

# Multipotent mesenchymal stromal cell sheet therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a rat model

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-08-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 貝淵, 信之 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00031927">https://doi.org/10.20780/00031927</a>

## 主論文の要約

Multipotent mesenchymal stromal cell sheet therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a rat model

(ラットモデルを用いた間葉系幹細胞シートによるビスフォスフォネート関連顎骨壊死の治療法の検討)

東京女子医科大学大学院  
外科系専攻歯科口腔外科学分野  
(指導：安藤智博教授) ㊞  
貝淵 信之

Acta Biomaterialia 雑誌 第 42 巻 400 頁～410 頁(平成 28 年 6 月 17 日発行)  
に掲載

### 【目的】

ビスフォスフォネート製剤 (BP) による顎骨壊死 (BRONJ) は現在、有効な治療法や予防法は確立されていない。近年、BRONJ 様動物モデルにおいて骨髄由来間葉系幹細胞 (MSCs) を静脈投与すると骨壊死が改善することが報告されている。しかし、静脈投与には肺塞栓を起こし、死に至る可能性があることなどの問題がある。また、単に細胞を局所投与しても移植部位に生着はしない。そこで我々は様々な疾患に対して臨床応用され、有効性が確認されている細胞シート工学を用いた、MSCs の局所投与による治療法を検討した。

### 【対象および方法】

BP を投与した SD ラットから採取した MSCs と非投与の SD ラットから採取した MSCs を比較検討した。次に EGFP を遺伝子導入した SD ラットより MSCs を採取し、温度応答性培養皿に播種して MSC シートを作製した。また、BP およびデキサメタゾンの投与と抜歯を SD ラットに行い BRONJ 様モデルラットを作製し、骨露出部位に MSC シートを移植して  $\mu$  CT および組織学的・免疫組織化学的に検討した。

### 【結果】

BP 投与 MSCs では RANKL/OPG の遺伝子発現の低下および VEGF タンパク質量の

低下がみられた。移植実験では移植 2 週間後で非移植群 15 例中 3 例のみに骨露出の治癒がみられたのに対して、移植群では 8 例中 7 例に治癒がみられた ( $p < 0.01$ )。TRAP 陽性細胞数/ $\text{mm}^2$  は非移植群の  $7.00 \pm 5.13$  個に対して移植群は  $25.67 \pm 3.38$  個と有意に多くみられた ( $p < 0.05$ )。また、移植群では RECA-1 陽性血管が非移植群と比べて多く観察された ( $p < 0.05$ )。RECA-1 陽性血管周囲には多くの EGFP 陽性細胞が観察され、一部は CD146 に陽性であった。

## 【考 察】

まず、我々は BP による MSCs への影響を検討したところ、骨代謝に関連した遺伝子の発現低下と VEGF 分泌量の低下を確認した。そこで、我々は移植に用いる細胞を BP の投与していないラットから採取することとし、いわゆる他家移植を行うこととした。次に、BRONJ ラットモデルの骨露出部に MSC シートの移植を行い、非移植群と比べて有意に治癒が促進することを示した。さらに、移植した MSCs は移植部位に留まっており、一部の細胞が CD146 陽性細胞へ分化していることや RECA-1 陽性血管周囲に分布していることを確認した。このことより、移植した MSCs が周皮細胞に分化することや、新生血管周囲に存在し VEGF や HGF を分泌して血管新生を促進していることが推察された。加えて、MSCs の骨芽細胞への分化や RANKL/OPG の発現により骨代謝の促進が起こり、BRONJ ラットモデルの骨露出の治癒を促したと考察した。

## 【結 論】

有効な治療法や予防法の存在しない BRONJ に対して、MSC シートの局所投与は画期的な新規治療法になり得ることが示された。