

別紙 1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 佐藤 威仁

論 文 題 目

Morphology, localization, and postnatal development of  
dural macrophages

(硬膜内マクロファージの生後発達における形態と局在の変化)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

山中 宏二



名古屋大学教授

委員

日比 英晴



名古屋大学教授

委員

平田 仁



名古屋大学教授

指導教授

西脇 公俊



## 論文審査の結果の要旨

本論文は、マウス脳硬膜におけるマクロファージの形態や周辺細胞との位置関係を、免疫組織化学や電子顕微鏡観察により明らかにした研究である。硬膜内マクロファージの多くは硬膜内の血管に沿うように存在しているが、直接血管とは接触しておらず、その間には周皮細胞や線維芽細胞が介在することが明らかとなった。また、硬膜内を走行する神経線維はシュワン細胞の基底膜に接しコラーゲンと一緒に線維芽細胞が形成するトンネル内を走行し、硬膜内マクロファージや血管とは直接接していない事を明らかにした。さらに、マウスの生後発達において、マクロファージは形態をアメボイド状から桿状へと変化させ、硬膜内血管に沿うように局在を変えていくことが示された。

本論文に関し、以下の点を議論した。

- ①硬膜内マクロファージの一部は硬膜内を走行する神経線維に近接し存在していた。しかし、電子顕微鏡を用いた観察により、神経線維は線維芽細胞が形成するトンネルの中に存在し、マクロファージはその外に存在することから、少なくとも健常状態ではマクロファージが直接神経線維に何らかの作用を及ぼす可能性は低いが、病態時にはマクロファージが神経線維に直接あるいは間接的に作用し、頭部の疼痛（頭痛）や異常知覚の発生に関与している可能性がある。
- ②マクロファージの多くは硬膜内血管に沿うように存在しているが、直接血管とは接しておらず、その間隙には線維芽細胞や周皮細胞が局在していた。マクロファージの一般的特徴である貪食能という観点から考察すると、硬膜内マクロファージは血管から漏出した異物を貪食除去する脳の防御ラインとして働く可能性が示唆された。また、マクロファージが線維芽細胞や周皮細胞を介して硬膜内血管の透過性の調節に関わる可能性も考えられた。
- ③硬膜は脳脊髄液を容れる膜であり、外部からの衝撃に対する脳の保護に役立っている。こうした従来から知られる物理的機能に加え、硬膜の炎症状態が脳機能を制御するとう報告が近年なされた。この硬膜から脳実質への情報伝達はクモ膜小柱を介するか脳脊髄液が行うと予想される。今後の詳細な検討が待たれるが、硬膜と脳実質は、その間を埋めるクモ膜下腔構造や脳脊髄液を介し様々な場面で相互作用する可能性が考えられる。

本研究は、硬膜内マクロファージの生後形態変化に加え、その局在や周囲の細胞との位置関係を明らかにし、硬膜内マクロファージの機能解明に繋がる重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	佐藤 威仁
試験担当者	主査	山中 宏二	副査 <sub>1</sub>	日比 英晴
	副査 <sub>2</sub>	平 田 一	指導教授	西脇 公俊
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 神経線維の近傍にマクロファージが存在する意義</li> <li>2. 硬膜マクロファージの生理学的機能について</li> <li>3. 脳硬膜が担う役割、硬膜と脳脊髄液、脳実質との関連についての展望</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、麻酔・蘇生学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				