

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 竹内 由利子

〔題名〕

Development of Novel Mouse Model of Ulcers Induced by Implantation of Magnets

(磁石埋め込みによるマウス皮膚潰瘍モデルの新規開発)

〔要旨〕

難治性皮膚潰瘍の病態は複雑かつ多様であり、未だ臨床病態を正確に反映した動物モデルは確立されていない。そこで、より実臨床に近いモデルとして、マウス“磁石埋込モデル”を新規に開発した。これは、背部の皮膚を2個の磁石で7日間持続的に挟んで脱落させるもので、難治性潰瘍を特徴付ける、多量の浸出液や炎症細胞浸潤、潰瘍周囲の表皮肥厚といった性質を備えている。特に表皮肥厚に関しては、創傷治癒過程で上皮化に寄与するTGF- β シグナルの抑制が関与することが知られている。実際に6例の下肢切断患者の皮膚潰瘍検体でシグナル抑制が認められ、この性質は磁石埋込モデルでも再現された。一方でリガンドとなるTGF- β 1は磁石埋込モデルでも臨床検体でも高発現していた。同様に再上皮化で重要な役割を果たすKGFはいずれにおいても低発現であった。KGFは真皮の線維芽細胞に発現し、表皮のケラチノサイトを刺激して潰瘍の上皮化を促すが、皮膚潰瘍におけるTGF- β 1とKGFの関連についてはあまり知られていない。そこで、TGF- β 1のリコンビナントタンパクをヒト線維芽細胞に添加したところ、KGFの発現が低下するという事実を見出した。これらのことから、潰瘍におけるTGF- β 1の上昇がTGF- β シグナルやKGFの発現を低下させ、再上皮化を抑制するメカニズムが新たに示唆された。最後に、難治性皮膚潰瘍の新たな治療法として当教室で考案された、線維芽細胞と末梢血単核球からなる細胞混合シートの効果と同マウスモデルにて検証した。シートの貼付によって、創傷治癒の炎症期に上昇するとされる炎症性サイトカインの低下と、肥厚化した表皮の菲薄化を認めるばかりでなく、治癒が促進された。これらのことから、我々の潰瘍モデルは、臨床病態により近い動物モデルであると考えられ、細胞混合シートは炎症期の遷延や上皮化抑制のメカニズムを断ち切る新たな潰瘍治療デバイスとなる可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1514 号	氏 名	竹内 由利子
論文審査担当者	主査教授	矢野 雅文	
	副査教授	小林 誠	
	副査教授	廣野 公一	
学位論文題目名 Development of Novel Mouse Model of Ulcers Induced by Implantation of Magnets (磁石埋め込みによるマウス潰瘍モデルの新規開発)			
学位論文の関連論文題目名 Development of Novel Mouse Model of Ulcers Induced by Implantation of Magnets (磁石埋め込みによるマウス潰瘍モデルの新規開発) 掲載雑誌名 Scientific Reports 第 7 巻 第 4843 号 (2017 年 7 月 掲載 ・掲載予定)			
(論文審査の要旨) 難治性皮膚潰瘍の病態は複雑かつ多様であり、未だ臨床病態を正確に反映した動物モデルは確立されていない。そこで、より実臨床に近いモデルとして、マウス“磁石埋込モデル”を新規に開発した。これは、背部の皮膚を2個の磁石で7日間持続的に挟んで脱落させるもので、難治性潰瘍を特徴付ける、多量の浸出液や炎症細胞浸潤、潰瘍周囲の表皮肥厚といった性質を備えている。特に表皮肥厚に関しては、創傷治癒過程で上皮化に寄与する TGF-βシグナルの抑制が関与することが知られている。実際に6例の下肢切断患者の皮膚潰瘍検体でシグナル抑制が認められ、この性質は磁石埋込モデルでも再現された。一方でリガンドとなる TGF-β1 は磁石埋込モデルでも臨床検体でも高発現していた。同様に再上皮化で重要な役割を果たす KGF はいずれにおいても低発現であった。KGF は真皮の線維芽細胞に発現し、表皮のケラチノサイトを刺激して潰瘍の上皮化を促すが、皮膚潰瘍における TGF-β1 と KGF の関連についてはあまり知られていない。そこで、TGF-β1 のリコンビナントタンパクをヒト線維芽細胞に添加したところ、KGF の発現が低下するという事実を見出した。これらのことから、潰瘍における TGF-β1 の上昇が TGF-βシグナルや KGF の発現を低下させ、再上皮化を抑制するメカニズムが新たに示唆された。最後に、難治性皮膚潰瘍の新たな治療法として当教室で考案された、線維芽細胞と末梢血単核球からなる細胞混合シートの効果を同マウスモデルにて検証した。シートの貼付によって、創傷治癒の炎症期に上昇するとされる炎症性サイトカインの低下と、肥厚化した表皮の菲薄化を認めるばかりでなく、治癒が促進された。これらのことから、我々の潰瘍モデルは、臨床病態により近い動物モデルであると考えられ、細胞混合シートは炎症期の遷延や上皮化抑制のメカニズムを断ち切る新たな潰瘍治療デバイスとなる可能性が示唆された。			