

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 神尾 尚伸

論 文 題 目

Chondroitin-4-sulfate transferase-1 depletion inhibits formation of a proteoglycan-rich layer and alters immunotolerance of bone marrow mesenchymal stem cells on titanium oxide surfaces

(コンドロイチン 4 硫酸転移酵素-1 の発現低下は骨髄由来間葉系幹細胞の酸化チタン表面におけるプロテオグリカン層の形成を阻害し、免疫寛容能を変化させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

本田 仁 


名古屋大学教授

委員

亀井 譲 

名古屋大学教授

委員

秋山 真志 

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

別紙 1 - 2

今回、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞株 UE7T-13 (hBMSCs) にコンドロイチン 4 硫酸転移酵素-1 (*C4ST-1*) の shRNA を導入し長期安定発現抑制株を作製した。チタン上の hBMSCs に対して C4ST-1 がチタンと細胞の界面のプロテオグリカン層の形成、骨形成能、細胞増殖能、細胞接着能、および免疫寛容能に与える影響を解析した。C4ST-1 の発現を抑制した hBMSCs (sh-BMSCs) ではプロテオグリカン層の形成量が減少したが、骨形成能や細胞増殖能、細胞接着能には有意な差はなかった。また 14 日間培養後の sh-BMSCs は *IL-6* および *IDO* の遺伝子発現が亢進し、sh-BMSCs 由来培養上清はヒトマクロファージの極性を M1 に変化させた。これらの結果から hBMSCs における C4ST-1 は酸化チタン上のプロテオグリカン層の形成および免疫寛容能に影響を与え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. ラット脛骨においてオッセオインテグレーションを獲得したチタンと骨の界面を電子顕微鏡で観察すると、骨組織中の細長い細胞の表面にプロテオグリカン層が形成されることが報告されている。プロテオグリカン層はそれらの細胞によって細胞外マトリックスとして合成されていると考えられる。
2. 人間が咬みしめる際の咬合力はおおよそ 70kg であると報告されている。チタンと細胞の界面に結合組織が介在すると咬合時の負荷によりインプラント体は脱落する、もしくは補綴装置として機能するための力学的強度が不足すると考えられる。しかしながら天然歯周囲には歯根膜と呼ばれる繊維状構造があり感覚受容器として機能していることから、歯科インプラント治療においては感覚受容が可能な材料の開発が望まれている。
3. 今回注目した C4ST-1 はプロテオグリカンのグリコサミノグリカン鎖末端付近に存在するコンドロイチン硫酸の転移酵素である。過去の報告においては細胞側とチタン側に合成されたデコリンがグリコサミノグリカン鎖で結合している様子が仮説として提案されているがその解明には至っていない。今後の課題として、C4ST ファミリーの他のアイソフォームの関与、コアタンパクの近位に存在するグリコサミノグリカン (キシロースおよびリン酸化酵素、ガラクトース等) の関与、ターゲットとするプロテオグリカンとしてはデコリンの関与等を解析する予定である。

本研究は、確実なインプラント治療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	神 尾 尚 伸
試験担当者	主査 平田 仁  副査: 亀井 譲  副査: 秋山 真志  指導教授 日比 英清 			
(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. プロテオグリカン層形成への細胞の関与について 2. チタンと細胞との界面に結合組織が介入した場合の問題点について 3. 今後ターゲットとするべきプロテオグリカンについて <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>				