

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 伊藤 隆徳

論 文 題 目

Secreted Ectodomain of SIGLEC-9 and MCP-1 Synergistically Improve Acute Liver Failure in Rats by Altering Macrophage Polarity

(分泌型SIGLEC-9細胞外ドメインとMCP-1は協調的にマクロファージ極性を変換しラット急性肝不全を改善する)

論文審査担当者

主 査 委員

名古屋大学教授

柳野正人 

名古屋大学教授

委員

小寺泰弘 

名古屋大学教授

委員

丸山彰一 

名古屋大学教授

指導教授

後藤秀実 

論文審査の結果の要旨

今回、D-ガラクトサミンを用いて急性肝不全ラットモデルを作成し、ヒト乳歯髄幹細胞由来無血清培養上清 (SHED-CM) から見出した抗炎症・再生効果の主成分である単球走化性促進因子 (MCP-1) と分泌型シアル酸認識レクチン (sSiglec-9) の治療効果の検討を行った。組織学的検討の結果、MCP-1/sSiglec-9 単回投与により肝内炎症の改善と組織破壊の抑制、トランスアミナーゼの有意な低下、ならびに予後の延長を認めた。遺伝子解析の結果より MCP-1/sSiglec-9 は肝内マクロファージ環境を炎症性 M1 型から抗炎症・再生 M2 型へ変換することで効果を示すことが示唆された。また、*in vitro* において MCP-1/sSiglec-9 誘導 M2 型骨髄マクロファージは HGF、VEGF、IGF といった各種再生因子による肝細胞保護、再生効果を示した。これらの結果から、MCP-1/sSiglec-9 による M2 マクロファージ誘導効果は急性肝不全に対する新たな治療戦略となる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/sSiglec-9 の臨床応用に向けて、まずは他の急性肝炎動物モデルでの効果を現在確認中である。これで効果が同様に認められれば、大型動物での効果確認も考慮する。同時にモデル別の効果発現メカニズムの違いについても検討する。
2. 歯髄乳歯幹細胞と骨髄幹細胞の各無血清培養上清の網羅的プロテオーム解析を行い、含有蛋白を比較検討することで SHED-CM から MCP-1 と sSiglec-9 を同定した。当初は sSiglec-9 を SHED-CM から分離生成していたが、R&D 社から購入できるリコンビナントヒト sSiglec-9 が生理活性、効果ともに同等であることを確認できたため、その後は MCP-1、sSiglec-9 とともに購入したものを薬剤として使用した。
3. 本検討の急性肝炎モデルでは MCP-1、sSiglec-9 単回投与では肝炎改善効果を認めなかった。しかし関節リウマチや多発性硬化症モデル等、他の慢性炎症モデルでは炎症に伴う内因性 MCP-1 が存在するため sSiglec-9 反復投与を行うことで治療効果が認められると報告されている。本モデルでは ELISA の結果より MCP-1/sSiglec-9 投与時には内因性 MCP-1 濃度が低下しており、効果発現のためには sSiglec-9 とともに MCP-1 の追加投与が必要であったと考えられた。
4. Siglec-9 は好中球機能を調節するレセプターであることがこれまでの研究で明らかとなっているが、細胞外ドメイン型である sSiglec-9 に関しては産生細胞や組織局在など不明な点も多く今後の検討が必要である。

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	伊藤 隆徳
試験担当者		主査	柳野 正人	小寺 春弘
		指導教授	後藤 秀実	丸山 彰一
<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/sSiglec-9の臨床応用に向けた展望について 2. MCP-1/sSiglec-9の同定方法と生成について 3. MCP-1もしくはsSiglec-9単独投与の効果について 4. sSiglec-9の生体内での役割について <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、消化器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。</p>				