




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 191 号	氏 名	徐 興
論文審査担当者	主 査 教授	山口 芳樹	
	副 査 教授	細野 雅祐	
	副 査 教授	顧 建国	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>神経炎症は、精神疾患に共通して見られる病態基盤の一つで、炎症性サイトカインによって引き起こされる。以前の研究で Fut8 欠損マウスの解析から、コアフコース糖鎖が消失すると脳の免疫系を担うミクログリアの過剰な活性化を引き起こすことを見出した。また、Fut8 ヘテロ欠損マウスは野生型と欠損マウスの中間の表現型であった。</p> <p>徐興（ジョ コウ）氏は、コアフコース糖鎖の減少が炎症反応に対する脆弱性をもたらすのであれば、コアフコース糖鎖を増加させることにより脳内の神経炎症を抑制できると仮説をたて、その可能性と分子機序の検討を行った。まず、L-フコースを Fut8 ヘテロ欠損マウスに経口投与し、糖鎖構造の変化をレクチンプロットおよび質量分析により検討したところ、脳内のコアフコース糖鎖の増加が確認できた。次に、LPS により誘導した Fut8 ヘテロ欠損マウスでは強い脳内炎症が観察されたが、これはL-フコース経口投与により著しく抑制された。また、サイトカイン IL-6 下流のシグナル伝達も抑制された。さらに、その抑制分子機序を明らかにするため、IL-6 受容体複合体を構成する gp130 のコアフコース糖鎖に焦点をあてて検討したところ、Fut8 ヘテロ欠損マウスでは gp130 に付加されたコアフコース糖鎖が減少しており、これはL-フコース投与により有意に増加した。Fut8 ヘテロ欠損マウスでは IL-6 受容体複合体の形成が促進され、L-フコース投与により有意に抑制された。また、Fut8 欠損細胞ではL-フコース投与の効果が得られないことから、コアフコース糖鎖は IL-6 受容体複合体の形成を特異的に制御し、炎症反応を抑制することがわかった。これらの結果は、L-フコースの経口投与で脳内のコアフコース糖鎖を増加させることより脳内炎症を抑制できる可能性を示す。L-フコースによる神経炎症の抑制は、精神疾患等に対する予防・治療法の分子基盤となる可能性がある。</p> <p>徐興（ジョ コウ）氏は、これらの研究成果を原著論文として JBC 誌に筆頭著者として発表していることも含め、博士論文に相応しいと判断する。</p>			