

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

関口 明子 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Inhibitory effect of kaempferol on skin fibrosis in systemic sclerosis  
by the suppression of oxidative stress

（全身性強皮症の皮膚硬化に対する酸化ストレス制御を介したケンフェロールの抑制的  
効果について）

Journal of Dermatological Science 96: 8-17, 2019

Akiko Sekiguchi, Sei-ichiro Motegi, Chisako Fujiwara, Sahori Yamazaki, Yuta Inoue, Akihiko Uchiyama,  
Ryoko Akai, Takao Iwawaki & Osamu Ishikawa.

論文の要旨及び判定理由

全身性強皮症の線維化の機序は未だ明らかにされていないが、その一因として、血管障害による低酸素状態が誘導する酸化ストレスの関与が示唆されている。フラボノイドの一種であるケンフェロールは、優れた抗酸化作用を有することが知られているが、線維化との関連については明らかにされていない。本研究において、申請者らは、強皮症の線維化に対するケンフェロールの治療効果とその機序について明らかにすることを目的とした。ブレオマイシン誘導皮膚線維化マウスモデルにおいて、ケンフェロールの腹腔内投与により皮膚線維化が有意に抑制された。また、ブレオマイシン誘導線維化皮膚で高発現していたCTGFの蛋白量及び $\alpha$ SMA<sup>+</sup>筋線維芽細胞数はケンフェロール投与により有意に減少した。これらの結果より、ケンフェロールがブレオマイシン誘導皮膚線維化を抑制する効果を有する可能性が示唆された。次いで、酸化ストレス可視化マウス(OKD48トランスジェニックマウス)を用いて生体内での酸化ストレスについて検討したところ、皮膚線維化部位では強い酸化ストレスが生じ、それらはケンフェロール投与により抑制されることを明らかにした。また、ケンフェロールは、線維化部位で増加したアポトーシス細胞数を減少させた。さらに、強皮症由来線維芽細胞において、ケンフェロールは過酸化水素刺激により誘導された活性酸素種(ROS)産生及びアポトーシスを抑制した。これらの結果より、*in vivo*および*in vitro*において、ケンフェロールは皮膚線維化部位の酸化ストレスや、引き続き生じるアポトーシスを抑制する可能性が示唆された。さらに、ケンフェロールは抗酸化作用だけでなく、抗炎症作用も有することが知られているため、申請者らは炎症関連因子についても検討した。皮膚線維化部位ではCD3<sup>+</sup>T細胞やCD68<sup>+</sup>マクロファージの数が増加し、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ の炎症や線維化を誘導するサイトカインの発現量が増加していたが、それらはケンフェロール投与によって有意に抑制されたことから、ケンフェロールは皮膚線維化部位において抗炎症作用を有する可能性が示唆された。本研究により、申請者らはケンフェロールが強皮症の血管障害に伴う低酸素状態によって増加したROS産生を抑制し、線維芽細胞及び筋線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑制すること、また、T細胞、マクロファージなどの炎症細胞浸潤を抑制し、IL-6、TGF- $\beta$ 、TNF $\alpha$ などの炎症性・線維化誘導サイトカインの産生を抑制することで、皮膚の線維化を抑制することを示した。本論文は、全身性強皮症の主要病態である線維化に対して、天然成分であるケンフェロ

ールが有益な効果を示すことを明らかにした初めての研究であり、今後の治療応用が期待できることから、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（令和2年2月3日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
臨床薬理学分野担任 山本 康次郎 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
臓器病態内科学分野担任 倉林 正彦 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
応用生理学分野担任 鯉淵 典之 印

参考論文

特になし

（様式6，2頁目）

最終試験の結果の要旨

- 全身性強皮症の血管障害の誘因となる因子について
- 酸化ストレスと皮膚疾患について

試問し満足すべき解答を得た。

（令和2年2月3日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）  
皮膚科学分野担任 石川 治 印

群馬大学教授（医学系研究科）  
臓器病態内科学分野担任 倉 林 正 彦 印

試験科目

主専攻分野	皮膚科学	A
副専攻分野	臓器病態内科学	A