

## 審査の結果の要旨

氏名 嶋津 京子

グルコシルセラミドは植物に多く含まれ、食品として様々な機能が報告されている。植物由来グルコシルセラミドの腸管における消化・吸収率は極めて低いため、その機能性発揮の機序として、経口摂取したグルコシルセラミドやその代謝物であるスフィンゴイド塩基が腸管上皮において作用していることが予想されるが、これらの腸管における作用を検証した研究は未だない。本論文は、**HT-29** 細胞を腸管上皮細胞モデルとして用いて、グルコシルセラミドおよびスフィンゴイド塩基の腸管上皮における新規機能およびそのシグナル伝達経路の探索を行ったもので 5 章から構成される。

第 1 章の序論では、研究の背景と目的について述べている。

第 2 章では、**HT-29** 細胞を用いた腸管上皮細胞モデルにおいて、植物由来グルコシルセラミドの代謝物であるスフィンゴイド塩基が刺激に対する抗ウイルス性のサイトカイン **Interferon-beta (IFN-β)** の発現を増進することを明らかにしている。また、このときのスフィンゴイド塩基が腸管上皮の遺伝子発現に与える影響を **DNA** マイクロアレイ解析により網羅的に調べた結果、スフィンゴイド塩基が初期の自然免疫応答の活性化に寄与するという結果が得られている。

第 3 章では、スフィンゴイド塩基の **IFN-β** 発現誘導効果について、スフィンゴイド塩基の構造や刺激の違いによる影響を検証し、植物由来のスフィンゴイド塩基であるスフィンガジエニンはそれ自体に **IFN-β** の産生を誘導する働きがあることを明らかにしている。また、**IFN-β** 産生と一部重複するシグナル伝達経路にて産生が誘導される炎症性サイトカイン **TNF-α** への影響を調べた結果、刺激により炎症応答に働く状況においてスフィンゴイド塩基が炎症応答を抑える方向に作用することが示されている。

続く第 4 章では、スフィンゴイド塩基のサイトカイン産生へ与える影響が、**Toll-like receptor (TLR)** シグナル伝達経路に関連しているかどうか検証を行っている。その結果、サイトカイン産生経路の上流に位置する受容体である **TLR3** あるいは **TLR4** の阻害により、スフィンゴイド塩基によるサイトカイン産生誘導が抑制されており、スフィンゴイド塩基がこれらの受容体に作用してサイト

カイン産生に影響を及ぼすことが示されている。加えて、スフィンゴイド塩基がこの経路中の転写因子の活性化に影響を与え、抗ウイルス応答が誘導される状況では、抗ウイルス性の IFN- $\beta$  産生を誘導する TRIF 経路を抑制して、炎症性サイトカイン産生を誘導する MyD88 経路を促進する傾向にあること、また反対に、炎症応答が誘導される状況では、抗ウイルス性の TRIF 経路を亢進し、炎症性の MyD88 経路を抑制することを示している。さらに、HEK293 細胞株を用いたレポーターアッセイにおいて、スフィンゴイド塩基は TLR と直接相互作用はしないものの、対応する刺激と受容体の相互作用を強めることが示されており、受容体の相互作用を調節することでスフィンゴイド塩基がシグナル伝達経路を調節している可能性を示している。これらの結果より、細胞として TLR3 を介して抗ウイルス応答に働く場合には、スフィンゴイド塩基は TLR4 に作用して抗ウイルス性の IFN- $\beta$  の産生誘導を抑制し、炎症性サイトカインの産生を誘導する方向にシフトさせ、炎症応答に働く場合には TLR3 に作用して IFN- $\beta$  の産生誘導を促進し、炎症性サイトカインの産生を抑える方向にシフトさせて免疫応答に偏りが生じないように調節し、恒常性維持に貢献する可能性がある」と結論づけられている。

最後の第 5 章では、研究を総括し、今後の展望について述べている。

以上、本論文は、植物由来グルコシルセラミドの代謝物であるスフィンゴイド塩基がヒト腸管上皮細胞モデルにおいて細胞内シグナル伝達に作用してサイトカイン産生を調節し、免疫応答の恒常性維持に働くことを明らかにしたもので、植物由来スフィンゴイド塩基の免疫調節作用を新たに発見し、その作用機構を解明した点で、学術応用上、寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（農学）の学位請求論文として合格と認められる。