

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1258 号	氏 名	梶 原 稜
論文審査担当者	主 査 栗 田 浩 副 査 中 山 淳・梅 村 武 司・各 務 秀 明		

### (論文審査の結果の要旨)

日本では古来より適度な水分を摂取することが健康の秘訣であると言われている。我々は以前、ラットに蒸留水を経口投与することで腸管膜リンパ管の流量、アルブミンの総量が増加し、空腸上部粘膜固有層に局在する3型自然リンパ球(以下 ILC-3)を活性化し、IL-22 の分泌を促進することを報告した。セロトニンは腸管に存在するエンテロクロマフィン細胞にて産生され、リンパ管の収縮に重要な物質であり、能動輸送に関与することが知られている。しかしながら、セロトニンによる腸管膜リンパ管におけるリンパ機構の制御に関しての報告はない。そこで、本研究では飲水によるセロトニンを介した空腸微小循環におけるリンパ機構の生理的制御、自然免疫の維持、向上機構の解明を目的とした。

ラット (SD オス 10-12 週齢) を使用した。蒸留水 (3mL) は経口投与し、セロトニン、5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗薬であるケタンセリン、セロトニン受容体非特異的拮抗薬であるメチセルジドは静脈投与した。門脈血、腸管膜リンパ管よりリンパ液を採取し、それぞれ流量を測定し、ELISA 法にてセロトニン、アルブミン、IL-22 の濃度を測定した。また、蒸留水 (3mL) を経口投与後に空腸を摘出し、蛍光染色、鍍銀染色を行った。さらに空腸粘膜固有層から ILC-3 をセルソーターにて単離し、セロトニン 10<sup>-6</sup>M を加えた培養液にて培養し RT-PCR にて IL-22 の mRNA の発現を調べた。

その結果以下の結論を得た。

1. 蒸留水 (3mL) を経口投与後、空腸上皮にてセロトニンの発現が有意に増加し、エンテロクロマフィン細胞中の好銀性の顆粒が有意に減少した。また、蒸留水経口投与後に門脈、腸管膜リンパ管において流量、セロトニンの総量が有意に増加し、門脈におけるセロトニンの総量は腸管膜リンパ管の約 1000 倍であった。
2. セロトニン投与群において腸管膜リンパ管の流量、アルブミン、IL-22 の濃度がそれぞれ有意に増加した。一方、ケタンセリン投与群では腸管膜リンパ管の流量、アルブミンの濃度が有意に減少したが、IL-22 の濃度に有意な変化は認めなかった。
3. ILC-3 をセロトニン 10<sup>-6</sup>M を含む培養液にて培養後、IL-22 の mRNA が有意に増加した。また、空腸粘膜固有層において蒸留水のみ投与した群、ケタンセリン投与群においては IL-22 の発現が有意に増加した。一方、メチセルジド投与群は蒸留水のみ投与した群と比較して IL-22 の発現が有意に減少した。

これらの結果から、蒸留水経口投与による機械的刺激によりエンテロクロマフィン細胞よりセロトニンが分泌され、門脈を経由し、全身へ運搬されること、またセロトニンは 5-HT<sub>2</sub> 受容体を介して空腸微小循環を制御していることが示唆された。さらに ILC-3 はセロトニンによって 5-HT<sub>2</sub> 受容体とは異なる受容体を介して IL-22 を分泌することが明らかになった。これらのことから、飲水によってセロトニンを介した空腸微小循環におけるリンパ機構の生理的制御、自然免疫の維持向上機構がある可能性が示唆された。よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。