

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 加藤 二郎

論 文 題 目

Mesenchymal stem cells ameliorate impaired wound healing through enhancing keratinocyte functions in diabetic foot ulcerations on the plantar skin of rats

(間葉系幹細胞はケラチノサイトの機能を改善させることにより糖尿病ラットにおける足底潰瘍の治癒を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委 員

室原豊明 

名古屋大学教授

委 員

磯部健一 

名古屋大学教授

委 員

秋山真志 

名古屋大学教授

指導教授

加藤 二郎 

論文審査の結果の要旨

糖尿病性下肢病変は難治性であり、有効な治療法は確立されていない。

本研究では、糖尿病性下肢病変の研究に有効な動物モデルを確立し、創傷治癒遅延の機序を解明、さらに有効な治療法を検討することを目的とした。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。





1. SD rat の足底ではヒトと同様に再上皮化により創傷治癒が起こり、創傷治癒の動物モデルとして有効であることが確認された。
2. 骨髄由来間葉系幹細胞 (BM-MSC) 移植により糖尿病 rat において創傷治癒遅延が改善したが、移植された細胞がケラチノサイトに分化したという証拠は得られなかった。
3. *in vitro* でのヒトケラチノサイトを用いた実験ではケラチノサイト機能は高グルコース環境下で低下し、BM-MSC 培養液を添加することにより改善した。
以上より、移植された BM-MSC の分泌するサイトカインによりケラチノサイト等の周辺細胞が活性化することによって創傷治癒が改善するものと考えられた。
4. BM-MSC は VEGF、bFGF その他多数のサイトカインを分泌すると報告されており、これらが創傷治癒遅延改善の原因になったと考えられる。
5. 創傷治癒の改善には血流の関与が考えられるが、今回ドップラー血流計を使用した測定では治療前後で血流量に変化は見られなかった。
6. 末梢組織液中のグルコース濃度は血中グルコース濃度と近似すると報告されており、今回設定した 6mM、12mM、25mM のグルコース濃度は *in vitro* で正常及び糖尿病の状態を再現して細胞実験を行うのに適切である。

本研究では、創傷治癒遅延の機序の一つを解明し、BM-MSC が治療に有効であることを証明した。

また、今回新たに確立した糖尿病下肢病変の動物モデルは今後の糖尿病性下肢病変の研究に対して有用であり、本研究は今後の糖尿病治療に重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	加藤二郎	
試験担当者		主査	室原豊明 	磯部健一 	秋山真志 
		指導教授	大石 二郎 		
(試験の結果の要旨)					
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 間葉系細胞移植治療後に血管増生や血流増加は認められたか。 2. 創傷治癒改善の原因は間葉系幹細胞の分化によるものなのか、あるいは分泌された液性因子によるものか。 3. 今回の実験でMSCが産生する液性因子としては、何か考えられるか。 4. 細胞培養液のグルコース濃度は適正か。 <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>					