

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10835

研究課題名(和文)酸化ストレスと知覚神経過伸長の関係-褥瘡圧迫モデルマウスによる神経解剖学的研究

研究課題名(英文) Relationship between oxidative stress and sensory nerve hyperextension: a neuroanatomical study using a mouse model of bed sore compression

研究代表者

井上 由理子 (Inoue, Yuriko)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：50509958

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：褥瘡は、血流障害や表皮の皮膚の物理的ストレスが酸化ストレスを高め、炎症や痒みを引き起こすと考えられるが、今日の褥瘡用薬剤は保湿や抗炎症作用を目的としたものが多く、抗酸化作用に焦点をあて特化した治療薬は現状ではない。褥瘡モデルマウスを作成して調査した。ビタミンC、ビタミンEの各吸着コラーゲンスポンジは各2ml溶液中に一晚浸透させて吸着させて作成した。磁石装着翌日からビタミンC、ビタミンEを含むコラーゲンスポンジを褥瘡部位に投与して経過をそれぞれ観察した。現在、例数を増やして褥瘡修復の進行度に関する更なる解析を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

褥瘡は、血流障害や表皮の皮膚の物理的ストレスが酸化ストレスを高め、炎症や痒みを引き起こすと考えられるが、今日の褥瘡用薬剤は保湿や抗炎症作用を目的としたものが多く、抗酸化作用に焦点をあて特化した治療薬は現状ではない。褥瘡モデルマウスを作成して酸化ストレスが知覚神経細胞に与える影響を分子細胞、組織レベルを調べた。その上で抗酸化作用が褥瘡治療に対する有効性が見られた。

研究成果の概要(英文)：Decubitus ulcers are thought to be caused by blood flow obstruction and physical stress on the epidermal skin, which increases oxidative stress and causes inflammation and itching. However, most of today's drugs for bedsores are aimed at moisturizing and anti-inflammatory effects, and there are currently no therapeutic agents focused on and specialized for antioxidant effects. We investigated this in a mouse model of bed sore. Vitamin C and vitamin E adsorbed collagen sponges were made by overnight infiltration in 2 ml of each solution. The collagen sponge containing vitamin C and vitamin E was administered to the bed sore site on the day after the magnet was attached, and the progress was observed. Further analysis of the progression of bed sore repair is currently underway with an increased number of cases.

研究分野：脳神経科学

キーワード：褥瘡

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

褥瘡は寝たきりの高齢者のみに発症するものではなく、皮膚が弱くなっている元気な高齢者にも褥瘡は発症する。さらに事故・災害による後遺症や下半身損傷を受けた車いす生活者も褥瘡になりやすく、パラリンピックで活躍する車いすアスリートからも例外でない。褥瘡は、血流阻害や表皮の皮膚の物理的ストレスが酸化ストレスを高め、炎症や痒みを引き起こすと考えられるが、今日の褥瘡用薬剤は保湿や抗炎症作用を目的としたものが多く、抗酸化作用に焦点をあて特化した治療薬は現状ではない。

### 2. 研究の目的

現在褥瘡研究は 1)神経線維の過伸張の阻止(搔破阻止)による炎症誘発の阻止、2)抗酸化作用による炎症阻止、3)保湿・コラーゲンによる皮膚組織の柔軟性の回復を焦点に行われている。本研究は免疫細胞の一種であるランゲルハンス細胞と炎症によって放出される細胞外核酸に焦点をあて、神経線維伸長への関連についても検討する独自性のあるかつ創造的な研究である。本研究で得られる基礎的知見は将来的に褥瘡悪循環の阻止及び QOL の向上につながり、患者及び看護において大変意義がある研究であると予想される。瘡は「寝たきり老人」のみならず事故・災害による後遺症や脊髄損傷を受けた車いす生活者も発症しやすく、パラリンピックで活躍する車いすアスリートからも例外ではなく褥瘡は多くの人々を悩ます社会問題である。さらに私は医学部肉眼解剖教室講師として解剖実習を担当しており、毎年多くの御献体と接している。御献体の多くは褥瘡を罹患されており、本来の病気以外に多くの精神的ストレス・QOL の低下があったことを物語っている。私は神経組織解析を長年研究しているが、神経系と免疫系との間には極めて密接な相互関係性があり、両者を統合する神経免疫学が形成されている。神経免疫学の発展によって、ギランバレー症候群など難治性神経疾患の解明につながっている。そのため私のこれまで蓄積した実験動物を用いた神経分野の組織解析技術及び研究成果と研究分担者の細胞外核酸の研究知見と実験技術が褥瘡解析に発展できると考え、本研究の着想に至った。

褥瘡は自発的な体動が減少し寝たきり状態に陥った患者または車いす生活者が、体幹の隆起した箇所に寝具などからの圧迫を受け皮膚の壊死、潰瘍化に至る皮膚疾患である。昭和大学(精神科・緩和ケア・高齢者精神科病棟)における入院患者褥瘡発生率は 2012 年度で 1.54%にのぼる 1)。これは専門的処置を受けた状態下の数値であるため、在宅の患者はさらに高率で褥瘡を発症していると思われる。また車いすバスケットボール競技選手へのアンケート調査によると約 4 割の選手に褥瘡経験があることが分かっている。このため今日の高齢化およびディスアビリティとの共存社会において褥瘡治療法の発展は急務の課題である。

褥瘡モデルマウスを作成して酸化ストレスが知覚神経細胞に与える影響を分子細胞、組織レベルを調べた。その上で抗酸化作用が褥瘡治療に対する有効性を検討した。

### 3. 研究の方法

使用動物は、ヌードマウスとは異なり免疫機能は正常な為、コンベンショナル動物施設でも飼育が可能なヘアレスマウスである HR17 週齢の を用いた。本モデルマウスは磁石装着後 2 日目に部分的な壊死が見られ、5 日目には炎症反応がみられた。マウスは 4 群(自然治癒、直径 6mm コラーゲンスポンジのみ、抗酸化作用のほか、細胞内に過酸化脂質が作られるのを抑える働きがあるビタミン E、過酸化脂質の生成を抑える働きを持っているビタミン C の吸着コラーゲンスポンジ)に分けた。ビタミン C、ビタミン E の各吸着コラーゲンスポンジは各 2ml 溶液中に一晩浸透させて吸着させて作成した。磁石装着翌日からビタミン C、ビタミン E を含むコラー

ゲンスポンジを褥瘡部位に投与して経過をそれぞれ観察を行った。

#### 4．研究成果

13日経過後、皮膚片を回収してマッソントリクローム（MT）染色を行い組織染色により傷の修復具合を観察し、褥瘡作成後の傷の修復について対比を行った。マッソントリクローム（MT）染色は膠原線維をアニリンブルーで青色に、核を鉄ヘマトキシリンで黒紫色に、細胞質を酸フクシンで赤色に染色することができる。現在、例数を増やして褥瘡修復の進行度に関する更なる解析を行っている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kamikubo Yuji, Yamana Tomohito, Inoue Yuriko, Sakurai Takashi	4. 巻 3
2. 論文標題 Multifaceted analysis of nanotoxicity using primary cultured neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nano Express	6. 最初と最後の頁 035003 ~ 035003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/2632-959X/ac7cfd	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nagumo Tasuku, Sakaue Mari, Wakatsuki Mone, Inoue Yuriko, Mukai Shumpei, Yamochi Toshiko, Takaki Takashi	4. 巻 72
2. 論文標題 A novel technique of STEM observation of TEM section using LVSEM and application of pathological diagnosis of renal biopsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 49 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfac055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 高柳雅朗, 野崎真奈美, 篠原理恵, 井上由理子	4. 巻 4
2. 論文標題 頭蓋骨の学習教材ペーパークラフト -医療従事者をめざす学生のための実物大の解剖学の学習教材-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本メディカルイラストレーション学会雑誌	6. 最初と最後の頁 28 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Inoue Yuriko, Ezure Hiromitsu, Ito Junji, Sawa Chika, Yamamoto Masato, Wakatsuki Mone Hatasa, Hata Harumi, Sasaki Akiko, Takayanagi Masaaki, Takaki Takashi, Tanaka Mikako, Moriyama Hiroshi, Otsuka Naruhito	4. 巻 11
2. 論文標題 Changes in Health Consciousness of Nursing Students in Japan after Acquiring Medical Care Knowledge from a Nursing School	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open Journal of Nursing	6. 最初と最後の頁 794 ~ 800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/ojn.2021.119066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高柳雅朗, 小林里美, 野崎真奈美, 井上由理子	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 肺の学習教材ペーパークラフト -医療従事者を指す学生のための実物大の解剖学の学習教材-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本メディカルイラストレーション学会雑誌	6. 最初と最後の頁 77-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiko Sasaki , Yuko Tsunoda and Yuriko Inoue	4. 巻 33(4)
2. 論文標題 BRCA1 mutated cells are less likely to undergo ROS-mediated apoptosis after exposure to eribulin and paclitaxel	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Showa Univ J Med Sci	6. 最初と最後の頁 118-123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sawa Chika, Yofu Sachiko, Kiriyama Keisuke, Sutoh Keita, Saito Tomomi, Kishi Satomi, Gunji Mariko, Inoue Yuriko, Sugi Masahito, Shioda Seiji, Honda Kazuho	4. 巻 7
2. 論文標題 High concentration of extracellular nucleotides suppresses cell growth via delayed cell cycle progression in cancer and noncancer cell lines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e08318 ~ e08318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2021.e08318	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金子亜未, 伊藤純治, 柴田昌和, 井上由理子, 江連博光, 森山浩志, 大塚成人	4. 巻 24 ( 1 )
2. 論文標題 棘上筋が亜脱臼に関係するのか解剖学的に考える	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 形態科学	6. 最初と最後の頁 19-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 猪股瞳子、伊藤純治、井上由理子、江連博光、森山浩志、大塚成人	4. 巻 23(2)
2. 論文標題 ヒヒ下腿三頭筋の形態特徴に関する比較解剖学的研究：筋重量と筋線維構成から	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 形態科学	6. 最初と最後の頁 49-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshitaka Wada, Naruhito Otsuka, Nobuyuki Kawate, Hiroshi Moriyama, Hiromitsu Ezure, Yuriko Inoue	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of two doses of botulinum toxin type A on maximum plantar	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science	6. 最初と最後の頁 85-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11336/jjcrs.11.85	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Seiya, Kokudai Yumika, Kurokawa Shinji, Kasai Hideyo, Kinno Ryuta, Inoue Yuriko, Ezure Hiromitsu, Moriyama Hiroshi, Ono Kenjiro, Otsuka Naruhito, Baba Yasuhiko	4. 巻 104852
2. 論文標題 Prognostic evaluation of branch atheromatous disease in the pons using carotid artery ultrasonography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 104852 ~ 104852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104852	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 井上 由理子, 江連 博光, 森山 浩志, 伊藤 純治, 澤 智華, 白石 貢一, 畑 春実, 高柳 雅朗, 高木 孝士, 佐々木 晶子, 馬目 佳信, 井上 明男, 大塚 成人
2. 発表標題 Mn-MRI法撮影を用いた神経細胞内へのMnイオン流入量によるアルツハイマー病モデルウス機能解析
3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上 由理子, 江連 博光, 森山 浩志, 伊藤 純治, 澤 智華, 白石 貢一, 畑 春実, 高柳 雅朗, 高木 孝士, 佐々木 晶子, 馬目 佳信, 井上 明男, 大塚 成人
2. 発表標題 Mn ion analysis of Alzheimer's Disease Model Mouse ( Mn-MRI Method)
3. 学会等名 第43回 日本神経科学学会
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
研究分担者	井上 明男  (Akio Inoue)  (80107060)	京都大学・医学研究科・非常勤講師    (14301)	
研究分担者	澤 智華  (Chika Sawa)  (80422541)	昭和大学・医学部・講師    (32622)	
研究分担者	伊藤 純治  (Ito Junji)  (90159880)	昭和大学・保健医療学部・教授    (32622)	
研究分担者	高木 孝士  (Takaki Takashi)  (10774820)	昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・准教授    (32622)	
研究分担者	森山 浩志  (Moriyama Hiroshi)  (20191059)	昭和大学・医学部・兼任講師    (32622)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	江連 博光 (Ezure Hiromithu) (20267230)	昭和大学・医学部・准教授  (32622)	
研究分担者	畑 春実 (Hata Harumi) (00396441)	帝京平成大学・薬学部・教授  (32511)	
研究分担者	馬目 佳信 (Manome Yoshinobu) (30219539)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授  (32651)	
研究分担者	大塚 成人 (Otsuka Naruhito) (90296947)	昭和大学・医学部・教授  (32622)	
研究分担者	高柳 雅朗 (Takayanagi Masaaki) (80287523)	埼玉県立大学・保健医療福祉学部・准教授  (22401)	
研究分担者	田中 美香子 (Tanaka Miakko) (00467060)	横浜国立大学・大学院工学研究院・助手  (12701)	
研究分担者	山澤 徳志子 (Yamazawa Toshiiko) (00282616)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授  (32651)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------