

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 松 下 嘉 泰

論 文 題 目

Multifaceted therapeutic benefits of factors derived from stem cells from human exfoliated deciduous teeth for acute liver failure in rats

(急性肝障害モデルラットに対する乳歯歯髓幹細胞由来パラクライン因子群の治療効果の検討)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

後藤 秀実 

委員

名古屋大学教授

室原 豊明 

委員

名古屋大学教授

豊岡 伸哉 

指導教授

名古屋大学教授

日比 英晴 

論文審査の結果の要旨

劇症肝炎は短時間で高頻度に死に至る原因不明の難治性疾患である。有効な治療法としては臓器移植が挙げられるが、ドナー不足等の問題があり、患者全てが受けられないのが現状である。これまでに間葉系幹細胞移植による劇症肝炎動物モデルの病態改善効果が報告されてきた。しかしながら細胞生着率は低く、その治療効果の多くは細胞自身が分泌するパラクライン因子群によるものであると考えられている。本研究では、ヒト乳歯歯髄幹細胞 (SHED)、およびヒト乳歯歯髄幹細胞由来無血清培養上清 (SHED-CM)を劇症肝炎モデルラットへ投与し、その治療効果、および治癒メカニズムを検討した。SHED、および SHED-CM を劇症肝炎モデルラットへ静脈内投与すると病態改善効果が得られた。SHED、および SHED-CM の治療効果は同等であったことから、病態改善効果は SHED のパラクライン効果によるものであったと考えられた。また、サイトカインアレイ解析から SHED-CM には、抗アポトーシス/肝細胞保護、血管新生、肝幹細胞増殖促進、抗炎症、マクロファージ性状制御といった治療効果を発揮する 10 種類の肝臓再生促進因子が含まれていることが明らかとなった。これらの因子が複合的に作用し、劇症肝炎の病態が改善したと考えられた。本研究により幹細胞由来のパラクライン因子の投与による、細胞移植を伴わない新しい劇症肝炎治療法の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. 患者の同意を得て採取した乳歯 (6-12 歳) の歯冠から歯髄を無菌的に採取 (感染乳歯は使用していない) し、コラゲナーゼおよびディスパーゼにて分解し、10%FBS 添加 DMEM に懸濁後、10cm ディッシュに播種し、培養している。FACS による表面抗原解析で特徴的な数種類の幹細胞マーカー (CD90, CD73, CD105) を 90%以上共通に高発現しており、高い増殖能を有している。
2. 今回行ったプロテオーム解析では、SHED でおよそ約 50 種類の分泌性タンパク因子が含有していることを確認した。一般的に成長因子として報告されている HGF, VEGF, EGF, SCF などは MSC と比較しても多量に含まれている。
3. CM の製剤化を目指す。そのためには、まずは CM の規格化をしなければならない。当研究室では SHED-CM のより均質で安定な供給体制構築のために、不死化した SHED から CM を作製し、その CM の因子解析、通常の SHED-CM との比較を行っており、現段階では準備中である。

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	松下 嘉泰
試験担当者	主査	後藤 希実	室原 豊明	豊岡 伸哉
	指導教授		日比 英明	

(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. ヒト乳歯歯髄幹細胞 (SHED) について
2. SHED-CM中の因子群について
3. CM治療の今後の展望について

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。