

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 藤 井 裕 美

論 文 題 目

Dopaminergic differentiation of stem cells from human deciduous teeth and their therapeutic benefits for Parkinsonian rats

(ヒト乳歯由来幹細胞のドーパミン神経分化誘導とそのパーキンソン病ラットに対する治療効果)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

宮田 卓樹 

委員

名古屋大学教授

明 松 健治 

委員

名古屋大学教授

若 林 俊彦 

指導教授

名古屋大学教授

大 野 欽司 

論文審査の結果の要旨

今回、6-OHDA を線条体に注入しパーキンソン病モデルラットを作成し、ヒト乳歯由来幹細胞 (SHED) 及びドーパミン神経分化誘導 SHED (dSHED) の移植治療効果を認めた。SHED はドーパミン神経分化誘導で誘導因子として BDNF を添加することにより、7 割以上が TH 陽性のドーパミン神経様細胞に分化し、ドーパミンの分泌を認めた。SHED 及び dSHED を移植したパーキンソン病モデルラットは行動実験で神経症状が改善し、線条体のドーパミン量が回復した。また、黒質及び腹側被蓋野の TH 陽性ドーパミン神経細胞数がコントロール群と比較し多く、投射先の線条体に TH 陽性領域が多く認められた。この結果、歯髄由来幹細胞はパーキンソン病治療に有用な幹細胞である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. TH 陽性細胞の割合によるドーパミン神経分化誘導効率の評価では、他の論文で発表されている ES 細胞及び iPS 細胞は 3-4 割程度で、7 割以上が分化した SHED はドーパミン神経分化能が高い幹細胞であると考えられる。未分化な SHED は未成熟及び成熟ドーパミン神経細胞が発現する複数の転写因子の発現を認めており、神経新生の誘導後にドーパミン神経細胞の成熟晩期に作用する誘導因子を添加することで高率に TH 陽性細胞に分化すると考えられる。
2. dSHED の移植後 6 週間の時点で、患側の黒質・腹側被害野のドーパミン神経細胞は健常側の 4 割程度認められた。これらの神経細胞は移植後生着した dSHED なのか、移植後に再生した神経細胞なのか、移植前より内在する神経細胞が残存したものなのかを検証した。結果、線条体に移植した dSHED は移植部位にとどまり黒質・腹側被害野には認められなかったが、移植前より徐々に進行していたドーパミン神経細胞の変性が抑制されており、残存した内在性の神経細胞であることがわかった。dSHED の移植は内在神経細胞の保護効果があると考えられる。
3. dSHED の移植はパーキンソン病モデルラットの線条体に行ったが、移植後 6 週間の時点で細胞は移植部位にとどまり、生着率は 1 割未満と低かった。しかし、dSHED の移植により線条体の TH 陽性領域及びドーパミン分泌量の回復を認め、黒質・腹側被害野の内在性ドーパミン神経細胞は維持された。移植された dSHED はパラクライン作用により内在神経細胞の保護や神経経路の修復といった多面的治療を発揮し、dSHED の移植は脳内環境の改善に有用な治療法であると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	藤井裕美
試験担当者	主査	宮田卓樹	門松 通	若林俊彦
	指導教授	大野 欽司		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 他の幹細胞と比較した SHED のドーパミン神経分化誘導効率について
2. dSHED 移植の 6 週間後に認められたドーパミン神経細胞について
3. dSHED 移植によるパーキンソン病の脳内環境の改善効果について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、顎顔面外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。