

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 学 術 ）	氏名	BAMBANG ARIYADI																
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当																		
<p>論 文 題 目</p> <p>Studies on the mucosal barrier system in the oviduct of hens (ニワトリ卵管の粘膜バリアシステムに関する研究)</p>																			
<p>論文審査担当者</p> <table border="0"> <tr> <td>主 査</td> <td>教 授</td> <td>吉 村</td> <td>幸 則</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>前 田</td> <td>照 夫</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>豊 後</td> <td>貴 嗣</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>准教授</td> <td>磯 部</td> <td>直 樹</td> </tr> </table>				主 査	教 授	吉 村	幸 則	審査委員	教 授	前 田	照 夫	審査委員	教 授	豊 後	貴 嗣	審査委員	准教授	磯 部	直 樹
主 査	教 授	吉 村	幸 則																
審査委員	教 授	前 田	照 夫																
審査委員	教 授	豊 後	貴 嗣																
審査委員	准教授	磯 部	直 樹																
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>ニワトリ卵管の微生物感染は卵の形成障害や微生物汚染を引き起こす。粘膜バリアのうち、粘膜表面の粘液層は微生物の上皮組織への結合を抑制し、上皮細胞間のタイト結合は微生物の組織内への侵入を制御する。本研究は卵管粘膜の感染防御に寄与する粘膜バリアの形成機構を明らかにすることを目的として、粘液産生と上皮細胞間タイト結合形成の調節機構を追究したものである。</p> <p>第1章では、緒論として、ニワトリの卵形成機構、卵管における微生物感染の問題、感染を防御するための粘膜バリアの役割を説明し、卵管の粘膜バリア形成機構を解明するという本研究の背景と目的が述べられている。</p> <p>第2章では、卵管粘膜におけるムチン発現と粘液多糖類糖鎖の分布について、産卵期と休産期の差、エストロゲン投与の影響を解析した。その結果、産卵鶏卵管のいずれの部位でもムチン蛋白とレクチン(WGA)結合物質の粘液成分が粘膜上皮に検出された。ムチン遺伝子発現は産卵期より、休産期で減少し、また休産期にエストロゲンを投与すると増加することを示した。これらのことから、粘液産生能は産卵期の卵管では高いが、休産期にはエストロゲンの減少に伴って低下することを示唆している。</p> <p>第3章では、グラム陰性菌のリポ多糖(LPS)刺激が卵管のムチン発現に及ぼす影響を解析した。産卵鶏、休産鶏、エストロゲン投与した休産鶏の卵管粘膜を培養し、これをLPSで刺激した。その結果、ムチン遺伝子発現は産卵鶏と休産鶏のともにLPS刺激で増加したが、エストロゲン投与鶏では変化しなかった。これらのことから、産卵鶏と休産鶏のいずれでもグラム陰性菌が卵管に侵入すると、LPSに応答して卵管の粘液産生を促進することを示唆している。一方、エストロゲンはこのLPSに対する応答性を低下させると推定している。</p>																			

第4章では、卵管粘膜細胞のLPSに対する応答はToll様受容体（TLR）4のLPS認識から開始されると考え、TLR4の下流でムチンの発現を誘導する転写因子を解析した。まず、卵管粘膜はTLR4とアダプター分子MyD88、転写因子のNFκBとアクチベーター蛋白質1（AP1）であるcfosおよびcJunの発現を示した。培養卵管粘膜組織をNFκBまたはAP1の阻害剤とともにLPSで刺激したところ、いずれの阻害剤でもLPSによるムチン遺伝子発現の誘導は抑制された。このことから、卵管粘膜においてLPSがムチン発現を誘導する過程では、TLR4下流でNFκBとAP1が転写因子として関わることを示唆している。

第5章では、卵管の粘膜上皮に形成されるタイト結合の産卵期と休産期の差を追究した。タイト結合を形成する分子であるクローデインの発現は産卵期より休産期で低下し、またエストロジェンを投与すると休産期でも上昇した。休産期の卵管の退行過程ではTNFα転写因子等の炎症性サイトカイン関連分子の発現も高まることを示した。FITC標識デキストランを用いて粘膜上皮の透過性を解析すると、休産期には透過性が高まった。これらのことから、卵管粘膜上皮に形成されるタイト結合は物質や細菌の透過性を制御するが、休産期にはエストロジェンの減少やサイトカインの作用によって、その透過性抑制機能は産卵期より低下することを示唆している。

第6章では、本研究で得られた結果を総合考察し、ニワトリ卵管粘膜では粘液分泌と上皮組織のタイト結合が粘膜バリアを形成し、グラム陰性菌が侵入すると菌のLPSが粘液産生を促進させてバリア機能を高めると考えられること、また休産期に卵管のサルモネラ菌等による感染が多いことはこの粘膜バリア機能が低下することによると考えられると結論している。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（学術）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。