

氏名	元 木 崇 之
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4320 号
学位授与の日付	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Glutamine depletion induces murine neonatal melena with increased apoptosis of the intestinal epithelium (グルタミン摂取の欠乏により新生マウスの腸管上皮はアポトーシスを生じ下血が起こる)
--------	---

論文審査委員	教授 山本 和秀 教授 許 南浩 准教授 西田 圭一郎
--------	-----------------------------

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、重要なアミノ酸の一つであるグルタミンを除去したミルクで栄養された新生マウスの生体内で生じる現象を観察し、その分子生物学的機序を明らかにすることである。我々はグルタミン濃度を通常量(CAM)、3倍量(GRM)、除去(GDM)の3種類の人工ミルクを作製し、産直後の新生マウスにいずれかの人工ミルクを1日4回生後7日目まで与えた。GDM投与マウスの21.4%に下血を認めた。GDM投与マウスの腸管絨毛構造は破壊され、BrdU および Ki-67 発現が有意に低下し、アポトーシスの誘導が認められた。さらに、グルタミン欠乏環境下では培養腸管上皮細胞(IEC6)の細胞増殖が著しく抑制され、細胞周期解析で subG0 期の細胞分布が増加していた。グルタミン欠乏培養環境下で時間依存性に caspase-3 の活性が上昇したと併せ、グルタミン欠乏状態は急速に腸管上皮細胞のアポトーシスを誘導することで腸管上皮構造を破綻させ、腸管出血を引き起こすと考えられた。以上より、グルタミンは腸管上皮構造及び機能維持に重要な栄養素の1つであることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、グルタミンが腸管上皮細胞の構造や機能に与える影響を検討する目的で、グルタミンを除去したミルクで新生マウスを栄養しその変化を観察したものである。

グルタミン濃度を通常量、3倍量、除去の3種類のミルクを作成し、新生マウスに投与したところ、グルタミン除去ミルクを投与されたマウスの21.4%に下血を認めた。グルタミン除去ミルクを投与されたマウスの腸管絨毛構造は破壊され、細胞増殖能は低下、アポトーシスが誘導されていた。培養腸管上皮細胞をグルタミン欠乏下で培養すると、細胞増殖の抑制 subG0 期の細胞増加、caspase-3 の活性上昇が認められたことより、グルタミン欠乏は腸管上皮細胞にアポトーシスを誘導することで腸管上皮細胞の構造を破壊し、腸管出血を来したと推察される。グルタミンが腸管上皮の構造や機能の維持に重要な栄養素であることを示した点で有意義な研究である。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。