

審査結果報告書

2020 年 / 月 3 / 日

主 査 氏 名 佐藤 俊哉



副 査 氏 名 金井 昭文



副 査 氏 名 戸田 雅也



副 査 氏 名 松田 弘美



1. 申請者氏名 : DM16033 吉野 和久

2. 論文テーマ :

Amelioration of experimental autoimmune myocarditis through activation of iNKT cells by administration of α -galactosylceramide

(α -ガラクトシルセラミド投与によるインバリアントナチュラルキラーT 細胞活性化を介した実験的自己免疫性心筋炎の軽症化機序の研究)

3. 論文審査結果 :

インバリアントナチュラルキラーT (iNKT) 細胞は、MHC class Ib である CD1d 拘束性に α -galactosylceramide (α -GC) などの糖脂質抗原を認識し活性化される T 細胞亜群である。iNKT 細胞の特色として多量・多種類のサイトカイン産生能力が挙げられ、免疫反応全体を賦活あるいは抑制する機能を持つことから、種々の炎症性疾患の病態を修飾する作用がある。iNKT 細胞は肝臓や骨髄に多く存在するが、心臓における存在に関しては殆ど知られていない。その一方、急性心筋梗塞や実験的自己免疫性心筋炎 (EAMC) モデルを用いた検討では、 α -GC 投与により病態を改善することが報告されている。そこで本論文では、

(1) 正常な心臓に内在する骨髄由来細胞の性状を検討、さらに (2) α -GC 投与により心臓内で変化する骨髄由来細胞の動態を解析し、iNKT 細胞を標的とした心疾患治療に必要な基礎データの積み上げを最初に行った。その結果、心臓内で iNKT 細胞に抗原提示する細胞は、マクロファージである可能性が高く、 α -GC 投与 1 日後より CD1d を発現するマクロファージが増加することを示した。さらに心臓から放出されるケモカインを RT-PCR 法を用いて解析したところ、iNKT 細胞を誘導する *Cxcl16* や *Il10* の発現は、 α -GC 投与 1 日から 1 週間にかけて、徐々に増加する傾向を認めた。このような基礎データの報告は過去にはなく、特筆すべき結果である。さらに本論文では、(3) EAMC 発症時における動態、

(4) α -GC 投与の治療効果、(5) iNKT 細胞欠損 (TRAJ18^{-/-}) マウスを用いた検討を加え、iNKT 細胞が EAMC 病態を抑制することを明確に証明した。病態抑制機序に関しては推察の段階だが、心臓マクロファージにより提示された α -GC により iNKT 細胞が活性化され、CXCL16 や IL-10 などの産生を介して iNKT 細胞を早期に動員し、炎症を抑制する機序が考えられた。この点に関しては、(4) の解析が発症後期のみの解析であり、十分な証拠が得られていない可能性が指摘されたが、質問には適切に答えることができ、また大学院博士過程における研鑽や取得単位も併せ、審査員全員一致で、博士の学位に値すると判断した。