

## 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 野澤 篤史

	主査	丸藤 哲	教授
審査担当者	副査	西村 正治	教授
	副査	筒井 裕之	教授
	副査	久下 裕司	教授

### 学位論文題名

Invariant natural killer T cells are involved in aortic valvular calcification via inhibiting osteoclastic differentiation in uremic apolipoprotein-E deficient mice  
(インバリアントナチュラルキラーT細胞は破骨細胞分化を抑制することで、腎不全アポリポ蛋白E欠損マウスにおける大動脈弁石灰化に参与する)

申請者は、高脂肪食を投与した腎不全アポリポ蛋白E欠損 (ApoE KO) マウスで  $\alpha$  ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ GC) を用いたインバリアントナチュラルキラーT (iNKT) 細胞の活性化によって大動脈弁の石灰化が進行したこと、この現象が iNKT 細胞により分泌された IFN- $\gamma$  と IL-4 により局所における破骨細胞の分化が抑制され骨芽細胞の分化が優位となるために生じたことを証明した。このことは世界ではじめて、大動脈弁石灰化における iNKT 細胞の役割を明らかにした研究結果である。大動脈弁狭窄症は現状では有効な内科的治療法が存在せず、主要な組織所見である石灰化の進展防止は循環器領域において重要な課題であり、今回の研究は iNKT 細胞の活性化制御が大動脈弁狭窄に対する新たな治療標的になる可能性を示唆する重要な研究である。

以上の研究内容について、主査および副査の教授より、1)  $\alpha$ GC が iNKT 細胞の活性化に特異的であるかについて 2) iNKT 細胞の活性制御を石灰化の治療に結びつけるために今後明らかにする必要がある事項について 3) 石灰化を評価した今回の腎不全モデルと他の動脈硬化モデルとの相違点について 4) 大血管組織での IFN- $\gamma$ 、IL-4 の亢進に対して TNF- $\alpha$  は変化を認めなかった点について 5) 大動脈弁石灰化以外の全身における石灰化 (血管石灰化や骨密度など) について 6) 臨床応用する場合にヒトで iNKT 細胞の活性化を確認する方法および、異常に活性化した iNKT 細胞を制御する方法について 7) マクロファージの活性化とそれに引き続く炎症性変化の関与について質問を受けた。申請者は何れの質問に対しても、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。