

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 杜 邱 娜

論 文 題 目

Transfusion of CD206⁺ M2 Macrophages Ameliorates Antibody-Mediated
Glomerulonephritis in Mice

(CD206 陽性 M2 型マクロファージ移入のマウス抗体惹起型糸球体腎炎に対
する治療効果)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

門 和 健 治 


名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明 

名古屋大学教授

委員

長 谷 川 好 規 

名古屋大学教授

指導教授

丸 山 彰 一 

論文審査の結果の要旨

マクロファージはその活性化状態により、疾患誘導と収束両面に役割を果たす機能的多面性を有する免疫細胞である。本研究では、マウス骨髄細胞から人為的に誘導した免疫抑制性CD206⁺ M2マクロファージ投与の、腎毒性血清腎炎(NTS腎炎)に対する炎症抑制効果とそのメカニズムに関しin vivo、in vitro両面から検討を行った。

本研究における新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. ナイーブ T リンパ球の培養上清には有意量の IL-6 がみとめられたのに対し、CD206⁺ M2 マクロファージとナイーブ T リンパ球の共培養では IL-6 の濃度低下がみられた。このことから CD206⁺ M2 マクロファージは T リンパ球からの IL-6 抑制を介し抑制性 T リンパ球誘導を促進する可能性が示唆された。また CD206⁺ M2 マクロファージは TGF- β 1 を発現することから、CD206⁺ M2 マクロファージ由来の TGF- β 1 が T リンパ球からの IL-6 産生能を低下させ、抑制性 T リンパ球誘導に関与するのかもしれない。また CD206⁺ M2 マクロファージが独自に発現する Arg-1 と Fizz-1 が関与する可能性も考え得る。
2. M1 あるいは M2 形質への転換は、その細胞が存在する微小環境に左右される。CD206⁺ M2 マクロファージは、M1 形質転換に関わる炎症性サイトカインを抑制する働きを有すると考えられる。我々はこのメカニズムに関し今後さらに研究を続ける予定である。
3. 共培養実験系は我々が最初に樹立した系ではないが、従来のシステムに独自の改良を行った。M1 と CD206⁺ M2 マクロファージは表面マーカーに類似性があり、共培養において厳密に二者を分離することは困難である。そこで我々は GFP トランスジェニックマウス由来の細胞を用いることにより、M1 と CD206⁺ M2 マクロファージを分離解析する系を確立した。加えて、CD206⁺ M2 マクロファージと共培養した M1 マクロファージが M2 形質を獲得することを証明した点で新規性を有する。
4. ヒトの抗腎糸球体基底膜(GBM)抗体型腎炎にあたるマウスNTS腎炎では、炎症性M1マクロファージが腎臓に導入される。CD206⁺ M2マクロファージ移入により、腎障害性のM1マクロファージからCD206⁺ M2マクロファージへの形質転換が誘導されることで、炎症が抑制的に制御されると推測される。加えて、CD206⁺ M2マクロファージによる抑制性Tリンパ球の誘導が疾患防御に関わる可能性も考えられる。今後この点をさらに明らかにしていく予定である。

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	杜邱娜
試験担当者	主査	副査	室原豊明	長川好規
	指導教授		丸山彰一	

(試験の結果の要旨)

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。

1. CD206⁺ M2マクロファージが免疫抑制性Tリンパ球を誘導するメカニズムとその責任分子候補について。
2. CD206⁺ M2マクロファージによるM1からM2への形質転換誘導機構について。
3. In vitroの実験で用いた共培養システムとその結果の新規性について。
4. CD206⁺ M2マクロファージ移入が実験的マウス腎炎モデルを改善する機序について。

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、腎臓内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。