

論文審査の結果の要旨

氏名：鶴 町 仁 奈

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：頬脂肪体から調製した小成熟脂肪細胞由来の脱分化脂肪細胞は骨芽細胞分化能が高い

審査委員：（主査） 教授 鈴木直人

（副査） 教授 清水典佳

教授 磯川桂太郎

教授 高橋富久

成熟脂肪細胞は、脂肪組織を構成する主要な細胞であり、終末分化し増殖能を失った細胞とされていた。松本らは、この成熟脂肪細胞から天井培養法によって非対称分裂にて生じた線維芽細胞様細胞が間葉系幹細胞に類似した性質を持つことを明らかにし脱分化脂肪細胞（以下、DFAT 細胞）と名付けた。DFAT 細胞は高い増殖能をもち、脂肪細胞だけでなく骨芽細胞、軟骨細胞、平滑筋細胞、血管内皮細胞、心筋細胞、神経細胞等への多分化能を有していることから組織工学や再生医療の細胞源として有用であると考えられている。また、この DFAT 細胞は同じく脂肪組織を構成する細胞中に存在する間葉系幹細胞（以下、ASC）に比較して骨芽細胞への分化能が高く、口腔領域の骨組織や歯周組織の再生に有用であることが報告されており、臨床的にも広く注目されている。

頬脂肪体は、被膜で包まれた限局性の脂肪塊であり、咬筋の前縁と頬筋の間の浅いくぼみに存在する。この頬脂肪体は局所麻酔と極小切開で口腔内から採取できる唯一の脂肪組織である。近年この頬脂肪体から DFAT 細胞が調製できることが報告され、頬脂肪体が歯科再生医療においてドナー細胞の採取部位として期待されている。

一般的に、成熟脂肪細胞の直径は 60-110 μm と報告されているが、近年 20 μm 以下の成熟脂肪細胞が増殖能を持つことが報告された。しかしながら、成熟脂肪細胞の大きさと DFAT 細胞への脱分化効率の係数について調べた研究はほとんど見当たらない。そこで本研究では、ヒト頬脂肪体から採取した成熟脂肪細胞の直径を測定し、直径 40 μm 未満の細胞分画（Small adipocytes; S-adipocytes）および直径 40-100 μm の細胞分画（Large adipocytes; L-adipocytes）の 2 つのグループに分画した。また、S-adipocytes から脱分化した DFAT 細胞を Small DFAT (S-DFAT) 細胞、L-adipocytes から脱分化した DFAT 細胞を Large DFAT (L-DFAT) 細胞とし、両細胞分画から脱分化した DFAT 細胞の細胞数と細胞特性および脱分化効率を比較検討した。

その結果、以下の結論を得た。

1. 頬脂肪体から調製した成熟脂肪細胞には S-adipocytes が高い割合で存在する。
2. S-および L-adipocytes から共に DFAT 細胞への脱分化を誘導できたが、脱分化効率は S-adipocytes の方が L-adipocytes よりも高い傾向を示した。
3. S-DFAT 細胞は L-DFAT 細胞に比較して CD146 陽性細胞の割合が多く、高い ALP 活性と石灰化物形成能を持った骨芽細胞へ分化することが明らかとなった。
4. 0.02%のコラゲナーゼ濃度にて酵素処理を行うことで、効率良く S-adipocytes を分離することができた。

以上のことから、本研究は頬脂肪体から分離した直径 40 μm 未満の成熟脂肪細胞から脱分化した DFAT 細胞は骨芽細胞への分化能が高く、骨の再生に有用であることを示唆したもので、歯科臨床医学特に再生医療領域の研究発展に寄与するところが大きい。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

平成28年3月9日