

Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss

中尾, 雄紀

<https://hdl.handle.net/2324/4495973>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : This is an open access article under the CC BY license

氏 名	中尾 雄紀		
論 文 名	Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss (歯肉幹細胞由来エクソソームは、M2 分化を誘導し、歯槽骨吸収を抑制した)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 前田 英史
	副 査	九州大学	教授 自見 英治郎
	副 査	九州大学	准教授 山座 孝義

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

間葉系幹細胞 (MSC) は、近年、分化能よりもその分泌物が注目されている。その中心となるのがエクソソームである。歯肉幹細胞 (GMSCs) は、骨髄など他の MSC に比べ採取が容易であり、エクソソームの分泌量が骨髄幹細胞などと比較して高い。そこで、本研究では GMSCs 由来エクソソームの歯周病治療への応用の可能性について基礎的な検証を行った。

マクロファージは、炎症型 (M1) および炎症の終息と組織再生を担う修復型 (M2) に大別される。歯周組織破壊には M1 マクロファージが主となる一方、歯周組織再生には、M2 マクロファージの誘導が不可欠である。GMSCs に種々の炎症性刺激を与えた後に回収したエクソソームは、無刺激 GMSCs 由来エクソソーム (Exo-Ctrl) のみならず、GMSCs を TNF- α 刺激後に回収したエクソソーム (Exo-TNF) も顕著な M2 マクロファージを誘導した。マウス創傷治癒モデルでも治癒を促進した。さらに、Exo-TNF に高発現する CD73 が M2 マクロファージ の誘導に重要であることが示唆された。次に GMSCs 由来エクソソームの有する抗炎症効果に着目した。マウス歯周炎モデルでは、GMSCs 由来エクソソーム注入により歯槽骨吸収が抑制したが、Exo-TNF 投与群は Exo-Ctrl 投与群より有意に抑制効果を示し、破骨細胞数が減少した。GMSCs 由来エクソソームは、ヒト初代歯根膜細胞 (PDLCs) の破骨細胞活性化因子 RANKL の発現を抑制した。さらに、Exo-TNF の内包 miRNA で発現亢進のみられた miR-1260b を PDLCs へ導入した結果、RANKL の発現を抑制した。一方、PDLCs において GMSCs 由来エクソソームは Wnt5a 発現を阻害することで、LPS 誘導性 RANKL 発現を抑制した。また、TLR シグナル下流の JNK のリン酸化も同様に抑制されたことから、miR-1260b が Wnt5a-JNK 経路の抑制を介して RANKL 発現抑制の中心的役割を担うことが示唆された。

以上から、TNF- α 刺激した GMSCs 由来エクソソームは、M2 マクロファージ誘導と歯槽骨吸収抑制効果を有しており、新たな歯周病治療薬となり得る可能性が示唆された。従って、本論文は、GMSCs 由来エクソソームによる抗炎症作用のメカニズムについて明らかにした内容で、博士 (歯学) の学位論文に値するものと判断された。