



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ケロイド線維芽細胞に対する肺線維症治療薬ピルフェニドンの作用とその機序 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	池田, 正起
Description	配架番号 : 2071
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11199号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55682
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masaki_Ikeda_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 池田 正起

審査担当者	主査	教授	清水	宏
	副査	教授	大場	雄介
	副査	教授	佐邊	壽孝
	副査	教授	山本	有平

学 位 論 文 題 名

ケロイド線維芽細胞に対する肺線維症治療薬ピルフェニドンの作用とその機序
(The effect and mechanism of action of pirfenidone in keloid-derived fibroblasts)

申請者は以下の内容について発表した。

ケロイド線維芽細胞（KFs）に対する肺線維症治療薬ピルフェニドン（PFD）の作用と作用機序を検証することを目標として研究を行った。

第一に PFD は正常皮膚線維芽細胞（NFs）及び KFs に対して細胞毒性のない細胞増殖抑制作用を持つことを示した。

第二に PFD は KFs に対して α -SMA の mRNA 及びタンパク発現と 1 型コラーゲン産生を抑制することを示した。

第三に TGF- β /Smad シグナル伝達に関し、細胞質内から核内へ移行する pSmad3 について、PFD は KFs に対して TGF- β 1 添加時の核内 pSmad3 発現を低下させることを示した。

そして PFD がケロイド治療に有用である可能性と実用化への道筋、解決を要する問題点などについて論じた。

発表後、以下の質疑応答があった。

佐邊教授から、第一にケロイドに一般的な抗炎症剤が有効か、第二に上皮細胞に対する PFD の作用、第三に KFs におけるサイトカイン産生に PFD が与える作用、第四にケロイド患者の特徴に関する遺伝子研究の現状について質問があった。

申請者は次のように回答した。

NSAIDs は疼痛などを改善するがケロイド病変に対する効果はない。網膜色素上皮細胞への PFD の作用には上皮間葉転換などが報告されている。ケロイドの成因には線維芽細胞以外にリンパ球なども関与しておりサイトカインやケモカインの影響はあると考える。しかしケロイドは必ずしも外傷や炎症に続発するものではなく、物理的外力など様々な要因によって生じるため、その発症原因を特定することはできない。また他施設でケロイド患者の遺伝子について現在研究が行われている。

大場教授から、第一に TGF- β レセプター発現の違い、第二に NFs と KFs における pSmad3 の発現との違い、第三に Smad3 発現の評価と、核内 pSmad3 移行を抑制したのか Smad3 のリン酸化そのものを抑制したのか検討を行う必要性、第四に検体ごとの細胞の特徴に関して初代培養後に免疫染色などで細胞分画を評価することと、継代数を重ねた際の KFs の性質の変化について質問を受けた。

申請者は次のように回答した。

TGF- β レセプターの mRNA 発現に有意差はなかった。本研究の目的は KFs に対する PFD の作用と作用機序の検証であり、核内 pSmad3 発現が低下していることで一つの目的は達せられたと評価した。しかし指摘の通り、NFs における pSmad3 発現や細胞質内、核内の Smad3 発現を評価することでより知見が深まる。初代培養後の線維芽細胞の特徴とその経時的変化と合わせて今後の課題としたい。

清水教授から、第一に初代培養に使用したケロイドの部位、細胞は凍結保存を行ったか、第二にケロイド患者の健常皮膚から培養した線維芽細胞と同じ患者の KFs の比較、第三に実験で用いた PFD 濃度について質問があった。また PFD 内服薬の販売元である塩野義製薬に特発性肺線維症とケロイドを合併している患者の有無、PFD の内服で症状に変化があったか確認することの提案を受けた。

申請者は次のように回答した。

検体は肉眼的に発赤や隆起が強く病勢が強いと判断した部位を中心に培養に用いたが、固定標本なども作成したため全てを培養に使用していない。またケロイド患者の健常皮膚から検体を採取することは新たなケロイドを生じるリスクもあり容易ではないが、検体ごとの個体差を考慮し可能であれば、同一患者の病変部と健常部の比較は今後行いたい。PFD 濃度は過去の報告を参考に決定して実験を開始したが、より高い濃度で作用させる際に溶解度の上限があることや、多くの報告で用いられている濃度が扱いやすかったことから、本研究で用いたような濃度となった。肺線維症とケロイドを合併している患者の有無について、指摘された通り塩野義製薬の担当者に確認したい。

山本教授から、まずケロイドの成因と検体採取時の問題点に関して補足があり、ケロイド以外の臓器、疾患に対する PFD の作用とステロイドやトラニラストとの作用の違いについて興味深いという評価を得た。

この論文は、これまで内容を発表した国内の学会で高く評価され、ケロイドの治療法開発に関する基礎および臨床研究に有用な新知見を付与するものと期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。