

論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	石井 千晴
論文審査担当者	主 査	政策・メディア研究科委員 兼環境情報学部教授	富田 勝
	副 査	政策・メディア研究科委員 兼環境情報学部教授	渡辺 光博
		政策・メディア研究科委員 兼環境情報学部准教授	荒川 和晴
		政策・メディア研究科特任准教授	福田 真嗣
学力確認担当者：			
(論文審査の要旨)			
<p>石井千晴君の学位申請論文は「The development and application of metabologenomic analysis for the evaluation of intestinal environment」と題され、全5章で構成されている。邦題は「腸内細菌叢および腸内代謝物質の網羅的解析による腸内環境評価法の確立とその応用」である。本研究の主たる貢献は、次世代シーケンサーによる細菌叢構造解析とキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析装置(CE-TOFMS)を用いた代謝物質解析を組み合わせた、新たな腸内環境分析手法の確立を行った点と、その手法を用いてマウスやヒトの腸内環境の評価を行い、腸内細菌叢と代謝物質の関係性やヒトの糞便中の代謝物質プロファイルについて新たな知見を得た点である。</p> <p>第1章では、腸内細菌叢研究の歴史や、技術の発展に触れながら、現在までに明らかにされてきた腸内細菌叢の機能や、腸内代謝物質も含む腸内環境の疾患や健康増進への関与を説明し、人類の健康を維持する上での腸内細菌叢研究の重要性を示している。さらに、当該分野のさらなる発展のためには、腸内細菌叢の構造解析に加えて、代謝物質解析などの複数の技術を組み合わせたマルチオミクス解析が重要であることを述べ、細菌叢構造解析と代謝物質解析を組み合わせた、新たな腸内環境分析手法の確立が必要であることを説明している。</p> <p>第2章では、糞便検体から代謝物質を抽出する手法について比較を行った。代謝物質の測定にはイオン性低分子化合物の網羅的な測定に優れるCE-TOFMSを用いた。同一の糞便検体から8種類の手法で代謝物質を抽出し、測定したところ、測定された代謝物質の種類や量は抽出に用いる溶媒、画分、および菌体破碎の有無によって異なり、目的に応じて適切な抽出方法を選択する必要があることが示唆された。これまでに液体クロマトグラフィー質量分析計やガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた、糞便中代謝物質解析のための抽出条件の比較は報告があったが、CE-TOFMSを用いた糞便中代謝物質解析のための抽出条件の比較は、非常に新規性が高く、本分野において極めて重要な取り組みである。</p> <p>第3章では、腸内細菌叢構造解析データと糞便中代謝物質解析データを統合解析する手法「メタボロゲノミクス」を考案した。本手法を用いて、食事の違いがマウスの腸内環境に与える影響を解析した結果、アメリカ人の食事組成を模倣した餌を摂取したマウスでは、通常の餌を摂取したマウスと比較して、糞便中の酪酸濃度や、<i>Oscillospira</i>属および<i>Ruminococcus</i>属などの酪酸産生菌の割合が有意に高かった。また、これらの細菌種の相対存在比と、細菌叢由来の酪酸産生に関与するbutyryl CoA:acetate CoA transferaseの推定遺伝子量は、それぞれ酪酸量と正相関を有することが示された。よって本手法</p>			

論文審査の要旨及び担当者

No.2

は、腸内細菌と代謝物質の相関関係を示すことにより、腸内細菌叢の機能を明らかにするために注目すべき細菌と代謝物質のペアを絞り込むスクリーニングツールとしての活用が期待される。

第4章では、本手法をヒトの腸内環境評価にも適用し、日常的な食事内容の変動と腸内環境の安定性の関連を解析するために、食事条件が異なる3つの期間における腸内環境を比較した。その結果、ヒトの腸内細菌叢構造や代謝物質プロファイルは、個人ごとに異なり、多くの場合は日常的な食事変化に対して安定であることが示唆された。また、食事条件に対する糞便中代謝物質プロファイルの安定性の低い被験者は、他の被験者よりも腸内細菌叢の多様性指標の1つであるChao1の値が低いことを示した。このように本研究で構築したメタボロゲノミクス手法の適用によって、腸内環境を理解するための新たな知見を得ることができた。

2章から4章で論じられた研究において、請求者はCE-TOFMSを用いた糞便中代謝物質の網羅的な解析のための手法開発に努め、またそれを用いた腸内細菌叢構造解析データと糞便中代謝物質解析データを統合解析する手法「メタボロゲノミクス」を考案した。さらにその手法を用いてマウスやヒトにおける、食事と腸内環境の関係について解析を行い、腸内環境の理解に貢献した。特に2章の内容は新規性が高いため、特許出願も行った（特願2015-179076）。また、4章の内容は、請求者自身が研究の企画、発案を行い、被験者からのサンプル採取から実験・解析までの一連の工程を、共同研究者の協力を仰ぎながら主体的に実施した。このように請求者は、糞便中代謝物質と腸内細菌叢の関係に関する研究分野において、手法の開発から実際の応用までを一貫して遂行した点が高い評価に値する。

以上により、請求者は今後独立した研究者として新規研究を立案・遂行する能力があると言える。よって本学位請求論文は博士（政策・メディア）の学位授与の要求水準を満たすものと認められる。