



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Elucidating the Mechanisms of Chronic Inflammation Focusing on Natural Killer T Cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	齋藤, 晶理
Description	配架番号 : 2086
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11214号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56170
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Akimichi_Saito_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

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、慢性炎症の遷延機序の解明を目指し、自身が大学院博士課程で立案・実施した研究内容を学位論文として三章構成でまとめた。その中で、主に iNKT 細胞の特異的活性物質である α ガラクトシルセラミド (α 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 α GC に対する反応性が低下しアナジー状態にあること、② α 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 α 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。

これらの結果から申請者は以下の通りの考察を行った。①先行研究では C57BL/6J 背景の遺伝子改変 ApoE 欠損マウスを用いて、若週齢では iNKT 細胞の反応性は保たれているが、高週齢では iNKT 細胞の反応性が低下しアナジー状態に陥っているとしているが、今回の研究では BALB/c 背景の自然発症 ApoE 欠損マウスを用いたことが異なり、遺伝的背景による差が出た可能性がある。また、先行実験で示された DC と iNKT 細胞を中心とした「negative regulation」を本研究では検証できなかったが、用いた DC (脾臓由来 DC あるいは骨髄由来 DC) が異なる点がこの原因である可能性がある。②AngII は活性酸素種、炎症性サイトカイン及び接着分子を誘導して血管組織での炎症を惹起することが知られており、ApoE 欠損マウスにおいて AngII の持続投与により血管炎症と中膜変性および壁内血腫を引き起こすことが知られている。本研究において、*ob/ob* マウスでも AngII 投与により弾性板の断裂や壁内血腫を伴う中膜の細胞外マトリクスの局所的変性を引き起こし、腹部大動脈瘤を形成することを示した。また、 α GC による iNKT 細胞の活性化により、組織のリモデリング過程において炎症の寛解に重要な役割を果たしていると考えられる M2 マクロファージの浸潤を示唆する所見が得られ、大動脈瘤進展抑制に寄与している可能性が考えられ

た。iNKT 細胞の活性化が M2 マクロファージを誘導する分子機序については明らかとなっておらず、今後の検討が必要と思われた。③ヒト末梢血から作製した α GC/DC はマウス iNKT 細胞の活性化作用を有することが示されたが、今後、 α GC/DC の心血管病への臨床応用を目指す上で必須である非臨床試験の遂行にあたり、非常に重要な意味を持つものと考えられた。

以上より、 α 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の治療効果を発揮しうることを、また生体内で iNKT 細胞を活性化する方法としての α 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 α 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 α 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申請者らはこれまで α 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、 α 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、それぞれの質問に対して、以下のように回答をした。①基本的にはそのように考えており、iNKT 細胞のアナジーによりその機能が発揮できない、②先行実験では静注よりも脾臓への注入で有意差が出ている、③検討できていない、④2014 年に iNKT 細胞にレプチン受容体が存在し iNKT 細胞の機能を抑制的に調節しているという報告があるが、本研究結果との関連は今後の検討課題である、⑤臨床効果が期待される薬剤は報告されているがすでに確立されたものではなく α GC はより有用である可能性があり、また併用療法も期待される、⑥可能性は十分あるが本研究では検討していない、⑦以前の報告は基本的に ApoE 欠損マウスでの報告であり、ApoE が欠損していないヒトへの応用は動脈硬化性疾患の増悪を起こさない可能性もあり得る。

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。