

論文内容要旨 (和文)

平成26年度入学 大学院博士後期課程

バイオ工学専攻 応用生命分野

氏 名 佐々木 優



論 文 題 目 創傷治療に対するスメクタイト粉末の適用に関する研究

現在、皮膚創傷治療に用いられる皮膚移植は、侵襲性が高く、長期生着が困難であるという欠点がある。それらの欠点を解決する方法として、生理活性イオンを利用する方法がある。本論文は、生理活性イオンを導入したスメクタイトの深部創傷に対する皮膚再生効果を検討したものである。生理活性イオンを放出するスメクタイトは液相からの簡易合成を採用することができ、表皮から皮下筋層に至る皮膚創傷に対して通常の皮膚創傷治療材料よりも高い治療効果を示した。以下に、本論文の詳細を示す。

第1章では、皮膚組織の構造と生体における機能を記述し、創傷治癒過程で生じる止血期、炎症期、増殖期および再構築期の各段階を詳細に解説し、再生皮膚の審美的・機能的改善の重要性を述べた。そして、現行の治療法、既往の研究およびそれらの問題点について提示し、その問題を解決するための生理活性イオン、すなわちケイ素、亜鉛およびマグネシウムイオンが創傷治癒促進に有効な因子であるとの論理的解釈に基づいて、スメクタイトを選択し、その創傷治癒効果に関する本研究の目的と概要を記述した。

第2章では、亜鉛イオン導入型スメクタイトを合成し、種々の機器分析による粉末特性評価を行った。得られたスメクタイト粉末を用いて、ラット創傷モデルにおける創傷治療効果を評価した。合成した試料の粉末X線回折パターンはスメクタイトと一致し、フーリエ変換型赤外線分光光度計からスメクタイトの構造に起因する各種スペクトルが検出された。創傷部位に供給される亜鉛およびケイ素イオン濃度はそれぞれ60 $\mu\text{mol/l}$ と370 $\mu\text{mol/l}$ であることがわかった。また、亜鉛イオン導入型スメクタイトをラット皮膚創傷に適用した場合、血管新生とコラーゲン線維の成熟が医療用創傷被覆材よりも有意に促進されたことから、亜鉛イオン導入型スメクタイトは創傷治療材料として有効であると結論づけた。

第3章では、マグネシウムイオン導入型スメクタイトを合成し、粉末特性と創傷治療効果を評価した。合成した試料の粉末X線回折パターンはスメクタイトと一致し、フーリエ変換型赤外線分光光度計からスメクタイトの構造に起因する各種スペクトルが検出された。創傷部位に供給されるマグネシウムおよびケイ素イオン濃度はそれぞれ130 $\mu\text{mol/l}$ と290 $\mu\text{mol/l}$ であることがわかった。マグネシウムイオン導入型スメクタイトをラット皮膚創傷に適用した場合、血管新生の促進に伴うコラーゲン線維の成熟が観察されたことから、マグネシウムイオン導入型スメクタイトは創傷治療材料として有効であると結論づけた。

第4章では、スメクタイトから放出された亜鉛、マグネシウムおよびケイ素イオンが創傷部位での皮膚再生に寄与する実験的な結果に基づき、各イオンが皮膚再生に及ぼす影響を論理的に比較・検討した。

亜鉛イオン導入型スメクタイトから放出するケイ素イオン濃度は、ヒト臍帯静脈由来内皮細胞に対する血管新生を促進する効果が期待でき、新生血管増殖因子受容体の一つであるAVCRL1の遺伝子発現をup-regulateする濃度(340 $\mu\text{mol/l}$)に近似していることがわかった。マグネシウムイオン導入型スメクタイトから放出するケイ素イオン濃度は、KDR、FGFR1およびAVCRL1の全ての発現をup-regulateする濃度(220 $\mu\text{mol/l}$)に近似していることが分かった。コラーゲンの線維化、血管新生および上皮化に対する亜鉛あるいはマグネシウムイオンの寄与を既往の報告を参考に検討した結果、いずれの粉末を塗布した場合にも自家組織に類似したコラーゲン線維が再生したが、上皮組織はマグネシウムイオ

ン導入型スメクタイトが亜鉛導入型スメクタイトよりも肥厚が少なかったことから、スメクタイトから放出されたイオン種と濃度が創傷治癒に対して重要であるとの結論を得た。

創傷治癒過程での細菌感染は治癒遅延を誘発する可能性が高いことから、第5章ではグラム陽性菌の黄色ブドウ球菌とグラム陰性菌の大腸菌を用いてスメクタイト-細菌間の相互作用について検討した。亜鉛イオン導入型とマグネシウムイオン導入型スメクタイト粉末スラリーのpHはそれぞれ7.30および8.83であり、アルカリ性による細菌の死滅は少ないと推定された。細菌吸着試験の結果から、亜鉛イオン導入型スメクタイトは高い細菌吸着性を示し、粉末近傍には生細菌の吸着が観察された。一方、マグネシウムイオン導入型スメクタイトは低い細菌吸着性を示した。この細菌吸着性の違いは、スメクタイト粉末表面のゼータ電位に起因したとの論理的解釈が得られた。

第6章では、本学位論文の研究目的である亜鉛、マグネシウムおよびケイ素イオンを放出するスメクタイト粉末の創傷治療に対する効果の総括と今後の展開について論述した。まず、本研究で合成した亜鉛イオンあるいはマグネシウムイオン導入型スメクタイトは粘土鉱物であるため、創傷部位への塗布が容易であり、材料が放出する体内必須の生理活性イオンはコラーゲン線維の生成と成熟を促進することおよび血管新生を誘発して皮膚組織の再構築を促すこと、更に創傷部位での細菌感染を軽減できる効果があることを明らかにし、本研究成果に論理的考察を加えて、医療用創傷被覆材と比較し、創傷治療に対するスメクタイト粉末の有意性を論述した。

学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

平成 29 年 2 月 3 日

理工学研究科長 殿

課程博士論文審査委員会

主査 山本 修

副査 阿部宏之

副査 新関久一

副査 兒玉直樹

副査 堀田純一



学位論文の審査及び最終試験の結果を下記のとおり報告します。

記

| | | | |
|----------|---------------------------|---------|---------------------------------------|
| 論文申請者 | バイオ工学専攻 応用生命分野 | 氏名 | 佐々木 優 |
| 論文題目 | 創傷治療に対するスメクタイト粉末の適用に関する研究 | | |
| 学位論文審査結果 | 合格 | 論文審査年月日 | 平成 29 年 1 月 24 日～ 平成 29 年 1 月 31 日 |
| 論文公聴会 | 平成 29 年 1 月 31 日 | 場 所 | 工学部 9 号館 200-4W 教室 |
| 最終試験結果 | 合格 | 最終試験年月日 | 平成 29 年 1 月 31 日 |

学位論文の審査結果の要旨 (1,000 字程度)

皮膚全層欠損創の治療は自家皮膚移植や豚あるいは牛由来コラーゲンスポンジの移植で行われているが、移植は患者に対して侵襲性が高く、かつ細菌感染を誘発する等の欠点があった。そのため、患者自身の治癒能力を利用し、治癒を促進する材料の開発が求められていた。本研究は、コラーゲンの産生や血管新生の亢進に関与する亜鉛、マグネシウムおよびケイ素イオンの放出能をもつスメクタイト粉末を合成し、皮膚創傷に塗布することによる治療効果を明らかにしたものである。第 1 章では、研究背景と目的について生理学的・細胞学的な創傷治癒過程とスメクタイトの創傷部位への適用に関する有意性について述べている。第 2 章では、亜鉛イオン導入スメクタイト粉末の合成法を確立し、合成スメクタイト粉末の構造を明らかにするとともに、スメクタイト粉末からの亜鉛およびケイ素イオンの放出挙動と放出イオンによる創傷治癒過程を組織染色に基づいて、亜鉛イオン導入スメクタイト粉末の有意的皮膚治癒効果を明らかにした。第 3 章では、マグネシウムイオン導入スメクタイト粉末の合成と構造解析を行い、スメクタイト粉末からのマグネシウムおよびケイ素イオンの放出挙動と、それに伴う損傷皮膚の治癒について細胞と新生血管の組織観察から明らかにした。第 4 章では、亜鉛イオンとマグネシウムイオンが皮膚創傷に及ぼす効果を研究結果に論理的考察を加えて比較・検討し、イオン種と濃度によって皮膚創傷治癒過程で見られる細胞種と血管数が異なること、生理活性イオンによって生体酵素活性が高まり、結果として皮膚組織の再生が亢進することを明らかにした。第 5 章では、亜鉛イオン導入スメクタイトはマグネシウムイオン導入スメクタイトより高い細菌吸着特性を持ち、吸着された細菌が生細菌であることを明らかにした。第 6 章では、本研究を総括し、亜鉛、マグネシウムおよびケイ素イオンを放出するスメクタイト粉末は皮膚治療に対して優れた効果を有し、創傷皮膚の早期治癒のみならず、瘢痕拘縮および細菌感染の低減が可能であると結論づけている。本研究は動物実験委員会承認（承認番号：26118, 27129, 28144）のもとで行われており、研究倫理又は利益相反等に係る学内規則に基づく手続きは必要ない。当該論文の成果は、1 報の学術論文（英文）に掲載され、国際会議報告 2 件によって公表されており、当該専攻の審査基準を満たしている。以上を総合的に判断し、独創的な研究成果および論文内容は極めて高い価値があると認められることから、合格と判定した。

最終試験の結果の要旨

本学の規定に従い、主査および副査の 5 名により、学位論文に関する 50 分の口頭発表および 40 分の質疑応答を実施し、最終試験とした。学位論文の内容は、研究背景および目的、研究成果から結論に至るまでの論理的展開とそれに伴う研究結果が明確に説明されており、質疑応答では論文に関連した専門的質疑に対して明確な回答を得ることができた。以上のことから、博士（工学）として必要とされる専門知識や研究能力を十分に備えているものと判断でき、最終試験を合格と判定した。