

## [課程一2]

### 審査の結果の要旨

氏名 麦田 裕子

本研究は、尿便失禁を有する高齢者における深刻な問題である失禁関連皮膚炎 (incontinence-associated dermatitis: IAD) に対する有効な治療的ケアの開発に向け、IAD モデルラットを用いた IAD 発生要因および治癒過程の検討を行い、それらの結果より考案された治療的ケアの効果を検証したものである。本研究より下記の結果を得ている。

1. IAD 発生における脂質分解酵素の影響を明らかにするために、皮膚浸軟・脂質分解酵素・タンパク質分解酵素の単独および組み合わせの皮膚処理を *ex vivo* 実験および *in vivo* 実験において行い、組織学的変化および皮膚バリア機能低下に及ぼす影響を検討した。その結果、脂質分解酵素は組織損傷を生じないが、皮膚浸軟下において皮膚バリア機能を低下させることが示唆された。皮膚浸軟とタンパク質分解酵素が同時に作用することで生じる真皮内の赤血球の血管外漏出は、脂質分解酵素が加わることでより組織の深層に至るまで認められたことから、脂質分解酵素は皮膚バリア機能低下要因として作用することで、IAD 発生を加速させることが示唆された。
2. IAD モデルラットを用いて治癒過程を肉眼的および組織学的に検討した結果、肉眼的には発赤が一度悪化し、その後改善し治癒に向かうという経過をたどり、臨床における IAD と類似した所見を呈した。肉眼的発赤の悪化と改善の分岐点 (IAD 発生処理後 3 日目) において組織学的所見を観察した結果、毛包より伸長する表皮様組織を認めた。IAD の組織損傷部は表皮様組織により分断、排除されるように治癒する可能性が示唆された。
3. IAD モデルラットの治癒過程における、毛包から伸長する表皮様組織は、角化細胞 (CK1/2 陽性) から構成されており、未分化角化細胞 (CK14 陽性) は表皮様組織内下層に分布しており増殖活性 (Ki67 陽性) を有するという点で、開放創の上皮化に準じる構成細胞であった。基底膜構成成分 (LMN、FN 陽性) は弱い陽性シグナルであった。これらの結果より、表皮様組織の伸長は上皮化と同様に角化細胞の遊走が貢献している可能性が示唆され、角化細胞遊走促進および基底膜の改善が IAD の治癒促進に効果的である可能性が示唆された。
4. IAD に対する治療的ケアとして、角化細胞遊走促進能および基底膜改善能を有することが報告されているアシル化ホモセリンラクトン (acylated homoserine lactone; AHL) が効果的であると仮説を立てた。既に角化細胞遊走促進能および基底膜改善能が報告されている AHL の一つである N- (3-オキシドデカノイル) -L-ホモセリンラクトン (3-oxo-C12-HSL) は、緑膿菌のクオラムセンシング分子として毒性因子発現を促進するため IAD の治療的ケアに用いるのは困難である。そこで、アシル鎖長の異なる AHL の分子種につ

いて角化細胞遊走能をスクラッチアッセイにて検証した。その結果、3-oxo-C12-HSLだけでなく3-oxo-C8-HSL、3-oxo-C14-HSLにおいても角化細胞遊走促進能が認められた。

5. IAD モデルラットに対する3-oxo-C14-HSLの治癒促進効果を検証した結果、3-oxo-C14-HSL塗布側は対照側（溶媒塗布側）よりも肉眼的所見上の悪化と改善の切替点が早まっており、IADが重症化する前に治癒へと転換できる可能性が示された。組織学的解析より、3-oxo-C14-HSL塗布側では表皮様組織により排除された組織損傷部内に緑膿菌シグナルを認めない部分があり、3-oxo-C14-HSLによる治癒促進を示唆していると考えられた。

以上、本論文はIADモデルラットを用いたIADの発生要因および治癒過程の検討から、IADが毛包から伸長する表皮様組織により治癒する可能性を示唆し、治療的ケアとして角化細胞遊走促進能および基底膜改善能を有するAHLが効果的である可能性を示した。本研究は、これまで存在しなかったIADの病態に基づく治療的ケアのコンセプトを提示し、IADに対する効果的な治療法の開発に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。