

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 下島 千明

論 文 題 目

Conditioned Medium from the Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis

(ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞培養上清は実験的自己免疫性脳脊髄炎を改善する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

高橋 雅英 

名古屋大学教授

委員

山中 宏之 

名古屋大学教授

委員

阿部 健治 

名古屋大学教授

指導教授

日比 菜晴 

論文審査の結果の要旨

今回、多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の極期において、ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞培養上清（SHED-CM）を単回静脈内投与することで、EAEの神経麻痺症状を改善した。SHED-CM投与後の組織学的解析では、腰髄における炎症性細胞浸潤の抑制、脱髄範囲の減少、そして軸索損傷の改善をみとめ、SHED-CMによる治療効果はこれらに基づくものであった。また、SHED-CM投与後早期における遺伝子発現解析、免疫組織化学解析では炎症性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。これらのことより、SHED-CMは投与後初期の段階において中枢神経系の炎症環境を抗炎症環境へ誘導することによりEAEを改善し、そのメカニズムには、M2マクロファージが重要な役割を果たしていると考えられた。さらにSHED-CMに分泌される、M2マクロファージの誘導因子であるシアル酸認識レクチン（Siglec-9）を特異的に除去したSHED-CMを用いて行動評価をしたところ、治療効果は減弱した。このことより、Siglec-9はSHED-CMの治療効果の一部を担う重要な因子であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の実験に使用した細胞の継代数が6-9で作製されるSHED-CMの総蛋白量また主要なタンパク性因子の量を調べたところ、各継代数で同等であることが確認できた。また、SHEDの3つのセルラインにおいても、同様に調べたところ、各細胞で差はなかった。9継代以降のSHED-CMに含まれる因子については今回検討をしていないため、同質のSHED-CMを作製できる限界継代数の特定を今後の研究課題とする。
2. SHED-CMには、EAEに対して治療効果を示したとされる因子HGFおよびマクロファージの分化制御因子であるSiglec-9やMCP-1等の多くの因子を含有している。また、Siglec-9を特異的に除去したSHED-CM-depleted-Siglec-9の投与実験においてSHED-CMの治療効果は減弱したものの、完全には消失しなかった。これらの点を鑑みると、Siglec-9単独投与と比較してSHED-CMの方が治療効果が高い結果となったのは、SHED-CM中に含まれる多くの因子が協調的に作用して高い治療効果を示したのではないかと示唆される。この点が、SHED-CMとSiglec-9の間における治療効果の差に寄与していると考えられる。
3. Siglec-9のターゲット細胞を調べるため、Siglec-9が骨髄マクロファージとnaïve T細胞の分化過程に及ぼす影響を確認した。Siglec-9は骨髄マクロファージをMCP-1の存在下において抗炎症性M2マクロファージへ誘導した。しかしながらnaïve T細胞のTh1、Th2、Th17への分化誘導に直接的な影響を与えなかった。これらのことより、Siglec-9のターゲット細胞はマクロファージであることが示唆された。しかしながら、Siglec-9の詳細な作用機序は未だ不明のままであり、今後の研究課題である。

本研究は、多発性硬化症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	下島 千明
試験担当者	主査	高橋雅策	山中宏二	門田通博
	指導教授	日比英晴		
<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. SHEDの継代数とSHED-CMの因子の関係について 2. SHED-CMとSiglec-9単独投与の治療効果の差について 3. Siglec-9のターゲット細胞について <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、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>				