

Stem Cell-based study on dentinogenic failure in hyperbilirubinemia

友田, 恵利佳

<https://hdl.handle.net/2324/2236158>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (歯学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	友田 恵利佳			
論 文 名	高ビリルビン血症における象牙質形成障害に関する幹細胞学的研究 Stem Cell-based study on dentinogenic failure in hyperbilirubinemia			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	清島 保
	副 査	九州大学	教授	西村 英紀
	副 査	九州大学	教授	和田 尚久

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

胆道閉鎖症などによる高ビリルビン血症の患児では、ビリルビン色素沈着による緑色歯や象牙質形成障害など、乳歯の形成障害が報告されている。肝移植後では、黄疸や骨減少症は改善するが、乳歯のビリルビン沈着による緑色化は改善されない。このビリルビンによる乳歯象牙質形成障害の作用機序については解明されていない。また、現在、高ビリルビン血症により誘導される乳歯象牙質形成障害を予防する治療法はない。そこで、本研究では、乳歯象牙質形成幹細胞である乳歯幹細胞 stem cells from exfoliated deciduous teeth (SHED)を用いて、ビリルビンによる乳歯の形成障害やその作用機序を幹細胞を用いて明らかにし、乳歯象牙質形成障害に対する治療法の開発を目的とした。

高濃度ビリルビン刺激により、SHED が形成した象牙質基質にビリルビン沈着が認め、象牙質形成能と生存能を共に抑制した。ビリルビン刺激により、SHED における serine/threonine kinase (AKT)および extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2)のリン酸化の抑制、nuclear factor kappa B (NF-κB) p65 のリン酸化の促進を認めた。肝移植後の状況を *in vitro* で再現するために、高濃度ビリルビン刺激の中絶実験を行なうと、抑制されていた SHED の象牙質形成能と生存能が回復し、AKT、ERK1/2 および NF-κB p65 シグナル経路も正常に帰した。また、高濃度ビリルビン刺激により誘導された SHED の細胞死の過程への B-Cell CLL/Lymphoma 2 (BCL2)-cytochrome C シグナル経路が関与していた。しかし、低濃度ビリルビン刺激では、SHED に何ら障害は認められなかった。

次に小児骨減少症の治療薬として用いられているパミドロネートに着目した。高濃度ビリルビン刺激と共にパミドロネートを SHED に作用させた。パミドロネートは、ビリルビンで誘導される BCL2-cytochrome C シグナル経路を介した SHED の細胞死を抑制した。さらに、SHED の *in vitro* ならびに *in vivo* 象牙質形成能に対するビリルビン障害は、パミドロネートにより解消された。

これらの結果より、高ビリルビン血症による乳歯象牙質の形成障害の原因として、高濃度ビリルビンが象牙質形成幹細胞の細胞内シグナル AKT、ERK1/2、NF-κB p65 のリン酸化を変化させ、BCL2-cytochrome C シグナル経路が関与するミトコンドリアを介した細胞死を誘発すること、また、その象牙芽細胞分化能を抑制することが考えられた。これらの高濃度ビリルビンによる障害は、ビリルビン刺激の中絶やパミドロネートの同時作用により改善された。高ビリルビン血症により誘導される乳歯象牙質の形成障害は、肝移植により象牙質形成幹細胞自体の機能は回復させるが、移植前に生じた象牙質形成障害は改善できないため、パミドロネートによる予防投与が高ビリルビン血症患児での乳歯齲蝕予防治療に有用であることが示唆された。これら本研究は歯科臨床の発展に大きく寄与するものと思われる。従って、博士(歯学)の学位授与に値する。