

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 北瀬 悠磨

論 文 題 目

A novel treatment with stem cells from human exfoliated deciduous teeth for hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rats

(脱落乳歯歯髄幹細胞による新生児低酸素性虚血脳症モデルラットに対する新規治療法の開発)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

吉川 史隆 

名古屋大学教授

委員

木 村 宏 

名古屋大学教授

委員

若林 俊彦 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 義行 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、低酸素性供血脳症（HIE）モデルラットを作製し、ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞（SHED）を静脈内投与することでその治療効果とメカニズムの検討を行った。組織学的検討の結果、SHEDはHIEにより引き起こされるアポトーシス、酸化ストレス、M1 ミクログリアの活性を抑制することが示唆され、行動評価により長期的に神経運動発達を有意に改善させることが明らかになった。また量子ドットを用いた細胞動態の結果から、静脈投与後は受傷部位に直接移動、生着するSHEDはほとんど認められず、また *in vitro* おいてSHEDの液性因子が神経保護作用を呈したことから、SHEDのHIEに対する治療効果はSHEDから分泌される液性因子が作用することが示唆された。

本研究に対し、以下の点について議論した。

1. SHEDの利点であるが、過去の報告からは強力なアポトーシス作用を有することが報告されている。今回の我々の検討でも組織学的評価により有意なアポトーシスの抑制が認められており、HIE後の神経細胞死を強力に抑制することが期待され、我々の研究結果からは長期的な神経運動発達も改善させることを示した。またSHEDは脱落歯髄より採取されるため、倫理的な問題が少ないという点も有利な点として挙げられた。
2. SHEDの静脈投与後、SHEDの作用メカニズムについて細胞動態については量子ドットQD655をSHEDに導入し、*In vivo imaging system*を使用してその動態を検討した。SHEDは静脈内投与後1時間後に障害部位に集積するものの、投与後24時間後の組織評価ではほとんど認められず、肺と肝臓に集積した。以上の結果と*in vitro*におけるSHEDから分泌される液性因子の神経保護作用を考慮した結果、SHED自体が直接的に障害部位に作用するよりも、SHEDより分泌される液性因子を介して治療効果を呈することが示唆された。
3. 将来的な臨床応用としては、細胞の直接投与は拒絶反応等の免疫応答の問題が考えられるが、今回の結果から、SHEDの持つ強力な神経保護作用を有する液性因子を抽出、精製することでより安全に利用できる可能性が考えられる。またその神経再生因子についても特定され報告されている。現在民間での歯髄バンクも普及しており、突発的に発生するHIEに対しても迅速に治療を開始できる可能性が考えられる。また今回 1×10^5 個を静脈内投与したが、長期的な観察により癌化等の異常を認めなかった。将来的には臍帯血等の他の幹細胞との組み合わせなどにより、その利点を補い合うことでより理想的なHIEに対する治療戦略を検討していきたいと考えている。

本研究はHIEに対するSHEDの治療効果、メカニズムに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	北瀬 悠磨
試験担当者	主査	吉川史隆	副査:	木村 宏
	副査:	若林俊彦	指導教授	高橋義行
(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">1. 脱落乳歯歯髄幹細胞の利点2. 脱落歯髄幹細胞静脈投与後の細胞動態について3. 脱落乳歯歯髄幹細胞の臨床応用について <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、小児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>				