







学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

学位申請者氏名	何 治鋒	
学位論文名	Macrophages promote bone regeneration through the activation of LepR(+) cells. (マクロファージは LepR 陽性細胞を活性化し骨再生を促進する)	
論文審査委員	主査:	松本歯科大学 教授 中村 浩彰 
	副査:	松本歯科大学 教授 栗原 祐史 
	副査:	松本歯科大学 教授 吉田 明弘 
	副査:	
	副査:	
	副査:	
最終試験	実施年月日	2022 年 7 月 19 日
	試験方法	<input type="checkbox"/> 口答 ・ <input type="checkbox"/> 筆答
学位論文の要旨		
<p>【目的】 骨損傷モデルを用いて、クロドロネート・リポソーム投与後のマクロファージ枯渇による骨再生過程を観察し、骨原性細胞の増殖・分化に対するマクロファージの重要性を明らかにすることを目的としたものである。</p> <p>【方法】 マウスにクロドロネート・リポソーム投与してマクロファージ枯渇させ、骨損傷後の骨再生過程をマイクロ CT および組織学的に解析した。また、LepR-Cre;Rosa26-tdTomato マウスにおいて骨損傷後の骨再生過程を経時的に観察し、骨原性細胞の細胞系譜解析を行った。さらに、骨原性細胞の増殖・分化における古典的 Wnt シグナルの関与について明らかにするために、Axin2-CreERT2;tdTomato マウスに用いて解析した。</p> <p>【結果】 マイクロ CT 解析により、クロドロネート・リポソーム投与群の骨損傷後の骨再生は、PBS・リポソーム投与群と比較し、著しく減少していた。LepR-Cre;Rosa26-tdTomato マウスを用いた解析により、クロドロネート・リポソーム投与群では LepR 陽性細胞の侵入が阻害されており、Ki67 陽性増殖細胞、Sp7 陽性骨芽細胞系細胞も減少していた。Axin2-CreERT2;tdTomato マウスによる解析により、クロドロネート・リポソーム投与群では Axin2 陽性細胞が著しく減少していた。</p> <p>【考察】 クロドロネート・リポソーム投与群では骨再生が抑制されていたことから、マクロファージが骨再生に重要な役割を担っていることがわかった。細胞系譜解析により、マクロファージを枯渇させると、骨原性細胞の侵入および増殖・分化が抑制されていることが明らかとなった。すなわち、マクロファージ由来因子が直接的、間接的に骨原性細胞の古典的 Wnt シグナルを活性化することにより、増殖や骨芽細胞分化を調節している可能性が示唆された。現時点ではどのような因子かは不明であるが、これを明らかにすることにより骨再生へ臨床応用できる可能性がある。</p>		

(様式第 13 号)

学位論文審査結果の要旨	
<p>本研究は骨再生過程におけるマクロファージの重要性について遺伝子改変マウスを用いて解析したものである。マクロファージ枯渇後の骨再生は対照群に比べて減少しており、LepR 陽性骨原性細胞の増殖・分化が抑制されていること、骨芽細胞分化には古典的 Wnt シグナルが関与していることを明らかにしている。これらの結果は、マクロファージが骨芽細胞系細胞の増殖・分化を促進する因子を産生することを示唆している。現時点ではマクロファージ由来因子の本体については不明であるが、これを臨床に応用できる可能性があり、今後の発展性、将来性が期待される。</p> <p>本研究成果は基礎研究のみならず、臨床研究へも多くの示唆を与えるものであることから、本論文は博士(歯学)の学位論文に値すると判断した。</p>	
最終試験結果の要旨	
<p>申請者の学位申請論文について、研究に関する基礎知識、論文の内容に関わる事柄および研究成果の今後の展開などについて、口答による試験を行った。</p> <ol style="list-style-type: none">1. Axin2-Cre ERT2 実験での Tamoxifen 投与スケジュールについて2. LepR 陽性細胞の侵入と血管との関連について3. マクロファージ枯渇により骨形成は遅延するのか、あるいは減少するのか。4. マクロファージによる骨代謝調節は生理的にも生じているのか。5. クロドロネート投与により LepR 陽性細胞や Axin2 陽性細胞が減少する理由について6. Wnt ligands の候補分子について7. 骨粗鬆症や骨転移部位でのマクロファージの関与の可能性について8. 本研究結果の臨床的応用への可能性について <p>質問事項に対し文献的知識を踏まえて、適切な回答があった。また、申請者は本研究に用いた形態学的手法、細胞系譜解析の手法を習得しているとともに、本研究の臨床的意義や発展性についても理解していることから、本審査会は本申請者が博士(歯学)として十分な学力および見識を有するものと判断し、最終試験を合格と判定した。</p>	
判定結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 ・ <input type="checkbox"/> 不合格

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を()を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を()を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。