

別紙1-1

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 小林 倫

論 文 題 目

Effects of exosomes derived from the induced pluripotent stem cells on skin wound healing

(ヒト iPS 細胞由来エクソソームの皮膚創傷治癒への影響)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

古 森 公 浩 

名古屋大学教授

委員

平 田 仁 

名古屋大学教授

委員

秋 山 真 志 

名古屋大学教授

指導教授

亀 井 讓 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、ヒト iPS 細胞由来エクソソーム (iPS-Exo) が皮膚創傷治癒に与える影響について検討した。フローサイトメトリーによる解析の結果、iPS-Exo では、HLA-ABC, HLA-DR 陰性であることを確認した。スクラッチアッセイにて解析した結果、iPS-Exo 群は培地 Exo 群、PBS 群と比較し、皮膚線維芽細胞遊走能が優位に亢進していた。iPS-Exo、培地 Exo、PBS をそれぞれ、糖尿病性潰瘍モデルの創部内に局所投与し、創傷治癒に与える影響を 3 群間で比較検討した結果、術後 7 日後の創部面積は、PBS 群、培地 Exo 群と比較し、iPS-Exo 群で有意に小さかった。iPS-Exo は糖尿病マウス皮膚線維芽細胞の遊走能を亢進させることにより、皮膚創傷治癒を促進することを明らかにし、糖尿病性潰瘍の治療に利用できることが示唆された。また、iPS-Exo は HLA の発現を認めないため他家由来 iPS-Exo を用いた製剤化や、他疾患が原因である皮膚創傷治癒への応用の可能性もあると考えた。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. iPS 細胞は再生医療において細胞源として強力なツールとなるが、安全性の問題から iPS-Exo の利用も検討すべきであると考えている。分化のより下流にある間葉系幹細胞由来エクソソームも一定の効果をあげていることから、より上流である iPS-Exo は様々な疾患に有効であるのではないかと予想した。本研究が成し遂げられた場合、治療戦略ツールとしての iPS-Exo の役割や機能解析の新しい知見は学術的な特色を持ち、基礎研究の基盤となるだけでなく、他科領域への臨床応用も視野に入れた発展性のある意義の高い研究になると思われる。
2. 細胞遊走能に関するサイトカインとしては bFGF、PDGF、TGF- $\beta$  の報告がある。また、細胞遊走能に関するマイクロ RNA としては 302-367 クラスターの報告がある。これは TGF- $\beta$  レセプター 2 を標的にして E-カドヘリン発現を増加させ、間葉から上皮への移行を促進しており、本実験結果から考えると iPS エクソソーム中にも存在している可能性があるのではないかと考えている。また、血管新生を促すマイクロ RNA としては、miR-191、-155、-31、-17-5p、-18a、-20a、-21 があり、これらもまた iPS-Exo 中に存在する可能性があると考えている。
3. 早期の創傷治癒を促進させた iPS-Exo に含まれる成分の効果が消失した、または、量が足りなかったことによる結果だと考える。ポンプによる持続投与や投与回数を増やすことで創傷閉鎖の日数を短くすることが可能であると思う。また、細胞増殖能がある物質と組み合わせることにより臨床現場で使いやすいものとなると考えている。

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。

## 別紙2

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	小林 倫
試験担当者	主査 古森 公浩  平田  秋山 真志  指導教授 亀井 譲 			
<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"> <li>1. iPS細胞を選択した理由について</li> <li>2. iPS-Exoに含まれるどのような物質が治癒効果を促進させたのか</li> <li>3. 糖尿病性潰瘍モデルを用いた実験においてiPS-Exo群の創傷治癒が培地Exo群とPBS群に追いつかれた理由について</li> </ol> <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、形成外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>				