

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 2日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592363

研究課題名（和文）肥満、閉経、リンパ管、蜂蜜がきれいな皮膚創傷治癒にどのように影響するかの基礎研究

研究課題名（英文）Basic research on the influence of obesity, menopause, lymphatics, and honey on the clean healing of full-thickness cutaneous wounds

研究代表者

中谷 壽男（NAKATANI TOSHIO）

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：60198124

研究成果の概要（和文）：マウスの皮膚創傷全層欠損創に対する治癒への影響を検討した。エストロゲンは卵巣摘出のマウスで創傷治癒促進効果があったが、雄マウスには効果がなかった。効果は雌のみなのかはさらに検討の余地がある。イソフラボンの創傷治癒促進効果はほとんど無かった。肥満マウスは、創作製後に急激に痩せたので、肥満が治癒を遅延させるかは不明であった。リンパ管新生の抑制は治癒を遅延させるようだ。蜂蜜は種類によって創傷または熱傷創の治癒効果は異なることから、いろいろな種類を試す必要がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated factors that affect the healing of full-thickness cutaneous wounds in mice. Estrogen was effective for wound healing in ovariectomized mouse, but not in male mouse. There is room for further investigation on whether it is effective only in females. The effect of isoflavone on wound healing was not clear. It was also unclear whether obesity caused a delay of wound healing because the obese mice dramatically lost weight after wounding. It is thus necessary to re-examine models of obesity. Inhibition of lymphangiogenesis seemed to delay the healing. Since the effect of honey on wounds or burn wounds depended on the type of honey, it is necessary to evaluate several kinds of honey.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：皮膚創傷治癒

科研費の分科・細目：看護学・基礎看護学

キーワード：基礎看護学，看護技術，看護ケア，皮膚創傷治癒，皮膚熱傷創，蜂蜜，エストロゲン，プラズマ

1. 研究開始当初の背景

1) マヌカ蜂蜜は皮膚創傷治癒効果があり、東南アジアなどでは蜂蜜を創傷に塗布して、効果があると言われているが、日本産蜂蜜の

創傷治癒効果は不明である。追加として、蜂蜜の皮膚熱傷創への効果があると言われていているが、炎症期に組織学的にどのような現象が起きているのかは不明である。

2) 肥満して糖尿病などの疾患を抱えている人の創傷治癒遅延は言われているが、疾患を抱えていない肥満の人も遅延するのかが不明である。

3) エストロゲンは創傷治癒に効果があると言われている、一方、加齢による治癒遅延も知られている。加齢による閉経後のエストロゲンの効果は、まだ不明であり、男性でのエストロゲンの効果もまだ不明である。

4) リンパ管は血管のように創傷治癒過程では早期に再生しないために、リンパ管の再生が創傷治癒に必要なかが不明である。

2. 研究の目的

1) インドネシア蜂蜜、日本産蜂蜜（あかしあ、れんげ、そば）の皮膚創傷治癒への効果を比較する。さらに、日本産蜂蜜（あかしあ）の熱傷創の炎症期での創拡大の抑制への寄与を検討する。

2) 糖尿病などの疾患をもたない場合の肥満によって創傷治癒が遅延するかどうかを検討する。

3) エストロゲンと加齢が創傷治癒に及ぼす影響を比較する。エストロゲンは雄の創傷治癒も促進するか検討する。

4) リンパ管の新生が創傷治癒に必要なか検討する。

3. 研究の方法

1) 雄マウスに皮膚全層欠損創を作製し、蜂蜜を創に毎日塗布して創面積の変化を観察した。創の組織学的変化も観察した。

100°Cに熱した分銅を皮膚にあてて、III度熱傷創を作製し、その後、あかしあ蜂蜜を塗布して、熱傷創の拡大を観察した。

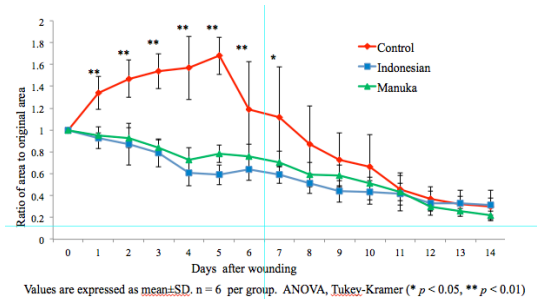
2) 高脂肪食で正常の1.5倍の体重になったところで、皮膚全層欠損創を作製し、治癒を観察した。

3) 24, 40週齢の雌マウスの卵巣を摘出し、皮膚全層欠損創を作製し、エストロゲンを皮膚投与して、創傷治癒過程を観察した。雄マウスに皮膚全層欠損創を作製し、エストロゲンを塗布して、創治癒を観察した。

4) 皮膚全層欠損創を作製後に、リンパ管の新生を阻害するMAZ51を皮下に毎日投与して、創治癒を観察した。

4. 研究成果

1) インドネシア蜂蜜を塗布した皮膚全層欠損創は、炎症期での創の拡大は見られずに、徐々に創は縮小した。インドネシア蜂蜜とマスカ蜂蜜は共に創作製後に徐々に総面積は縮小した。一方ハイドロコロイドドレッシング材では、創作製後に創は拡大しその後急激に縮小し、14日後には、蜂蜜と同じくらいの創面積になった。蜂蜜は炎症期での創拡大を抑制、すなわち炎症を抑制する働きがあることが示された。この効果を創傷治癒、ケアに利用できることが示唆された。



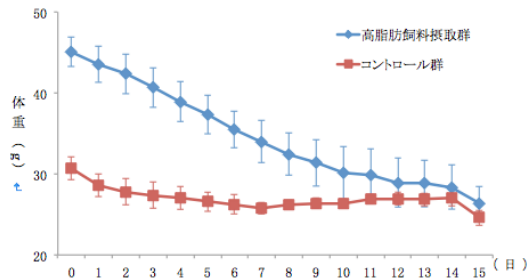
創面積の変化

日本産蜂蜜（あかしあ、れんげ、そば）でも、インドネシア・マスカ蜂蜜と同等の効果があるかを検討した。日本産蜂蜜は炎症期に創面積の抑制が見られたが、その後、創面積が拡大し、さらに縮小した。15日後にはハイドロコロイドドレッシング材を使用した群と同じように癒痕治癒した。蜂蜜は地域によって創傷治癒効果に差があることが判明した。しかし、我々が調べた範囲では、どの蜂蜜も、炎症期での創面積の縮小に寄与することが判明したので、炎症期での使用が望ましいと考えられた。

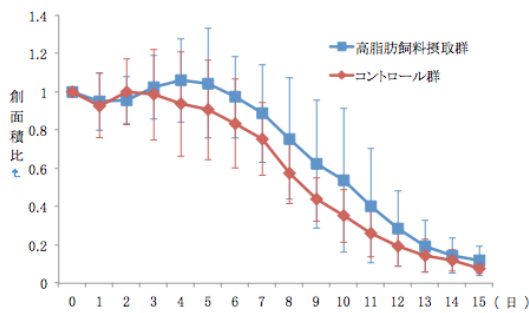
あかしあ蜂蜜のIII度熱傷創の炎症期での創拡大の抑制効果は、蜂蜜を使用しないコントロール群と同じく、ほとんど無かった。壊死細胞は増加して、創はコントロール群と同じように拡大した。外国産蜂蜜が熱傷創治癒に効果があると言われているが、疑問を呈する貴重な実験となった。しかし、これも、地域による蜂蜜の効果に差異があることを示していると思われるので、さらにいろいろな地域や種類の蜂蜜での研究を推進する必要があると思われる。

2) 高脂肪食で肥満にさせたマウスの背部に全層欠損創を作製後、マウスはほとんど餌を食べなくなり、体重は急激に減少し、15日後には、コントロール群と同じくらいになった。創面積は、肥満群の面積の平均はコントロール群よりもやや大きかったが、有意差は治癒までの期間で見られなかった。ほぼ15日後に両群共に癒痕治癒した。高脂肪食で急激に肥満になった場合には、痩せることで、創傷

治癒の遅延を防止できることが示された。ただし、肥満を維持した場合に創傷がどれだけ遅延するかは、今後の問題であり、動物モデルの作製が重要なこととなる。

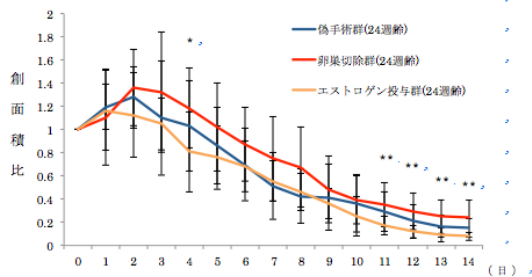


体重の推移



創面積の変化

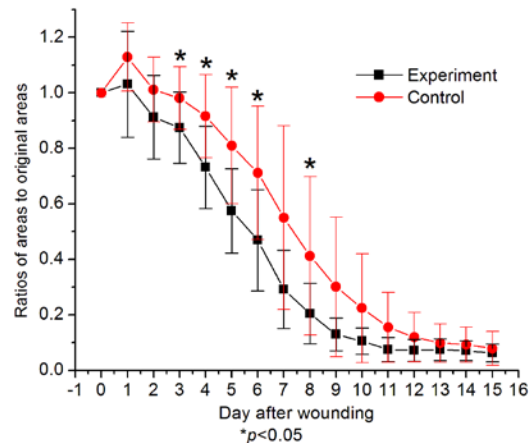
3) 24 週齢と高齢の 40 週齢の雌マウスの卵巣を摘出した群の創傷治癒は、卵巣摘出後にエストロゲンを塗布した群よりも遅延することが判明した。エストロゲンの持続投与は年齢に関わらず、創傷治癒を促進することが判明した。意外なことに高齢の 40 週齢のマウスの創傷治癒は卵巣摘出群を同じくらいに遅延したので、年齢は生理的に分泌されるエストロゲンよりも創傷治癒に影響が大きい可能性を示唆することができた。年齢とエストロゲンの創傷への影響は、さらに研究する必要があることを示唆している。



24 週齢の創面積の変化

4) 創傷部位でのリンパ管の再生を抑制する MAZ51 を投与して、創傷の治癒を観察したが、実験群のほとんどの創傷は、MAZ51 を投与しないコントロール群と同じような治癒過程をたどった。組織学的に検討したところ、コントロール群と実験群で、創傷内のリンパ管数には差がなかった。今回の実験では、MAZ51 のリンパ管新生抑制が不完全であったようだ。しかしながら、創傷治癒が遅延していた 2 例の創傷の組織像を検討したところリンパ管の新生は見られなかった。このことは、例は少ないが、リンパ管の新生抑制は、創傷治癒を遅延させる可能性を示唆された。それ故、MAZ51 の投与方法などの検討をして、再度、実験計画を練り直す必要がある。

5) 最初の計画には無かったが、インドネシアの留学生の希望で、アルゴンガスの高電圧をかけて発生する常温プラズマの皮膚全層欠損創への治癒効果を検討したところ、創傷はコントロール群と比較して、有意に早く治癒した。プラズマは新しい創傷治癒をうながす物質として期待され、今後の研究を推進するに値するものと思われる。



創面積の変化

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

1. 中島由加里、向井加奈恵、小松恵美、井内映美、北山幸枝、中谷壽男、生体における股関節屈曲 0°、45°、90° 位置での新殿筋注点とクラークの点との比較. 形態・機能, 11 (2), 109-115, 2013 査読有, <http://square.umin.ac.jp/co-medsf/index.html>
2. 中島由加里、井内映美、向井加奈恵、小松恵美、北山幸枝、尾崎紀之、中谷壽男、解剖体におけるゲル注入による新殿筋注点の安全性の検証と超音波診断装置による刺入の深さの検討. 形態・機能, 11 (2), 102-108, 2013 査読有, <http://square.umin.ac.jp/co-medsf/index.html>
3. Yukari Nakajima, Kanae Mukai, Yukie Kitayama, Naoko Murakado, Mayumi Okuwa, Toshio Nakatani, (その他 12 名) Effects of three types of Japanese honey on full-thickness wound in mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (eCAM) Vol. 2013, Article ID 504537, 11 pages, 2013. doi:10.1155/2013/504537
4. Haryanto, Tamae Urai, Kanae Mukai, Suriadi, Junko Sugama, Toshio Nakatani, Effectiveness of Indonesian honey towards acceleration of cutaneous wound healing: an experimental study in mice. Wounds, 24(4), 110-119, 2012 査読有, <http://www.woundsresearch.com>
5. Kanae Mukai, Yukari Nakajima, Mayumi Okuwa, Miho Shogenzi, Toshio Nakatani, (その他 9 名) The effect of isoflavone-daidzein oral medication on cutaneous wound healing in female ovariectomized mice. Nakatani Structure and Function (形態・機能), 10 (2), 94-100, 2012 査読有, <http://square.umin.ac.jp/co-medsf/index.html>
6. Kyoko Tsuda, Toshio Nakatani, Junko Sugama, Mayumi Ookuwa, Hiromi Sanada, Influence of the timing of switching a protein-free to a protein-containing diet on the wound healing process in a rat all-layer skin defect. International Wound Journal, June, 7 (3), 135-146, 2010 査読有, DOI: 10.1111/j.1742-481X.2010.00674.x

[学会発表] (計 30 件)

1. 中島由加里, 新しい殿部筋肉内注射部位

「新殿筋注点」の生体と御遺体における刺入の検討. 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2013. 3. 30, サンポートホール高松・かがわ国際会議場 (香川県)

2. Nasruddin, Effect of Cold Plasma Jet Treatment on Full-Thickness Wound Healing. The 6th International Conference on PLASMA Nanotechnology & Science, 2013. 2. 3, Gero Synergy Center (Gifu)
3. Kanae Mukai, THE EFFECT OF ESTROGEN ENDERMIC MEDICATION ON CUTANEOUS WOUND HEALING IN AGED OVARIECTOMIZED FEMALE MICE. The 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies WUWHS2012, 2012. 9. 5, Pacifico Yokohama (Kanagawa)
4. Yukari Nakajima, EFFECTS OF HONEY ON ACUTE-PHASE DEEP BURN WOUNDS. The 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies WUWHS2012, 2012. 9. 5, Pacifico Yokohama (Kanagawa)
5. Haryanto, Effectiveness of Indonesia Honey toward acceleration of wound healing: An experimental study in mice (Pilot Study). Thirteenth Annual European Pressure Ulcer Advisory Panel Meeting, 2010. 9. 2, The University of Birmingham (England)
6. 黒川 佳奈, MAZ51 によるリンパ管新生阻害がマウスの皮膚創傷治癒過程に及ぼす影響. 第 12 回日本褥瘡学会学術集会, 2010. 8. 21, 幕張メッセ (千葉県)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 筋注部位の位置決め器具

発明者: 中谷壽男, 中島由加里, 久保栄、櫻井茂紀

権利者: 金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2012-241081

出願年月日: 2012 年 10 月 31 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://square.umin.ac.jp/sugama/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中谷 壽男 (NAKATANI TOSHIO)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号: 60198124

(2) 研究分担者

須釜 淳子 (SUGAMA JUNKO)
金沢大学・保健学系・教授
研究者番号：00203307

紺家 千津子 (KONYA CHIZUKO)
金沢医科大学・看護学部・教授
研究者番号：20303282

大桑 麻由美 (OKUWA MAYUMI)
金沢大学・保健学系・教授
研究者番号：30303291