

令和 4 年 9 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03071

研究課題名(和文)2型糖尿病モデルマウス皮膚創傷へのエストロゲン創部塗布効果の網羅的解明

研究課題名(英文)Comprehensive evaluation of the effects of topical estrogen application on cutaneous wound healing in type 2 diabetes mice model

研究代表者

向井 加奈恵 (Mukai, Kanae)

金沢大学・保健学系・准教授

研究者番号：30755335

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性潰瘍は糖尿病の合併症の一つであり、効果的な局所創傷治療法の開発が切望されている。そこで本研究課題においては、2型糖尿病モデルdb/dbマウス皮膚創傷へのエストロゲン創部塗布効果の機序を明らかにすることを目的とし、(1)マイクロアレイによる遺伝子の網羅的解析、(2)プロテオミクスLC-MS/MSによるタンパク質の網羅的解析、(3)選択的エストロゲン受容体作動薬等の投与による創傷治癒の評価の3つの実験系に取り組んだ。その結果、2型糖尿病モデルdb/dbマウスへのエストロゲン創部塗布によって特異的に発現変動する遺伝子やタンパク質の存在が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性潰瘍の治療は難渋することが多く、効果的な局所創傷治療法の開発が切望されている。そこで本研究課題では、女性ホルモンのエストロゲン投与による2型糖尿病マウス皮膚創傷治癒への有効性に関して網羅的に解析を行い、特異的に発現変動する遺伝子やタンパク質の存在を示した。本研究成果は糖尿病性潰瘍におけるエストロゲン投与の有効性メカニズム解明へ向けた重要な基礎的データであり、新規ケア方法創出へ向けた新たな方向性の提案の一助になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Diabetic foot ulcers are one of the complications of diabetes mellitus, so the development of effective local wound treatment is much needed. In this research project, we aim to evaluate the mechanism of the effect of topical estrogen application on cutaneous wound healing in db/db mice with type 2 diabetes by these three experiments; (1) comprehensive gene analysis by microarray, (2) comprehensive protein analysis by proteomic LC-MS/MS, and (3) evaluation of cutaneous wound healing by administration of estrogen receptor agonists and other drugs. The results revealed that the existence of genes and proteins whose expression was specifically altered by topical estrogen application on cutaneous wound healing in db/db mice with type 2 diabetes.

研究分野：皮膚創傷治癒

キーワード：2型糖尿病 皮膚創傷治癒 エストロゲン 糖尿病性潰瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性創傷とは「基礎疾患を有し、創傷治癒が遷延している創傷であり、治癒に4週間以上かかることが多い(館, 2013)」と定義される。このような創傷は、患者個人のQOLや生産性に影響を与えるとともに、社会保障等の財政負担の増加をもたらす(Sen et al., 2009; Jones et al., 2007)。中でも糖尿病性潰瘍は世界に4.2億人もの有病者が存在する糖尿病の合併症である。昨今糖尿病ケアの改善に労力が注がれているにも関わらず、依然として糖尿病性潰瘍の有病率は15%程度に及ぶ(Jeffcoate & Harding., 2003)とされており、糖尿病性潰瘍の発生を防ぐことは難しいのが現状であると言わざるを得ない。従って、一度発生した糖尿病性潰瘍をできるだけ早く治癒させることは患者のQOL向上や病態維持/改善には重要である。しかしながら、糖尿病性潰瘍は20週間の治療で治癒するのはわずか47%であり(Abidia et al., 2003)残りの半数は依然として治癒しないという現状にある。糖尿病性潰瘍は重症化すると壊疽に陥るため患肢の切断が余儀なくされる。30秒毎に下肢が切断されているとの推定(Bunlton et al., 2005)や患肢切断後の2年生存率が50-60%である(Sweitzer et al., 2006)というデータからも、より効果的な糖尿病性潰瘍の局所創傷治療を開発することが必要不可欠である。

糖尿病性潰瘍は炎症性反応や血管新生遅延に伴う肉芽形成低下により治癒遷延をきたす(Falanga., 2005; Brem et al., 2007)ため、感染兆候のない糖尿病性潰瘍に対しては過剰な炎症反応を抑制し、良好な肉芽形成を促すことが鍵となる。この双方の作用を示す物質として、女性ホルモンであるエストロゲンが関心を集めており、我々も先の研究にて創傷モデル動物を用いてエストロゲンの皮膚創傷治癒への有効性を明らかにしてきた(Mukai et al., 2014, 2016)。近年、1型糖尿病モデルラットの大動脈でエストロゲン投与により血管内皮細胞の機能を向上させること(Han et al., 2012)が報告されており、糖尿病下においてもエストロゲンが皮膚創傷治癒へ有効性を示すことが考えられた。そこで、【糖尿病性潰瘍の治癒促進に向けたエストロゲンによる血管新生促進作用の解明 [科研費若手研究(B) 平成28-30年度]】のテーマで実験を行った。その結果、1型糖尿病モデルマウスの皮膚創傷治癒へのエストロゲン創部塗布が非塗布マウスの皮膚創傷と比べて有意に創面積比減少、anti-inflammatory M2マクロファージの発現増加、上皮形成・血管新生促進することを明らかとし、糖尿病性皮膚創傷への新規ケア方法開発の基礎データとして新規性が高い成果を得た。しかしながら、1型糖尿病モデルマウスの創部へ塗布したエストロゲンが生体内においてどのように皮膚創傷治癒促進作用を発揮するのか、詳細な機序は不明である。

2. 研究の目的

従って本研究においては、1型糖尿病モデルマウス皮膚創傷へのエストロゲン創部塗布効果の機序を明らかにすることを目的とし、以下3つの実験を実施した。

- (1) マイクロアレイによる遺伝子の網羅的解析
- (2) プロテオミクス LC-MS/MS によるタンパク質の網羅的解析
- (3) 選択的エストロゲン受容体作動薬等の投与による創傷治癒の評価

3. 研究の方法

- (1) マイクロアレイによる遺伝子の網羅的解析

10週齢の B6.BKs(D)-Lepr^{db}/J (db/db) マウスを db/db 群、db/db+エストロゲン塗布群、db/db+vehicle 塗布群の3群に無作為分類した。さらに positive control として12週齢の C57BL/6J を WT 群として設けた。背部皮膚に直径4 mm の皮膚全層欠損創を左右2個作製し、15日間治癒過程を観察した。db/db+エストロゲン塗布群には estradiol benzoate 0.75 µg/g/day を創部塗布、db/db+vehicle 塗布群にはゴマ油を同量創部塗布した。創作製後7、14日目に創部組織を採取し、RNA抽出後、定法に従いマイクロアレイ解析を実施した。特異的に発現が増加・減少している Differentially expressed gene (DEG) の抽出や Enrichment 解析を実施した。また、DEG として抽出された遺伝子に関して qPCR による発現差解析を実施した。本研究は本学動物実験倫理審査委員会にて承認された (AP - 163749)。

- (2) プロテオミクス LC-MS/MS によるタンパク質の網羅的解析

10週齢の db/db マウスを db/db 群、db/db+エストロゲン塗布群、db/db+vehicle 塗布群の3群に無作為分類した。背部皮膚に直径4 mm の皮膚全層欠損創を左右2個作製し、創作製後7、14日目に創部組織を採取し、タンパク質抽出後、定法に従いプロテオミクス解析を実施した。特異的に発現が増加・減少しているタンパク質の変動等を確認した。本研究は本学動物実験倫理審査委員会にて承認された (AP - 163749)。

- (3) 選択的エストロゲン受容体 (ER) 作動薬等の投与による創傷治癒の評価

ER 作動薬として PPT (エストロゲン受容体 ER-agonist, 1 mg/mL) DPN (エストロゲン受容体 ER-agonist, 1 mg/mL) 並びにプロゲステロン (2 mg/mL) を創部塗布し、創傷治癒過程を14日間観察、創作製後14日目の創面積比を比較した。また、創作製後14日目の創部組織を採取・凍結切片を作製し、再上皮化率を算出した。本研究は本学動物実験倫理審査委員会にて承認された (AP - 163749)。また、Kallikrein (0.3 µg/mL) 投与による創傷治癒過程を14日間

観察した。本研究は本学動物実験倫理審査委員会にて承認された (AP - 204120)。

4. 研究成果

(1) マイクロアレイによる遺伝子の網羅的解析

創面積比の推移 (Figure 1)

創作製後 0 日目の創面積を 1 として、相対的創面積比を比較した。その結果、db/db 群の創面積比は WT 群と比べて創作製後 3-14 日目で有意に大きかった ($p < 0.05$)。一方、db/db+estrogen 群の創面積比は db/db 群と比べて創作製後 1-14 日目で有意に小さかった ($p < 0.01$)。

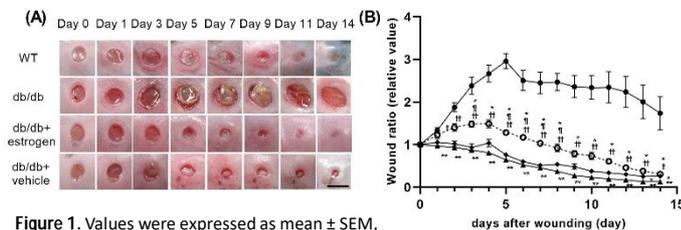


Figure 1. Values were expressed as mean \pm SEM, $n = 6-12$: ANOVA, Tukey's HSD test, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: versus the db/db group, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: versus the db/db + estrogen group, and * $p < 0.05$ versus the db/db + vehicle group.

遺伝子の発現変化 (Figure 2, Tables 1-2)

創作製後 7、14 日目の創組織より抽出した RNA を用いて定法に従いマイクロアレイ分析を行い、遺伝子の発現変化を確認した。WT 群と比べて db/db 群では創作製後 7、14 日目ともに large gene expression variation を示した。一方、db/db+estrogen 群は db/db 群と比べて創作製後 7 日目では small gene expression variation、14 日目では moderate gene expression variation を示した。

また、WT 群と比べて db/db 群において upregulated または downregulated された上位 10 遺伝子の中では、db/db+estrogen 群において逆の発現を示すものがあつた。

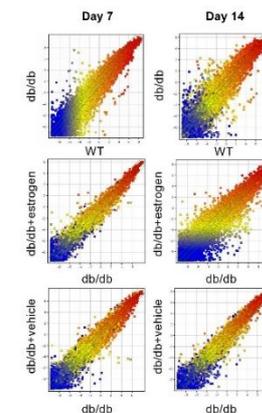


Figure 2.

Table 1. Top 10 upregulated genes in db/db

Number	Symbol	Description	db/db ^a (FC)	db/db+ estrogen ^b (FC)	db/db+ vehicle ^b (FC)
Day 7					
XM_003689292	<i>LOC100862557</i>	myosin-6-like	1703.89	-	-1123.04
NM_080728	<i>Myh7</i>	myosin, heavy polypeptide 7	677.30	-	-706.18
NM_010861	<i>Myl2</i>	myosin, light polypeptide 2	455.36	-	-345.34
NM_022314	<i>Tpm3</i>	tropomyosin 3	365.62	-	-236.57
NM_008571	<i>Mcp2</i>	mast cell protease 2	268.07	-2.05	-
NM_018803	<i>Syt10</i>	synaptotagmin X	243.66	-	-
NM_010871	<i>Naip6</i>	apoptosis inhibitory protein 6	218.05	-	-
NM_010859	<i>Myl3</i>	myosin, light polypeptide 3	109.86	-	-186.16
NM_001085378	<i>Myh7b</i>	myosin, heavy chain 7B histocompatibility 2, class II antigen E alpha	102.49	-	-127.80
NM_010381	<i>H2-Ea-ps</i>		61.42	-	-
Day 14					
NM_181596	<i>Retnlg</i>	resistin like gamma	818.32	-314.14	-8.09
NM_018803	<i>Syt10</i>	synaptotagmin X	813.82	-	-
NM_008694	<i>Ngp</i>	neutrophilic granule protein	685.53	-823.08	-131.23
NM_008571	<i>Mcp2</i>	mast cell protease 2	469.72	-	-
NM_008522	<i>Ltf</i>	lactotransferrin	281.25	-452.90	-120.05
NM_011260	<i>Reg3g</i>	regenerating islet-derived 3 gamma	197.44	-22.86	-5.46
AY500847	<i>Mpo</i>	myeloperoxidase	147.05	-78.07	-21.04
NM_009921	<i>Camp</i>	cathelicidin antimicrobial peptide	135.06	-135.13	-67.88
XM_003689292	<i>LOC100862557</i>	myosin-6-like	106.89	-375.24	-
NM_207534	<i>Mrgpra5</i>	MAS-related GPR	92.83	-87.92	-8.18

Table 2. Top 10 downregulated genes in db/db

Number	Symbol	Description	db/db ^a (FC)	db/db+ estrogen ^b (FC)	db/db+ vehicle ^b (FC)
Day 7					
NM_177578	<i>Skint3</i>	selection and upkeep of intraepithelial T cells 3	-1493.09	-	-
NM_145585	<i>Thumpd1</i>	THUMP domain containing 1	-1421.40	-	-
NM_178786	<i>Skint4</i>	selection and upkeep of intraepithelial T cells 4	-296.08	-	3.21
NM_001012323	<i>Mup20</i>	major urinary protein 20	-136.16	2.03	-
NM_001126319	<i>Mup9</i>	major urinary protein 9	-122.09	-	4.70
NM_020000	<i>Med8</i>	mediator of RNA polymerase II transcription	-118.45	-	-
NM_008649	<i>Mup5</i>	major urinary protein 5	-111.84	-	-
NM_001200006	<i>Mup17</i>	major urinary protein 17	-109.79	-	-
NM_001039544	<i>Mup3</i>	major urinary protein 3	-105.14	-	-
NM_001135127	<i>Mup19</i>	major urinary protein 19	-98.09	-	-
Day 14					
NM_177578	<i>Skint3</i>	selection and upkeep of intraepithelial T cells 3	-2367.63	-	2.68
NM_145585	<i>Thumpd1</i>	THUMP domain containing 1	-1240.81	-	-
NM_178786	<i>Skint4</i>	selection and upkeep of intraepithelial T cells 4	-784.27	7.98	-
MN_133730	<i>Krt25</i>	keratin 25	-687.54	1187.09	49.86
NM_001012323	<i>Mup20</i>	major urinary protein 20	-328.19	18.63	-
NM_001200006	<i>Mup17</i>	major urinary protein 17	-326.94	16.18	-
NM_008649	<i>Mup5</i>	major urinary protein 5	-295.54	16.51	-
NM_001199333	<i>LOC100048884</i>	novel member of the major urinary protein gene family	-295.04	16.14	-
NM_001126319	<i>Mup9</i>	major urinary protein 9	-280.05	5.18	-
NM_001135127	<i>Mup19</i>	major urinary protein 19	-273.09	14.84	-

Data were expressed in p-values < 0.05 and FCs > 2.0 compared with a: the WT group and b: the db/db group. FC: Fold change.

特異的な発現変化を示す遺伝子 (Figure 3-5, Tables 3-4)

エストロゲン投与による特異的な発現変化を調べるために、db/db 群と比較して $p < 0.05$ 、Fold Change (FC) > 2.0 の DEG を volcano plot で示し、多数の DEG が存在することを確認した。また、db/db 群と比較して upregulated または downregulated された上位 10 遺伝子を表 3 と表 4 に示した。

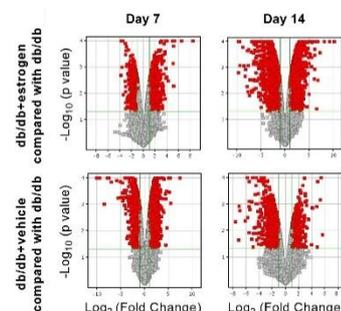


Figure 3.

Table 3. Top 10 genes upregulated specifically in db/db+estrogen

Number	Symbol	Description	db/db + estrogen specific (FC)
Day 7			
NM_001011849	<i>Olfir792</i>	olfactory receptor 792	12.36
NM_010374	<i>Gzmf</i>	granzyme F	11.23
NM_146402	<i>Olfir1303</i>	olfactory receptor 1303	11.04
NM_198414	<i>Paqr9</i>	progesterin and adipoQ receptor family member IX	9.65
NM_010640	<i>Klik1b11</i>	kallikrein 1-related peptidase b11	9.32
NM_027306	<i>Zdhhc25</i>	zinc finger, DHHC domain containing 25	8.53
NM_020268	<i>Klik1b27</i>	kallikrein 1-related peptidase b27	7.33
NM_172861	<i>Slc7a14</i>	solute carrier family 7	6.28
NM_147079	<i>Olfir547</i>	olfactory receptor 547	5.49
NM_080644	<i>Cacng5</i>	calcium channel, voltage-dependent, gamma subunit 5	5.42
Day 14			
NM_001037800	<i>Cd209b</i>	CD209b antigen	113.77
NM_010668	<i>Krt2</i>	keratin 2	91.67
NM_027983	<i>Krt33a</i>	keratin 33A	66.70
NM_020509	<i>Retnla</i>	resistin like alpha	44.74
NM_026956	<i>Cd209f</i>	CD209f antigen	42.02
NM_033217	<i>Ngfr</i>	nerve growth factor receptor	36.75
NM_027574	<i>Krt28</i>	keratin 28	32.90
NM_024450	<i>Scd3</i>	stearoyl-coenzyme A desaturase 3	32.25
NM_027574	<i>Krt28</i>	keratin 28	31.68
NM_175448	<i>Clvs2</i>	clavesin 2	31.24

Table 4. Top 10 genes downregulated specifically in db/db+estrogen

Number	Symbol	Description	db/db + estrogen specific (FC)
Day 7			
NM_001003667	<i>Krt77</i>	keratin 77	-8.26
NM_008973	<i>Ptn</i>	pleiotrophin	-5.47
NM_153539	<i>Fam5c</i>	family with sequence similarity 5, member C	-5.26
BC115767	<i>Adam19</i>	a disintegrin and metallopeptidase domain 19	-4.49
NM_009575	<i>Zic3</i>	zinc finger protein of the cerebellum 3	-3.98
NM_008263	<i>Hoxa10</i>	homeobox A10	-3.81
NM_001109758	<i>Bcan</i>	brevicain	-3.81
NM_144551	<i>Trib2</i>	tribbles homolog 2	-3.63
NM_001162476	<i>Stra6</i>	stimulated by retinoic acid gene 6	-3.62
NM_001033354	<i>Iqsec3</i>	IQ motif and Sec7 domain 3	-3.54
Day 14			
NM_011472	<i>Sprr2f</i>	small proline-rich protein 2F	-817.58
NM_011475	<i>Sprr2i</i>	small proline-rich protein 2I	-699.84
NM_001039594	<i>Lce3a</i>	late cornified envelope 3A	-673.86
XM_003689292	<i>LOC100862557</i>	myosin-6-like	-375.24
NR_003185	<i>Sprr2j-ps</i>	small proline-rich protein 2J, pseudogene	-294.32
NM_011477	<i>Sprr2k</i>	small proline-rich protein 2K	-235.77
NR_003548	<i>Sprr2g</i>	small proline-rich protein 2G	-217.35
NM_203320	<i>Cxcl3</i>	chemokine (C-X-C motif) ligand 3	-213.67
NM_080728	<i>Myh7</i>	myosin, heavy polypeptide 7	-202.12
NM_019471	<i>Mmp10</i>	matrix metallopeptidase 10	-157.10

Data were expressed in p-values <0.05 and displayed by excluding predicted genes or RIKEN cDNA genes. FC: Fold change.

さらに、Enrichment 解析からもエストロゲン投与による特異的な変化が明らかとなった。創作製後 7 日目には<defense response to other organism>や<regulation of innate immune response>といった biological process 用語が upregulated、<blood vessel morphogenesis>や<extracellular matrix organization>といった biological process 用語が downregulated されることが示された。また、創作製後 14 日目には<keratinization>や<tissue morphogenesis>といった biological process 用語が upregulated、<inflammatory response>や<leukocyte migration>といった biological process 用語が downregulated されることが示された。

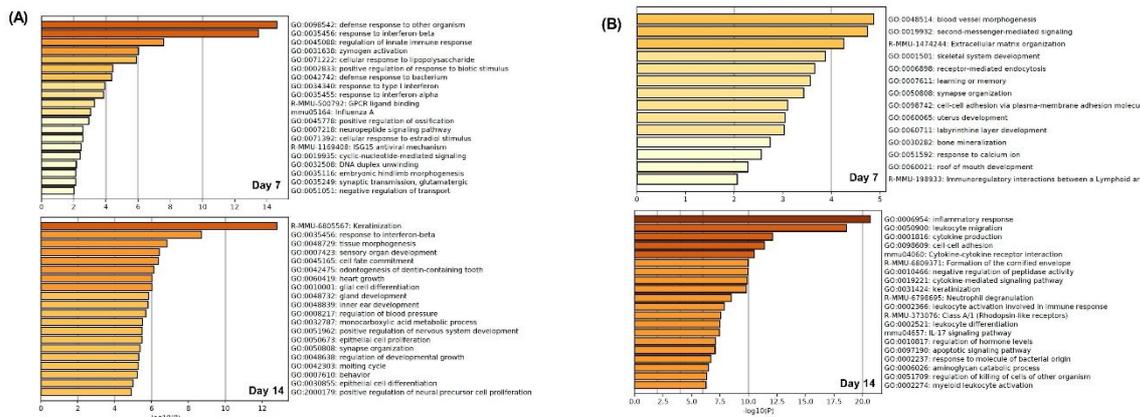


Figure 4. (A) Gene set enrichment analysis of db/db + estrogen-specific upregulation on days 7 and 14 after wounding. (B) Gene set enrichment analysis of db/db + estrogen-specific downregulation on days 7 and 14 after wounding.

また、エストロゲン投与によって特異的な発現変動を示す遺伝子に関して、qPCR を実施した。Kik1 は今回の実験系では検出が出来なかった。Kik6 と Kik8 の発現が WT 群において db/db 群と比べて創作製後 7、14 日目に有意に増加していた。対して、db/db+estrogen 群は db/db 群と比べて Kik8 の発現量が創作製後 14 日目において増加していたが、統計学的に有意ではなかった。今後も特異的な発現変動を示した遺伝子に関して、分析時期やプライマー等を検討し、分析を深める予定である。

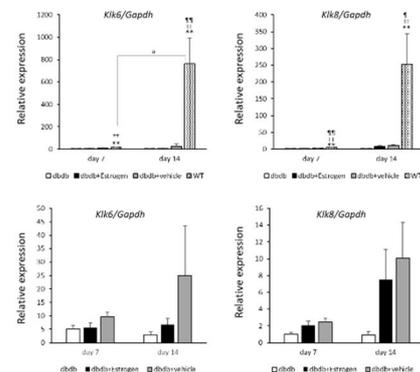


Figure 5. Expression ratios were normalized using a value derived from housekeeping gene Gapdh. Data are expressed MEAN + SEM, n = 3-7 per groups. ANOVA and Tukey-HSD test or paired-T test; **p < 0.01 versus db/db group, ***p < 0.01 versus db/db+estrogen group, *p < 0.01 and *p < 0.05 versus db/db+vehicle group, and # p < 0.05.

(2) LC-MS/MSによるタンパク質の網羅的解析(Figure 6)
 創作製後7、14日目の創組織より抽出したタンパク質を用いて定法に従い LC-MS/MSによるタンパク質の網羅的解析(プロテオミクス分析)を行った。エストロゲン投与による特異的な発現変化を調べるために、db/db群と比較して $p < 0.05$, Fold Change (FC) > 2.0 の特異的に発現変動しているタンパク質を volcano plot で示した。その結果、多数の発現変動しているタンパク質が存在することを確認した。

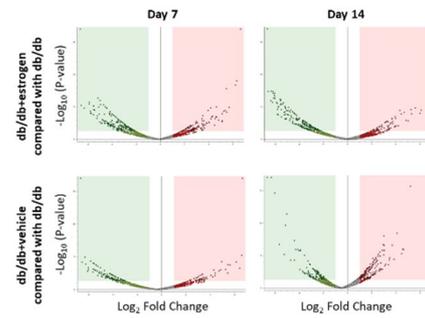


Figure 6.

(3) 選択的エストロゲン受容体(ER)作動薬等の投与による創傷治癒の評価
 ER作動薬等投与の創傷治癒の評価(Figure 7)

エストロゲンの作用経路を明らかにするために、ER作動薬であるPPT(ER-agonist, 1 mg/mL)とDPN(エストロゲン受容体ER-agonist, 1 mg/mL)のdb/dbマウスへの創部塗布による創傷治癒の評価を行った。また、女性ホルモンの一種であるプロゲステロン(2 mg/mL)についてもdb/dbマウスへの創部塗布による創傷治癒の評価を行った。創作製後14日間の創面積比の推移は、db/db+estrogen群と比べてPPT、DPN、プロゲステロン投与群いずれにおいても同様であった。創作製後14日目の創面積比はdb/db群と比べていずれの群においても有意に小さかった($p < 0.01$)。また、創作製後14日目の再上皮化率を比較したところ、db/db+estrogen群と比べてPPT、DPN、プロゲステロン投与群いずれにおいても有意差はなかった。

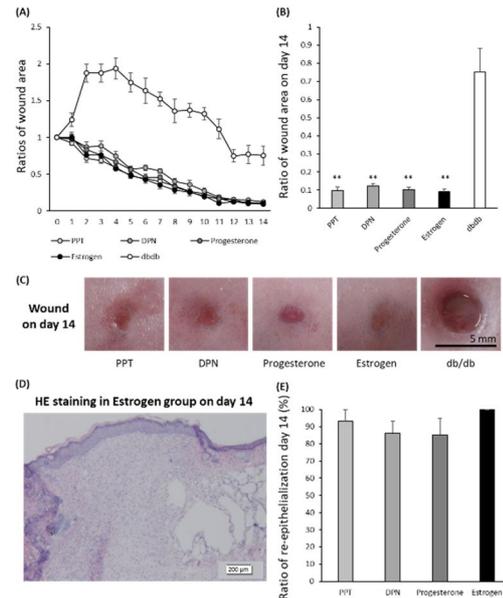


Figure 7. Data are expressed MEAN \pm SEM or MEAN \pm SEM, $n = 6-8$ per groups. ANOVA and Tukey-HSD test; ** $p < 0.01$ versus db/db group.

Kallikrein投与の創傷治癒の評価(Figure 8)

(1)の分析から創傷治癒に促進的に作用すると考えられるKallikrein投与における創傷治癒の評価を行うために、WT並びにdb/dbマウス創部へKallikrein(0.3 μ g/mL)を創作製後1~3日目の4日間創部塗布し、PBS投与群に対する創面積比の推移を比較した。WT群では創作製後14日間の創面積比の推移はKallikreinとPBS投与で同様であった。また、db/db群においても、創作製後14日間の創面積比の推移はKallikreinとPBS投与で大きな違いは示されなかった。

(4) 結論と今後の予定

以上(1)~(3)の実験結果より、型糖尿病モデルdb/dbマウスへのエストロゲン創部塗布によって、特異的に発現変動する遺伝子やタンパク質の存在が明らかとなった。今後は本研究結果より示された遺伝子やタンパク質に関して、pathwayを探索する等さらに実験を重ね、詳細な機序解明を行う予定である。

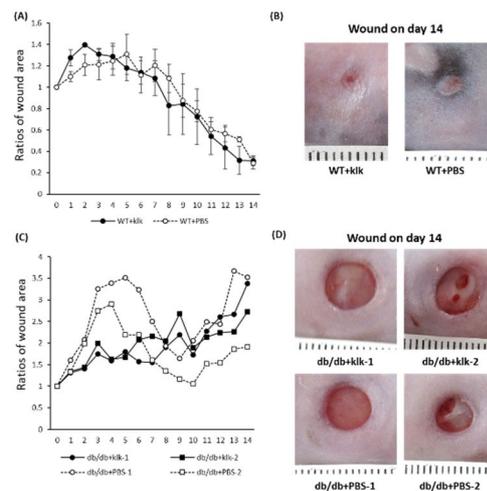


Figure 8. Kallikrein (KIK) or PBS were applied to wounds. Data are expressed MEAN \pm SEM, $n = 4$ per groups (A).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kanae Mukai, Shin-ichi Horike, Makiko Meguro-Horike, Yukari Nakajima, Arya Iswara, Toshio Nakatani	4. 巻 17(3)
2. 論文標題 Topical estrogen application promotes cutaneous wound healing in db/db female mice with type 2 diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0264572
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0264572	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 Kanae Mukai, Kazuhiro Ogai, Masato Kobayashi, Terumi Ueda, Yukari Nakajima, Toshio Nakatani	4. 巻 18
2. 論文標題 Longitudinal investigation of propionibacterium acnes burden and skin physiological function during menstruation in healthy women	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Structure and Function	6. 最初と最後の頁 20-30
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 Haryanto, Kanae Mukai, Nakajima Yukari, Mayumi Okuwa, Cau Kim Jiu, Junko Sugama, Toshio Nakatani	4. 巻 2
2. 論文標題 Evaluation of Indonesian and two types of Japanese honey on the acceleration of cutaneous wound healing: an experimental study in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Health Technology Assessment in Midwifery	6. 最初と最後の頁 80-88
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 該当する
1. 著者名 Kanae Mukai, Yukari Nakajima, Kimi Asano, Toshio Nakatani	4. 巻 14
2. 論文標題 Topical estrogen application to wounds promotes delayed cutaneous wound healing in 80-week-old female mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0225880
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0225880	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 Takuto Sawazaki, Yukari Nakajima, Tamae Urai, Kanae Mukai, Megumi Ohta, Ikuko Kato, Azusa Kawaguchi, Yui Kinoshita, Yuri Kumagai, Ayaka Sakashita, Asuka Yamazaki, Toshio Nakatani	4. 巻 30(7)
2. 論文標題 Efficacy of honeydew honey and blossom honey on full-thickness wound healing in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Wounds	6. 最初と最後の頁 197-204
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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kanae Mukai, Yukari Nakajima, Kimi Asano, Toshio Nakatani
2. 発表標題 Topical estrogen application to wounds promotes delayed cutaneous wound healing in 80-week-old female mice
3. 学会等名 9th APETNA (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanae Mukai, Shin-ichi Horike, Makiko Meguro-Horike, Yukari Nakajima, Kimi Asano, Toshio Nakatani
2. 発表標題 Estrogen promotes cutaneous wound healing in type-2 diabetic db/db female mice
3. 学会等名 WUWHS2020 (WUWHS2020 Congress on the WUWHS, online web platform) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 向井加奈恵, 大貝和裕, 小林正和, 上田映美, 中島由加里, 中谷壽男
2. 発表標題 性周期に伴うP. acnes量の変化と皮膚生理機能の関係
3. 学会等名 コ・メディカル形態機能学会第17回学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向井加奈恵, 中島由加里, 浅野きみ, 中谷壽男
2. 発表標題 2型糖尿病db/dbマウスの上皮化遅延に關与する遺伝子の探索
3. 学会等名 第20回日本褥瘡学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

所属研究室のウェブサイト https://wmn.w3.kanazawa-u.ac.jp/

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	中谷 壽男 (Nakatani Toshio) (60198124)	金沢大学・保健学系・研究協力員 (13301)	
研究分担者	中島 由加里 (Nakajima Yukari) (40846680)	金沢大学・保健学系・助教 (13301)	
研究分担者	西内 巧 (Nshiuchi Takumi) (20334790)	金沢大学・学際科学実験センター・准教授 (13301)	

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
研究協力者	堀家 慎一 (Horike Shin-ichi)		
研究協力者	目黒 牧子 (Meguro-Horike Makiko)		
研究協力者	イスワラ アリヤ (Iswara Arya)		

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