

イミダゾールジペプチドによる腸管機能制御とその分子基盤に関する研究

藤井, 薫

<https://hdl.handle.net/2324/1806837>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（システム生命科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	藤井 薫		
論文名	イミダゾールジペプチドによる腸管機能制御とその分子基盤に関する研究		
論文調査委員	主査	九州大学	准教授 片倉 喜範
	副査	九州大学	教授 古屋 茂樹 (生物資源環境科学府)
	副査	九州大学	准教授 田代 康介

論文審査の結果の要旨

食肉中に高濃度に含まれるイミダゾールジペプチドの一種であるカルノシン (β -Ala-L-His) は、筋疲労回復効果や認知機能改善効果など、様々な生理作用を有することが知られているが、生体内での最初の作用点である腸管における機能性については未解明な部分が多い。本論文は、カルノシンが腸管機能に及ぼす作用を分子レベルで解析し、その制御機構について考察したものである。

まず、腸管上皮のモデルとして多用されるヒト結腸ガン由来 Caco-2 細胞を用い、カルノシンを添加し培養したときの Caco-2 細胞の応答を検討した。これまでに、カルノシンが Caco-2 細胞において複数の神経栄養因子の発現を増強することが知られていることから、その神経栄養因子の発現をドミナントに制御する転写制御因子 CREB に着目した。その結果、カルノシンは Caco-2 細胞において CREB を活性化するとともに、CREB 活性化因子として知られる cAMP の産生及び Ca^{2+} 流入を増強し、複数の Ca^{2+} 依存性遺伝子の転写促進と cAMP による制御を受けかつ CREB のリン酸化を担う PKA を活性化することを明らかにした。PKA および Ca^{2+} シグナルの制御下にあるリン酸化酵素 AMPK についてもカルノシンによる活性化を見いだした。

これらの多彩な情報伝達カスケード活性化能に加え、カルノシンは細胞内 NAD^+ / $NADH$ レベルも上昇させ、 NAD^+ 依存性脱アセチル化酵素 SIRT1 の活性を増強することで、その標的分子の一つである PGC-1 α の脱アセチル化を誘導することを明らかにした。さらに、カルノシンは、PGC-1 α の活性化を介してミトコンドリア数の増加ならびに生合成反応を亢進させることを明らかにした。これらの分子変化にともなう腸管機能への影響としてタイトジャンクション (TJ) 形成に伴うバリア機能についても解析を行った。その結果、カルノシンにより Claudin3、Occludin、ZO-1 の発現量が増加し、さらに、経上皮電気抵抗が上昇した。以上の結果から、カルノシンは Caco-2 細胞のミトコンドリア増殖と TJ 形成を促進し、バリア構造を強化する作用を持つことが明らかとなった。

以上要するに本論文は、カルノシンが腸管細胞において情報伝達分子カスケード活性化と機能増強作用を介し、腸管の抗老化に資する機能性を持つ食品成分であることを示したものであり、細胞制御工学の発展に貢献する価値ある業績であると認められる。よって、本申請者は博士 (システム生命科学) の学位を得る資格を有するものと認める。