

再生医療と免疫 — 組織再生と間葉系幹細胞 —

秋山謙太郎, 窪木拓男

Regenerative medicine and immunity
— Tissue regeneration and mesenchymal stem cells —

Kentaro Akiyama, DDS, PhD and Takuo Kuboki, DDS, PhD

抄 録

組織再生は、外的要因や疾患により破壊または喪失した組織構造がもとの通りに復元されることであり、その詳細なメカニズムの全貌は未だ解明されていないのが現状である。その理由として、組織再生には、未分化間葉系幹細胞の組織特異細胞への分化だけでなく、さまざまなサイトカインや免疫細胞などから構成される組織再生ニッチの形成が複雑に関与しているからと考えられている。本稿では、組織再生における間葉系幹細胞と免疫細胞の関わりについて、特に歯や補綴物の安定した予後に必要不可欠である骨の吸収、再生について、著者らのデータの一部と共に概要を紹介する。

キーワード

間葉系幹細胞, 免疫細胞, 組織再生, サイトカイン

ABSTRACT

Tissue regeneration is defined as regenerating the lost or damaged tissue, by various reasons including trauma and diseases, to original tissue structure. However the detailed mechanism of tissue regeneration is still not fully understood. The contribution of many types of cells in tissue regeneration might be a major reason why regeneration processes are complicated. In this article, we will introduce correlation between mesenchymal stem cells and immune cells in bone regeneration with our previous data.

Key words:

Mesenchymal stem cell, Immune cell, Tissue regeneration, Inflammatory cytokine

I. はじめに

骨髄で発見された間葉系幹細胞¹⁾は、筋組織²⁾、皮膚³⁾、脂肪⁴⁾、臍帯組織⁵⁾、歯髄⁶⁾や歯周組織である歯根膜⁷⁾、歯乳頭⁸⁾、歯肉⁹⁾といったさまざまな体組織でその存在の確認、単離・培養がなされている。これら組織間葉系幹細胞は、骨基質のリモデリングなど、

組織の恒常性維持に関与していると考えられている。これは、間葉系幹細胞が有する自己複製能¹⁾や骨、軟骨、脂肪、筋肉などを含むさまざまな中胚葉組織へ分化できる多分化能を有しているがゆえである^{10,11)}。そのため、組織再生工学においては、細胞の足場となるキャリアー、細胞の生存や分化を促進させる各種サイトカイン、間葉系幹細胞の複合体を移植することで組織を再生させる事を基本コンセプトとし、各種キャリ

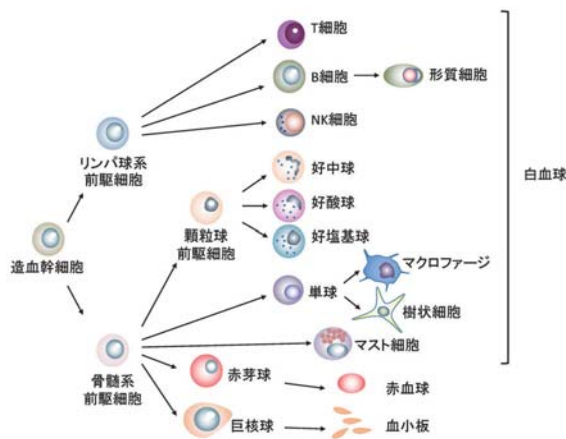


図1 造血幹細胞から分化する免疫細胞の種類

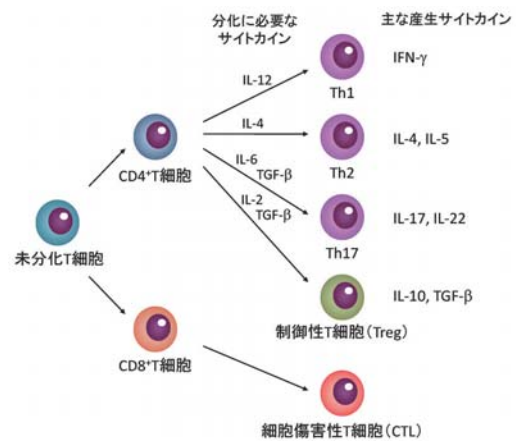


図2 さまざまな機能によって分類される T 細胞

アーの材料学的検討，サイトカインの組み合わせ，移植幹細胞の質など数多くの基礎研究や臨床研究が報告¹²⁻¹⁵⁾され，一定の効果が示されてきた。しかしながら，一般臨床への拡大が期待された間葉系幹細胞移植療法は，組織再生が十分に得られないことや移植にかかるコスト，移植幹細胞の質の担保などさまざまな要因によって，既存の治療概念を大きく転換させるには至っていない。

一方，損傷した組織や慢性炎症局所において，炎症初期に間葉系幹細胞が多数蓄積されるという報告がなされている^{16,17)}ことから，間葉系幹細胞と炎症を引き起こす免疫細胞との相互作用により，再生の場を最適化することで再生カスケードを引き起こすのではないかと考えられている。

本稿では，組織再生の中でも，われわれ補綴医にとって重要な項目である骨の吸収と再生について，免疫細胞と間葉系幹細胞の関わりを紹介する。

II. 免疫・免疫細胞について

免疫とは，体内に入り込んだ“非自己”を排除する生体の防御システムのことである。免疫には先天的に備わっている自然免疫と，さまざまな外来因子に感染することで構築される獲得免疫に分けられる。自然免疫では，非自己に対して単純な食作用や，分解による非特異的排除を目的としているのに対して，獲得免疫では，対象の非自己に対してのみ選択的に排除するといった，より高度な対応を目的とし，それぞれの免疫系は，造血幹細胞から分化した免疫細胞が担当する(図1)。赤血球や白血球の元となる造血幹細胞は，多種多様な免疫細胞に分化する。赤血球系では後に血小板を放出する巨核球や赤血球となる赤芽球が挙げられ

る。白血球系はさらに細分化した役割を有した3種の免疫細胞に分類される。第一に，リンパ球系では，さまざまな機能に特化したTリンパ球(T細胞)，抗体を産生する形質細胞に分化するBリンパ球(B細胞)，自然免疫として作用するナチュラルキラー細胞(NK細胞)が挙げられる。第二に，体内に侵入した細菌などを非特異的に貪食する好中球や，アレルギー反応に関与する好酸球，血液凝固に関与すると言われている好塩基球などを含む顆粒球が挙げられる。さらに第三に，さまざまな免疫応答や炎症制御に関与するマクロファージや樹状細胞を含む単球である。これらの免疫細胞が複雑に作用し，非自己を排除する作用だけでなく，組織の破壊や修復に携わるさまざまな細胞に影響を与えることが徐々に明らかにされつつある。

III. 免疫細胞の間葉系幹細胞機能への影響

前述のT細胞は，その機能によってさまざまな種類に分類されている(図2)。ヘルパーT細胞(Th細胞)は，分泌するタンパク(サイトカイン)によってさらに亜集団(サブセット)に細分される。Th-1細胞はインタフェロンガンマ(IFN- γ)，Th-2細胞はインターロイキン4(IL-4)，Th-17はIL-17を特異的に産生，分泌することが知られている。また，細胞傷害性T細胞(cytotoxic T細胞，CTL)は，パーフォリン/グランザイムと呼ばれる分解酵素を産生することで標的細胞の細胞死(アポトーシス)を誘導する。制御性T細胞(regulatory T細胞，Tregs)は，その他のT細胞の機能を抑制し，過剰な免疫反応や，免疫寛容の誘導に重要な役割を果たしていることが知られている。

これらT細胞の組織再生への関与について，われ

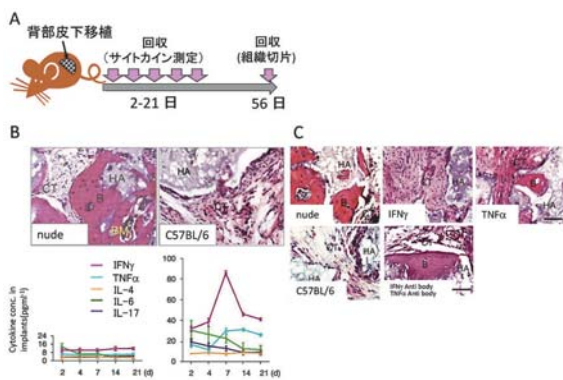


図3 間葉系幹細胞移植後の骨再生阻害 (文献 18 より引用, 改変)

(A) 間葉系幹細胞の移植と回収プロトコル
 (B) 間葉系幹細胞の背部皮下移植後, 免疫不全マウス (nude) では異所性骨形成を認めるが, 野生型マウス (C57BL/6) では骨形成の阻害が観察された。
 さらに, 移植体中のサイトカイン測定の結果, 野生型マウスに移植した群 (右) では, 免疫不全マウス (左) と比較して, IFN- γ ならびに TNF- α の著明な上昇が観察された。
 (C) 免疫不全マウスで観察された異所性骨形成は, 移植と同時に IFN- γ もしくは TNF- α を投与することで阻害された (上段)。反対に, 野生型マウスで観察された骨形成阻害は, 移植と同時に抗 IFN- γ 抗体ならびに抗 TNF- α 抗体を投与することで骨形成が観察された。

われの研究グループではその詳細な骨再生阻害メカニズムを報告している¹⁸⁾。免疫不全マウスの背部皮下に, 間葉系幹細胞/ハイドロキシアパタイト/リン酸カルシウム複合体を移植すると, 異所性骨誘導が観察されるのに対し, 免疫機能が正常な野生型マウスの背部皮下に同じように移植しても異所性骨の形成は誘導されず, さらには免疫不全マウスに IFN- γ や腫瘍壊死因子 α (TNF- α) などの炎症性サイトカインを投与することで, 異所性骨誘導が阻害されることを明らかにした (図 3)。この骨形成阻害メカニズムとして, これらサイトカインが, 移植した間葉系幹細胞のアポトーシス誘導受容体である Fas を活性化させることでアポトーシスを誘導し, 骨形成を阻害していることを明らかにした (図 4)。このような炎症性サイトカインによる骨再生阻害効果は, T 細胞機能を抑制する Tregs を, 間葉系幹細胞移植に先立って全身的に投与することで解消することが可能となり (図 5), 間葉系幹細胞移植による骨再生療法を成功に導くには, 宿主免疫応答, 特に T 細胞の制御が必須であることを提案した。

さらに, その他の T 細胞サブセットによる間葉系幹細胞機能への影響も明らかになりつつある。自己免疫疾患の一つである強皮症モデルマウスでは重篤な骨粗鬆症を呈することが知られている。われわれは, こ

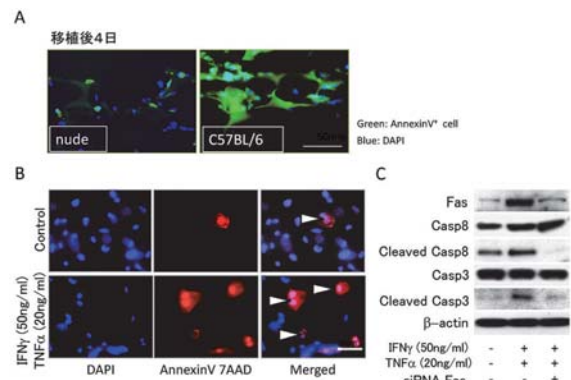


図4 間葉系幹細胞移植後のアポトーシス (文献 18 より引用, 改変)

(A) 背部皮下に移植された間葉系幹細胞は, 免疫不全マウス (nude) と比較して野生型マウス (C57BL/6) では多くのアポトーシス陽性細胞 (緑) が観察された。
 (B) 生体外で培養した間葉系幹細胞では, コントロール群 (上段) と比較して IFN- γ ならびに TNF- α を添加することでアポトーシス陽性細胞 (赤) が著明に増加した (下段)。
 (C) 生体外で培養した間葉系幹細胞では, IFN- γ ならびに TNF- α を添加することでアポトーシスを誘導する Fas 受容体の発現が上昇するだけでなく, アポトーシスを誘導するタンパク質分解酵素の産生を亢進させる。

のマウス骨髄由来間葉系幹細胞の骨芽細胞分化能力が極端に抑制され, 脂肪細胞分化に大きくコミットしていることを報告した (図 6)¹⁹⁾。さらに, この分化制御は Th-2 が産生する IL-4 が刺激となり, PI3K/mTOR シグナルを活性化すること, mTOR シグナルを抑制することでこの効果がキャンセルされること (図 7) を解明した。このように T 細胞や炎症性サイトカインによる間葉系幹細胞の骨再生阻害効果が明らかになりつつあるが, 骨再生を阻害するだけでなく, 積極的な骨吸収を促進する効果についても多くの研究がなされている。

骨の破壊は, 破骨細胞によって分解, 吸収されることで生じることが広く知られている。破骨細胞は, 造血幹細胞由来の単球/マクロファージ系前駆細胞が複数融合・分化することで発生する細胞である。その生成には骨芽細胞から分泌された macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) と, 骨芽細胞膜上に発現した receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) が必須である。RANKL の受容体 RANK は, M-CSF によって発現が上昇しシグナルを増強させる。RANK に刺激が伝わると, RANK の細胞内ドメインに TNF receptor associated factor 6 (TRAF6) が結合し, nuclear factor- κ B (NF- κ B) などの多くのシグナル経路が活性化される。その結

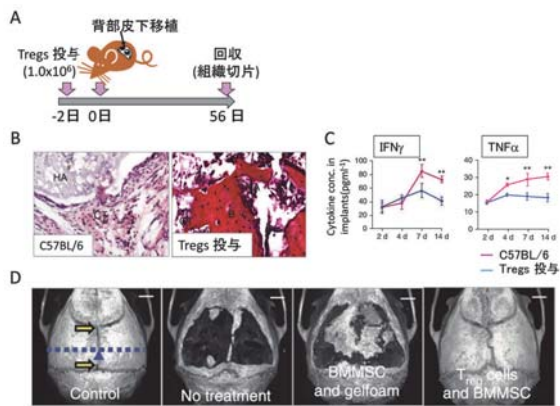


図5 間葉系幹細胞移植後の骨形成阻害効果は制御性 T 細胞の前投与により解消される。(文献 18 より引用, 改変)

(A) 間葉系幹細胞ならびに制御性 T 細胞の移植と回収プロトコル
 (B-C) 間葉系幹細胞の背部皮下移植後, 骨形成の阻害が観察された野生型マウス (C57BL/6) と比較して, 制御性 T 細胞前投与群 (Tregs 投与) では骨形成が観察された (B). さらには, 移植体の IFN- γ (左) ならびに TNF- α (右) 濃度は, Tregs 投与で上昇が抑制された (C).

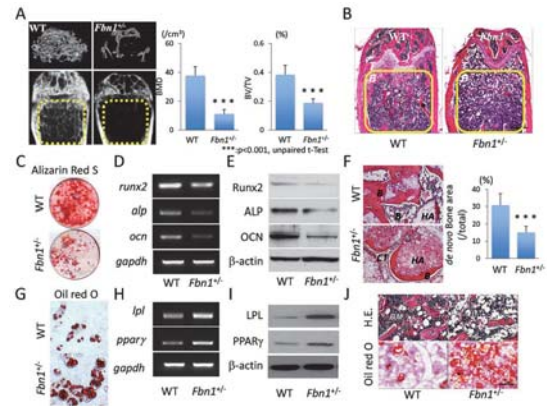


図6 強皮症モデルマウスにおける骨粗鬆症と間葉系幹細胞機能の低下 (文献 19 より引用, 改変)

(A-B) 強皮症モデルマウス (Fbn1 $^{+/-}$) は野生型 (WT) と比較して重度の骨粗鬆症を示す。
 (C-J) 強皮症モデルマウス由来間葉系幹細胞は骨芽細胞分化能力が著しく低下し, 逆に脂肪細胞への分化能力が亢進していた。

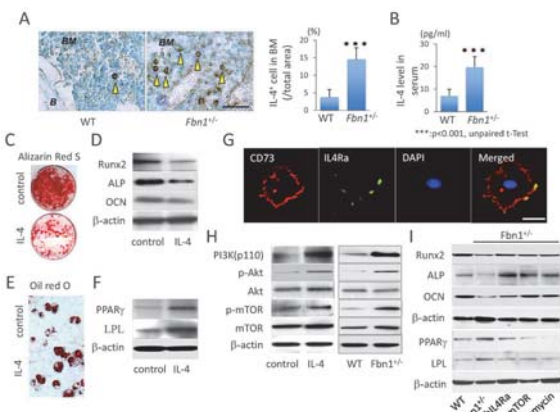


図7 間葉系幹細胞機能の低下と IL-4 (文献 19 より引用, 改変)

(A-B) 強皮症モデルマウス (Fbn1 $^{+/-}$) は野生型 (WT) と比較して IL-4 の著明な亢進が認められた。
 (C-F) IL-4 は野生型マウス由来間葉系幹細胞の骨分化能を抑制し, 脂肪細胞分化を促進させた。
 (G) 間葉系幹細胞は IL-4 受容体を発現している。
 (H-I) IL-4 刺激は mTOR シグナルを活性化させることで間葉系幹細胞の分化を制御している。

果, 破骨細胞分化に必須の転写因子である c-Fos, nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 (NFATc1)²⁰ が破骨細胞特異的遺伝子 (カテプシン K, カルシトニン受容体) の発現を誘導する²¹。骨吸収をきたす疾患では, いずれにしてもこの破骨細胞の活性化が促進されるとともに, 前述のような間葉系幹細胞の骨芽細胞分化抑制が生じることで骨代謝バランスが

吸収方向に傾くことで生じる。

このような骨代謝バランスの崩壊による疾患で代表的なものの一つとして, 慢性炎症を伴う自己免疫疾患の一つであるリウマチ性関節炎 (RA) が挙げられる。RA では, Th-17 の産生する IL-17 が滑膜に存在するマクロファージを活性化し, T 細胞の分泌する IL-1, IL-6 やならびにマクロファージが分泌する TNF- α が滑膜線維芽細胞の RANKL 発現を著しく亢進させ, 破骨細胞を強力に分化誘導する²²。それと同時に, これらサイトカインは Dickkopf-1 (Dkk-1) の発現を誘導し, 骨芽細胞の Wnt/ β カテニン経路を遮断し, 骨形成を阻害する²³ ことで更なる骨破壊が増悪する。

また, マウス歯周病モデルにおいて, 通常は T 細胞の活性化を抑制し, 免疫寛容をもたらす制御性 T 細胞が, 細菌感染により形質転換し, より IL-17 を多く産生する exFoxp3Th-17 細胞に変化することで骨吸収が促進することが報告²⁴ されている。このように, われわれの体に備わっている免疫応答や, 炎症性サイトカインは, 間葉系幹細胞の骨芽細胞分化を抑制し, 破骨細胞分化を促進させることで, 主に骨吸収を加速させる方向に作用するのではないかと捉えられることが多い。

一方, 炎症性サイトカインによる間葉系幹細胞への影響は機能の抑制ばかりではなく, 機能を向上させる報告も多数存在する。IFN- γ は, 間葉系幹細胞の免疫調節因子の産生を促進することで免疫調節能を促進させ, 免疫疾患に対する治療効果を向上させる²⁵⁻²⁷ こ

とが報告されている。IL-1 β についても同様に治療効果向上の報告がなされている。Fan らは IL-1 β で刺激した間葉系幹細胞を出血性大腸炎モデルに投与したところ、IL-1 β で刺激しない間葉系幹細胞投与群よりも有意に治療効果が高かったことを報告している²⁸⁾。さらには IL-1 β , TNF- α は慢性閉塞性肺疾患において、間葉系幹細胞のさまざまな免疫調節因子の発現を上昇させるだけでなく、宿主上皮系細胞の活性を高めることで病態を改善させたり²⁹⁾、これらのサイトカインによって間葉系幹細胞の一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の合成ならびに NO の産生を促したりすることで免疫調節能を向上させる³⁰⁾ ことが報告されている。これに加えて、一酸化窒素 (NO) による刺激が、間葉系幹細胞機能による創傷治癒を早める³¹⁾、との報告もなされている。このように、近年では、炎症性サイトカインは、間葉系幹細胞の免疫調節能に大きな影響を与え、過度の炎症から正常組織を保護しようとする、フィードバック機構の引き金として作用すると考えられるようになってきた。

IV. 組織再生における炎症性サイトカインと間葉系幹細胞

損傷した組織が修復する際には、間葉系幹細胞が損傷組織周囲に集積することが多数報告されている。われわれの研究室でもイヌ抜歯窩に間葉系幹細胞が集積すること、ならびに集積した間葉系幹細胞は、骨芽細胞分化能が非常に高いことを報告している¹⁷⁾。また、マウス歯髄炎モデルにおいても、露髄箇所周囲に、歯髄幹細胞が集積することを確認している³²⁾。さらに、露髄局所では炎症性サイトカインの一つである TNF- α が蓄積しており、TNF- α による刺激の影響を *in vitro* にて確認したところ、歯髄幹細胞の stage-specific embryonic antigen-4 (SSEA-4) 発現を上昇させることで幹細胞性を向上させ、また、骨芽細胞様細胞への分化を促進させることを発見した。また、最近では、自己免疫疾患や、RA の関節破壊に関与する IL-17 を産生する T 細胞サブセットの一つである $\gamma\delta$ T 細胞が組織再生箇所集積し、IL-17 受容体陽性間葉系幹細胞に作用することで、幹細胞の増殖ならびに骨芽細胞を促進し、骨再生を誘導することが報告されている³³⁾。IL-1 β についても、過剰な IL-1 β の蓄積は、幹細胞の細胞死を誘導するが、IL-1 β を欠損させると、組織再生が遅延し、組織再生には適度な炎症性サイトカインが必要であるという報告³⁴⁾ もある。つまりは、創傷治癒や組織再生の過程で産出された炎症性サイト

カインは、過剰に産生されれば、間葉系幹細胞の細胞死を誘導したり、破骨細胞などの組織破壊を誘導する細胞が活性化したりする。その一方で、適度な炎症では、間葉系幹細胞の免疫調節能や分化能を向上させ、組織再生を誘導する可能性が考えられる。

V. まとめ

本稿では、組織再生における免疫細胞と間葉系幹細胞の関わりについて、その概要を紹介してきた。間葉系幹細胞による組織再生は、他家移植や自己移植に関わらず、宿主の免疫応答を無視しては期待通りの結果には結びつかない。また、宿主免疫反応や炎症性サイトカインを完全に抑制するのではなく、再生起点となるよううまく制御することで、より効率的な組織再生療法や自己免疫疾患の治療法の開発につながると確信している。

文 献

- 1) Friedenstien AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell tissue kinet* 1970; 3: 393-403.
- 2) Williams JT, Southerland SS, Souza J, Calcutt AF, Cartledge RG. Cells isolated from adult human skeletal muscle capable of differentiating into multiple mesodermal phenotypes. *Am Surg* 1999; 65: 22-26.
- 3) Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ, Barnabé-Heider F, Sadikot A, Kaplan DR et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 778-784.
- 4) Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211-228.
- 5) Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000; 109: 235-242.
- 6) Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13625-13630.
- 7) Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004; 364(9429): 149-155.
- 8) Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 2006; 1: e79.
- 9) Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and

- ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol* 2009; 183: 7787-7798.
- 10) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284(5411): 143-147.
 - 11) Reyes M, Lund T, Lenvik T, Aguiar D, Koodie L, Verfaillie CM. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. *Blood* 2001; 98: 2615-2625.
 - 12) Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol* 2007; 213: 341-347.
 - 13) García-Gómez I, Elvira G, Zapata AG, Lamana ML, Ramírez M, Castro JG et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 1453-1468.
 - 14) Tasso R, Fais F, Reverber D, Tortelli F, Cancedda R. The recruitment of two consecutive and different waves of host stem/progenitor cells during the development of tissue-engineered bone in a murine model. *Biomaterials* 2010; 31: 2121-2129.
 - 15) Bueno EM, Glowacki J. Cell-free and cell-based approaches for bone regeneration. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 685-697.
 - 16) Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 206-216.
 - 17) Nakajima R, Ono M, Hara ES, Oida Y, Shinkawa S, Pham HT et al. Mesenchymal stem/progenitor cell isolation from tooth extraction sockets. *J Dent Res* 2014; 93: 1133-1140.
 - 18) Liu Y, Wang L, Kikuri T, Akiyama K, Chen C, Xu X et al. Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration is governed by recipient T lymphocytes via IFN- γ and TNF- α . *Nat Med* 2011; 17: 1594-1601.
 - 19) Chen C, Akiyama K, Wang D, Xu X, Li B, Moshaverinia A et al. mTOR inhibition rescues osteopenia in mice with systemic sclerosis. *J Exp Med* 2015; 207: 73-91.
 - 20) Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrates RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2002; 3: 889-901.
 - 21) Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H. New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 582-590.
 - 22) Sato, K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203: 2673-2682.
 - 23) Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156-163.
 - 24) Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemaskunthai W, Shukunami C et al. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nat Commun* 2018; 9: 701.
 - 25) Sivanathan K, Gronthos S, Rojas-Canales D, Thierry B, Coates P. Interferon-gamma modification of mesenchymal stem cells: Implications of autologous and allogenic mesenchymal stem cell therapy in allotransplantation. *Stem Cell Rev* 2014; 10: 351-375.
 - 26) Poichent D, Spbinsky J, Douglas GW, Kidd M, Moadsiri A, Reina E et al. IFN γ activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease. *Eur J Immunol* 2008; 38: 1745-1755.
 - 27) Kim DS, Jang IK, Lee MW, Ko YJ, Lee DH, Lee JW et al. Enhanced immunosuppressive properties of human mesenchymal stem cell primed by interferon- γ . *Ebio-Medicine* 2018; 28: 261-273.
 - 28) Fan H, Zhao G, Liu L, Liu F, Gong W, Liu X et al. Pretreatment with IL-1 β enhances the efficacy of MSC transplantation in DSS induced colitis. *Cell Mol Immunol* 2012; 9: 473-481.
 - 29) Broekman W, Amatngalim GD, Mooij-Eijk Y, Oostendorp J, Roelofs H, Taube C et al. TNF- α and IL-1 β activated human mesenchymal stromal cells increase airway epithelial wound healing in vitro via activation of the epidermal growth factor receptor. *Respir Res* 2016; 17(3): 12931-015-0316-1.
 - 30) Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell stem cell* 2008; 2: 141-150.
 - 31) Chen H, Min XH, Wang QY, Leung FW, Shi L, Zhou Y et al. Pre activation of mesenchymal stem cells with TNF- α , IL-1 β and nitric oxide enhances its paracrine effects on radiation induced initial injury. *Sci Rep* 2015; 5: 8718.
 - 32) Ueda M, Fujisawa T, Ono M, Hara ES, Pham HT, Nakajima R et al. A short-term treatment with tumor necrosis factor-alpha enhances stem cell phenotype of human dental pulp cells. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5: 31.
 - 33) Ono T, Okamoto K, Nakashima T, Nitta T, Hori S, Iwakura Y et al. IL-17 producing $\gamma\delta$ T cells enhances bone regeneration. *Nat Commun* 2016; 7:10928.
 - 34) Hasegawa T, Hall CJ, Crosier PS, Abe G, Kawakami K, Kudo A et al. Transient inflammatory response mediated by interleukin-1 β is required for proper regeneration in zebrafish fin fold. *eLife* 2017; 6: e22716.
-
- 著者連絡先：秋山 謙太郎
〒700-8525 岡山市北区鹿田町2-5-1
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科インテグレート再生補綴学分野
Tel: 086-235-6682
Fax: 086-235-6684
E-mail: akentaro@md.okayama-u.ac.jp