

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 高橋 将成

	主査	丸 藤	哲 教授
審査担当者	副査	筒 井 裕 之	教授
	副査	西 村 正 治	教授
	副査	石 田 晋	教授

学位論文題名

Studies on the Role of invariant Natural Killer T Cells on Cardiac Hypertrophy and Failure in Mice due to Chronic Pressure Overload in Mice

(慢性圧負荷によるマウスの心肥大および心不全におけるインバリアントナチュラルキラー T 細胞の役割に関する研究)

申請者は、①大動脈縮窄術 (TAC) 後の心筋においてインバリアントナチュラルキラー T (iNKT) 細胞が浸潤、増加したこと、②NKT 細胞の欠損によって TAC 後の心筋リモデリングおよび心不全が増悪し、組織学的な心筋細胞肥大と心筋間質線維化の増大を伴っていたこと、③iNKT 細胞の欠損によって TAC 後の心筋での MMP-2 及び pro MMP-2 活性が増加したこと、④iNKT 細胞の欠損によって TAC 後の IL-10, TNF α , IL-10/TNF- α 比が低下したこと、⑤iNKT 細胞の欠損によって ERK1/2 のリン酸化が増強し TAC により更に増大したこと、⑥iNKT 細胞の活性化によって TAC 後の心リモデリングと心不全が改善したことを明らかにした。以上より、圧負荷心不全において iNKT 細胞は保護的な役割を果たしていることが明らかとなった。今回の研究は iNKT 細胞が圧負荷心不全における新たな治療標的になる事を示唆する重要な研究と考えられた。

以上の研究内容について、主査および副査の教授より、1) iNKT 細胞が圧負荷モデルでどのようなサイトカインを放出し、その下流でどのような免疫細胞の動態を示すのかについて、2) 線維化やアポトーシスにおける分子機序及び調節因子について、3) 心筋における iNKT 細胞数が極めて少量であっても強力な働きを担うメカニズムについて、4) TNF- α 、IL-10 などのサイトカインの遺伝子発現の変化の意義について、5) α ガラトシルセラミドによって iNKT 細胞を活性化させても TAC による死亡率に改善が見られなかったことについて、6) TAC モデルにおいて急激に圧負荷が生じる急性侵襲期と持続した圧負荷がかかる慢性期における iNKT 細胞の動態について、6) 今後 iNKT 細胞の圧負荷心不全におけるメカニズムを解明する上での研究展開について質問を受けた。申請者は何れの質問にたいしても、自己の実験データや過去の報告を引用しながら、概ね適切な回答をなし得た

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が医学博士の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。