



Title	Povidone-iodine induced cell death in cultured human epithelial Hela cells and rat oral mucosal tissue(内容・審査結果要旨)
Author(s)	佐藤, 聡
Citation	
Issue Date	2014-03-25
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/596
Rights	© 2014 Informa Healthcare. This is an Accepted Manuscript of an article published by Taylor & Francis in "Drug and Chemical Toxicology" on 2014 Jul, available online: https://doi.org/10.3109/01480545.2013.846364 .
DOI	
Text Version	ETD

論 文 内 容 要 旨

しめい 氏名	さ とう そう 佐 藤 聡
学位論文題名	Povidone-iodine induced cell death in cultured human epithelial HeLa cells and rat oral mucosal tissue
<p>ポビドンヨード (PVP-I) は 1956 年より咳嗽薬として使用されているが、その有効性と安全性については未だ意見が分かれる。本実験の目的は、臨床で使用されるより非常に低い濃度の PVP-I の上皮細胞に対する毒性を明らかにすることである。</p> <p>我々は、上皮細胞のモデルとして HeLa 細胞を準備し、それぞれを 1×10^{-2} から $1 \times 10^3 \mu\text{M}$ の PVP-I に 1 日及び 2 日暴露し、その影響を考察した。さらに、免疫染色 (蛍光色素: PI 及び Annexin V-FLUOS) を用いて apoptosis が誘導された HeLa 細胞の比率を統計学的に算出した。次いで、SD ラットを屠殺して口腔粘膜を切除し、その切片の組織培養を行い、1×10^{-4} から $1 \times 10 \mu\text{M}$ の PVP-I に 1~2 日暴露し、その上皮厚を統計学的に比較した。さらに、1 日暴露の切片に対して TUNEL 染色を行い、上皮に apoptosis が誘導されているかを確認した。</p> <p>結果、HeLa 細胞は濃度に比例した細胞毒性を示した。PVP-I の 1 日の暴露では $3 \times 10^{-2} \mu\text{M}$ 以上の濃度で HeLa 細胞の有意な増殖抑制を示し、さらに $1 \times 10^2 \mu\text{M}$ 以上の濃度で apoptosis 細胞の有意な増加を示した。2 日の暴露では $1 \times 10^{-2} \mu\text{M}$ もしくは $3 \times 10^{-2} \mu\text{M}$ 以上の濃度で HeLa 細胞の有意な増殖抑制を示し、さらに $1 \times 10^0 \mu\text{M}$ 以上の濃度で apoptosis 細胞の有意な増加を示した。また、ラット口腔粘膜も PVP-I の濃度に依存して菲薄化を示した。1 日の暴露では $1 \times 10^{-1} \mu\text{M}$ 以上の濃度で上皮の有意な菲薄化を示し、2 日の暴露では $1 \times 10^{-2} \mu\text{M}$ 以上の濃度で上皮の有意な菲薄化を示した。次いで、1 日暴露の切片に対して TUNEL 染色を行ったところ、暴露濃度が control, 1×10^{-4}, 1×10^{-3} の上皮は apoptosis が誘導されていなかったが、1×10^{-2}, 1×10^{-1}, 1×10^0, $1 \times 10^1 \mu\text{M}$ の上皮は apoptosis が誘導されていた。</p> <p>本実験において、我々は、実際に臨床で皮膚消毒や咳嗽に用いられる濃度 (皮膚消毒: $4.0 \times 10^4 \mu\text{M}$、咳嗽: $1.9-3.7 \times 10^3 \mu\text{M}$) よりも遥かに低い濃度の PVP-I を上皮細胞に暴露させたが、上皮細胞・上皮組織に対して明白な傷害が認められた。実際の臨床においては、咳嗽を行う時間というのはせいぜい 10 秒程度であり、殆どの場合はその程度の時間の咳嗽で口腔粘膜の傷害は発生しない。しかし、健康な人に対しては、上気道感染を予防するためには PVP-I による咳嗽よりも水による咳嗽の方が良いという報告もある。このことから、PVP-I による上皮細胞傷害は時間と濃度の両方に依存するという事は間違いないと思われる。ラット口腔粘膜のほうが HeLa 細胞より低い濃度で傷害が現れたのは、前者が正常細胞であり、後者が癌細胞であるという細胞の性質の違いからくるものであると推察する。我々の研究が低濃度の PVP-I が上皮細胞に及ぼす傷害を解明する一助になることを希望する。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成25年12月5日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

佐藤 聡

Povidone-iodine induced cell death in cultured human HeLa cells and rat oral mucosal tissue

本論文は、消毒剤として繁用されるポビドンヨードが生体に与える影響を検討したものである。本研究では、HeLa 細胞を用いて、 $3 \times 10^{-2} \mu\text{M}$ の濃度のポビドンヨードでも1日の暴露で細胞の増殖抑制をきたし、 $1 \times 10^{-2} \mu\text{M}$ の濃度では apoptosis 細胞の有意な増殖を示すことが明らかにされた。ラット口腔粘膜においては $1 \times 10^{-1} \mu\text{M}$ の濃度での1日の暴露で上皮の有意な菲薄化を起こし、 $1 \times 10^{-2} \mu\text{M}$ の濃度ですでに apoptosis が誘導されることが確認された。また、ポビドンヨードの細胞障害作用が、時間と濃度の両方に依存することも明らかにされた。これまでに、ポビドンヨードが創傷治癒に悪影響を与えることを示した研究は数多くあるが、これほどまでに希釈したポビドンヨードの毒性を検討した研究は稀である。研究の方法やデータの処理方法は的確であり、考察も十分になされている。

本研究は、臨床で用いられる濃度よりはるかに低い濃度でも、生体への悪影響が起こりうることを明らかにした点で興味深いものである。今後、臨床応用され、抗感染手法に新たな知見を加えることが期待される。以上のように本論文は学位論文にふさわしいものと判断される。

論文審査委員

主査	上田和毅
副査	山本俊幸
副査	亀岡弥生