

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20548

研究課題名(和文) 歯髄幹細胞による認知症の学習・記憶障害改善効果についての検討

研究課題名(英文) The effect of dental pulp stem cells on learning and memory impairment of dementia

研究代表者

鈴木 甫 (Suzuki, Hajime)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教

研究者番号：10623340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：これまで歯髄幹細胞による病態の治療効果やそのメカニズムについては報告が少なく、不明な点が多い。今回、歯髄幹細胞の投与による行動への影響を検討したところ、歯髄幹細胞は、特定の病態モデル動物における行動異常の改善効果は認められなかったが、病態モデルから採取した歯髄幹細胞の投与によって、不安様行動の惹起傾向が認められた。歯髄幹細胞の性質が病態によって変化し、その結果病態に何らかの影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：There have been few reports on the therapeutic effects and mechanisms of pathological conditions by dental pulp stem cells. In this study, we examined the influence on the behavior by administration of dental pulp stem cells. It was confirmed that dental pulp stem cells did not improve behavior abnormalities in specific disease model animals. However, the tendency of triggering anxiety behavior was observed due to administration of dental pulp stem cells collected from a pathological model. It is suggested that the properties of dental pulp stem cells may change depending on the pathological condition and as a result may have some influence on the pathology.

研究分野：口腔外科学

キーワード：歯髄幹細胞 病態モデル 糖尿病 不安様行動

1. 研究開始当初の背景

日本では65歳以上の4人に1人が認知症とその予備軍と推計されている。認知症は、「学習・記憶障害」を中核症状とするが、有効な治療法は見出だされていない。近年、骨髄由来間葉系幹細胞が中枢神経系の治療に利用されつつあるが、認知症治療においても同細胞が効果的であることが、*in vitro*, *in vivo* にて報告されている。しかし、骨髄由来間葉系幹細胞は、骨髄穿刺による患者負担、採取量の不確実性、

加齢に伴う幹細胞数の減少、培養期間に伴う経費の問題など、臨床応用における課題が多い。一方、乳歯や永久歯の歯髄に含まれる歯髄幹細胞は非常に均一な性状を示し、神経外胚葉と間葉系幹細胞的性質を兼ね備えたユニークな特徴を有する。また歯髄幹細胞は脱落しかけた乳歯や永久歯智歯（親知らず）から簡便に採取できる、いわば生体にとって不要な臓器から最小限度の生体侵襲で採取可能な多機能性体性幹細胞であり、将来的な臨床応用への実現性が高い。歯髄幹細胞はすでに *in vitro* にて骨、軟骨、神経、脂肪細胞への分化が確認されており、*in vivo* にて脳梗塞、心筋梗塞、脊髄損傷などの神経疾患治療への応用可能性が示唆されている。

これまでに歯髄幹細胞による認知症の学習・記憶障害への影響を検討した報告はなく、歯髄幹細胞による認知症の治療効果やそのメカニズムについては不明な点が多い。しかし、これまでに分かってきた歯髄幹細胞の特徴から、歯髄幹細胞が直接または間接的、あるいは両方の作用によって、学習・記憶に関わる脳部位の脳細胞の再生や脳細胞を取り巻く環境の改善をもたら

す可能性があり、結果的に認知症の学習・記憶障害の改善をもたらすことが示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、歯髄幹細胞あるいは培養上清を用いて、健常あるいは病態モデル動物に投与し、その認知・記憶障害を代表とする行動や病態に与える影響について多面的に検討することを目標として行った。

3. 研究の方法

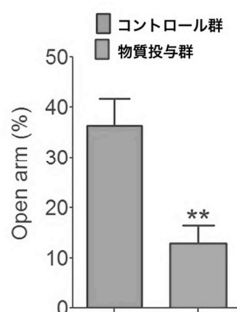
● 歯髄幹細胞の病態に与える影響についての検証

糖尿病モデル由来の歯髄幹細胞やその培養上清を健常マウスに投与し、学習・記憶障害に与える影響について検討した。また、歯髄幹細胞と骨髄由来間葉系幹細胞などを糖尿病モデルマウスに対してそれぞれ投与し、不安行動や学習・記憶障害に与える影響について比較検討した。

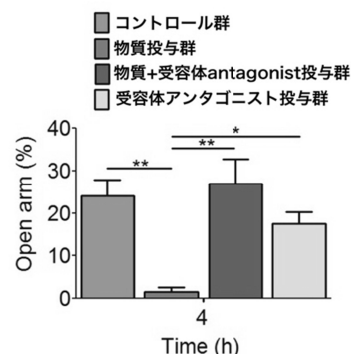
4. 研究成果

(1) STZ 誘発性の糖尿病モデルマウスから歯髄幹細胞を採取し、健常マウスに投与し、一定期間経過した後に行動について評価を行ったが、学習・認知・記憶行動において、コントロールと比較して、明らかな行動異常は認められなかった。健常マウスから採取した歯髄幹細胞を糖尿病モデルマウスへ投与した実験系において、観察期間中に糖尿病病態における変化を detect することは出来なかった。すなわち、随時血糖値の変化、糖負荷試験における変化はみられなかった。また、糖尿病モデルマウスから採取した歯髄幹細胞を健常

マウスに投与した実験系においても同様に、糖尿病様の病態変化は認められなかった。一方、不安様行動においては、糖尿病モデルマウスにおいては統計学的な有意差は認められなかったものの、不安様行動の惹起傾向が認められており、さらに、糖尿病モデルマウスに対して、糖尿病モデルマウスから採取した歯髄幹細胞を投与した実験系では、その不安様行動がより強くでる傾向を認めた。(2) 歯髄幹細胞投与群との行動比較のために使用した物質投与群において、投与した物質により、不安様行動を有意に引き起こすことが認められた ($p < 0.01$, Student-t test 下図)。



さらに、物質投与群においては、投与後に摂食抑制ならびに不安誘発作用のある視床下部のホルモンの mRNA 発現が有意に上昇していた。そのため物質投与群において、特定のホルモンの受容体アンタゴニストを同時に投与することで不安様行動に変化が起きるかを観察した。その結果、物質投与群においてみられた不安様行動が、受容体アンタゴニスト投与によって一部キャンセルできることがわかった(下図)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Amitani M, Amitani H, Robert A. Sloan, Suzuki H, Sameshima N, Asakawa A, Nerome Y, Owaki T, Inui A, Hoshino E: The translational aspect of complementary and alternative medicine for cancer with particular emphasis on Kampo. *Frontiers in Pharmacology* 6: 150, 2015. 査読有。

〔学会発表〕(計1件)

鈴木 甫, 安宅弘司, 乾 明夫: Helicobacter pylori Vacuolating Cytotoxin A Causes Anorexia and Anxiety via Hypothalamic CRF Receptors Axis. 第25回 JDDW 日本消化器関連学会週間, ワークショップ, 2017年10月12-15日, 福岡

〔図書〕(計1件)

Suzuki H and Inui A. Herbal Medicines: New Horizons (Methods in Pharmacology and Toxicology) Chapter 15. Japanese Kampo Medicine: Perspectives. Humana Press; 1st ed. Springer Science+Business Media, New York, 2016. ISBN-10: 1493940007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 甫 (SUZUKI Hajime)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

口腔顎顔面外科学分野

助教

研究者番号：10623340