

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 石川 純

論 文 題 目

Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental rheumatoid arthritis


(歯髄幹細胞が分泌する因子群は実験的リウマチ性関節炎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

高橋 雅英 

委員

名古屋大学教授

豊岡 伸哉 

委員

名古屋大学教授

平田 仁 

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、抗Ⅱ型コラーゲン抗体誘導性関節炎モデルマウス (CAIA) に対して、歯髄幹細胞無血清培養上清 (SHED-CM) を投与することで、関節炎症状が改善し、組織破壊が抑制されることが明らかとなった。SHED-CM投与後早期における関節局所の遺伝子発現解析、免疫組織化学的解析で炎症性M1マクロファージの減少、抗炎症性M2マクロファージの増加が認められた。SHED-CMが含有するM2マクロファージの誘導因子であるSiglec-9を特異的に除去したものをd-SHED-CMとし、同様の評価をしたところ、CAIAの病態改善効果は大きく減弱した。これらのことよりSHED-CMはCAIAの病態を改善し、そのメカニズムには関節局所におけるM2マクロファージの誘導が中心的な役割を果た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. 今回、SHED-CMおよび骨髄間葉系幹細胞無血清培養上清 (BMSC-CM) は尾静脈より投与した。過去の報告では、静脈内投与以外に腹腔内投与、関節内投与が行われている。しかしながら関節リウマチは自己免疫疾患であり、免疫担当細胞が全身的に関与する疾患であることを考慮すると、静脈内投与が最も理にかなった方法であると考える。
2. SHED-CMには、関節炎モデルマウスに対して治療効果を示したとされる因子、HGF、IL-22、Furin、RAGE、OPGおよびマクロファージの分化制御因子、Siglec-9、MCP-1が含まれている。SHED-CMはBMSC-CMに比較してこれらの因子を多く含有しており、協調的に作用して治療効果を示したと考える。また、SHED-CMはM2マクロファージの誘導能を有するのに対して、BMSC-CMはこれを有しない。この点が、これらの間における治療効果の差に最も寄与していると考えられる。
3. 関節炎モデルマウスに対して幹細胞移植を行った過去の報告において、大部分は幹細胞がT細胞に与える影響について解析している。移植された幹細胞は制御性T細胞を誘導することで免疫制御作用を示し、治療効果を発揮したと報告されている。本研究において、M2マクロファージ誘導能を欠いたd-SHED-CMを投与した実験では、本来SHED-CMのもつ治療効果は大きく減弱したものの、完全には消失しなかった。このことより、M2マクロファージ以外の免疫担当細胞が治療効果の発揮に関与している可能性が示唆される。T細胞のフェノタイプの解析やマクロファージを除去したマウスを用いた実験などを行い、さらなる詳細なメカニズムの解明が今後の検討課題である。

本研究は、関節リウマチに対する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。

試験の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|-------|------|-------|------|------|
| 報告番号 | ※甲第 | 号 | 氏名 | 石川 純 |
| 試験担当者 | 主査 | 高橋雅夫 | 豊内伸政 | 辛田 仁 |
| | 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. SHED-CMの投与方法について
2. SHED-CMとBMSC-CMの治療効果の比較における差について
3. マクロファージ以外の免疫担当細胞の関与について

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。