

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 松原弘記


論文題目

Secreted Ectodomain of Sialic Acid-Binding
Ig-like Lectin-9 and Monocyte Chemoattractant
Protein-1 Promote Recovery after Rat Spinal Cord
Injury by Altering Macrophage Polarity

(分泌型Siglec-9細胞外ドメインとMCP-1はマクロファージ
極性変換によりラット脊髄損傷後の回復を促進する)

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 山中 尊弘 

名古屋大学教授

委員 木下 博資 

名古屋大学教授

指導教授 志川 剛一 

論文審査の結果の要旨

今回、ヒト乳歯歯髄幹細胞 (SHED) の無血清培養上清 (CM) をラット脊髄損傷モデル (SCI-rat) へ局所持続投与した結果、損傷急性期に抗炎症/組織再生M2型ミクログリア/マクロファージ (Mic/Mac) の損傷部への誘導が促進され、下肢運動機能が回復した。プロテオーム解析にてCM中の因子を機能分類した。初代培養Macを用いた実験から、CM中のM2型誘導因子として、Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) と Secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9 (ED-Siglec-9) から構成されるタンパク複合体を同定した。2因子はMac上のMCP-1受容体であるC-C chemokine receptor type 2 (CCR2)へ結合することで協調的にMacをM2型へ誘導することを見いだした。SHED-CMから2因子を抜くと、SCI-ratへの治療効果は減退した。2因子のみをSCI-ratへ局所持続投与した結果、損傷急性期にM2型Mic/Macの損傷部への誘導が促進され、組織破壊抑制、5HT陽性軸索数の増加がみられ、著明な下肢運動機能回復が得られた。さらに、2因子で誘導したM2型Macには、初代培養神経細胞の神経突起伸長促進能と細胞死抑制能を持つことを明らかにした。本研究結果から、MCP-1/ED-Siglec-9によるM2型Mic/Macの効率的誘導を基盤とする新しい脊髄損傷治療法確立の可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. MCP-1は本来単球系細胞膜上のCCR2に結合することで、炎症部位へ単球系細胞の遊走を促進する炎症性ケモカインとして知られてきた。本研究において、マクロファージ上のシアル化されたCCR2へMCP-1とED-Siglec-9の両者が結合することで、マクロファージのM2型への誘導を促進するといった、MCP-1の持つ新たな分子機能を明らかにした。今後は2因子が作用した時の詳細な細胞内シグナルパスウェイ解析を行い、M2型誘導におけるより詳細な分子メカニズムを明らかにしていく必要があると考えられる。

2. 両者を無血清培養した際に、危機的状況下で細胞増殖・活性に関する因子発現を促進するHIF-1aという転写因子の発現がSHEDにおいてBMSCと比較して強く増強することを確認しており、一つの要因として考えている。現在、同定した2因子の製剤化に向けて、より臨床応用しやすい静脈内全身投与での脊髄損傷治療効果を検討中である。

3. CCR2ノックアウトマウス由来の骨髄由来マクロファージへ2因子を作用させてもM2型への誘導は促進されないことを確認した。また、CCR2選択的阻害薬であるRS504393を経口投与したラット脊髄損傷モデルへ本2因子を持続投与した結果、損傷部位へ誘導されるM2型マクロファージ数が減少し、下肢運動機能の回復が減退した。本結果から、2因子のCCR2を介したM2型マクロファージ誘導による脊髄損傷の治療効果が明らかとなった。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するの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	松原弘記
試験担当者	主査	山中宏二  山中弘  木下博資 		
	指導教授	高川 鋼一 		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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"> 1. MCP-1の分子機能と本研究で明らかとなった新たな分子機能について 2. なぜ歯髄と骨髄の上清中の因子群に差が生じたか、同定した2因子の将来的な臨床応用法について 3. CCR2をノックアウトした場合の2因子の効果の影響について <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、顎顔面外科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>				