

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：32658

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861876

研究課題名(和文) 浸出液を用いた新たな栄養状態評価方法の確立

研究課題名(英文) The establishing a novel technical measure of nutritional status using the wound fluid

研究代表者

山根 拓実 (Yamane, Takumi)

東京農業大学・応用生物科学部・助教

研究者番号：80637314

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では創傷時の簡便な栄養状態の評価技術の確立を目的に、タンパク質栄養の悪化した全層欠損創モデルラットを用いて浸出液の成分変化を検討した。タンパク質摂取量の低下は、浸出液中のIGF-1、IGFBP-1及びFGF21がマーカーとなり、摂取するタンパク質の質の低下はIL-1及びIL-10が診断マーカーとなる可能性が示唆された。本研究の結果より、これまで看護ケアでは単に廃棄されてきた浸出液を栄養状態の診断マーカーとして利用するという、全く新しい栄養状態の評価法の提案となり、患者にもたらす恩恵は極めて大きいといえる。

研究成果の概要(英文)：It is necessary to establish a brief and simplified method for evaluation of nutritional status during the wound healing process because malnutrition is closely associated with protracted wound healing. In the present study, we used an animal model to examine effects of protein free (PF) or gluten diets on wound fluid component changes in rats. Wound exudate and serum samples were collected to analyze. The concentrations of insulin like growth factor (IGF)-1, IGF-binding protein-1, and fibroblast growth factor 21 in the wound fluid and serum obtained from rats fed a PF diet markedly changed. The concentrations of interleukin (IL)-1 and IL-10 in the wound fluid obtained from rats fed a gluten diet markedly changed. These results show that these molecules in the wound fluid are available as a nutritional biomarker. This study would contribute to the establishing a novel technical measure of nutritional status during the wound healing process.

研究分野：分子栄養学

キーワード：浸出液 創傷治癒 栄養 FGF21 IGF-1 IGFBP-1 IL-1 IL-10

1. 研究開始当初の背景

近年の高齢化に伴い寝たきり高齢者の増加が問題となっている。特に在宅での寝たきり高齢者の褥瘡保有率は高い。褥瘡管理で最も重要なことはその予防であることは言うまでもないが、高齢者や複雑な病体を有する患者ではその発症を防ぎきれない例も多いため、創傷に対する看護ケアの重要性は相対的に増加している。

褥瘡は圧迫により出現するが、低タンパク質栄養状態であると、そのリスクはより高くなる(1)。褥瘡は治癒においてもタンパク質栄養状態と非常に密接な関係があるため(2)、摂食によって体内の栄養状態がどのような状態であるか常時把握する必要がある。

現在の方法は、血液を採取し、血液中の様々な因子の変動から栄養状態を検討することが行われている。しかし、採血は高齢者にとっては、体力的に非常に負担であり、また医師、看護師及び検査技師等にしかできない方法である。さらに、血液からの感染リスク、医療廃棄物など様々な問題も抱えている。そこで、申請者は簡便で誰にもでき、さらに痛みの少ない栄養状態の診断方法を開発すべく、浸出液中のタンパク質に着目した。

2. 研究の目的

本研究では創傷時の簡便な栄養状態の評価技術の確立を目的に、タンパク質栄養の悪化した全層欠損創モデルラットを用いて浸出液の成分変化を検討した。

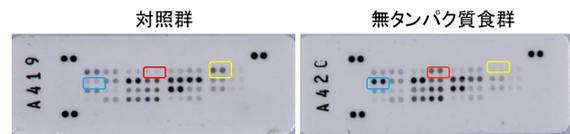
3. 研究の方法

無タンパク質食またはグルテン食(制限アミノ酸がリシン及びスレオニン)を1週間摂取させたラット(6週齢、Wistar系、雄性)の背部に2か所全層欠損創を作製し、創傷被覆材を貼付した。体重測定、創の肉眼的所見及び創面積の比較により経過観察を行い、創部から浸出液を回収した。また、解剖時に採決を行い、血清中のタンパク質の分析を行った。浸出液中のホルモンやサイトカイン等のタ

ンパク質をサイトカインアレイ及びELISA法にて解析を行った。

4. 研究成果

無タンパク質摂取により、有意に体重が減少し、創の治癒も遅延を認めた。また、浸出液中の insulin like growth factor (IGF)-I、IGF-binding protein (IGFBP)-1 及び fibroblast growth factor (FGF)21 が著しく変化を認めた。これらの分子は、血清においても無タンパク質食摂取で低下が認められた。IGF-I は創傷治癒を促進することが報告されている(3)。一方、IGFBP-1 は、IGF-I に結合し、その活性を抑制することが報告されている(4)。近年、FGF21 は細胞の遊走を促進し、治癒を促すことが報告されている(5)、詳細なメカニズムに関しては不明である。これまでに、我々は浸出液の成分変化が創傷治癒と密接な関連があることを報告している(6)。したがって、無タンパク質摂取による治癒の遅延は浸出液の成分変化が一要因であることが考えられる。

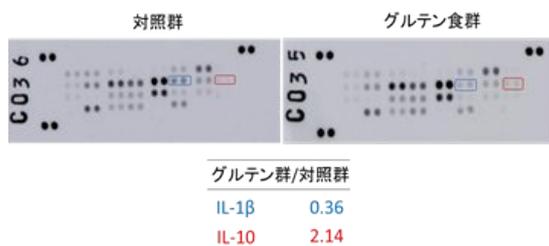


無タンパク質食群/対照群	
IGF-1	0.08
IGFBP-1	7.88
FGF21	13.94

図：無タンパク質食摂取により顕著に変動した浸出液中のタンパク質

次に、我々はアミノ酸バランスが悪く、栄養価の低い小麦タンパク質(グルテン)食を1週間全層欠損創モデルラットに摂取させ、解析を行った。グルテン食摂取により、有意に体重が減少し、創の治癒も遅延を認めた。浸出液中の成分を解析した。その結果、対照群に比してグルテン食摂取群では、創傷治癒の顕著な遅延を認めた。また、浸出液中の Interleukin (IL)-1β が低下し、IL-10 は増加を認めた。これらの分子は、治癒に必須な炎

症反応を制御する因子であり、IL-18 は炎症を促進し、IL-10 は抑制することが報告されている(7)。したがって、グルテン摂取群では正常な炎症反応が抑制されている可能性が考えられる。



図：グルテン食摂取により顕著に変動した浸出液中のタンパク質

以上のことから、タンパク質摂取量の低下は、浸出液中の IGF-I、IGFBP-1 及び FGF21 がマーカーとなり、摂取するタンパク質の質の低下は IL-18 及び IL-10 が診断マーカーとなる可能性が示唆された。また、これらのことから、摂取するタンパク質の量と質で変動する浸出液中のタンパク質は異なることが示唆された。本研究の結果より、これまで看護ケアでは単に廃棄されてきた滲出液を栄養状態の診断マーカーとして利用するという、全く新しい栄養状態の評価法の提案となり、患者にもたらす恩恵は極めて大きいといえる。

<引用文献>

- (1) G.D. Pinchcofsky-Devin, M.V. Jr. Kaminski, Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriatr Soc.* 1986, 34: 435-440.
- (2) R.A. Breslow, J. Hallfrisch, D.G. Guy, B. Crawley, A.P. Goldberg, The importance of dietary protein in healing pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc.* 1993, 41: 357-362.
- (3) V. Todorović, P. Pesko, M. Micev, M. Bjelović, M. Budec, M. Mičić, D. Brasanac, O. Ilić-Stojanović, Insulin-like growth

factor-I in wound healing of rat skin.

Regul Pept. 2008, 150: 7-13.

(4) I. Prokop, J. Konończuk, A. Surazyński, J. Pałka, Cross-talk between integrin receptor and insulin-like growth factor receptor in regulation of collagen biosynthesis in cultured fibroblasts. *Adv Med Sci.* 2013, 58: 292-297.

(5) Y. Song, J. Ding, R. Jin, J. Jung, S. Li, J. Yang, A. Wang, Z. Li, Expression and purification of FGF21 in *Pichia pastoris* and its effect on fibroblast-cell migration. *Mol Med Rep.* 2016, 13: 3619-3626.

(6) S. Yoshino, G. Nakagami, T. Ohira, R. Kawasaki, M. Shimura, K. Iwatsuki, H. Sanada, K. Kobayashi-Hattori, Y. Oishi, T. Yamane, Hydrocellular foam dressing increases the leptin level in wound fluid. *Wound Repair Regen.* 2015, 150: 7-13.

(7) Ø. Grimstad, Ø. Sandanger, L. Ryan, K. Otterdal, J.K. Damaas, B. Pukstad, T. Espevik, Cellular sources and inducers of cytokines present in acute wound fluid. *Wound Repair Regen.* 2011, 19: 337-347.

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1件)

Yamane T, Inoue Y, Kobayashi-Hattori K, Oishi Y. Effects of an amino acid deficiency on hyaluronan synthesis in human dermal fibroblasts. *Food Science and Technology Research.* 2016;22:279-281. 査読有

〔学会発表〕(計7件)

森岡由夏, 岩槻健, 大石祐一, 北浦靖之, 下村吉治, 山根拓実. 分岐鎖アミノ酸 (BCAA)が皮膚機能に及ぼす影響. 日本

農芸化学会 2016 年度大会. 2016 年 3 月 28 日

札幌コンベンションセンター (北海道)
志村茉里, 岩槻健, 大石祐一, 山根拓実.
タンパク質栄養の悪化による滲出液の成分変化が創傷治癒に与える影響. 日本農芸化学会 2016 年度大会. 2016 年 3 月 28 日

札幌コンベンションセンター (北海道)
上岡美沙, 山根拓実, 岩槻健, 大石祐一.
食餌中のタンパク質の質の違いが創傷治癒に及ぼす影響. 日本農芸化学会 2016 年度大会. 2016 年 3 月 29 日

札幌コンベンションセンター (北海道)
志村茉里, 山根拓実, 岩槻健, 竹中麻子, 大石祐一. FGF21 が皮膚機能に及ぼす影響. 日本アミノ酸学会第 9 回学術大会. 2015 年 10 月 24 日

滋賀県立大学 (滋賀県)
志村茉里, 山根拓実, 岩槻健, 大石祐一.
タンパク質栄養低下が創傷治癒関連遺伝子に及ぼす影響. 日本食生活学会第 50 回記念大会. 2015 年 5 月 30 日

東京農業大学 (東京都)
志村茉里, 山根拓実, 青木遼平, 八重樫由香, 岩槻健, 大石祐一. タンパク質栄養低下による創傷治癒遅延の分子メカニズムの解明. 第 44 回日本創傷治癒学会. 2014 年 12 月 3 日

ホテルメトロポリタン仙台 (宮城県)
吉野佐和子, 山根拓実, 大平朋美, 川崎瑠衣, 岩槻健, 大石祐一.
Hydrocellular foam dressing 貼付による滲出液の成分変化が創傷治癒促進に与える影響. 第 44 回日本創傷治癒学会. 2014 年 12 月 2 日

ホテルメトロポリタン仙台 (宮城県)

〔その他〕

http://dbs.nodai.ac.jp/html/100000791_ja.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山根 拓実 (YAMANE TAKUMI)

東京農業大学・応用生物科学部・助教

研究者番号 : 80637314

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者