

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 松本拓也

論 文 題 目

Soluble Siglec-9 suppresses arthritis in a collagen-induced arthritis mouse model and inhibits M1 activation of RAW264.7 macrophages

(可溶型 Siglec-9 は M1 マクロファージ活性阻害を介してマウスコラーゲン誘導関節炎を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

大野 欽司



名古屋大学教授

委員

平田 仁



名古屋大学教授

委員

秋山 真志



名古屋大学准教授

指導教員

西田 佳子



論文審査の結果の要旨

Siglec (Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin)-9 は免疫系細胞表面に発現する抑制系受容体の一つであるが、細胞外成分はシアル酸認識蛋白であり可溶型 Siglec-9 (sSiglec-9) といわれる。本研究において sSiglec-9 はマウス関節リウマチモデルにおいて関節炎局所に集積し、関節炎の発症および重症度を抑制した。また細胞モデルでは、マクロファージの NFkB 経路のリン酸化阻害を介して炎症性マクロファージ (M1) 活性を抑制した。この炎症抑制効果は細胞表面のシアル酸を除去するとキャンセルされたことから、sSiglec-9 は細胞表面のシアル酸を介してマクロファージへ結合するものと考えられた。一方抑制系マクロファージ (M2) マーカーの変化はみられず、sSiglec-9 の炎症抑制効果は M1 活性そのものに対する抑制であると考えられた。一方、sSiglec-9 のリウマチ滑膜細胞に対する抑制効果はみられなかった。

研究に対し、以下の点を議論した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Siglec-9 はマクロファージ自体に発現している受容体の一つである。本研究で使用した可溶型 Siglec-9 は Siglec-9 の細胞外ドメインであり、これがリガンドとして働く受容体が (VAP-1 など) 確認されている。可溶型 Siglec-9 のマクロファージにおける受容体はまだ特定されておらず、先行研究から MCP1 受容体である CCR2 が受容体となる可能性が指摘されたため CCR2 阻害剤を使用した可溶型 Siglec-9 の抑制効果に対する影響は確認できなかった。
2. シアル酸を介した結合後の細胞内の作用機序は、NFkB 経路を抑制するものと考えられ、MAPK 経路に対する抑制効果はみられなかった。
3. リンパ球に対する可溶型 Siglec-9 の作用は、関節炎に対して抑制的に働く Foxp3 陽性制御性 T 細胞を増加させる効果がみられたが、これは T 細胞への直接的な作用ではなく、免疫応答を介した副次的なものであると考えられた。
4. 関節リウマチ患者の血清における可溶型 Siglec-9 の濃度は、まだ検証しておらず、また報告もないため今後の課題であると考えられる。

本研究は、関節リウマチに対する新たな治療法を確立する上で、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	松本 拓也
試験担当者	主査	長野 敏司	田 仁	秋山 真志
	指導教員	西田 佳乃		

(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. マクロファージに発現している受容体がマクロファージ自体に作用することについて
2. シアル酸を介した結合後の細胞内作用機序について
3. 可溶性 Siglec-9 のリンパ球に対する作用について
4. 関節リウマチ患者の血中可溶性 Siglec-9 濃度について

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、整形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。