

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 見田 常幸

論 文 題 目

Conditioned medium from the stem cells of human dental pulp improves cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease


(ヒト歯髄幹細胞由来培養上清はアルツハイマー型認知症モデルマウスの認知機能を改善する)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

葛谷雅文 

委員

名古屋大学教授

廣野 隆之 

委員

名古屋大学教授

宮田卓樹 

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

アミロイド $\beta$ タンパク1-40 ( $A\beta_{1-40}$ ) を脳室内投与し作成したアルツハイマー型認知症 (AD) モデルマウスに、ヒト乳歯歯髄幹細胞 (SHED) の無血清培養上清 (CM) を投与することで著明に認知機能が改善することを明らかにした。遺伝子学的解析、組織学的解析により SHED-CM を投与した群では脳室内で M2 と呼ばれる形質のミクログリアが増加していることが明らかになった。このことから、AD の病態改善に M2 型ミクログリアが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また、SHED-CM のサイトカインアレイ解析によって SHED-CM に含まれるタンパクの中に抗炎症、神経保護、抗アポトーシス、軸索伸長促進、血管新生、ミクログリア形質制御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. 近年、ミクログリアには炎症・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。SHED-CM 投与群では遺伝子学的解析で脳室内に M2 関連遺伝子の発現が増加し、免疫組織学的解析で脳室内の M2 ミクログリアの増加が確認された。このことは、M2 ミクログリア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。
2. SHED-CM には神経保護/抗アポトーシスに関わると報告がある TIMP1、HGF、SCF、BDNF、GDNF、MMP9 および抗炎症やミクログリアの形質制御に関わると報告がある IL-6、MCP-1、TGF- $\beta$ 、HGF、GDNF などの因子が含まれている。SHED-CM による病態改善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る。
3. SHED-CM をマウス鼻腔内へ投与しその有効性を明らかにした。この方法は、低侵襲で複数回投与可能であるため治療法として有用であると考えられる。
4.  $A\beta_{1-40}$  を用いて作成した AD モデルマウス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、本研究ではモデル作成から 5 日以内に全ての解析を行っており適切であると考えられる。今後は、遺伝子改変マウスを使用し、長期的な観察が今後の検討課題である。

本研究は、アルツハイマー型認知症に対して細胞を用いない新たな治療法を検討する上で、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	見田 常幸
試験担当者	主査	高谷雅文  尾崎  宮田卓穂 		
	指導教授	日比吳晴 		
(試験の結果の要旨)				
<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"> <li>1. SHED-CM投与で増加するM2ミクログリアについて</li> <li>2. SHED-CMに含まれる認知機能改善に関与する因子について</li> <li>3. SHED-CMの投与方法について</li> <li>4. <math>A\beta_{1-40}</math>を用いて作成したADモデルマウスについて</li> </ol> <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、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。</p>				