

令和 7 年 5 月 3 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2024

課題番号：21K10599

研究課題名（和文）異常な癒痕形成を抑える看護ケア開発に向けた創収縮に関わる細胞消退機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the cellular regression mechanisms involved in wound contraction for the development of nursing care to prevent abnormal scar formation

研究代表者

宇野 智咲 (Uno, Chisaki)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：90877680

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：皮膚の創傷治癒における肥厚性癒痕やケロイドなどの異常な癒痕形成は、患者のQOLに大きな影響を与える。特に創部に加わる過度な張力は、筋線維芽細胞に影響を与え、癒痕形成を異常化させる。現在は張力を緩和して治癒を促進する方法が取られているが、その最適な介入時期や方法はまだ明らかではない。本研究では、マウス皮膚創傷モデルを用い、創収縮、筋線維芽細胞の動態、ギャップ結合の分布を観察し、張力と創傷治癒との関係を検討した。その結果、創部に被覆材を使用し張力を緩和することで、筋線維芽細胞の適切な退縮が促進され、異常な癒痕形成の予防に有効である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で注目した創部の張力を緩和する看護ケアは、異常な癒痕形成を防ぐ非侵襲的な介入方法であり、手術の回避や患者の身体的・精神的負担の軽減につながる可能性がある。創傷治癒に対する看護ケアの組織細胞学的な作用を解明することで、科学的根拠に基づいた具体的なケア方法の開発が期待される。また、筋線維芽細胞や血管内皮細胞の機能との関連を明らかにし、個々の患者の状態に応じた張力緩和や血圧管理、生活指導などの介入方法を考案することで、看護の介入効果を高めることができる。こうした研究を積み重ねることで、臨床応用が進み、患者のQOL向上に大きく寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Abnormal scar formations such as hypertrophic scars and keloids in skin wound healing significantly affect patients' quality of life (QOL). In particular, excessive tension on the wound site influences myofibroblasts and contributes to abnormal scar development. Although current approaches aim to promote healing by relieving mechanical tension, the optimal timing and methods of intervention remain unclear. In this study, we used a murine skin wound model to examine the relationship between tension and wound healing by observing wound contraction, myofibroblast dynamics, and gap junction distribution. The results suggest that applying wound dressings to alleviate tension promotes the proper regression of myofibroblasts and may help prevent abnormal scar formation.

研究分野：基礎看護学

キーワード：皮膚 創傷治癒 筋線維芽細胞 マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国の糖尿病患者数は、その予備軍も含め2,000万人に上り、生活習慣病の対策が強化されている。糖尿病や肥満は、炎症の長期化により難治性皮膚潰瘍を合併しやすく、創傷治癒遅延のリスクが大きい。治癒遅延に伴う医療費の圧迫は社会問題に発展し、創傷治癒遅延は解決すべき喫緊の課題である。

創傷治癒遅延は、異常な癒痕形成である肥厚性癒痕やケロイドの原因となる。いわゆる皮膚の“傷あと”と言われる癒痕は、組織欠損部が膠原線維に置き換わった状態である。毛包や汗腺などの皮膚付属器官を欠き、その組織の抗張性は、正常皮膚より30%低下する(Clark2002)。また、癒痕は皮膚の各層(表皮、真皮)の連結が弱く、外力からの防御能が低下する。さらに、異常な癒痕形成は、皮膚機能の低下に加え、疼痛や皮膚拘縮、搔痒感などの症状を伴うだけでなく、傷あとが目立ち日常生活動作(Activity of Daily Living)や患者の生活の質(Quality Of Life)を著しく阻害する(Ehrlich et al.1994)。したがって、癒痕組織は最小限にとどめることが望まれ、適切な介入が鍵となる。異常な癒痕形成は、組織学的に線維成分の過剰増殖と持続する炎症反応の病態を示し(Ogawa 2017)、筋線維芽細胞や血管内皮細胞が関与する。筋線維芽細胞は、収縮性蛋白 平滑筋アクチン(SMA)を発現した細胞で、その細胞同士はギャップ結合で連結している(三浦他 2000)。創傷治癒において創収縮に関わり、その後アポトーシスにより消失する(Desmoulière 1995)。創部へ加わる張力は、筋線維芽細胞を増殖させ、異常な癒痕の発生に関与する(Hinz 2001)。

血管内皮細胞は、血栓形成や炎症に関する多数の生理活性因子を産生する(岡本他 2009)。創部に血管内皮細胞が移動することで血管新生が起こり、創部の血管数は一時的に増加する(Zhang et al.2003)。創部の治癒に伴い血管内皮細胞はアポトーシスで消失し、創部の血管数は正常組織と同程度に戻る(DiPetro 2013)。創部に加わる過度な張力は、血管内皮細胞を物理的に傷害し、血管透過性が増加することで、創部の炎症の持続に関与する(Ogawa et al.2017)。これらのことから、創傷治癒過程が円滑に進み正常な成熟癒痕を形成するためには、それぞれの細胞組織がもつ機能を適切に作用させること、その機能を妨げないことが重要となる。異常な癒痕形成には、人種や家族歴などの遺伝的要因(Gauglitz et al.2011)、高血圧などの全身的要因(Arima et al.2015)、創感染や物理的刺激など局所的要因(Clement et al.2018)が関与する。胸骨や関節部など構造的に強い張力がかかる部位は、異常な癒痕形成の好発部位である(Akaishi et al.2008)。現在、異常な癒痕形成の予防対応には、張力を考慮した真皮縫合、創部への物理的刺激を緩和するためのテープ固定、治癒を促進するための栄養管理などが挙げられている(創傷治癒コンセンサスドキュメント2016)。創部に加わる張力を緩和する方法は、異常な癒痕形成を予防するための看護ケアの一つである。しかし、創部を安定させ異常な癒痕形成を抑える適切な介入時期や期間、素材の選択など、詳細は不明であり、この介入の根拠は明らかにされていない。そこで申請者は、創部の張力を緩和する看護ケアが、異常な癒痕形成に関わる筋線維芽細胞や血管内皮細胞の動態に与える影響を明らかにすることで、看護介入の根拠とその効果を解明し、創傷管理における効果的なケア介入方法の開発へ応用できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究は、異常な癒痕形成を抑制する効果的な看護ケア方法の開発に向け、創部に加わる張力の緩和が、筋線維芽細胞と血管内皮細胞の動態へ与える影響を組織形態学的に明らかにすることを目的とし、以下の項目に着目し検討した。

- ・筋線維芽細胞の創部への出現および消失する時期と張力との関連
- ・ギャップ結合の分布およびアポトーシスによる消失する過程と張力との関連

3. 研究の方法

実験動物：実験用マウス(ICR)

皮膚創傷モデル：マウス背部皮膚に切開創を作製。各種被覆材を貼付する創部を介入群、貼付しない創部を対照群とした。創作製3、7、14、21、28日目に肉眼的観察と写真撮影、組織学的観察のための皮膚組織を摘出し、組織標本を作製する。肉眼的観察：創部を撮影した画像から創幅を算出し、創収縮率を群間で比較した。

組織学的観察：組織標本に各染色を施し、光学顕微鏡および電子顕微鏡にて観察、写真撮影を行った。画像は、画像処理ソフト(Image J)で解析した。

- ・創部の形態変化：組織標本にヘマトキシリン・エオジン染色を施し、肉芽組織の面積を計測し、その収縮率を群間で比較した。
- ・筋線維芽細胞の動態：組織標本に筋線維芽細胞の指標となる抗 SMA 抗体による免疫組織化学染色を施し、陽性細胞の分布面積を計測し、筋線維芽細胞の退縮率を群間で比較した。
- ・ギャップ結合の分布：組織標本にギャップ結合の構成蛋白に対する抗コネクシン 43 (connexin43) 抗体による免疫染色を施し、群間での陽性部分の局在の違いを評価した。分布

面積を計測し、ギャップ結合の退縮率を群間で比較した。

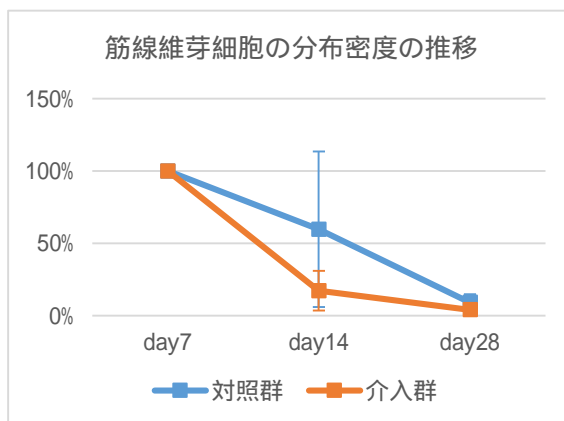
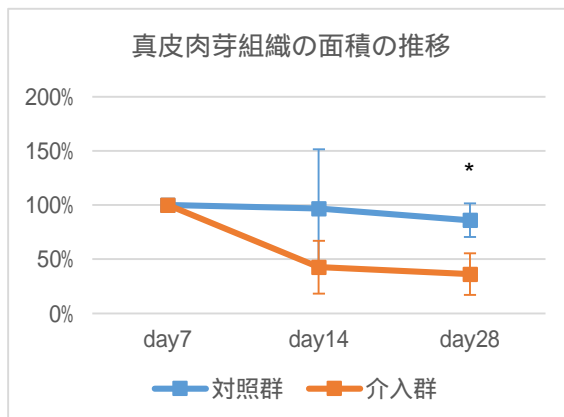
4. 研究成果

肉芽組織の面積は、14日目では群間での有意差は認めなかったが、28日目では有意差を認め、対照群と比較して介入群において面積が有意に縮小していた。筋線維芽細胞の分布密度は、群間での有意差は認めなかったが、介入群が低い傾向にあるとともに、筋線維芽細胞が早期に退縮する傾向が認められた。コネクシン43の分布密度は、群間での有意差は認めなかったが、介入群のほうが低い傾向にあった。

介入群は、被覆材を貼付したことにより創部に加わる外的張力が緩和されたため、筋線維芽細胞が円滑に退縮したと考えられる。これらの結果は、真皮の修復が完了するまでの層の安静が、肥厚性瘢痕の予防として推奨されることを裏付けるものであると考える。

本研究で着目した創部に加わる張力を緩和するケア方法は、異常な瘢痕形成に対する予防的かつ非侵襲的介入である。従来、外科的処置などの侵襲的な治療を必要とするような異常な瘢痕が、非侵襲的な看護ケアにより予防できれば、手術を減らし心身の負担軽減にもつながる。さらに、創傷管理において、看護ケア方法の組織細胞学的な作用を明らかにすることで、科学的根拠を基に、より具体的な看護ケア方法を見つけることができる。意図的に瘢痕治癒を制御できるような看護ケアは、看護の学術的独自性の発展に貢献できると考える。

看護ケアが皮膚の創傷治癒過程へ与える作用機序の解明は、看護の介入効果を客観的に明らかにできる。その根拠となる基礎データが明らかになれば、患者個別の動作レベルに合わせた張力緩和の介入や、血管内皮細胞保護をねらったの血圧管理などの全身管理や保健生活指導の強化など、介入方法を考案し介入効果の幅を広げられる。これにより、対象の身体状況に合わせたオーダーメイドの看護ケア方法を提供できる。筋線維芽細胞や血管内皮細胞の機能と看護介入との関連性を明らかにする研究を積み重ねれば、臨床への応用が飛躍的に高まり、患者のQOLの向上につながると考える。



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 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 宇野 智咲、松田 友美、石田 陽子	4. 巻 22
2. 論文標題 マウス皮膚切開創における上皮化後の張力の影響に関する形態学的検討 筋線維芽細胞の動態に着目して	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 形態・機能	6. 最初と最後の頁 58～66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11172/keitaikinou.22.58	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 -

〔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 宇野智咲，松田友美，石田陽子
2. 発表標題 マウス皮膚切開創における張力の影響下での筋線維芽細胞の動態
3. 学会等名 日本創傷・オストミー・失禁管理学会第30回学術集会
4. 発表年 2021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	石田 陽子 (Ishida Yoko) (60322335)	山形大学・医学部・准教授 (11501)	
研究分担者	松田 友美 (Matsuda Yumi) (90444926)	山形大学・医学部・教授 (11501)	
研究分担者	櫻田 香 (Sakurada Kaori) (60312732)	山形大学・医学部・教授 (11501)	

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