

## 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 泉本 貴子

論 文 題 目

Secreted factors from dental pulp stem cells improve glucose intolerance in streptozotocin-induced diabetic mice by increasing pancreatic  $\beta$ -cell function

(乳歯歯髄幹細胞から分泌される因子群は、膵 $\beta$ 細胞の機能を向上することにより、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルマウスにおける耐糖能障害を改善させた)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

押田 牙 治 


委員

名古屋大学教授

室原 豊 明 

委員

名古屋大学教授

長谷川 好 規 

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、ヒト乳歯歯髄幹細胞 (SHED) の無血清培養上清 (CM) の投与は、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病マウス対し、膵β細胞保護作用・インスリン分泌能改善作用を介した耐糖能改善効果を示した。病理組織学的検討でSTZにより破壊された膵β細胞が増加し、さらに*in vitro*の実験においてその効果は膵β細胞に対し直接的に作用している可能性が示唆された。また、予備実験においてSHED-CM由来のExosome、あるいはSHED-CM中の分子量100kDa以上の分泌タンパクが抗細胞死及びGSIS増強に重要であることが明らかとなっている。このことから、SHED-CM中の分子量100kDa以上の分泌タンパク・ExosomeがSTZマウスにおける耐糖能障害を改善させた可能性が示唆された。また、歯髄幹細胞CMが含有するVEGFやそのPI3K活性化効果が血管新生を促進することが知られている。VEGFは膵β細胞の発生や増殖に重要であり、またPI3Kの活性化は膵β細胞の細胞死を抑制し増殖を促進させるため、これら分泌因子やシグナル制御メカニズムを介してSHED-CMは耐糖能を改善したのかもしれない。この結果、CMに含まれる因子が作用して治療効果を発揮している可能性が示唆された。今後更なるSHED-CMの耐糖能改善因子の同定およびその治療メカニズムの解明が重要と考える。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回、Multiple low-dose STZ-induced diabetic mice (MLDS: 50mg/kg 5days) であるインスリン欠乏型2型糖尿病・1型糖尿病を模倣した糖尿病モデルマウスもしくはHigh-dose STZ-induced diabetic mice (HD:150mg/kg) である1型糖尿病のモデルマウスの2種類のモデルマウスにおける治療効果を検討した。
2. MLDSでは、STZの投与と同時にSHED-CMが投与されているため、抗STZ効果である可能性がある。そのため、HDにおける糖尿病発症後からSHED-CM投与した追加実験をおこなった。HDにおいてもSHED-CMにおける耐糖能障害改善効果を有した。そのため、我々は抗STZ効果ではなく、STZにおける膵β細胞死の保護効果と考えている。
3. 近年、糖尿病モデル動物に移植した骨髄由来間葉系幹細胞 (BM) による耐糖能障害改善効果が報告されている。今回我々の結果でも既存の糖尿病治療薬で唯一膵β細胞の増殖・保護効果があるExendin-4とBM-CMは同等の結果が得られている。SHED-CMがBM-CMより高い耐糖能改善効果を有した理由として、SHEDは外胚葉由来である神経堤由来の幹細胞であり、内胚葉由来である膵β細胞と発生機序は異なるが、膵β細胞と神経細胞は転写因子や分泌などの細胞機能など多くの共通点を有するため、我々は高い耐糖能改善効果を示したと考えている。

本研究は、SHED-CMは膵β細胞保護効果を基盤とした新規糖尿病治療薬となる可能性が示唆された。

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	泉本 貴子
試験担当者	主 査	抑日牙治	室原豊明	長谷川好規
	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. 1型糖尿病・2型糖尿病どちらのモデルを模倣しているのか。
2. 本研究は、抗STZ効果なのか、もしくは新生や増殖どのメカニズムでの抗糖尿病効果と考えているのか。
3. 細胞移植では既報では骨髄由来間葉系幹細胞でも治療効果を有しているが、本研究での治療効果の差(乳歯歯髄幹細胞が骨髄由来間葉系幹細胞より治療効果が高いこと)はどう考えているのか

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。