

別紙 1-1

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 渡邊 純奈

論 文 題 目

Extracellular vesicles of stem cells to prevent BRONJ

(幹細胞由来細胞外小胞は BRONJ を予防する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

後藤 百 乃 


名古屋大学教授

委員

葛谷 雅文 

名古屋大学教授

委員

平 田 仁 

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

ゾレドロン酸(ZOL)によるビスフォスフォネート関連顎骨壊死(BRONJ)の病態解明、予防法の確立のため in vivo では ZOL をラットに投与し抜歯をして BRONJ モデルを作成し、in vitro では ZOL を骨髄細胞と線維芽細胞に投与した。破骨細胞はアポトーシスするが、周囲の幹細胞、骨芽細胞、および線維芽細胞は老化することを見出した。一方、骨髄間葉系幹細胞由来の細胞外小胞(MSC-EVs)を投与すると幹細胞、骨芽細胞、および線維芽細胞における老化を予防し、炎症性サイトカインを減少させた。さらに MSC-EVs の投与は抜歯窩の上皮化による創傷治癒と抜歯窩内における血管新生および骨再生を導き、BRONJ 発症の予防法となりう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.顎骨の特徴として、上皮を貫通して歯が顎骨に植立している、炎症性歯科疾患が多く存在する、抜歯などの侵襲的歯科治療により顎骨は直接口腔内に露出する、義歯の使用で粘膜に外傷を起こしやすい、体幹骨や四肢骨と比べ骨リモデリングが活発であるなどが挙げられ、ビスフォスフォネート製剤の影響を修飾して BRONJ を起こすと考えられる。感染の有無に関わらず BRONJ は発症するとされる。本研究では、骨ミネラルに吸着した ZOL が周囲の細胞（骨芽細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞）に対して細胞老化を引き起こし、細胞の増殖が低下、慢性炎症を引き起こすサイトカインの放出が続くことで、正常な治癒過程が得にくいことも BRONJ 発症の一因となることが示唆された。

2.侵襲的な歯科治療後であっても、上皮によるバリアが早期に獲得できれば、顎骨の露出や感染のリスクは減少すると考えた。したがって、評価として口腔粘膜の上皮化を観察し、顎骨においては破骨細胞の観察・骨の体積の変化・血管新生について評価を加えた。

3.ビスフォスフォネート製剤の有用性からこれからも使用され続けるが、長期の使用後に抜歯などの歯科治療が必要になることが多い。その時点から BRONJ の予防ができるよう MSC-EVs の投与時期を計画した。しかし、ZOL と同時期に MSC-EVs を投与した方がより効果が得られると考えられ、投与量および投与回数、それに伴う効果についても検討の余地がある。今後見込まれる臨床応用に関して、MSC-EVs を抽出して投与するまでには煩雑な行程が必要なことが懸念された。MSC-EVs 中に含まれる特異的な miRNA を同定したことで、MSC-EVs と同等の効果が期待できることが明らかとなったため、将来は人工的に製造可能な miRNA を利用した治療法の開発が期待できる。

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	渡 邊 純 奈
試験担当者	主査	後藤百	 副査 ₁	葛谷雅文 
	副査 ₂	平田仁	 指導教授	日比英晴 
(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">1. BRONJの発症について2. 顎骨壊死と上皮化の関連について3. 細胞外小胞の投与時期、今後の応用について <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、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>				