

論 文 要 旨

区分	甲	論文提出者	藤崎 誠一
論文題目	Enhancement of jaw bone regeneration via ERK1/2 activation using dedifferentiated fat cells (脱分化脂肪細胞を利用したERK1/2活性化を介した顎骨再生の増強効果)		
研究目的			
<p>間葉系幹細胞/間質細胞(MSC)は、自己複製能を持つ多能性幹細胞であり、組織再生工学領域で広く使用されている。脂肪組織には、脂肪組織由来のMSC(ASC)と脂肪細胞を脱分化させた細胞(DFAT)の2種類のMSCが存在することが知られている。ASCは再生療法において広く利用されるものの、DFAT細胞を用いた細胞再生療法、特に骨再生にどのような効果を与えるか不明である。本研究では、DFAT細胞を利用して下顎骨再生、特に骨代謝異常を伴う患者を想定し、DFAT細胞の細胞再生療法での有用性を評価することを目的とした。</p>			
材料および方法			
<p>DFAT細胞の骨分化形成能について①アリザリンレッド染色法②q-PCR法③Western Blotting法を用いて、骨分化関連分子発現と骨ミネラル沈着能をASCと比較した。また、DFAT細胞による顎骨の再生能について、低回転型と高回転型骨代謝異常として30週齢ラットと卵巣摘出(OVX)誘導性骨粗鬆症ラットを使用して、下顎骨欠損モデルを作成し、欠損部へのDFAT細胞移植による新生骨再生能をASC移植と比較した。</p>			
結果			
<p>採取したDFAT細胞のMSCとしての特性をFACSにより最初に確認した結果、幹細胞マーカーを持つ細胞がASCと同程度含まれていた。骨分化誘発刺激は、ASCと比較してDFAT細胞のALP, Runx2, 及びOSXなどの骨形成関連分子の発現とカルシウム沈着を有意に増加させた。BMP-2刺激は、DFAT細胞においてSmad1/5よりもERK1/2とSmad2系のシグナル経路の活性化を介して、骨分化を誘導させた。一方、ASCでは主にSmad1/5のシグナル経路の活性化を介して骨分化を誘導させた。さらに、DFAT細胞におけるERK1/2の活性化が骨分化誘導促進するか明らかにするため、U0126を用いたERK1/2阻害効果を調べた結果、U0126の存在下においてDFAT細胞で骨分化関連分子の発現がASCと比較して有意に減少した。</p> <p>30週齢ラットを用いた下顎骨欠損モデルでは、DFAT細胞とASC移植ともに、コントロールに比較して時間依存性に有意に新生骨が形成された。さらに、移植12週後における新生骨形成の割合はDFAT細胞の方がASC比較して有意に高かった。また、OVX誘発骨粗鬆症ラットを用いた下顎骨欠損モデルにおいても、コントロールに比較して両細胞移植ともに時間依存性に有意に新生骨が形成されたが、DFAT細胞の新生骨形成の割合はASC移植と同程度であった。</p>			
考察			
<p>DFAT細胞は、ASCと比較して骨分化誘導能と骨ミネラル沈着能が高く、これはERK1/2—Smad2系のシグナル経路の活性が関与すると考えられた。また、下顎骨欠損モデルを用いたDFAT細胞の移植法による新生骨形成の割合はASCと比較して30週齢のラットでは有意に増加したが、OVX誘発骨粗鬆症ラットでは同程度であった。従って、DFAT細胞移植を利用した細胞療法による下顎骨再生は、高回転型骨代謝の閉経後骨粗鬆患者よりも低回転型の老人性骨欠損患者の方が有用である可能性が示唆された。</p>			
結論			
<p>DFAT細胞を利用した細胞再生療法は、ERK1/2の活性化を介して下顎骨の治癒過程を短縮させる可能性が示唆された。</p>			