

論文審査の要旨

報告番号	総研第	号	学位申請者	川畑 活人
審査委員	主査	浅川 明弘	学位	博士(医学)
	副査	堀内 正久	副査	谷本 昭英
	副査	家入 里志	副査	前村 公成

A high-fructose diet induces epithelial barrier dysfunction and exacerbates the severity of dextran sulfate sodium-induced colitis

(高フルクトース食は腸管上皮のバリア機能を障害し、DSS 腸炎を悪化させる)

フルクトースは甘みが強く、ブドウ糖果糖液糖として清涼飲料水に使用されているが、清涼飲料水の年間生産量・一人当たりの消費量は年々増加している。一方、我が国における多施設の症例対照研究により、砂糖菓子の摂取は潰瘍性大腸炎の発症と関連していることが知られている。また、フルクトースの過剰摂取は、メタ解析で潰瘍性大腸炎患者の消化管症状増悪の危険因子であることが報告されているが、これまでに腸管への影響のメカニズムに関してはほとんど検討されていない。

そこで学位申請者らは、Dextran Sulfate Sodium(DSS)誘導性大腸炎モデルマウスを用いて、フルクトースの過剰摂取が腸管バリア機能にどのように影響するか、まず *in vivo* で評価した。1%DSS を使用した大腸炎モデルマウスに高フルクトース食を与えた群、コントロール群、DSS 単独飲水群、高フルクトース単独摂取群の4群において、RT-PCR 法を用いて結腸の炎症性・抗炎症性サイトカインを、16S-rRNA 解析などを用いて結腸内の細菌叢を、ELISA 法を用いて便中フルクトース量を評価した。次に、*in vitro* で大腸癌細胞株にフルクトースを添加し、Western blotting 法で細胞間接着蛋白の発現を、Apparent Permeability を評価する計算式を用いて傍細胞透過性を、LDH assay 法で細胞障害度を評価した。

その結果、以下の知見が明らかにされた。

- (1)フルクトースにより結腸中の炎症性サイトカインが高発現していて、腸炎の病態を悪化させている可能性が示唆された。
- (2)フルクトースにより腸内細菌数の増加が認められるとともに、細菌叢の割合が変化し、バクテロイデス属など潰瘍性大腸炎を悪化させる腸内細菌の割合が増加した。
- (3)フルクトースは濃度依存性に細胞間接着蛋白の一つである Occludin の発現を抑制した。
- (4)フルクトースは濃度・時間依存性に傍細胞透過性を亢進させた。
- (5)フルクトースは濃度・時間依存性に、細胞に対して酸化ストレスを惹起させてアポトーシスを誘導し、細胞を障害した。

フルクトースの過剰摂取は、マウスの細胞間接着蛋白 Occludin の発現を阻害、腸管上皮のバリア機能を障害し、いわゆる「leaky gut」状態を作り出すとともに、腸炎に対して有害な腸内細菌を増加させ、結果としてより潰瘍性大腸炎の病態を悪化させることが示唆された。

本研究は最近増加している潰瘍性大腸炎において、日常生活で摂取する機会の多い食品因子が増悪因子となる可能性があることを明らかにしたものであり、非常に興味深い。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。