

学位論文審査の結果の要旨

Summary of Doctoral Dissertation Examination

氏 名/Name	Md. Mazharul Islam Chowdhury
審査委員 Examining Committee	Chief Examiner 主 査 清水 英寿 (印)
	Assistant Examiner 副 査 東 政明 (印)
	Assistant Examiner 副 査 阿座上 弘行 (印)
	Assistant Examiner 副 査 地阪 光生 (印)
	Assistant Examiner 副 査 西村 浩二 (印)
題 目 Title	Study on the novel effects of indole-3-acetic acid on colorectal cancer cells (大腸癌細胞に対するインドール-3-酢酸の新規作用に関する研究)
審査結果の要旨 (2,000字以内) / Summary of Doctoral Dissertation Examination (Within 1200 words)	
<p>大腸癌の患者数は近年、世界的に増加しており、2020年においては癌罹患患者数全体の10%を占め、3番目に多い癌であったと報告されている。これまでに大腸癌患者で認められている特徴として、炎症性サイトカインである Tumor necrosis factor α (TNFα) の血中濃度の上昇、また大腸癌組織では、その発現レベルが大腸癌細胞の増殖レベルと正の相関関係を示すことが明らかとなっている。さらに TNFα の発現上昇は、大腸癌の浸潤や転移を促進する上皮間葉転換の誘導にも関与しているだけでなく、転移を有する大腸癌患者の腫瘍再発とも関連があると報告されている。一方、大腸において主要な第 I 相薬物代謝酵素である Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) は、発癌に関与する Benzo[a]pyrene (BaP) などの多環芳香族炭化水素 (Polycyclic aromatic hydrocarbons : PAH) のような異種化合物の代謝活性化過程に関わる一方、発癌性 DNA 付加物のクリアランスに重要であることが示されている。そこで本研究では、大腸癌細胞における TNFα や CYP1A1 の発現調節に対する摂取タンパク質のトリプトファン由来腸内細菌代謝産物インドール酢酸の作用メカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>インドール酢酸は、ヒト大腸癌由来細胞株 (Caco-2 細胞) において CYP1A1 の発現増加を導く一方、TNF α に関しては、その発現量を低下させた。そこで、インドール酢酸を含むインドール系化合物は、Aryl hydrocarbon receptor (AhR) のリガンドとして知られていることから、そのアンタゴニストである CH223191 を用いて、両遺伝子に対する発現変化について検証を行った。CH223191 は、インドール酢酸依存的に誘導される CYP1A1 の発現増加を抑制した。しかし、TNFα の発現低下には影響を与えなかった。従来の報告では、TNFα の発現低下には AhR の関与が指摘されていたが、本研究結果より、Caco-2 細胞では、AhR 以外の分子を介して TNF α の発現量が抑制されることが示された。加えて、インドール酢酸の受容体として、AhR 以外の新たな受容体の存在が示唆された。</p>	

AhR 以外のインドール酢酸に対する受容体の同定を試みる上で、Toll-like receptor 4 (TLR4) を候補として考えた。この理由として、TLR4 に対する合成リガンドである pyrimido[5,4-*b*]indole は、それ自身に存在しているピリインドール環を介して TLR4 と結合するためである。そこで、TLR4 のアンタゴニストである TAK-242 を用いて、TLR4 がインドール酢酸の新たな受容体となり得るのか検証を行った。Caco-2 細胞に TAK-242 を前処理後、インドール酢酸を 2 日間処理したところ、抑制された TNF α の発現量が回復した。しかし、インドール酢酸を 8 日間処理した際の TNF α の発現抑制に TAK-242 は効果を示さなかった。一方、CYP1A1 に関して TAK-242 は、インドール酢酸を 2 日間処理した際の発現増加に影響を与えなかったが、インドール酢酸を 8 日間処理した際の発現増加に関しては、c-Jun-N-terminal kinase (JNK) の活性化を阻害することで、その発現増加を亢進させた。よって本研究結果より、TLR4 がインドール酢酸の新たな受容体である可能性が示された。さらに、インドール酢酸刺激 8 日後での TNF α の発現低下に CH223191 と同様、TAK-242 も影響を与えなかったことから、AhR と TLR4 以外にもインドール酢酸の受容体となり得る分子が存在することが示唆された。

以上のように本研究は、摂取タンパク質のトリプトファン由来腸内細菌代謝産物であるインドール酢酸の受容体として、これまでに報告されていた AhR に加え、TLR4 も受容体である可能性を示し、CYP1A1 のみならず TNF α の発現制御にも関与することを明らかにした。インドール酢酸は、摂取タンパク質量依存的に腸内で産生量が増加することから、本研究は、高タンパク質食摂取による健康増進メカニズムの解明にも寄与すると考えられる。加えて、微生物-動物 (ヒト) 間で行われるコミュニケーションの生物学的意義の解明に貢献すると期待される。このように、本研究で得られた知見は新規性があり、学位論文として高く評価できると判断した。