

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 加 納 史 也

論 文 題 目

Secreted Ectodomain of Sialic Acid-Binding Ig-Like Lectin-9 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Synergistically Regenerate Transected Rat Peripheral Nerves by Altering Macrophage Polarity

(Siglec-9細胞外ドメインとMCP-1はマクロファージの極性を制御することで切断されたラット末梢神経を相乘的に再生する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

名古屋大学教授

委員

名古屋大学教授

委員

名古屋大学教授

指導教授

## 論文審査の結果の要旨

今回、顔面神経を 5 mm 切除した顔面神経損傷ラットに歯髄幹細胞由来無血清培養上清と MCP-1 と sSiglec-9 を投与し、正常な運動機能と同程度まで機能回復することを確かめた。組織学的検討と遺伝子発現検討の結果、組織修復型 M2 マクロファージが重要であることが示唆された。M2 マクロファージは神経再生を促進する様々なパラクライン因子を放出している事を確かめた。M2 マクロファージのパラクライイン因子は Schwann 細胞の遊走・増殖・分化促進と、DRG 神経細胞の突起伸長を促進した。この結果、MCP-1 と sSiglec-9 による M2 誘導を基盤とする新しい末梢神経損傷の新しい治療法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 は单球系細胞の受容体 CCR2 に特異的に作用し、sSiglec-9 は CCR2 の糖鎖を認識することが知られている。今回の研究でも Schwann 細胞に対する直接的な影響は *in vitro* での影響を確認できなかった。また M2 細胞阻害因子と 2 因子を投与すると神経再生効果が得られなかった。MCP-1 と sSiglec-9 は Schwann 細胞に対する影響はないと考える。
2. Schwann 細胞は周囲の環境に影響を受けて、様々なパラクラインおよびオートクライン因子を放出する。今回 BDNF と IGF-1 以外にも GDNF や NGF などの栄養因子を確認したが、統計的有意差は認められなかった。
3. 末梢神経の再生には M2 マクロファージだけでなく M1 マクロファージも必要な因子であると報告がある。MCP-1 と sSiglec-9 を投与すると M2 マクロファージだけでなく M1 マクロファージも発現した。末梢神経の再生には障害直後の M1/M2 のバランスが重要と考えられる。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	加納 史也
試験担当者	主査 高橋雅菜	木山博資	大山	辛田 仁

指導教授  
日比 真晴

(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. MCP-1、sSiglec-9単独のSchwann細胞への影響について
2. Schwann細胞のパラクライン因子について
3. 神経損傷後集積するマクロファージのフェノタイプについて

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、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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。