

審査の結果の要旨

氏名 籠谷 領二

本研究は、炎症性腸疾患の病態生理において重要と考えられる $\alpha 1,2$ -フコースという糖鎖の唾液中分泌量の変動を解析し同疾患のバイオマーカーとしての有用性を検討するため、唾液中 $\alpha 1,2$ -フコースを定量する手法を確立し、炎症性腸疾患のモデルである DSS 誘導性腸炎モデルを用いてその定量解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 本研究で新たに確立した ELLA により、野生型マウスの唾液中からは $\alpha 1,2$ -フコースが検出されたが FUT2 欠損マウスの唾液中からは $\alpha 1,2$ -フコースは検出されず、マウスの唾液中 $\alpha 1,2$ -フコースは FUT2 依存性に合成されていると考えられた。
2. DSS 誘導性腸炎モデルマウスの唾液中 $\alpha 1,2$ -フコースは対照群と比較して増加していることが示された。また小腸では $\alpha 1,2$ -フコースの誘導因子として知られている IL-22 の産生増加が、DSS 誘導性腸炎モデルマウスの腸管のみならず顎下リンパ節でも起きていることが示された。さらに CD4 陽性 T 細胞の IL-22 産生サブセットへの分化を誘導するサイトカインとして知られる IL-6、IL-1 β が DSS 誘導性腸炎モデルマウスの血中で増加していることが示され、IL-22 が腸管から離れた顎下リンパ節で産生増加している要因と考えられた。
3. IL-22 欠損マウスに対して同様に DSS 投与を行ったマウスでは、野生型と同様、腸炎を発症したが、野生型の DSS 誘導性腸炎モデルマウスのような著明な唾液中 $\alpha 1,2$ -フコース増加は認められず、IL-22 が唾液中 $\alpha 1,2$ -フコースの産生誘導に寄与していると考えられた。
4. Recombinant IL-22 をマウスに投与する実験では、Recombinant IL-22 を投与されたマウスの唾液中 $\alpha 1,2$ -フコースが投与前から投与24時間後まで増加する傾向が認められ、この結果からも IL-22 が唾液中 $\alpha 1,2$ -フコースの産生誘導に寄与していると考えられた。

以上、本論文は、腸炎の存在が腸管外領域に与える影響の1つとして唾液中 $\alpha 1,2$ -フコースに着眼し、これを定量する方法を確立した。また炎症性腸疾患のモデルである DSS 誘導性腸炎モデルでは唾液中 $\alpha 1,2$ -フコースが増加していること、その産生誘導には IL-22 が寄与していることを示し、唾液中 $\alpha 1,2$ -フコースが炎症性腸疾患の活動性を反映するバイオマーカーとして活用できる可能性を提示した。本研究は炎症性腸疾患の新たなバイオマーカーの確立、及びこれまで知られていなかった唾液腺領域における $\alpha 1,2$ -フコースの誘導機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。