

令和 3 年 6 月 19 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17793

研究課題名(和文) 亜鉛欠乏による褥瘡発生機序の解明：なぜ亜鉛欠乏状態では褥瘡が発生しやすいのか？

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of the development of pressure ulcer by zinc deficiency

研究代表者

上原 顕仁 (Uehara, Akihito)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70828508

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：マウスの褥瘡モデルにおいて食事によって亜鉛欠乏症に至らせたマウスでは褥瘡が悪化し、改善しづらいことを示した。褥瘡モデルの病態である虚血再灌流によって引き起こされる血管障害、酸化ストレス、アポトーシスが亜鉛欠乏症にて悪化することを示した。以上より、皮膚虚血再灌流障害によって引き起こされた血管障害、酸化ストレス、アポトーシスを亜鉛欠乏症は助長する可能性が考えられた。亜鉛欠乏症にて褥瘡の悪化が起こる機序と考えられた。亜鉛を投与することが亜鉛欠乏症患者の褥瘡の治療の選択肢になることが考えられた。

さらに、亜鉛欠乏症と褥瘡の関連をランゲルハンス細胞の介在の観点から検討している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウスの褥瘡モデルにおいて食事によって亜鉛欠乏症に至らせたマウスでは褥瘡が悪化し、改善しづらいことを示した。

臨床的には、亜鉛欠乏症にて褥瘡の悪化が起こる機序と考えられた。亜鉛を投与することが亜鉛欠乏症患者の褥瘡の治療の選択肢になることが考えられた。

高齢化社会において、褥瘡の予防や治療について研究することは社会的な意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We found that dietary zinc deficiency caused the formation of severe and prolonged PUs in mice. Zinc deficiency increased the vascular disorder, oxidative stress, and apoptosis induced by cutaneous I/R injury. I/R injury-induced oxidative stress signals were significantly higher in ZD OKD48 mice than in ZA OKD48 mice. Additionally, zinc deficiency reduced the number of LCs and increased the amount of ATP in cutaneous I/R-injured skin. Oral supplementation of zinc improved zinc deficiency-associated PUs.

Zinc deficiency might increase cutaneous I/R injury-induced vascular damages, oxidative stress, and apoptosis, as well as ATP amount in I/R area due to the loss of LCs. These mechanisms might partly account for zinc deficiency-induced formation of severe and prolonged PUs. Oral supplementation of zinc might be a reasonable therapeutic choice for patients with PUs and zinc deficiency.

研究分野：皮膚科学

キーワード：亜鉛 褥瘡 皮膚

1. 研究開始当初の背景

加齢による変化(脂肪・筋肉量の低下、骨突出、免疫能低下、知覚低下、創傷治癒力低下など)によって高齢者では褥瘡が生じやすく治りにくいことが知られています。超高齢化社会を迎えている我が国では、褥瘡患者数も増加し、褥瘡治療の医療費や人件費も増大しているため、褥瘡の予防・治療・管理の重要性は高まると考えられます。

亜鉛は生体において必須な微量元素であり、高齢者においては摂取量不足、腸管の吸収率低下、亜鉛欠乏を合併しやすい生活習慣病(糖尿病など)罹患患者が多いことなどによって亜鉛欠乏症が多いことが知られています。

一方、褥瘡患者では、褥瘡のない健常人よりも血清亜鉛値が低いことや、血清亜鉛値の上昇に伴って褥瘡が治癒傾向を示すことが報告されており、褥瘡と亜鉛欠乏との関連が注目されています。しかし、これまでの臨床研究の成果から「亜鉛欠乏によって褥瘡が生じやすいのではないかと想定されていますが、実際にこのことを証明した研究は報告されておりません。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、亜鉛欠乏マウスと正常マウスを用いて、皮膚の圧迫による褥瘡モデルを作製して、実際に亜鉛欠乏によって褥瘡が生じやすいのかどうかを証明し、また、その機序についても検討しました。

3. 研究の方法

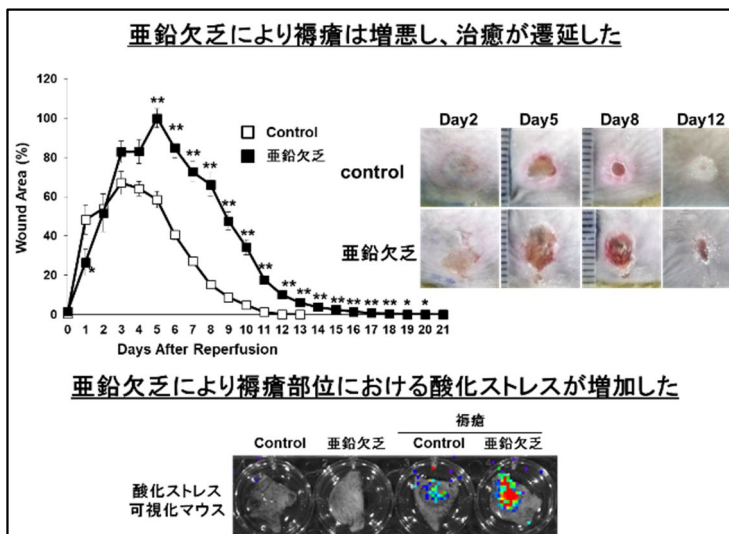
亜鉛欠乏食または亜鉛含有食を2週間与えたマウスを用いて、皮膚の圧迫による褥瘡モデルを作製し、圧迫部に生じる皮膚潰瘍の面積を比較しました。機序を解明するため、褥瘡部位における血管障害、アポトーシス細胞数、組織ATP量、ランゲルハンス細胞数について検討を行いました。また、酸化ストレス可視化マウス(OKD48マウス)に亜鉛欠乏食を摂取させ、亜鉛欠乏状態にしたのちに褥瘡モデルを作製し、褥瘡部位における酸化ストレスの程度を蛍光強度で比較検討しました。

4. 研究成果

我々は、亜鉛を含まない食事をマウスに摂取させることで亜鉛欠乏マウスを作成しました(血中亜鉛濃度が低下していることを確認しました)。亜鉛欠乏マウスと正常マウスに対して、マグネットを用いた皮膚の圧迫による褥瘡モデルを作製し、圧迫部に生じる褥瘡(潰瘍)の面積を比較しました。その結果、亜鉛欠乏マウスでは、皮膚圧迫による褥瘡(潰瘍)が有意に増悪し、且つ治癒が遅延することを見出しました(右図の上段をご参照ください)。

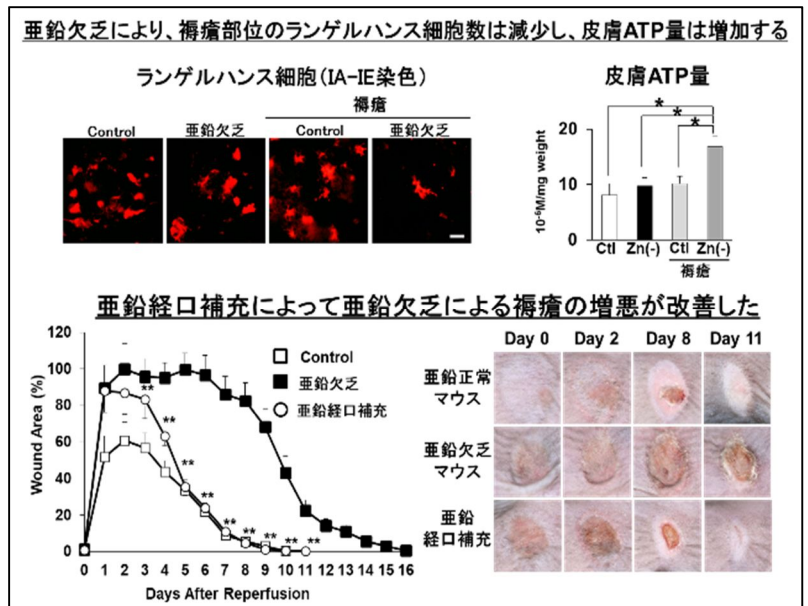
さらに、機序を解明するため、褥瘡部位における血管傷害量、アポトーシス細胞数について検討しました。褥瘡部位において、血管傷害量及びアポトーシス細胞数は亜鉛欠乏マウスで、正常マウスと比べて増加していました。

血管傷害によって組織に酸素が供



給されなくなると低酸素状態になります。低酸素になると酸化ストレスが誘導され、活性酸素種 (ROS) による組織傷害を生じることが広く知られています。細胞内に発生した活性酸素種 (ROS) の分解酵素である SOD は亜鉛を必要とするため、亜鉛欠乏によって ROS 量が増加し酸化ストレスが亢進すると考えられました。そこで、酸化ストレスを可視化できるマウス (OKD48 マウス) に亜鉛欠乏食を摂取させて、褥瘡部位における酸化ストレスの程度を検討しました。その結果、OKD48 マウスにおいて、皮膚圧迫によって誘導された褥瘡部位の酸化ストレスシグナルは、亜鉛欠乏マウスにおいて有意に増強していました (右上図の下端をご参照ください)。このことから、亜鉛欠乏によって生じる酸化ストレスの増加が治りづらい褥瘡のメカニズムの一つと考えられました。

近年、亜鉛欠乏マウスでは CD39 陽性ランゲルハンス細胞が減少し、一次刺激によって誘導される細胞外 ATP 量が分解されないために増加することが報告されています (J Clin Invest 2012;122:722-32)。細胞外 ATP は DAMPs (傷害関連分子パターン) と呼ばれる自己由来の起炎症性因子であり、物理的的刺激や低酸素刺激によって細胞外に放出されます。褥瘡においても皮膚の圧迫による物理的的刺激や低酸素刺激によって ATP が細胞外に放出すると想定されます。そこで、亜鉛欠乏マウ

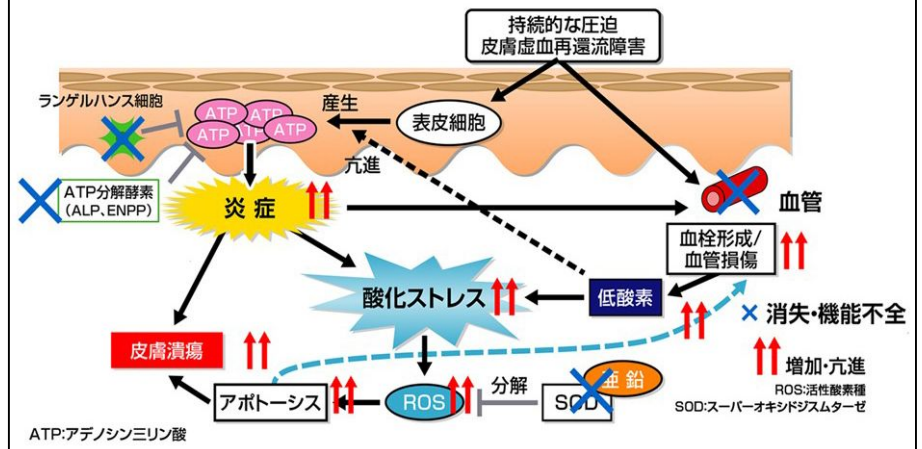


スの褥瘡部位の細胞外 ATP 量と褥瘡の病態における役割について検討しました。その結果、亜鉛欠乏状態では褥瘡部位における表皮ランゲルハンス細胞数が減少し、組織 ATP 量が増加していることを見出しました (右図上段をご参照ください)。これらの結果から、ランゲルハンス細胞に発現する CD39 などの ATP 分解酵素が、亜鉛欠乏によって低下・機能不全となるため、細胞外 ATP が分解されず、増加して炎症が強く引き起こされると考えられました。

また、最後に、亜鉛欠乏マウスに対する亜鉛の経口補充による治療効果について検討しました。その結果、亜鉛の経口補充によって、亜鉛欠乏マウスで増悪した褥瘡が著明に改善しました (右上図の下端をご参照ください)。

亜鉛不足状態における褥瘡発生のメカニズム

本研究成果から、亜鉛欠乏状態における床ずれの悪化の機序についてまとめました(右図参照)。亜鉛欠乏がない場合は、皮膚の持続的な圧迫によって血栓が形成され、血管損傷が生じて、皮膚の低酸素がもたらされるため酸化ストレスが亢進すると考えられます。亜鉛欠乏では、SODの機能低下によってROS量が増加し酸化ストレスが亢進します。一方、皮膚の圧迫



や低酸素刺激によって表皮細胞から細胞外に ATP が放出されて炎症が引き起こされると考えられます。亜鉛欠乏状態では、ATP を不活性化する分子である CD39 を発現するランゲルハンス細胞が少なくなることや、ALP、ENPP といった ATP 分解酵素の機能不全も生じるため、褥瘡部位の細胞外 ATP 量が増加し、さらなる炎症が引き起こされる可能性が考えられました。亜鉛欠乏によって引き起こされるこれらの病態が、褥瘡を増大させて、治りにくくさせていると考えられました。

これらの結果より、褥瘡を早期に(紅斑や紫斑の時点で)発見できた場合には、積極的に血清亜鉛値を測定して、低値であれば、亜鉛の経口補充を行うことで褥瘡の改善・治療につながる可能性が考えられました。また、高齢者など、褥瘡を起こすリスクの高い患者さんにおいても、積極的に血清亜鉛値を測定して、低亜鉛であれば経口補充することで、褥瘡の発生予防にもつながることが期待されます。

本研究は、褥瘡の増悪機序における亜鉛の役割について科学的に検討を行った唯一の研究であり、今後の臨床応用に貢献できるものと考えます。

さらに、亜鉛欠乏症と褥瘡の関連をランゲルハンス細胞の介在の観点から検討しています。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hideharu Nakamura, Akiko Sekiguchi, Youichi Ogawa, Tatsuyoshi Kawamura, Ryoko Akai, Takao Iwawaki, Takaya Makiguchi, Satoshi Yokoo, Osamu Ishikawa, Sei-Ichiro Motegi	4. 巻 95
2. 論文標題 Zinc deficiency exacerbates pressure ulcers by increasing oxidative stress and ATP in the skin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 62,69
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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------