

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	酒 井 成 貴
主 論 文 題 名 Local release of pioglitazone (a peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist) accelerates proliferation and remodeling phases of wound healing (ピオグリタゾン (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ アゴニスト) の局所徐放は創傷治癒の増殖期と再構築期を促進させる)				
(内 容 の 要 旨) ピオグリタゾンはPPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) アゴニストである。その作用はアディポネクチン産生脂肪細胞への分化誘導によるインスリン抵抗性の改善、マクロファージの表現型をM1からM2へ変化、抗炎症作用などが報告されている。しかし、ピオグリタゾンは難水溶性薬剤であり徐放化し局所に長期作用させることは困難である。そこで難水溶性薬剤をミセル化し、ゼラチンに含有する方法を用いた。ゼラチンは生体適合性もあり創部からの滲出液を吸収し、湿潤環境を保つことができ創傷被覆材としての効果がある。また生体由来のコラゲナーゼにより徐々に分解されることで、薬物の徐放を可能にした。本研究ではピオグリタゾンをゼラチンハイドロゲルにより徐放化し、慢性皮膚潰瘍モデルとして糖尿病マウスの背部皮膚欠損創を用い治癒促進効果を評価しメカニズムの解明をすることを目的とした。8週齢、オスの糖尿病モデルマウス (db/db) を用い、背部皮膚に8mmの皮膚全層欠損を作製した。ピオグリタゾン徐放化ゼラチンハイドロゲルと、ピオグリタゾンを含有しないゼラチンハイドロゲルをコントロールとして貼付し、1・4・7・14日目に肉眼的・組織学的評価およびタンパク質定量を行った。 ピオグリタゾン群はコントロール群に比べて有意に創部の収縮と上皮化の促進を認めた。同様に組織学的評価では4日目で、すでに創傷範囲は狭くなり、肉芽様組織の範囲も狭くなっていた。さらに免疫染色でマクロファージの数の減少が認められ、ピオグリタゾン群では炎症が終息してきていることを示唆できた。Western BlottingではTGF- β とMIP-2の減少および、アディポネクチンの増加を認めた。MIP-2はマクロファージのM1マーカーとして知られており、創傷早期に上昇する。コントロール群でMIP-2は4日目でまだ上昇しており、組織学検査の結果と相関がみられた。TGF- β は7日目で上昇を認めたが、ピオグリタゾン群では抑制されていた。TGF- β と筋線維芽細胞との関連が報告されており、7日目でピオグリタゾン群はコントロール群よりも α -SMA陽性細胞の面積の狭くWestern Blottingの結果と相関していた。 創傷治癒には炎症期・増殖期・再構築期の過程が知られている。本実験の結果から、ピオグリタゾンの長期局所投与は創傷治癒過程の炎症期をコントロールし、増殖期・再構築期を早期に誘導すると結論付けた。徐放化技術により局所での濃度を上昇させ、さらに長期作用させることが可能となり、慢性炎症性潰瘍の創傷被覆材としての有用性が示唆された。				