

井 隆司 論文内容の要旨

主 論 文

Bone Marrow-Derived Cell Therapy for Oral Mucosal Repair
After Irradiation

放射線性口腔粘膜炎に対する骨髄由来細胞を用いた細胞治療

井 隆司、住田 吉慶、南里 篤太郎、梅林 真由美、
Liu Younan、Tran Simon、朝比奈 泉

Journal of Dental Research/93 巻 8 号/813-820/2014 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：朝比奈泉教授)

【緒言】

頭頸部癌治療で、不破、藤内らによって開発された超選択的動注化学・放射線療法 (SSCR) は、浅側頭・後頭動脈からのカテーテル長期留置を可能にし、連日の放射線療法と動注化学療法の同時併用を可能にした。この方法は、高い治療効果を持ち、原発組織の機能と形態の温存を図る低侵襲療法であることから、患者の QOL 維持を図るうえで、頭頸部癌領域の新しい戦略として期待されている。しかし、SSCR の副作用として現れる重度口内炎、唾液腺萎縮による口腔乾燥や、晩期顎骨壊死の障害は、術後 QOL を著しく低下させる。そしてこれらの障害に対する有効な治療法は現在までに確立されていない。一方、近年、成体の組織幹細胞を使用した再生医療に高い注目が寄せられている。なかでも、骨髄に由来する血管内皮前駆細胞 (EPC) が末梢血の単核球成分の一部として存在することが示されて以降 (Asahara T et al. 1997)、骨髄由来細胞 (BMDC) を用いた細胞治療の有効性が、血管、心筋、肝臓、骨組織等の再生や脳梗塞治療などで示唆されている。われわれは放射線性口腔疾患でその有用性を検討しているが、これまで萎縮唾液腺で、その可能性を見出している。本研究では、BMDC の局所への遊走・生着能や分化能に着目し、未だ有効な治療法のない放射線性口内炎に対して、BMDC による細胞治療を展開した。BMDC 投与により、障害の予防や組織の再生を図る治療技術の開発を目的とした。

【対象と方法】

8週齢 C3H マウス（雌）の舌組織に対して、X線の外照射（16Gy）を行ない障害（舌炎）モデルを作出した。BMDCの単離は、6週齢 C3H マウス（雄）の脛骨、大腿骨より採取・単離し、放射線照射（IR）直後に、BMDC（ 5×10^6 個）/200 μ l の尾静脈投与を行った。IR後の細胞治療効果の評価のため、IR後2、5、7、9、11、14日目にマウスを屠殺し、舌組織を採取し、肉眼的、組織学的・免疫組織化学的に観察を行った。肉眼的観察では、採取した舌組織を0.05%トルイジブルー染色を行い、舌炎の範囲を評価した。組織学的観察では、HE染色や、上皮層内のアポトーシス活性・細胞増殖活性（PCNA）・幹細胞マーカー（Sca-1、c-Kit）の検出、舌組織の血管新生（vWF）、上皮修復活性（EGFR）を評価した。また、移植細胞をPKH26でマーキングし、投与後の追跡を行った。

【結果】

照射2、5日目の粘膜上皮では、細胞投与群（BM群）では非投与群（IR群）と比較して、基底細胞層のアポトーシスを示す細胞の減少を認め、上皮層のc-Kit、Sca-1、EGFR陽性細胞の増加を認めた。照射7日目では、組織採取の全期間を通して、IR群で潰瘍形成が最大になるが、BM群では潰瘍形成の抑性が認められた。又、BM群では基底細胞層にPCNA陽性細胞の増加、および基底細胞層直下にvWF陽性部位の亢進、照射9、11日目ではBM群の潰瘍消失や縮小の亢進が認められた。また、PKH26によりマーキングした移植細胞は、基底細胞層下に生着していることが確認された。

【考察】

放射線性口内炎の抑性にBMDC投与の効果を認めた。移植細胞の上皮層への生着は認められなかったことから、基底細胞層下に生着した移植細胞によるパラクライン効果が示唆された。本研究では、移植細胞による上皮層の幹細胞の活性化、上皮組織修復活性の上昇や基底細胞層直下での血管新生の促進が認められた。これらの作用より放射線性の萎縮唾液腺と同様、放射線性口腔粘膜炎に対する骨髄由来細胞の細胞治療の可能性が示唆された。