

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 若山博隆

論 文 題 目

Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating acute lung injury in mice


(歯髄幹細胞が分泌する因子群はマウスの急性肺傷害に多面的な治療効果を示す)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

長谷川 好規 


名古屋大学教授

委員

高橋 雅英 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

日比 英晴 

論文審査の結果の要旨

今回、ブレオマイシン（BLM）を気管内投与し作成したマウス肺傷害モデルに、歯髄幹細胞もしくはその培養上清（CM）を投与することで病態が改善することを確かめた。遺伝子的解析、組織学的解析により歯髄幹細胞CMを投与した群では肺でM2と呼ばれる形質のマクロファージが増加していることが明らかになった。このことから、肺傷害の病態改善にM2マクロファージが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また、CMのプロテオーム解析によってCMに含まれる液性因子の中に抗線維化や抗炎症に関わる因子が存在することが明らかになった。この結果、CMに含まれる複数の因子が協調的に作用して治療効果を発揮してい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. BLMを用いて誘発したマウスの肺傷害は長期的に観察すると自然治癒する傾向があることが知られている。しかし、今回の研究では急性期に着目しBLMの投与から14日以内に全ての解析を行っており適切なモデル選択であると考えられる。
2. 歯髄幹細胞CMには抗線維化に関わると報告があるFollistatin、DKK、HGFおよび抗炎症やマクロファージの分化に関わると報告があるIL-4、IL-10、IL-6、MCP-1、Siglec-9などの因子が含まれている。歯髄幹細胞CMによる病態改善効果はこれらの因子が協調的に作用することによってもたらされたと考えられる。
3. 今回、歯髄幹細胞および歯髄幹細胞CMをマウスの頸静脈より投与する方法で実験を行った。他にも気管内投与を予備実験で試みたが有意な病態改善効果は得られなかった。この結果は、CMやそれに含まれる液性因子の臨床応用を目指す過程で参考となると考えられる。
4. 近年、マクロファージには炎症・組織破壊型のM1と抗炎症・組織再生型のM2というフェノタイプがあることが報告されている。歯髄幹細胞CM投与群では遺伝子的解析で肺組織内にM2関連遺伝子の発現が増加し、免疫組織学的解析で肺組織内のM2マクロファージの増加が確認された。このことは、M2マクロファージの存在が病態改善に重要な役割を果たしていることを示唆していると考えられる。しかしながら、M2は線維化を促進するという報告もあり、マクロファージのフェノタイプについてのより詳細な解析が今後の検討課題である。

本研究は、急性肺傷害に対して細胞を用いない新たな治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

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。

別紙 2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	若山博隆
試験担当者	主査	 高橋雅英  豊岡伸哉 		
	指導教授	日比英晴 		

(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. プレオマイシンを用いて作成した肺傷害モデルについて
2. 歯髄幹細胞CMに含まれる治療効果因子について
3. 歯髄幹細胞CMの投与方法について
4. 歯髄幹細胞CM投与で増加するM2マクロファージについて

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。