

令和元年6月11日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10947

研究課題名(和文) 知覚異常や疼痛が皮膚の創傷治癒におよぼす影響

研究課題名(英文) The influence of sensory disturbance and pain on wound healing of skin

研究代表者

武田 啓 (Takeda, Akira)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：20197297

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：体表の知覚異常や慢性疼痛が皮膚の創傷治癒に及ぼす影響について検討した。知覚障害動物モデルについてはラットのTh8-12の肋間神経の切離を行い背部に知覚障害領域を作成した。我々の動物モデルでは安定した作成条件を得ることができた。また、組織学的な評価では痛みのない領域では上皮化率、収縮率が低下し皮膚の創傷治癒が遅延した。HGF、b-FGF、PDGF、VEGF、SP、Fit、CGRP、NCAM、PGP9.5などの創傷治癒関連因子の各遺伝子の創傷部における発現変動をReal time-PCRで評価したところHGFが知覚異常群で低値となる傾向にあった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病などでは、知覚が低下するために警告が働かずに創傷が悪化してしまう。一方で長い期間発せられた痛みは神経回路を可塑的に変化させ、痛みを複雑なものにする。外傷や手術後の創傷治癒においては、痛みを取り除くことは重要だが、創傷治癒を遅延させないことが同時に必要である。創傷治癒過程と知覚神経活動についての研究は少なく、また、糖尿病性足病変などは増加傾向にあり意義があると考えている。

研究成果の概要(英文)：Wound healing in sensory-impaired areas such as diabetic foot and spinal cord injuries is intractable. We investigate the wound healing on the denervated skin areas. Both wound contraction and epithelialization were delayed in the denervated groups. Our results suggest that sensory disturbance is a negative factor for skin wound healing. And the neuropeptides in the wound area affects the wound healing.

研究分野：創傷治癒

キーワード：知覚 疼痛 創傷治癒

## 1．研究開始当初の背景

(1)糖尿病性などでは、知覚が低下するために警告が働かずに創傷が悪化してしまう。一方で長い期間発せられた痛みは神経回路を可塑的に変化させ、痛みを複雑なものにする。局所での神経因子の動態もそれによって変化し、創傷治癒に影響していると考えられる。体表の知覚異常や慢性疼痛が皮膚の創傷治癒に及ぼす影響を神経因子の動態を評価することで明らかにし、さらにこれらの補充療法などによる治癒の促進が可能かどうかについての検討を行う。創傷治癒においては、患者のためには痛みを取り除くことは重要だが、創傷治癒を遅延させないことが同時に必要であると考えられる。また、がんの痛みに限らず、痛みの放置はさらに痛みを招来することから早期の疼痛緩和ケアが推進されている。創傷における痛みはがんとは違ったものではあるが、早期からの痛み解放を目的とする意味では同類である。このような背景から知覚神経活動と創傷治癒の関係を検討することとした。

## 2．研究の目的

(1)知覚神経異常の存在下では皮膚創傷の治癒が遅延しているのではないかという仮説を検証する。また、創傷治癒に関連する神経因子の皮膚全層欠損の治癒過程での局所発現について解析する。

## 3．研究の方法

### (1)脱神経モデルの作成

ラット脊髄後根切断による脱神経モデルを作成し、痛みと創傷治癒との関連を検討した。約 8 週齢のラットを用いた。ラット背部からルーペ下にアプローチし傍脊椎から Th8-12 の肋間神経の切離を行い背部に知覚障害領域を作成した。知覚過敏(アロデニア)モデルについては作成を検討したがこれまで報告されているモデルの追試では結果が安定せず、動物への侵襲を考慮し中止し脱神経モデルの研究を優先して行うこととした。動物実験については北里大学における動物実験に関する規定に基づき、動物実験専門委員会の承認のもと実施した。

### (2)創傷治癒の評価

健常部位と、知覚異常部位それぞれに直径約 15 ミリ大の円形の皮膚全層欠損を作成した。創傷部は被覆材を用いて保護しテープで全周性に固定した。1 ゲージ 1 個体で管理し創傷部の安静を保った。経時的に創傷部の組織を採取し評価した。創傷の中央部を横断面として HE 染色組織標本を作製した。組織切片で全層欠損創傷辺縁からの再生表皮の距離の計測を行い上皮化率の算定を行った。また創傷の直径を継時的に計測し、収縮率を算定した。

### (3)創傷治癒関連因子の動態

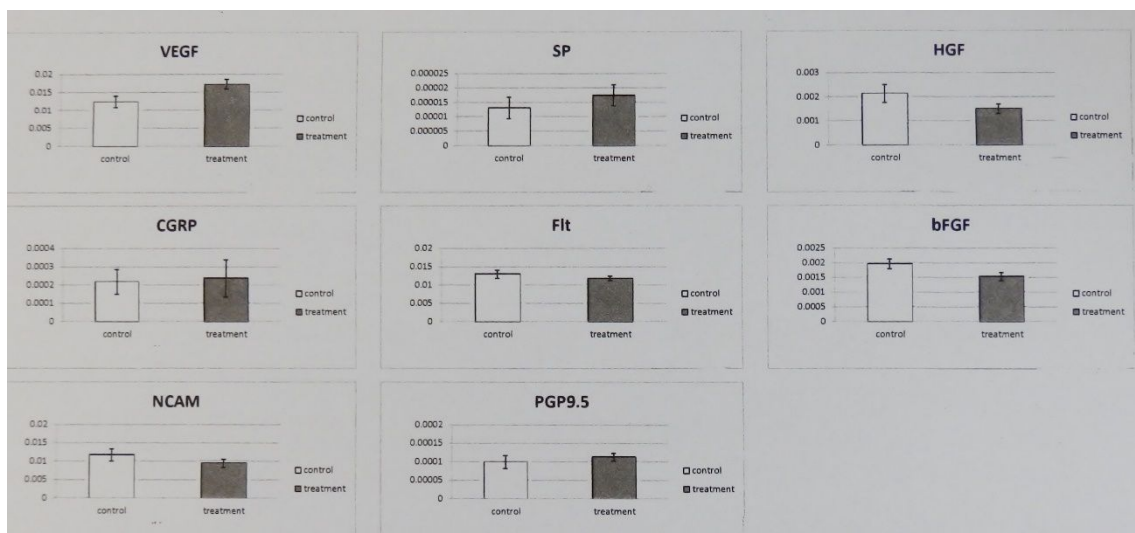
PDGF、VEGF、SP、HGF、CGRP、Flt、b-FGF、NCAM、PGP9.5などの創傷治癒関連因子の各遺伝子の創傷部における発現変動をReal time-PCRで評価した。

## 4. 研究成果

(1)知覚異常と創傷治癒を検討するための安定した動物モデルの作成条件を得た。治癒過程は、標本から創収縮率、ならびに上皮化率を定量化することで、創傷治癒に至る過程を経時的に評価できた。

(2)組織学的な評価を行った実験系においては痛みのない領域では皮膚の創傷治癒が遷延した。また組織学的には痛みのない領域で炎症細胞浸潤が低い傾向にあった。

(3)創傷治癒関連因子の各遺伝子の創傷部における発現変動ではHGFが知覚異常群で低値となる傾向にあったがVEGF、SP、CGRP、Flt、b-FGF、NCAM、PGP9.5では有意差はなかった(図1)。知覚異常が創傷の局所での痛みに関与する神経ペプチド、成長因子を介して創傷治癒に影響している可能性が示唆されたが、今回検討した因子の局所での変動は少なく関与の詳細については今後さらなる検討を要する。



(図1) 白 bar : 健常群, 黒 bar : 知覚異常群

## 5 . 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ](計 2 件)

(1) Baba K, Yamazaki Y, Sone Y, Sugimoto Y, Moriyama K, Sugimoto T, Kumazawa K, Shimakura Y, Takeda A. An in vitro long-term study of cryopreserved umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma containing growth factors-PDGF-BB, TGF- $\beta$ , and VEGF.. J Craniomaxillofac Surg. 2019 Apr;47(4):668-675. doi: 10.1016/j.jcms.2019.01.020. Epub 2019 Jan 22. ( 査読あり )

(2) Park K, Amano H, Ito Y, Mastui Y, Kamata M, Yamazaki Y, Takeda A, Shibuya M, Majima M. Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1) tyrosine kinase signaling facilitates granulation tissue formation with recruitment of VEGFR1+ cells from bone marrow. Anat Sci Int. 2018 Jun;93(3):372-383. doi: 10.1007/s12565-017-0424-8. Epub 2017 Dec 18. ( 査読あり )

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：内沼 栄樹

ローマ字氏名： UCHINUMA EIJYU

所属研究機関名：北里大学

部局名：医学部

職名：名誉教授

研究者番号 ( 8 桁 ) : 90146465

### (2)研究協力者 なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請 等に基づ くものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。