

The Application of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Tooth in Translational Medicine : New Insights into Cryopreserved Tissue Bank and Stem Cell Therapy

馬, 蘭

<https://doi.org/10.15017/1470545>

出版情報 : 九州大学, 2014, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済



論文題目 **The Application of Stem Cells from Human Exfoliated
Deciduous Tooth in Translational Medicine**
-New Insights into Cryopreserved Tissue Bank and Stem Cell Therapy-
(トランスレーショナル医学における
ヒト脱落乳歯幹細胞の応用
-凍結組織バンクと幹細胞治療への新たな試み-)

マ ラン
氏 名 馬 蘭

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト脱落乳歯は、多分化能と免疫調節能を備えたヒト脱落乳歯幹細胞stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED)と呼ばれる非常にユニークな組織幹細胞を含んでいるため、トランスレーショナル医学において有望なソースと考えられている。しかし、臨床応用においては解決すべき問題が残っている。本研究では、第一に凍結保存したヒト脱落乳歯歯髄組織が細胞治療に対する実現可能なSHEDソースとなりうる事を証明する事を目的とした。2年以上凍結保存したヒト脱落乳歯歯髄組織からSHEDを単離した (SHED-Cryo)。このSHED-Cryoは新鮮ヒト脱落乳歯歯髄組織より単離したSHED (SHED-Fresh) と比較すると非常に類似した幹細胞特性 (クローン性、自己複製能、肝細胞マーカー発現、多分化能、in vivo組織再生能、in vitro免疫調節能) を示した。SHED-Cryoの治療効果を評価するために、まずSHED-Cryoを自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus (SLE)の疾患モデルマウス、MRL/lprマウスに静脈内投与方法による細胞移植を行った。SHED-Cryo移植により短命や高血清自己抗体濃度、腎炎様腎疾患などのSLE様の症状が改善した。またインターロイキン17 (IL-17) を分泌するヘルパーT細胞の増加も抑制した。さらに、頭蓋骨欠損モデルマウスを用いて、骨欠損部に組織工学的に細胞移植した所、骨の再形成が認められた。免疫療法および骨再生治療においてSHED-CryoとSHED-Freshには差が認められず、同等の治療効果を示した。

次に、本研究ではSHEDをMRL/lprマウスに移植し、その2次的骨粗鬆症に対する治療メカニズムを解析する事とした。SLE患者で共通に認められる2次的骨粗鬆症は病的骨折を引き起こすが、その決定的な治療法が開発されていない。SHED移植がMRL/lprマウスの2次的骨粗鬆症を改善することが示唆されているが、その治療機構は不明のままである。SHED移植は、骨芽細胞による骨形成の増加とともに破骨細胞による骨吸収の抑制を介してMRL/lprマウスにおける骨梁の減少ならびに構造的脆弱を改善した。SHED移植により、宿主骨髄におけるIL-17産生抑制を介して機能

的障害のある宿主骨髄間葉系幹細胞が賦活化し、骨芽細胞および破骨細胞による骨代謝を正に調節していた。

以上の研究から、ヒト脱落乳歯歯髄組織の凍結保存法はトランスレーショナル医学において最適なアプローチである。また宿主IL-17を標的としたSHED細胞治療は、SLEにおける2次的骨粗鬆症の改善に関与することが示唆された。これらの研究成果より、凍結組織バンクと幹細胞治療への期待が高まり、SHEDを基盤とした臨床応用の実現が期待される。