

Effects of Dental Pulp Stem Cell-Derived Conditioned Medium on Age-Related Changes in the Submandibular Glands of Aged Mice

大野 実来

論文内容の要旨

加齢に伴い生体内では老化細胞が蓄積し、老化関連分泌表現型 (SASP) 因子の分泌を介して慢性炎症や組織機能低下が惹起される。唾液腺においても、加齢により腺房細胞の萎縮や炎症細胞浸潤が進行し、唾液分泌量の低下が引き起こされる。こうした加齢性唾液腺機能低下に対する根本的治療法は、確立されていない。近年、抗炎症性サイトカインや成長因子を豊富に含む歯髄幹細胞由来培養上清 (hDPSC-CM) が、抗老化および再生医療分野において注目されている。本研究では、老齢マウスに対する hDPSC-CM の全身投与が、唾液腺における細胞老化、炎症環境および再生関連指標に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。79 週齢雄性 C57BL/6J マウスを、非投与群、無血清培養液 (DMEM) 投与群、および hDPSC-CM 投与群の 3 群に分け、DMEM または hDPSC-CM を 1 回 250 μ L、週 2 回、4 週間にわたり腹腔内投与した。評価は、唾液流量測定、組織学的解析、定量的リアルタイム PCR およびウエスタンブロット解析を用い、機能的および分子生物学的解析を行った。結果を以下に示す。

1. hDPSC-CM 投与群では、最終投与後の唾液流量が有意に増加した。
2. 組織学的解析において、hDPSC-CM 投与群では、顎下腺におけるリンパ球浸潤が有意に減少した。
3. hDPSC-CM 投与群では、SASP 因子である IL-6, IFN- γ , TGF- β_1 の mRNA 発現量が有意に低下し、抗炎症性サイトカイン IL-10 は有意に増加した。さらに、細胞老化マーカーである p16^{Ink4a} および p21 の mRNA 発現量が有意に抑制され、p21 のタンパク質発現も有意に低下した。
4. hDPSC-CM 投与群において、唾液腺機能マーカーである AQP5 および α -アミラーゼ、ならびに幹細胞・前駆細胞マーカーである c-kit および CK5 の mRNA 発現量が有意に増加した。

以上の結果から、hDPSC-CM の投与は細胞老化の抑制、炎症環境の改善をもたらし、老齢マウス顎下腺の再生および機能回復に寄与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、老齢マウスに hDPSC-CM を全身投与することにより、加齢性唾液腺機能低下に対する抗老化効果を検討したものである。その結果、細胞老化の抑制、炎症環境の改善を介して、顎下腺の再生および機能回復に寄与する可能性が示唆された。本研究は、加齢性唾液腺機能低下に対する有効な抗老化治療法の開発につながる知見であり、歯学に寄与するところが多く、博士 (歯学) の学位に値するものと審査する。

主査 森田 貴雄

副査 岡田 康男

副査 水橋 史

最終試験の結果の要旨

大野 実来に対する最終試験は、主査 森田 貴雄教授、副査 岡田 康男教授、副査 水橋 史教授によって、主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ、優秀な成績をもって合格した。