

氏名（本（国）籍）	ATIBA, Ayman Shawky Ahmed（エジプト・アラブ共和国）		
主指導教員名	岩手大学 教授 宇塚雄次		
学位の種類	博士（獣医）		
学位記番号	獣医博甲第337号		
学位授与年月日	平成23年3月14日		
学位授与の要件	学位規則第3条第1項該当		
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻		
研究指導を受けた大学	岩手大学		
学位論文題目	Studies on the Accelerating Factors of <i>Aloe vera</i> on Wound Healing (創傷治癒の促進因子に対するアロエベラの効果に関する研究)		
審査委員	主査	岩手大学 教授	古濱和久
	副査	帯広畜産大学 教授	宮原和郎
	副査	岩手大学 教授	宇塚雄次
	副査	東京農工大学 教授	岩崎利郎
	副査	岐阜大学 教授	丸尾幸嗣

論文の内容の要旨

創傷管理の目的は、最小限の痛みと不快感で、癒痕を残さず最短時間で傷を癒すことである。創傷治癒の障害は健康管理の大きな問題となる。創傷治癒の妨げになる要因には多くのものがあるが、これらは糖尿病のような内因性（全身）のものや放射線治療のような外因性の二つのカテゴリーに原因を分けることができる。

アロエベラ (*A-v*) は、何世紀にもわたって傷ややけどの治療に使用されてきており、成長促進活性が有ることが知られている。今回の研究では、*A-v*の創傷治癒促進機序に関して、創傷治癒遅延糖尿病ならびに放射線照射モデルラットを用いて*A-v*の経口投与による増殖因子の関わりについて検討した。本学位論文は四章よりなる。

第一章では*A-v*のこれまでの研究を総括し不明な点を明確にした。

第二章では、2型糖尿病ラットで創傷治癒における*A-v*経口投与の影響を検討した。全層皮膚欠損創 (1.5 x 1.5 cm) をラットの背面に作成し、無処置対照群 (A

群)とA-v経口投与群(B群)の2群に分類した。創傷面積は、創傷作成後0, 1, 2, 4, および8日で計測するとともに、創傷肉芽組織を病理組織学的に評価した。さらに形質転換増殖因子- β -1 (TGF- β -1) および血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現を免疫組織化学的方法ならびにRT-PCR法により調べた。その結果B群では、2, 4 および8日後で傷の収縮が有意に縮小していた。また、全ての組織学的指標はB群で有意に増加していた。TGF- β -1とVEGF陽性細胞は2および4日後にB群で有意に増加していた。したがって、A-vの経口投与は増殖因子の産生と血管新生といった全身的な効果を持つ可能性が示唆された。

第三章では、3, 6, 9グレイ (Gy) の放射線単回照射後の創傷治癒に対するA-v経口投与の効果を調べた。放射線照射三日後、個々の動物に対して照射皮膚領域の中心に第2章で述べたような全層皮膚欠損創を作成した。創傷面積は定期的に測定し、創傷を組織学的に評価した。3と6 Gyの照射線量では、創の収縮にはほとんど影響なく、群間に差はなかった。一方、9 Gyの放射線線量の時には、対照群と放射線照射群、放射線照射A-v投与群と放射線照射群の間でそれぞれ有意差が見られた。さらに、A-v経口投与は創傷作成15日後において線維芽細胞の増殖とコラーゲン沈着を照射群よりも有意に増加させた。以上のことから、放射線照射は創傷治癒に対して用量依存性の抑制効果があり、A-v経口投与は9 Gy照射後の創傷治癒に対しても線維芽細胞の増殖とコラーゲン沈着の増加によって創傷治癒を加速させる可能性があることが明らかになった。

第四章では、放射線照射後の創傷治癒遅延に対するA-v経口投与の促進機序について、とりわけ増殖因子の産生に着目して検討を行った。ラットは放射線照射をしない対照群(A群)、9 Gyの照射のみを行った放射線照射群(B群)、さらに9 Gyの放射線照射にA-v経口投与を行ったA-v+放射線照射群(C群)の3群に分類した。実験条件や創傷作成法は第三章と同様である。創傷面積は、創作成0, 3, および6日後に計測し、創傷部は組織学的に評価された。TGF- β -1と塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の発現は免疫組織化学的ならびにRT-PCR法により調べた。創収縮は6日後で有意にA-vによって促進され、全ての組織学的指標とTGF- β -1およびbFGFの発現レベルはB群に比較してC群の方で有意に高かった。結論として、A-vの経口投与はTGF- β -1とbFGF産生を亢進させることによって急性放射線障害による創傷治癒の遅延を改善させることができることが判明した。

以上のことから、A-vの経口投与は創傷治癒の遅延を改善する効果があり、その効果はTGF- β -1, VEGFおよびbFGFなどの増殖因子の合成を刺激することで起きていることを明らかにした。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、アロエベラ (*A-v*) による創傷治癒の促進効果を、糖尿病および放射線照射モデルラットを用いて検討し、その効果に関わる増殖因子について明らかにした。

第一章では *A-v* のこれまでの研究を総括し不明な点を明確にした。

第二章では、創傷治癒遅延モデルの糖尿病ラットを用いて *A-v* の経口投与を行い、全層皮膚欠損創の創傷治癒が促進されることを明らかにした。また、形質転換増殖因子- β -1 (TGF- β -1) および血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現を調べ、*A-v* 投与群では対照群に比べ TGF- β -1 と VEGF 陽性細胞は 2 および 4 日後で有意に増加していた。このことから *A-v* の経口投与は増殖因子の産生や血管新生といった全身的な効果を持つ可能性が示唆された。

第三章では、3, 6 および 9 グレイ (Gy) の放射線単回照射後の創傷治癒に対する *A-v* 経口投与の効果を調べた。放射線照射 3 日後、個々の動物に対して照射皮膚領域の中心に全層皮膚欠損創を作出し、創面積の測定と創傷の組織学的評価を行った。その結果、3 および 6 Gy の照射線量では、創の収縮にはほとんど影響なく、群間に差はなかった。一方、9 Gy の放射線線量の時には、対照群と放射線照射群、放射線照射 *A-v* 投与群と放射線照射群の間でそれぞれ有意差が見られ、さらに *A-v* 経口投与は創傷作成 15 日後において線維芽細胞の増殖とコラーゲン沈着を有意に増加させた。以上のことから、放射線照射は創傷治癒に対して用量依存性の抑制効果があり、*A-v* 経口投与は線維芽細胞の増殖とコラーゲン沈着の増加によって創傷治癒を加速させる可能性が明らかになった。

第四章では、放射線照射後の創傷治癒遅延に対する *A-v* 経口投与の促進機序について増殖因子の観点から検討を行った。ラットを三群に分けて実験を行ったところ、6 日目で *A-v* 投与群で有意に創収縮が促進され、TGF- β -1 と塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の発現レベルが有意に高かった。このことから *A-v* の経口投与は TGF- β -1 と bFGF 産生を亢進させることによって創傷治癒の遅延を改善させることが判明した。

総括すると、*A-v* は経口投与によっても創傷治癒の促進効果を持つことが判明し、その効果は TGF- β -1, VEGF および bFGF などの増殖因子の合成を刺激することで発現することを明らかにした。本研究で得られた知見は、今後の *A-v* の創傷治療に対する適応の基礎となりうる有用な情報と考えられる。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

1) 題 目 : Aloe vera oral administration accelerates acute radiation-delayed wound healing by stimulating TGF β and FGF production.

著 者 名 : Atiba, A., Nishimura, M., Kakinuma, S., Hiraoka, T., Goryo, M., Shimada, Y., Ueno, H. and Uzuka, Y.

学術雑誌名 : The American Journal of Surgery

巻・号・頁・発行年 : in press 2010

2) 題 目 : The effect of Aloe vera oral administration on cutaneous wound healing in type 2 diabetic rats

著者名 : Atiba, A., Ueno, H. and Uzuka, Y.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年 : accepted