

京都大学	博士（医科学）	氏 名	金 学嬉
論文題目	Enhanced wound healing by epigallocatechin gallate-incorporated collagen sponge in diabetic mice (緑茶ポリフェノールを含有したコラーゲンスポンジの糖尿病マウス皮膚創傷治癒への応用)		
(論文内容の要旨)			
皮膚での創傷治癒は出血・凝固期、炎症期、増殖期、再構築期よりなる。(具体的には止血、凝固、炎症細胞浸潤、繊維芽細胞の遊走、肉芽組織形成、血管新生、上皮化、コラーゲン再編成よりなる。) 一般にⅢ度熱傷や外傷による広範囲全層皮膚欠損創の治療には自家全層皮膚移植が必要であるが採皮部には限界ある。そのため臨床的にはコラーゲンスポンジよりなる人工真皮をまず移植し、真皮様肉芽組織が完成後、薄目の分層植皮を行うことが多い。しかしながら、糖尿病や全身状態の悪い場合では一般に創傷治癒が悪いため、人工真皮を用いた場合においても、感染や炎症が生じやすく、人工真皮が生着しないこともしばしばある。エピガロカテキンガレート（以下 EGCG）は緑茶から抽出されるポリフェノールの中で最も抗酸化活性が高い成分であり、抗炎症、抗菌作用を持つと報告されている。また、EGCG は表皮角化細胞の分化や増殖を促進するとともに報告されているが、<i>in vivo</i> での作用については確立されていない。そこで、本研究では EGCG 液に人工真皮を含浸させ、全層皮膚欠損創に移植することにより、創の母床の状態の悪い場合に人工真皮を用いた場合の EGCG による効果について検討した。 Ⅱ型糖尿病マウス(C57BL <i>db/db</i>, ♂, 50g, 10w)の背部に1×1 c mの全層皮膚欠損創を作製し、EGCG 水溶液 0, 10, 100, 1000ppm にて一晩含浸したコラーゲンスポンジ(ペルナック ™)を移植した。7 日と 14 日後、創の状態を確認後、皮膚を採取した。採取した皮膚組織は半切し、一方はパラフィン包埋し、もう一方は凍結し、組織学的な検査と生化学的検査に用いた。 人工真皮移植後の創面積は 7 日後から縮小し始め、10 日からは急激な上皮化が認められた。14 日後の EGCG10ppm 処理群での創が他グループと比べ有意に縮小した。同様に EGCG10ppm 処理群で、肉芽組織の厚さ、新生血管数、新生上皮の長さも共に有意差をもって増加していた。免疫染色においても Ki-67(上皮化のマーカー)、CD31(血管新生のマーカー)、α-SMA (筋線維芽細胞のマーカー) の陽性細胞数が創部で増加していた。 以上の結果から、コラーゲンスポンジを 10ppm(低濃度)EGCG 処理することにより肉芽組織の増生、血管新生、上皮化を促進し、さらに筋線維芽細胞の発現を増加させることにより創を収縮させ、創傷治癒に有利に働くと考えられた。			

(論文審査の結果の要旨) Ⅲ度熱傷などの広範囲全層皮膚欠損創の治療には自家全層皮膚移植が必要であるが、採皮量には限界があるため、コラーゲンスポンジからなる人工真皮移植により肉芽組織の形成後に、分層植皮を行うことが多い。しかし、全身熱傷や糖尿病などでは母床の状態も悪く、創傷治癒も遷延しているため、人工真皮を用いても生着しないことも多い。そこで緑茶ポリフェノールの中で最も抗酸化活性が強く、さらに抗炎症作用、コラーゲン安定作用を持つエピガロカテキンガレート(以下 EGCG)を人工真皮に含浸させ、創傷治癒遷延モデルであるⅡ型糖尿病マウスの全層皮膚欠損創へ移植し、EGCG の創傷治癒への影響について検討した。 マウス背部に作製した全層皮膚欠損創に EGCG 水溶液(0,10,100,1000ppm)含浸人工真皮を移植し、2 週間後に組織学的な検討を行った。その結果、新生上皮の長さ、肉芽組織の厚さが EGCG10ppm処理群で有意に増加しており、α-SMA、CD31、Ki-67 陽性細胞数も増加していた。以上の結果から EGCG は 10ppm で筋線維芽細胞数を増加させ、創を収縮させ創面積を縮小させるとともに、血管新生、肉芽組織形成、再上皮化も促進させ創傷治癒に有利に働くと考えられた。 以上の研究は EGCG の創傷治癒促進効果の実証に貢献し、人工真皮を用いた創傷治療の開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医科学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 11 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			