

Investigation on the action and effect of culture supernatant of human dental pulp stem cells using rats with medication-related osteonecrosis of the jaw

阿部 史彦

論文内容の要旨

ビスフォスフォネート製剤(BP 製剤)に関連する薬剤関連顎骨壊死(Medication-related ONJ: MRONJ)に対して、骨髄幹細胞の培養上清: Mesenchymal stem cells-conditioned medium (MSC-CM)を用いた治療に効果があると報告されているが、骨髄液を採取する際の侵襲性が問題となっている。そのため歯より比較的容易に採取可能な歯髄幹細胞の培養上清: Dental pulp stem cells-Conditioned Medium(DPSC-CM)の有用性が期待されている。そこで、BP 製剤であるゾレドロン酸ナトリウム(ZOL)の投与と抜歯により作製したMRONJモデルラットを用いて、MRONJに対するDPSC-CMの作用効果を検討した。8週齢の雄ラットにZOLを頸静脈投与後、上顎右側M₁の抜歯を行い、MRONJモデルラットを作製した。これをControl群とし、抜歯後にDulbecco's Modified Eagle's Medium/F12 (DMEM)とDPSC-CMをそれぞれ頸静脈投与したDMEM投与群とCM投与群の3群に分類し、抜歯部の顎骨を検体として肉眼的、組織学的に比較検討を行った。結果を以下に示す。

1. 抜歯窩の肉眼的所見において、CM群では、骨露出幅が縮小し粘膜被覆の促進を認めた。
2. HE染色結果ではControl群およびDMEM群において、抜歯窩周囲の顎骨には中空の骨小腔が多数認められ、MRONJの存在を認めた。対してCM群では他群と比較し中空の骨小腔数の有意な減少を認めており、MRONJの改善を認めた。
3. 免疫組織化学的所見では、Control群、DMEM群においてZOL投与により、骨芽細胞に対するOPG産生の促進、RANKL産生の抑制作用が認められたが、CM群では、OPG産生の抑制やRANKLの発現が増強し、さらにVEGF陽性細胞も増加を認めた。
4. TRAP/ALP染色によりCM群において骨のリモデリング能の改善を示唆する所見が認められた。

上記の結果より、DPSC-CMをMRONJモデルラットに投与することによって、破骨細胞活性や血管新生作用、骨のリモデリング能が促進され、MRONJの乏血性骨壊死を改善した可能性が考えられた。以上より、DPSC-CMの静脈内投与はMRONJに対して有用な治療法となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、MRONJモデルラットに対し、DPSC-CMを頸静脈より投与し、肉眼的、組織学的にその作用効果を検討したものである。その結果、DPSC-CMの投与により、破骨細胞活性や血管新生作用、骨のリモデリング能が促進され、MRONJの改善を認めた。本研究はMRONJに対して、新たな治療法となり得る知見である。以上は歯学に寄与するところが大きく、博士(歯学)の学位に値するものと審査する。

主査 石山巳喜夫

副査 渡邊 文彦

副査 小椋 一朗

最終試験の結果の要旨

阿部 史彦に対する最終試験は、主査 石山巳喜夫教授、副査 渡邊 文彦教授、副査 小椋 一朗教授によって、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。