

Secreted factors from dental pulp stem cells improve Sjögren's syndrome via regulatory T cell-mediated immunosuppression

川島（松村），万由

<https://hdl.handle.net/2324/4496016>

出版情報：Kyushu University, 2021, 博士（歯学），課程博士
バージョン：

権利関係：(c) The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏 名	川島 万由			
論 文 名	Secreted factors from dental pulp stem cells improve Sjögren's syndrome via regulatory T cell-mediated immunosuppression (歯髄幹細胞の分泌因子は、制御性 T 細胞による免疫抑制を介してシェーグレン症候群を改善する)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副 査	九州大学	教授	福本 敏
	副 査	九州大学	教授	西村 英紀

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、幹細胞を用いた組織再生は、細胞自体が分化増殖し、組織を再生させるのではなく、幹細胞が分泌する因子による効果であると考えられているが、幹細胞の種類により分泌因子の種類と量が異なる。ヒト歯髄幹細胞(DPSC)は、抜歯時に容易に採取でき、分離培養が可能で、さらに免疫抑制因子や抗炎症効果のある分泌因子を多く含んでいる。シェーグレン症候群(SS)は主として中年女性に好発する涙腺と唾液腺を標的とする臓器特異的自己免疫疾患であり、免疫担当細胞、特にヘルパーT(Th)細胞とそのサブセットが放出するサイトカインがその病態に関与しているといわれている。本研究では、DPSCのCM(DPSC-CM)を用いて、SSに対する治療効果とその作用機序を検討した。

DPSC-CMおよび対象としてヒト骨髄由来間葉系幹細胞CM(BMMSC-CM)に含まれる分泌因子をサイトカインアッセイにて網羅的解析を行ったところ、DPSC-CMは、BMMSC-CMよりも細胞増殖、抗炎症作用、免疫抑制作用に関与する分泌因子を多く含んでいた。ヒト末梢血単核球細胞をフィトヘマグルチニンで4日間刺激した後にDPSC-CM およびBMMSC-CMでさらに72 時間培養し、CD3⁺CD25⁺T細胞(活性化T細胞)およびCD4⁺CD25⁺Th細胞(活性化 Th細胞)の割合をFACSで解析したところ、DPSC-CM添加群で活性化T細胞および活性化Th細胞の割合が減少した。マウスSSモデルであるNODマウスに、DPSC-CMおよびBMMSC-CMを静脈内投与(2回/週)し、2週後にマウスの唾液量測定、唾液腺のH&E染色や唾液腺組織を用いた炎症・抗炎症に関わる遺伝子群の発現を解析したところ、DPSC-CM投与群は、他群と比較して唾液分泌量が多く、唾液腺組織のリンパ球浸潤が減少していた。また、炎症に関わる遺伝子発現の低下、抗炎症に関わる遺伝子の上昇を認めた。さらに、DPSC-CM投与群では、脾臓におけるFoxp 3 陽性細胞が著明に増加した一方、ROR γ 陽性細胞数が減少していた。また脾臓組織でTGF- β /Smad 経路が活性化していた。

以上の結果から、DPSC-CM が TGF- β /Smad 経路を介して脾臓における Treg 細胞の分化を誘導し、Th17 細胞の分化を阻害することによって SS の病態が改善すると考えられた。本研究内容は、新たなシェーグレン症候群の治療に発展する可能性が考えられる。従って、博士(歯学)の学位授与に値する。