

氏名	古橋 廣崇
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 6 3 1 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和2年2月21日
論文題目	乳化剤の1種であるポリソルベート80による腸内細菌叢の変化が小腸の粘膜障害に与える影響についての検討
審査担当専門委員	(主査) 昭和大学 教授 福地 邦彦 大学改革支援・特任 奈良 信雄 学位授与機構 教授 杏林大学 教授 久松 理一

### 審査の結果の要旨

食品添加物である乳化剤が腸内細菌叢を変化させ、大腸粘液層の菲薄化や大腸炎の誘発に加え、メタボリックシンドロームや大腸がんのリスクになること、また、乳化剤の消費量増加に伴いクローン病の増加が報告された。今回申請者は、乳化剤の使用が NSAIDs 腸炎を増悪する可能性について、NSAIDs 腸炎モデルマウスを用い、乳化剤による小腸の腸内細菌叢の変化と NSAIDs 腸炎への影響を解析した。乳化剤には Polysorbate80 (P80)を用い、NSAIDs 腸炎のモデルとしてインドメタシン小腸炎マウスを使用した。P80 を健康マウスに投与したところ、小腸の腸内細菌叢の多様性が減じ不安定となり、この中で *Proteus mirabilis* の増加が明らかとなった。*P. mirabilis* は *in vitro* では P80 により発育は促進されなかったが運動性の増加が観察された。P80 をインドメタシン小腸炎マウスに投与すると、組織所見の悪化と IL1- $\beta$  タンパクの増加がみられたため P80 が増悪因子であることが明らかとなった。さらに、インドメタシン小腸炎マウスに抗菌薬ネオマイシンを投与し腸内細菌を減じた際には、P80 による小腸炎の増悪は見られなかったため、P80 により増悪する小腸炎には腸内細菌が関わることを示された。そこで、*P.mirabilis* の関与を確かめるため *P.mirabilis* をインドメタシン小腸炎マウスに経口投与したところ、腸炎の増悪は見られなかった。以上より P80 によるインドメタシン小腸炎増悪に、*P.mirabilis* の直接関与は証明されなかったが、少なくとも P80 投与により腸内細菌叢のかく乱による多様性の低下が関わることを示された。

P80 は投与後、その大部分が腓リパーゼの作用で親水部分と疎水部分に分解されるため、そのどちらが、炎症を惹起しやすい腸内細菌環境形成に関わるかは明らかではない。現在、

多種の構造の乳化剤がさまざまな場面で利用され、大腸および小腸疾患の要因となる可能性が指摘されている。本研究の成果は、安全な乳化剤を判定する基礎となり、予防医学に寄与することが期待される。

よって、本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。