

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 荻須 宏太

論 文 題 目

Conditioned media from mesenchymal stromal cells and periodontal ligament fibroblasts under cyclic stretch stimulation promote bone healing in mouse calvarial defects

(伸展刺激下で得た間葉系幹細胞・歯根膜線維芽細胞由来培養上清はマウス頭蓋骨欠損モデルにおける骨治癒を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

平 田 仁 

名古屋大学教授

委員

亀 井 護 

名古屋大学教授

委員

中 村 和 弘 

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

今回、ヒト間葉系幹細胞（hMSC）とヒト歯根膜線維芽細胞（HPLF）に伸展刺激を与えながら培養することで、両細胞群とも細胞培養上清中の骨形成因子・血管新生因子含有量が増加し、上清の管腔形成能・石灰化能が有意に上昇することを示した。得られた両細胞群由来の上清をマウス頭蓋骨欠損モデルに投与し、組織学的検討の結果、欠損部において骨形成・血管新生が有意に亢進することが示されたが、細胞群間での差は認められなかった。伸展刺激下で得た細胞培養上清が石灰化を促進し血管新生を介して骨再生を促進することが示唆された。





本研究に対して、以下の点を議論した。

- 1.本研究では細胞に与える刺激として伸展刺激を選択したが、これは矯正歯科治療における歯の移動において、歯根膜の牽引側に骨の添加が生じることに着想を得たものである。また、過去の研究でも心筋細胞や腱の線維芽細胞に本研究と同様の装置を用いて伸展刺激を与えたところ、BMP-2等の骨形成因子やVEGF等の血管新生因子分泌が上昇したとの報告がある。本研究においても両細胞ともに骨形成因子・血管新生因子が上昇し、得られた細胞培養上清が骨形成により有利に働くことが示唆された。
- 2.伸展刺激以外に骨形成を促進する物理的刺激としては、過去の報告では電磁場や超音波、静水圧などが挙げられる。このうち超音波や電磁場刺激については骨折治療等において臨床の場で既に用いられている。
- 3.伸展刺激をはじめとした力学刺激が生化学的刺激に変換される過程の初期応答としてカルシウム応答が挙げられる。刺激を与えた際の細胞内へのカルシウムイオン流入を阻害することにより各種サイトカイン産生や遺伝子発現の阻害が生じることが報告されており、本研究での骨形成・血管新生因子の分泌に関与している可能性がある。また、力学刺激は細胞表面にある種々の受容体を介しMAPKカスケードを通じて遺伝子発現を調節、細胞増殖や分化、細胞外への分泌に寄与する事が報告されている。本研究でも同様の調節が生じている事が考えられる。

本研究は細胞培養上清を用いた骨再生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	荻 須 宏 太
試験担当者	主査 平田仁 	副査 ₁ 亀井讓 	副査 ₂ 中村和弘  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. 伸展刺激を選択した根拠について 2. 骨形成を促進する物理的刺激について 3. 伸展刺激における細胞内シグナル伝達について <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>			