

(様式 17)

## 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 齋藤 晶理

	主査	教授	清野	研一郎
審査担当者	副査	教授	笠原	正典
	副査	教授	渥美	達也
	副査	准教授	松本	美佐子

### 学 位 論 文 題 名

#### Elucidating the Mechanisms of Chronic Inflammation Focusing on Natural Killer T Cells

(ナチュラルキラーT細胞に着目した慢性炎症の遷延機序の解明)

申請者は、インバリアントナチュラルキラーT (iNKT) 細胞の免疫調節機能に着目し、主に iNKT 細胞の特異的活性物質である  $\alpha$  ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ GC) を用いて、①BALB/c 背景アポリポ蛋白 E (ApoE) 欠損マウスでは iNKT 細胞の  $\alpha$ GC に対する反応性が低下しアナジー状態にあること、② $\alpha$ GC による iNKT 細胞の活性化は M2 マクロファージの誘導を介してレプチン欠損 *ob/ob* マウスにおけるアンジオテンシン II (AngII) 誘発性腹部大動脈瘤の進展を抑制すること、③ヒト樹状細胞 (DC) を担体として用いた  $\alpha$ GC/DC はマウス iNKT 細胞の活性化作用を有すること、を明らかにした。これらの結果は、 $\alpha$ GC による iNKT 細胞の活性化が慢性炎症を制御することで大動脈瘤など心血管病に対する治療効果を発揮しうること、また生体内で iNKT 細胞を活性化する手法としての  $\alpha$ GC/DC の有用性を示した重要な研究と考えられた。

以上の研究結果について、主査および副査より、①iNKT 細胞は先体内で炎症抑制的に機能しているのか、② $\alpha$ GC をパルスした DC を投与する経路の選択は正しいか、③各 DC の表面抗原の違いは検討したか、④レプチンなどアディポカインと iNKT 細胞活性との関連はあるか、⑤M2 マクロファージを誘導する他の薬剤ではなく敢えて  $\alpha$ GC を用いる意義はあるか、⑥iNKT 細胞が抗原提示細胞に影響する可能性はあるか、⑦申請者らは以前  $\alpha$ GC による iNKT 細胞の活性化が動脈硬化性疾患を増悪させることを報告しているが、 $\alpha$ GC/DC の臨床応用に問題はないのか、などの質問を受けた。申請者は、全ての質問に対して、自己の実験データや文献的考察に基づいて概ね適切な回答をした。

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、申請者が博士 (医学) 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。