九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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

（様式６－２）

氏　　名	馬　蘭
論　文　名	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-）

論　文　審　査　の　結　果　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。そこで本研究ではSHEDの臨床応用を目的とし、以下の検討を行った。

第1部では凍結保存したSHEDが細胞治療におけるSHEDソースとなる可能性を検討した。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）と非常に類似した幹細胞特性（クローン性、自己複製能、幹細胞マーカー発現、多分化能、*in vivo*組織再生能、*in vitro*免疫調節能）を示した。 次に、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であるMRL/*lpr*マウスに静脈内投与法により細胞移植した。その結果、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細胞の増加を抑制した。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ところ、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は同等の治療効果を示した。これらのことから、SHED-Cryoが細胞治療におけるSHEDソースとなることが明らかとなった。

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、有効な治療法は確立していない。また、SHED移植がMRL/*lpr*マウスの2次的骨粗鬆症を改善するが、そのメカニズムも不明のままである。そこで第2部では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検討した。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抑制を介し、MRL/*lpr*マウスにおける骨梁減少ならびに構造的脆弱性を改善した。さらに、SHED移植は宿主骨髄における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を賦活化し、骨芽細胞および破骨細胞による骨代謝を調整することでSLEの2次的骨粗鬆症を改善した。

以上、本研究から SHED を基盤とした臨床応用の可能性が示された。従って、本論文は博士（歯学）の学位授与に値する。