

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	酒 井 成 貴
論文審査担当者	主 査	形成外科学	貴 志 和 生	
発生・分化生物学	久保田 義 顕		皮膚科学	天 谷 雅 行
病理学	坂 元 亨 宇			
学力確認担当者：			審査委員長：久保田 義顕	
			試問日：平成28年 1月 7日	
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名：Local release of pioglitazone (a peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ 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 $\gamma$ 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)				
<p>PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) <math>\gamma</math> agonistであるピオグリタゾンのゼラチンハイドロゲル創傷被覆材を作成し、ピオグリタゾンを創傷部に局所徐放させることで、糖尿病マウス (<i>db/db</i>) の背部皮膚潰瘍モデルの創傷治癒を促進させることを示し、そのメカニズムの解析を行った。</p> <p>ピオグリタゾンの局所徐放は創傷治癒過程の増殖期・成熟期を早めることで創傷治癒を促進することが考えられ、糖尿病性潰瘍などの慢性炎症性潰瘍の創治癒促進のための、全身的な副作用を軽減した創傷被覆材となりうる可能性が示唆された。</p> <p>審査ではまず、ゼラチン誘導体の合成について、条件検討と発想の想起について質問された。これに対して、生体適合性の高いゼラチンを用いた素材を中心に考え、疎水性のコアを形成させる目的で乳酸オリゴマーを使用したと回答された。次いで<i>in vitro</i>の実験で薬剤が用量依存性に作用しているのか、生体内での徐放の挙動との相違に関して質問された。用量に関して用量依存性を確認できる範囲で検討すべきであったと回答され、生体内では投与後一時的に放出が増える初期バーストがあり、<i>in vitro</i>との相違がある旨、データを提示し回答された。続いて、ハイドロゲル単剤で創傷治癒遅延があったことについて質問された。これに対して、ハイドロゲルの機械的な圧迫による影響が考えられると回答された。さらに、ハイドロゲル単剤とピオグリタゾン徐放ハイドロゲルでの大きな違いは初期の過剰な炎症を抑えることにあり、創収縮のグラフからも大きな差は創傷治癒過程の初期にあり、このためピオグリタゾンの徐放は4日間で十分であったのではないかと、もしくは初期の大量投与でも十分なのではないかと質問された。これに対して、初期の大量投与は無効であった結果が提示され、また、徐放期間に関しては4日間で十分であった可能性は否定できないと回答された。また、初期の4日間に関して、マクロファージ以外の炎症細胞を含めた組織学的検討もなされるべきであるとの指摘がなされた。最後に、創作成後4日目の組織学的検討でマクロファージの数が減少しているが、M2マクロファージの数は多い方が創傷治癒促進には有利なのではないかと質問がなされた。これに対して、コントロール群ではM1マクロファージが多く、ピオグリタゾン徐放ハイドロゲル群ではM2マクロファージが多い可能性を考えているが確定的な検討は出来ていない旨、回答された。最終的に効果の主経路を絞り込むためのインヒビターなどを用いた検討を行うべきであるとの指摘がなされた。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題が残されているものの、ピオグリタゾン局所徐放は糖尿病性潰瘍などの慢性炎症性潰瘍の炎症をコントロールし、創傷治癒促進に有用であることを明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。</p>				