## 論 文 内 容 要 旨

題 目 Conditioned media from human dental pulp stem cells prevent radiation-induced skin injury

(ヒト歯髄幹細胞由来培養上清による皮膚の放射線障害の抑制効果)

著 者

河原林 啓太

内容要旨

【目的】放射線による癌治療は、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、皮膚の障害(radiation-induced skin reaction; RISR) は避けがたい有害事象であり、放射線照射後早期に患者のQOLを低下させる。その障害に対しては対症療法が主で、根本的な治療法はない。ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞(Stem cells from human exfoliated deciduous tooth) 由来の培養上清(conditioned medium) は、その外分泌因子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。本研究では、放射線照射後の皮膚障害に対するヒト脱落乳歯歯髄幹細胞由来SHED-CMの治療効果を検討することを目的とした。

【材料および方法】ヒト脱落乳歯幹細胞を70-80%コンフルエント状態で無血清培地へと変更し、48時間培養後に得られた上清を歯髄SHED-CMとして用いた。マウスはICR系統、雌の7週齢を用いた。放射線の皮膚への直接的影響を検討するために3種混合麻酔薬下にて頸部を剃毛し、頸部の皮膚に対して15Gyの放射線を単回照射した。また、目的部位以外は2mmの鉛板で防護した。照射直後より7日間、SHED-CMを尾静脈より連続投与を行い、放射線照射より7日後にCTCA(Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0)を用いて皮膚の障害の程度の評価をした。また、HE染色による病理組織像の観察を行い、表皮の厚みおよび炎症性細胞の浸潤を評価した。コントロール群として、SHED-CM非投与群を用いた。なお、本研究は徳島大学病院臨床研究倫理委員会(受付番号3268)および徳島大学動物実験委員会(承認番号T28-92)の承認を得て実施した。

【結果】放射線照射によりSHED-CM非投与群では、照射部位の皮膚に著しい潰瘍を形成した。一方で、SHED-CM投与群は軽度の炎症を示す程度で、コントロール群と比較すると皮膚の障害領域が有意に減少した。そして、CTCAによるスコアも改善された。また、HE染色による病理組織像の評価においては、SHED-CM投与群では放射線障害による真皮の肥厚が軽減され、炎症性細胞の浸潤も抑制された。

【考察】本研究により、放射線照射による皮膚の障害がSHED-CMにより抑制されることが示唆された。放射線による組織障害は主に、電離した水分子により発生したROSやRNS、いわゆる酸化ストレスによるものだとされている。予想されることとして、SHED-CMによりこの応答が抑制され、その下流の増殖活性の低下や細胞死を調整しているのではないかと考えている。この度得られた知見より、更なるメカニズムを調査することで、放射線照射による組織障害に対する新規の治療薬開発の応用への一助となりうると考えられる。