

Studies on Stem Cells from Human Apical Papilla-Based Root Dentin Formation

田中, 陽介

<https://doi.org/10.15017/2534397>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 田中陽介

論 文 名 : ヒト根尖乳頭組織由来幹細胞を応用した歯根象牙質形成に関する研究
Studies on Stem Cells from Human Apical Papilla-Based Root
Dentin Formation

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

根尖乳頭組織由来の幹細胞 **stem cells from human apical papilla (SCAP)** は、歯根形成中のヒト永久歯の歯根端に存在する根尖乳頭組織から単離・同定された間葉系幹細胞の亜集団である。**SCAP** は、象牙芽細胞へ分化し、歯根象牙質を形成する能力を備えている。しかしながら、**SCAP** の象牙芽細胞分化の詳細な分子メカニズムについては殆ど解明されていない。研究 I では、**SCAP** の象牙芽細胞分化の分子メカニズムの解明、ならびに歯根再生を見据えた **SCAP** を用いたスキヤフォールドを使用しない (**scaffold-free**) 立体石灰化構造体の作製に挑戦した。**phosphoinositide 3-kinase (PI3K) - AKT - mammalian target of rapamycin (mTOR)** シグナル経路が **MSCs** の細胞分化調節に関与している事に着目し、**SCAP** の象牙芽細胞分化における **PI3K-AKT-mTOR** シグナル経路の役割を検討した。**AKT** に対する **small interface RNA (AKT-siRNA)**、**PI3K** 阻害剤 **LY294002**、および **mTOR** 阻害剤 **rapamycin** を用いて前処理し、**SCAP** を象牙芽細胞分化条件下で培養し、**in vitro** 及び **in vivo** 石灰化組織形成について検討した。さらに、**SCAP** 単体のスフェロイドを作製し、**LY294002** および **rapamycin** で前処理し、石灰化させ、その立体構造体を解析した。**AKT** 及び **mTOR** の阻害は、**SCAP** の **in vitro** および **in vivo** での石灰化組織形成を促進し、更に **scaffold-free** 石灰化構造体の石灰化を向上させた。石灰化構造体を顎骨の骨欠損部に移植すると、その欠損部に骨再生が誘導された。以上の所見より、**PI3K-AKT-mTOR** シグナル経路が、**SCAP** の象牙芽細胞への分化過程において負の調節シグナルとして作用していることを示唆した。さらに、**SCAP** ベースの **scaffold-free** の石灰化構造体の開発に成功した。研究 II では、様々な間葉系幹細胞の分化の促進に関与している、アセチルサリチル酸 **acetylsalicylic acid (ASA)** の **SCAP** への応用について検討した。**SCAP** を、**ASA** を添加した象牙芽細胞分化条件下で培養した。**ASA** は、**SCAP** の **in vitro** および **in vivo** での象牙芽細胞分化を促進し、**SCAP** の象牙芽細胞分化過程における **AKT** のリン酸化を促進させた。興味深いことに、**AKT** の阻害は上記の結果をさらに促進した。以上の結果から、**ASA** 処理が **SCAP** の象牙芽細胞の分化を促進し、**ASA** 処理と **PI3K-AKT** シグナル経路の抑制制御を組み合わせる事により、**SCAP** を用いた歯根象牙質再生のための新たなアプローチが可能であることが示唆された。

