

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 廣瀬雄二郎

論 文 題 目

Injection of Dental Pulp Stem Cells Promotes Healing of Damaged Bladder Tissue in a Rat Model of Chemically Induced Cystitis

(化学的に惹起したラット膀胱炎モデルへの歯髄幹細胞の注入は損傷膀胱組織の治癒を促進する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

荒川直親 

名古屋大学教授

委員

日比英晴 


名古屋大学教授

委員

石黒直樹 

名古屋大学教授

指導教授

後藤百石 

論文審査の結果の要旨

今回、ラットの膀胱内に塩酸を貯留し化学的に惹起した膀胱炎モデルに対し、ヒト歯髄幹細胞 (Dental pulp stem cells: DPSCs) の注入が与える影響を検討した。注入6日後では、PBS注入群と比較して、DPSCs注入群において膀胱組織の治癒傾向が確認された。PBS注入群では膀胱上皮直下の肥満細胞の浸潤、膀胱上皮細胞のアポトーシス亢進が確認されたが、DPSCs注入群では観られなかった。DPSCsの培養上清中には様々なtrophic factorが検出され、注入したDPSCsは3日間膀胱上皮上で確認された。以上のから、注入したDPSCsは膀胱上皮上に局在し、膀胱上皮細胞のアポトーシスを抑制することで、損傷膀胱組織の治癒を促進する可能性が示唆された。

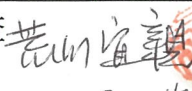



本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ブタ同一個体より分離した歯髄、骨髄、脂肪幹細胞の幹細胞性、trophic effect を比較すると、DPSCs でその性質が優れているとの報告がある。また、臨床応用の適応範囲を広く検討するために、成人永久歯由来の歯髄を細胞供給源として選択した。
2. 間質性膀胱炎は慢性炎症を示し、病理像として膀胱上皮細胞のアポトーシスや細胞間結合の減少、間質への肥満細胞の浸潤、膀胱組織の線維化が報告されている。今回使用した膀胱炎モデルは急性炎症であり、線維化は確認されなかったが、膀胱上皮細胞のアポトーシス、膀胱上皮下への肥満細胞の浸潤が確認された。
3. 歯髄組織中に存在する未分化間葉細胞は神経堤由来と中胚葉由来が混在すると言われている。そのため、DPSCs は骨、血管内皮、脂肪や神経には分化できると広く知られている。しかし、内胚葉組織に分化できるとの報告はみられない。組織学的に膀胱上皮細胞は内胚葉由来であり、その点からも注入した DPSCs が膀胱上皮細胞に分化することは難しいと考えられる。
4. 注入した DPSCs は、注入3日後まで膀胱上皮上で確認された。その後は膀胱組織中のどこにも確認されなかったことから、組織に定着することなく尿中に剥がれ落ち、排泄されたと考えられる。また、付着していた DPSCs は trophic effect を及ぼしただけでなく、膀胱上皮のバリア機能低下を物理的に補強していた可能性がある。どちらの方がより効果的であったかを検討するためには、同一個体由来の線維芽細胞の注入を比較対象として設けることが必要と考えられた。
5. DPSCs は膀胱間質を構成する線維芽細胞や血管内皮細胞に分化可能なため、定着できた可能性はあるが、今回のモデルは Xenograft であるため拒絶されたかもしれない。それを検討するためにはヌードラットや SCID ラットの使用が考えられる。今回の実験系では、免疫抑制剤投与下での異種移植での有用性が示している。

本研究は間質性膀胱炎に対する局所的な処置方法に対し、新たな知見を提供した。

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 廣瀬 雄二郎
試験担当者	主査 荒川 宜親  日比 英博  石黒 直樹  指導教授 後藤 百石 		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 間葉系幹細胞の中でも成人の歯髄幹細胞を選択した理由について 2. 使用した膀胱炎モデルと間質性膀胱炎の類似点と相違点について 3. 発生学的に内胚葉由来である膀胱上皮との歯髄幹細胞の関係について 4. 注入した歯髄幹細胞のその後の運命と治療効果の関連について 5. Xenograftであることの影響について <p>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、泌尿器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。</p>			