

## 大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部口腔科学専攻 4年  
小児歯科学分野 河原林 啓太

研究課題名 歯髄培養上清を用いた放射線障害唾液腺に対する治療効果の検討

### 1. 研究目的と成果内容

#### 【研究目的】

癌の放射線療法は、癌に対しては高い治療効果を発揮する一方で健常組織に対しても有害事象を生じうる。その中でも、代表的な組織障害として唾液腺の障害があり、唾液分泌量低下によって様々な症状が引き起こされる。それらの障害に対して、現在の医療では対症療法が主で、根本的な治療方はない。ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞 (Stem cells from human exfoliated deciduous tooth; SHED) 由来の培養上清 (Conditioned medium; CM) はその外分泌因子が発揮する、M2型マクロファージの誘導による抗炎症効果や細胞死抑制効果、神経再生効果、などにより様々な難治性疾患に対して高い治療効果を発揮することが知られている。また、培養上清を用いた治療法は他家由来の幹細胞を使う場合に注意しなければならない免疫拒絶反応の問題点についても回避できると考えられるため、非常に有用性がある。先行研究では、SHED-CMに含まれるMCP-1とsSiglec-9がM2型マクロファージを誘導することにより、顔面神経麻痺や脊髄損傷に対して効果を示すことがわかった。そこで本研究では、放射線障害を起こした組織に対してもSHED-CMが治療効果を示すのではないかと考え、本研究では、放射線照射後の組織に対するSHED-CMの治療効果およびそのメカニズムを検討することを目的とした。

## 【研究成果】

放射線照射を行うと、照射 14 日後から放射線障害の影響で飲水量のあきらかな増加がみられた。一方、SHED-CM 投与群で、飲水量の増加が有意に抑制されていた。次に、摘出した顎下腺の重量を測定すると SHED-CM 投与群で、非投与群に比べ、照射後 14・30 日後共に顎下腺重量減少が抑制されていた。放射線照射を受けた唾液腺は、腺房が委縮する。SHED-CM 投与群の病理組織像を観察したところ、非投与群と比べて腺房の委縮が抑制されていた。最後に、照射後早期に起こる現象の確認のために照射から 3 日後に、唾液腺の腺房の幹細胞マーカーである SOX9 と増殖マーカーである PCNA の評価、そして照射後 30 日での唾液腺の機能を評価するために機能分子 AQP-5 の発現を免疫組織学染色で評価した。その結果、非投与群は SOX9 と PCNA の発現が減少しているのに対し、SHED-CM 群ではそれらの発現が維持されていた。また SHED-CM 非投与群は AQP-5 の発現が減少しているのに対し、SHED-CM 群では AQP-5 の発現が維持されていた。

## 2. 自己評価

本研究により、放射線障害に対して SHED-CM は治療効果を示すということが明らかとなった。今回は唾液腺に着目し治療効果の検討を行ったが、われわれの考える本研究の重要な意義として、SHED-CM による治療介入により、放射線照射による組織障害が早期に抑制されているということである。放射線障害を防止するような役割を SHED-CM が果たしているのではないかと考えている。そのメカニズムの詳細についてまだ不明な点が多いが、過去の放射線照射による組織障害の治療に関する研究は、その多くが障害発生後の治癒に関するものであり、今回のわれわれの研究は非常に社会的ニーズの高いものだと考えている。

## 3. 学会発表

- ①河原林啓太, 橋本 登, 加納史也, 寺町順平, 青田圭子, 東 雅之, 岩本 勉, 山本朗仁. 歯髄培養上清を用いた放射線による唾液腺障害に対する治療効果の検討. 徳島県歯科医学大会 2020. 2 徳島市
- ②河原林啓太, 岩本 勉. 歯髄培養上清を用いた放射線による唾液腺障害に対する治療効果の検討. 第 57 回日本小児歯科学会大会 2019. 5 札幌市

## 4. 論文

現在投稿準備中