



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	皮膚虚血再灌流障害におけるNKG2Dシステムの役割に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	牧田, 啓史
Description	配架番号 : 2409
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13030号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70558
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Keishi_Makita_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 牧田 啓史

審査担当者	主査	教授	有川 二郎
	副査	教授	西浦 博
	副査	教授	村上 正晃
	副査	教授	西村 正治

学 位 論 文 題 名

皮膚虚血再灌流障害における NKG2D システムの役割に関する研究
(Studies on the role of NKG2D-NKG2D ligand interaction in cutaneous
ischemia-reperfusion injury)

本研究は、褥瘡における NKG2D システムの関与を明らかにする目的で、マウス皮膚虚血再灌流（I-R）モデルを用いて I-R 創傷の組織学的な検討、創傷における NKG2D 陽性細胞の浸潤と NKG2D リガンド発現細胞の検討、ならび NKG2D リガンドの誘導因子についての検討を行ったものである。研究結果として、虚血再灌流で生じた酸化ストレスが線維芽細胞などに NKG2D リガンドである Rae-1 を誘導し、NKG2D 陽性細胞の活性化を介して好中球など炎症細胞の浸潤動態を制御している可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の西村教授から、本研究が申請者自身が発案したテーマかどうかについて質問があった。申請者は、研究の発案から立案、実行の大部分を自身で行ったことを回答した。続いて、研究開始時点において、NKG2D の欠損が褥瘡にどのような影響を与えると申請者が予想していたか質問があった。申請者は、他臓器における知見から、NKG2D 欠損によって褥瘡が軽減する可能性を予想していたと回答した。一方で、NKG2D は皮膚の創傷治癒に関与しており、NKG2D 欠損により褥瘡が悪化する可能性も考えられたことを回答した。続いて、通常の創傷治癒における好中球の消退機序について質問があった。申請者は、好中球はアポトーシスとマクロファージによるエフェロサイトーシスにより除去されることを回答した。最後に、今後の追加検討において、申請者が最も重要と考えるポイントについて質問があった。申請者は、NKG2D 陽性細胞の同定と炎症の制御機構の解明が重要であると考えた旨を回答した。次に、副査の西浦教授から、研究に用いたマウスモデルのヒト褥瘡モデルとしての妥当性について質問があった。申請者は、使用したマウスモデルでは深部筋層の評価が不可能である限界を示しつつ、ヒト褥瘡の動物モデルとして妥当であることが他施設の論文で報告されていると回答した。続いて、NKG2D 陽性細胞が好中球の浸潤動態にどのように関与していると申請者が考えているかについて質問があった。申請者は、NKG2D 陽性細胞が何らかのサイトカインを産生している可能

性や、研究では好中球も **Rae-1** を発現している可能性があり、好中球を直接傷害している可能性が考えられるが、詳細な機序は未解明であると回答した。最後に、炎症の評価で創傷辺縁部を選んだ理由について質問があった。申請者は、組織学的に炎症細胞浸潤が多く認められたことに加えて、創傷辺縁部は再灌流の影響を最も受ける部位であり、**I-R** 障害の評価に適切な部位であると判断した旨を回答した。次に、副査の村上教授から、**NKG2D** の野生型マウスにおける働きについて確認があった。申請者は、発表資料を提示しつつ、**NKG2D** が腫瘍の免疫監視や感染制御に関与していることを回答した。続いて、**NKG2D** 陽性細胞の同定にあたり、**flow cytometry** のゲート設定をより広く設定してはどうかという助言があった。申請者は、ゲート設定の変更により **NKG2D** 陽性細胞数に変化が少なかったことを回答した。続いて、褥瘡形成における人種差について、**NK** 細胞に係わる報告の有無について質問があった。申請者は、この件について文献的に詳細な検討は確認していない旨を回答した。最後に、**NKG2D** リガンドが **NF- κ B** 経路を介して誘導されるかについて質問があった。申請者は、誘導刺激ごとにリガンドの誘導経路が異なり、酸化ストレスによる **NKG2D** リガンドの誘導経路についても未解明であることを回答した。次に、主査の有川教授から、虚血再灌流「障害」という用語について、機能的低下の意味が込められているかどうか、また、皮膚以外でも虚血再灌流障害は認められるかについて質問があった。申請者は、用語が一般的に用いられている点と、傷害による皮膚バリア機能の低下の意味が含まれている可能性を回答した。また、心臓や腎臓の移植において、虚血再灌流によって機能低下を伴う組織傷害が報告されていることを回答した。

この論文は、褥瘡において **NKG2D** システムが関与し、創傷治癒促進的に働いている可能性を示した。今後の課題として、**NKG2D** 陽性細胞の同定と炎症制御機構の解明が必要と考えられるが、本研究が褥瘡をはじめとする難治性創傷のメカニズム解明に寄与し、その治療戦略の一助となることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院博士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。