

審査の結果の要旨

氏名 吉原 晋太郎

本研究は、多因子疾患である炎症性腸疾患の病態解明及び病態を反映するマーカーの開発を目的とし、特にクローン病の発症や病態に関与する腸管上皮細胞のⅡ型フコース転移酵素（FUT2）及び α 1,2-フコース発現に着目して解析し、以下の結果を得ている。

1. Ulex Europaeus Agglutinin 1（UEA-1）を用いた Enzyme Linked Lectin Assay（ELLA）法を新規に開発し、糞便中 α 1,2-フコースを定量可能とした。
2. 野生型マウス及び FUT2 欠損マウスの解析により、糞便中 α 1,2-フコースが FUT2 に依存することを示した。
3. 慢性腸管炎症モデルである IL-10 欠損マウスの解析により、小腸上皮細胞では慢性的な FUT2 及び α 1,2-フコース発現亢進が生じ、糞便中 α 1,2-フコース量増加に影響を及ぼすを示した。
4. 急性腸管炎症モデルである DSS 誘導性腸炎マウスの解析により、DSS が腸管上皮細胞層及び粘液層に物理的・化学的な直接障害を与え、糞便中 α 1,2-フコース量を増加させる可能性を示唆した。
5. IL-22 欠損マウス、無菌マウス、及び腸管上皮細胞オルガノイドの解析により、小腸上皮細胞の FUT2 及び α 1,2-フコース発現が腸内細菌や IL-22 依存적である一方、大腸上皮細胞には腸内細菌や IL-22 非依存적 FUT2 及び α 1,2-フコース発現経路が存在することを示した。

以上、本論文は糞便中における FUT2 依存적 α 1,2-フコース発現を定量する手法を新規に確立し、慢性、急性それぞれの腸炎モデルマウスで糞便中 α 1,2-フコース量が増加することを明らかにした。FUT2 及び α 1,2-フコースに関する検討は、特にクローン病の病態解明や炎症を推定するマーカーの開発に繋がる可能性があり、学位の授与に値するものと考えられる。