

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17516

研究課題名（和文）糖尿病足潰瘍患者の療養生活を支援する新たなバイブレーションセラピーの開発

研究課題名（英文）Development of new vibration therapy to support medical treatment for diabetic foot ulcer patients

研究代表者

福田 真佑（Fukuda, Mayu）

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：30803465

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、糖尿病性足潰瘍において創傷治癒効果が報告されているバイブレーションセラピーの臨床応用を目的とした。臨床研究の前段階として基礎実験を行い、糖尿病肥満モデルマウスを用いた動物実験を行った。創傷治癒過程における創部の変化を検討した結果、バイブレーションセラピーによる創傷治癒日数の短縮効果は認められなかったものの、内臓脂肪の減少による減量効果および創部感染の軽減効果の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、バイブレーションセラピーには創傷治癒過程において創感染のリスクを軽減する効果があることが示唆され、糖尿病足潰瘍をはじめとする難治性創傷や慢性創傷だけでなく肥満創傷といった創感染リスクが高い創傷に対する臨床応用の可能性が期待できる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clinically apply vibration therapy, which has been reported to promote wound healing in diabetic foot ulcers. Before applying it to clinical research, we conducted basic research in vitro and in vivo. As a result of animal experiments using diabetic obesity model mice, vibration therapy did not show the effect of reducing the number of days of wound healing. However, vibration therapy was suggested to have effects of losing weight due to reduction of visceral fat and reducing wound infection.

研究分野：臨床看護学

キーワード：創傷 創傷治癒 振動 皮膚 デバイス 機械刺激

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病足潰瘍をはじめとする難治性創傷や慢性創傷は重症化すると生命予後に関わるため、早期に治癒させることは重要であり、患者は日常生活の中で難治性創傷や慢性創傷をセルフケア・セルフマネジメントしていくことが求められる。これまで、バイブレーションセラピーに関しては、ラットを用いた動物実験において褥瘡に振動を当てると、皮膚の損傷部位の悪化や低酸素状態、*Mmp*の活性化が著しく抑制すること(Sari *et al.*, 2015)や、ヒトを対象とした臨床研究においては、糖尿病性足潰瘍の皮膚に振動を当てると、標準治療群よりも創傷閉鎖率が高まったことが報告されている(Syabariyah and Nurachmah, 2015)。以上のように、褥瘡や糖尿病性足潰瘍といった難治性創傷や慢性創傷に対して、バイブレーションセラピーの治癒効果が報告されているがその機序は明らかになっていないことが多い。

現在バイブレーションセラピーで用いられている振動機器は持ち運び式ではあるものの、使用場所や時間が限られている。そこで、これまで明らかになっていない振動機器の治癒効果の機序を明らかにして新たなセルフケアデバイスとして臨床応用することは、患者自らが日常生活の中でより積極的かつ簡便に、創傷をセルフケア・セルフマネジメントできる力を促進することにつながるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

基礎研究によりバイブレーションセラピーで用いられてきた振動機器の創傷治癒効果のメカニズムを明らかにし、臨床応用をするための基礎的な知見を得ることとした。

3. 研究の方法

(1) 使用動物

肥満糖尿病モデルマウスである TSOD マウス、雄、10 週齢、20 匹を、振動刺激を行わない対照群、毎日振動刺激を行う振動群として 2 群に分けた (各群 10 匹)。10 日間の馴化後、各群のマウスの背部皮膚にパンチバイオプシーにより直径 4mm の全層欠損創を左右 1 箇所ずつ作製した。振動群には医療用マッサージ器リラウェーブ (グローバルマイクロニクス株式会社) を用いて振動刺激を毎日実施した。振動刺激の条件は先行研究と同様に 15 分/回とした。創作製当日と飼育 12 日目に空腹時血糖値 (絶食時間 16 時間) を測定した。また、飼育 12 日目にマウスを安楽死させた後、腸間膜脂肪を採取して内臓脂肪量を測定した。なお、本実験の対照として TSOD マウスの対照マウスである TSN0 マウスも購入し、TSOD と同様の方法で実験を行った。

本実験は横浜市立大学医学部動物実験委員会の承認を得て実施した。

(2) 創部の変化

全層欠損創作製 1 日目から 12 日目まで各群の創傷治癒過程を観察し、創部径測定、写真撮影及び体重測定を行った。なお、全てのマウスは、実験時以外は創部を創傷被覆材で保護して飼育し、創部観察後に毎回交換した。写真撮影の画像データから imageJ を用いて創面積を算出した。創部作製当日と飼育 12 日目の創面積から創収縮率を算出した

(3) 滲出液の比較

創作製 2 日目および 4 日目における左右両方の創部から滲出する黄色の滲出液を異常滲出液とし、肉眼的に異常滲出液の出現が確認できた個体をカウントした。

(4) 創部の遺伝子発現解析

飼育 12 日目に安楽死させたマウスから創部を含む背部皮膚を採取した。採取した皮膚サンプルから Total RNA を抽出後、cDNA を合成した。RT-qPCR 法により、創部における *Mmp2* および *Mmp9* の遺伝子発現を定量した (各群 n=4)。

得られた PCR 産物は内部標準遺伝子である ACTB で補正值を算出した。

4. 研究成果

(1) マウスの基本属性

今回実験に用いた TSOD マウスの基本属性について、実験開始時点では 2 群間で体重に有意差は認められなかったが、実験最終日 (飼育 12 日目) には、振動群の体重と腸間膜脂肪量に有意な減少が認められた。空腹時血糖値は実験開始時および最終日で 2 群間に有意差は認められなかった (表 1)。以上より、振動刺激による減量は内臓脂肪の減少に起因する可能性が示された。

表 1 マウスの基本属性

PWD0	対照群 (n=8)	振動刺激群 (n=8)	p 値
体重(g)	52.1±2.6	50.9±2.3	0.368
空腹時血糖値(mg/dl)	93.5±21.3	112.9±49.0	0.361
PWD12			
体重(g)	48.2±2.9	44.8±2.8	0.041 **
空腹時血糖値(mg/dl)	112.4±19.2	97.3±16.2	0.134
腸間膜脂肪量(g)	1.5±0.3	1.0±0.3	0.003 **

平均±SD **:*p*<0.05

(2) 創部の変化

2 群の創傷治癒過程を比較するために創部および創部の面積について経時的に検証した。創作製当日、4 日目、8 日目、12 日目の創の変化

(図 1) および創面積 (図 2) について、2 群間で有意差は認められなかったことから、振動刺激は創傷治癒日数の短

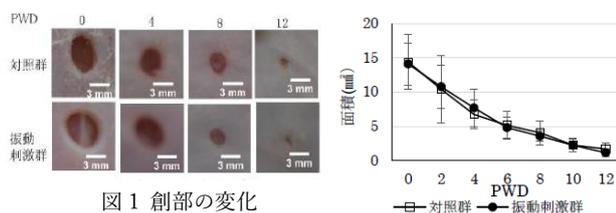


図 1 創部の変化

図 2 創面積

縮には影響を及ぼさないことが示された。

(3) 滲出液の比較

創作製 2 日目および 4 日目時点で左右両方の創部から生じた異常な浸出液を観察し (図 3)、個体数を数えた (図 4)。その結果、創作製 2 日目では振動刺激群では異常浸出液が生じた個体はなく、対照群のみ両側創部からの異常浸出液が認められたことから、振動刺激は異常浸出液の発生を抑制することが示された。

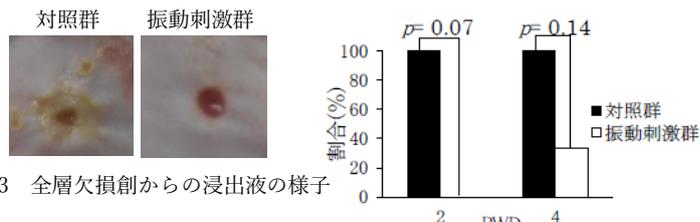


図 4 全層欠損創 (両方) から異常浸出液

(4) 創部の遺伝子発現解析

創部皮膚組織におけるコラーゲン分解酵素遺伝子 *Mmp2* と *Mmp9* の遺伝子発現量を比較した。その結果、*Mmp2* は対照群にくらべて振動刺激群で有意な発現上昇が認められた。*Mmp9* の発現量は 2 群間で有意差は認められなかったものの、振動刺激群で発現が上昇する傾向にあった (図 5)。

以上より、創傷治癒過程において創部のリモデリングを促進する可能性が示唆された。

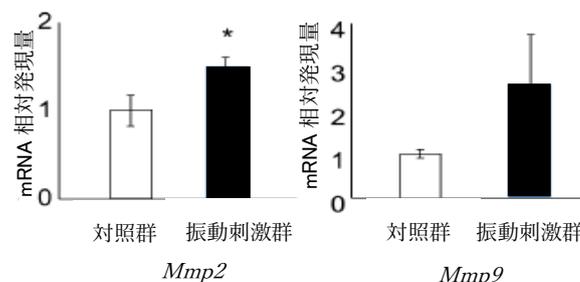


図 5 創部の *Mmp2* 遺伝子および *Mmp9* 遺伝子の発現比較

本研究により振動刺激には内臓脂肪の軽減効果および創傷治癒過程で生じる異常な浸出液の発生を抑制する効果がある可能性が示唆されたことは、バイブレーションセラピー対象患者の選択肢拡大につながる新たな知見である。加えて、本研究で用いた糖尿病肥満モデルマウスでは振動刺激による創傷治癒日数の短縮は認められなかったものの、振動刺激は創傷治癒過程における創部のリモデリングを促進する可能性が示された。創傷治癒過程には様々な因子が複雑に関与することから、*Mmp* 以外の関連因子についても解析し、相互の関連性を検討することが今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福田真佑、吉田智、赤瀬智子
2. 発表標題 肥満皮膚の創傷治癒に対するバイブレーションセラピーの効果とメカニズム解明
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----