

ヒト乳歯幹細胞に由来する細胞外小胞が骨・軟骨へ与える影響に関する研究

村田, 早羅

<https://hdl.handle.net/2324/7182401>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



氏 名 : 村 田 早 羅

論 文 名 : ヒト乳歯幹細胞に由来する細胞外小胞が骨・軟骨へ与える影響に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト脱落乳歯から単離された乳歯幹細胞 (stem cells from human exfoliated deciduous teeth、SHED) は自己複製能と多分化能を有する高い幹細胞特性をもち、腫瘍形成能が低い。最近の研究では、閉経後骨粗鬆症モデル卵巣摘出 (ovariectomized、OVX) マウスへの SHED の全身投与により、低下していた骨量が改善したことが報告されている。また、間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells、MSC) について低身長症治療への臨床応用の可能性が検討されている。

MSC 治療の効果は主にドナー MSC が放出する可溶性因子や細胞外小胞 (extracellular vesicles、EV) などのセクレトームによるパラクリン効果によって引き起こされると考えられている。MSC が放出する EV (MSC-EV) は核酸やタンパク質など様々な細胞活性分子を含み、それらがレシピエント細胞に影響を与えていることが報告されている。

そこで本研究では SHED が放出する EV (SHED-EV) を単離し、SHED-EV が内包する因子とその効果の解明を試みた。研究 I では SHED-EV を OVX マウスに全身投与すると宿主 BMMSC の低下していた *Tert* mRNA の発現およびテロメラーゼ活性が改善した。また低下していた幹細胞特性および骨芽細胞分化能、SEMA3A 分泌能が改善した。そして長骨での骨密度および骨量の低下が回復した。RNase 処理を施した SHED-EV を OVX マウスに全身投与しても何ら改善効果は認められなかったことから SHED-EV の RNA 成分が骨量の改善に関与することが示唆された。研究 II では SHED-EV の刺激を受けたヒト軟骨細胞の増殖能とテロメラーゼ活性が上昇し、細胞周期は S 期への移行が促進した。しかし SHED-EV の内包する RNA 成分はヒト軟骨細胞の増殖能、テロメラーゼ活性、細胞周期には影響を及ぼさなかった。また SHED-EV はヒト軟骨細胞の膜表面に ITGB1 の発現を誘導し、ERK のリン酸化を促進した。ITGB1 誘導メカニズムとして、1) SHED-EV が標的細胞の細胞膜上に ITGB1 を供給すること、2) 標的細胞の細胞膜のリサイクリングを促進することが考えられる。ex vivo で SHED-EV 刺激を行なったマウスの成長板軟骨の増殖帯の細胞増殖は盛んになり、ERK のリン酸化を上昇させた。

以上の研究成果より、SHED-EV は標的細胞のテロメラーゼ活性や分化能、細胞増殖能、細胞周期に影響を与えることが示された。したがって SHED-EV が内包する多様な因子は標的細胞のテロメラーゼ活性を上昇させることで、幹細胞特性を回復もしくは向上させる可能性が示唆された。