のメカニズムのみな

らず、肝臓における胆汁酸合成および分泌の正常化作用、アミノ酸代謝および尿素回路の調節作用といった scFOS 摂取による新たな生理機能の可能性が初めて示唆された。

本研究において特定したマーカー遺伝子と腸内細菌叢変化を詳細に調べることにより、プレバイオティクス食品としての scFOS の摂取、および scFOS そのものの摂取による腸内常在細菌叢・腸内環境の変化がどのように宿主に認識され、腸管免疫調節作用や脂質代謝改善作用を発現しているかのメカニズム解明が可能になろう。さらには、これが免疫調節や脂質代謝調節に対する腸管内常在細菌の役割の解明につながり、ひいては腸管内常在細菌をコントロールし得る食品の開発につながることを期待される。

以上、本研究は、scFOS のピフィズス菌による資化様式に関する新たな知見を提供するとともに、scFOS 摂取の生理機能に関与するマーカー遺伝子を特定したものであり、食品機能性研究の学術的・応用的意義は少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。