

令和元年6月10日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15955

研究課題名(和文) 老化の関与する拘縮発生メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanisms of aging-enhanced contracture

研究代表者

峰松 健夫 (Minematsu, Takeo)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任准教授

研究者番号：00398752

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)：拘縮のメカニズム解明のため、老化関連遺伝子の発現を比較した。正常皮膚組織では Sirtuin 1および2の発現が加齢動物で有意に亢進していた。また、若齢ラットでは癒痕組織において皮膚組織と比べ Sirtuin 2および3の発現が有意に減少していたのに対し、加齢動物では Sirtuin 1、2、および3の発現減少が確認された。また、発現減少率(創部/皮膚組織)を若齢ラットと加齢ラットで比較したところ、Sirtuin 1および2の発現減少率が加齢動物において若齢動物より有意に高くなっていた。以上より、Sirtuin 1および2の発現動態の異常が加齢動物における線維化の異常に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、拘縮の発生に及ぼす加齢の影響を検討したものである。拘縮は患者は拘縮の発生・悪化の過程で「つり」に似た不快感・苦痛を覚える。また、清拭などのケアの際に拘縮した関節を動かすと、耐え難い痛みを伴い、時には骨折や脱臼に至ることもあり高齢者ケアの妨げとなる。従って、高齢化社会の進展する中で、拘縮ケアの確立は老年看護学の喫緊の課題であると認識される。本研究では、拘縮と同様に顕著な線維化を特徴とする創傷治癒をモデルとして、線維化における加齢関連遺伝子の発現動態に及ぼす加齢の影響を明らかにしたものである。本成果は、拘縮の発生予測、予防、ケアの新たな方法論に繋がる基盤的成果であると言える。

研究成果の概要(英文)：Contracture is a crucial problem in the gerontological nursing, because it leads to pain and uncomfortable. To develop the care for contracture, it is essential to reveal the molecular mechanisms of contracture development. In this study, therefore, we attempted to reveal the effects of aging on the expressions of aging associated genes in the skin and wound tissue of young and aged rats. In the skin tissue, the expressions of Sirtuin 1 and 2 were significantly higher in the aged rats compared with the young rats. In the comparison between the skin and wound tissue, the expressions of Sirtuin 2 and 3 significantly decreased, whereas the aged rats showed the significant decrease of Sirtuin 1, 2 and 3. Furthermore, the ratios of expression (wound/skin) of Sirtuin 1 and 2 in the aged rats were significantly lower than those of the young rats. These findings suggested that aging affects on the expressions of Sirtuin 1 and 2, and results in the abnormal fibrosis in the cutaneous wounds.

研究分野：老年看護学

キーワード：拘縮 線維化 創傷治癒 加齢

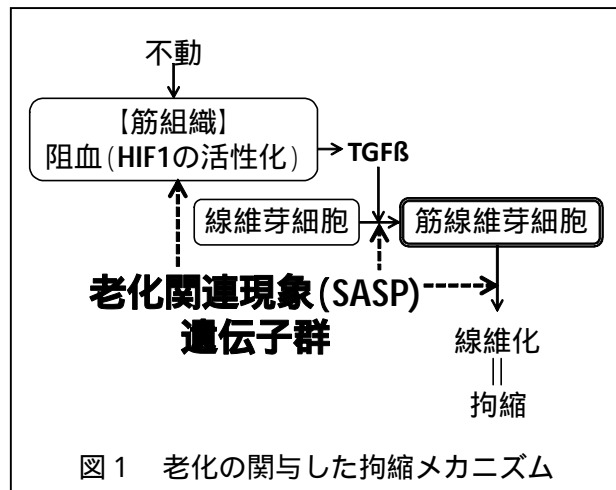
## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

拘縮とは、関節包、筋、靭帯、真皮の過度な線維化により、関節可動域が低下する現象である。患者は拘縮の発生・悪化の過程で「つり」に似た不快感・苦痛を覚える。また、清拭などのケアの際に拘縮した関節を動かすと、耐え難い痛みを伴い、時には骨折や脱臼に至ることもあり高齢者ケアの妨げとなる。従って、高齢化社会の進展する中で、拘縮ケアの確立は老年看護学の喫緊の課題であると認識される。

拘縮の最大のリスク要因は不動である (Williams, 1990)。従って、高齢者が寝たきりにならないよう、地域高齢者に対しては栄養・運動指導、入院高齢者に対しては残存機能を最大に生かして能動運動を促すケア、動かさない関節に対してはリハビリテーションなどによる受動運動など様々な予防的取り組みが行われている。しかし、不慮の事故や全身性の疾患などにより、こうした予防ケアが実施できないケースも少なくない。また全ての高齢者に十分な予防ケアを行うには莫大なマンパワーが必要とされるため、リスクの高い高齢者、あるいはリスクの高い関節を同定できれば効果的な医療資源の配分が可能となると期待される。更に、ひとたび発生した拘縮に対して、症状を改善できる治療的ケアは存在しない。

近年、拘縮は筋組織の虚血・低酸素化に端を発する関節包や筋、靭帯、皮膚の線維化であることが示された (Honda et al, 2015)。しかし、拘縮は高齢者特有の現象であるにもかかわらず、老化関連因子の関わりが全く明らかにされていない。



### 2. 研究の目的

生体の老化では、老化関連現象 (Senescence-associated Secretory Phenotypes, SASP) 遺伝子群の発現亢進が示されている。そこで本研究では SASP 遺伝子群に着目し、後肢拘縮モデルラットを用いて、老化の関与する拘縮発生メカニズムの解明を試みる。

当初は、後肢拘縮モデルラットの使用を予定していたが、加齢の影響を明確に認めることができなかった。そこで、顕著な線維化を特徴とし、関節拘縮との共通メカニズムも指摘されている開放創の二次治癒モデルラットの癒痕組織を用い、加齢の影響を検討した。

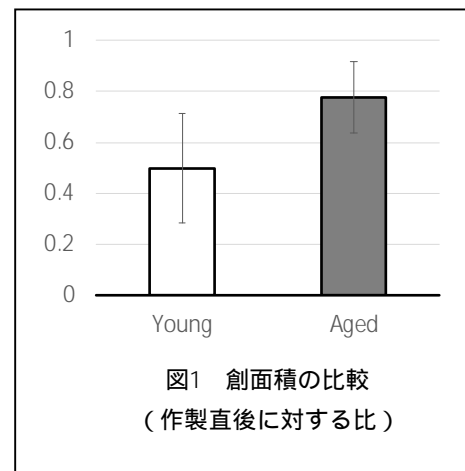
### 3. 研究の方法

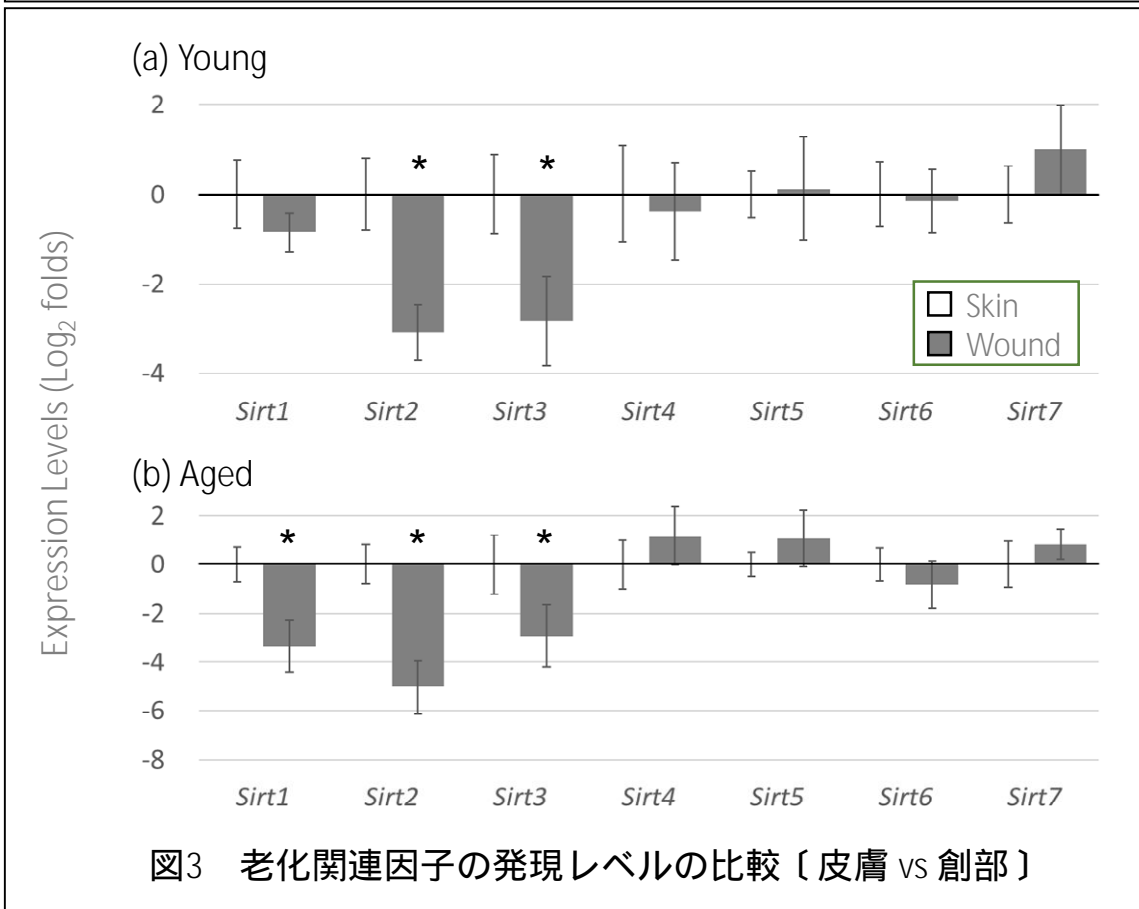
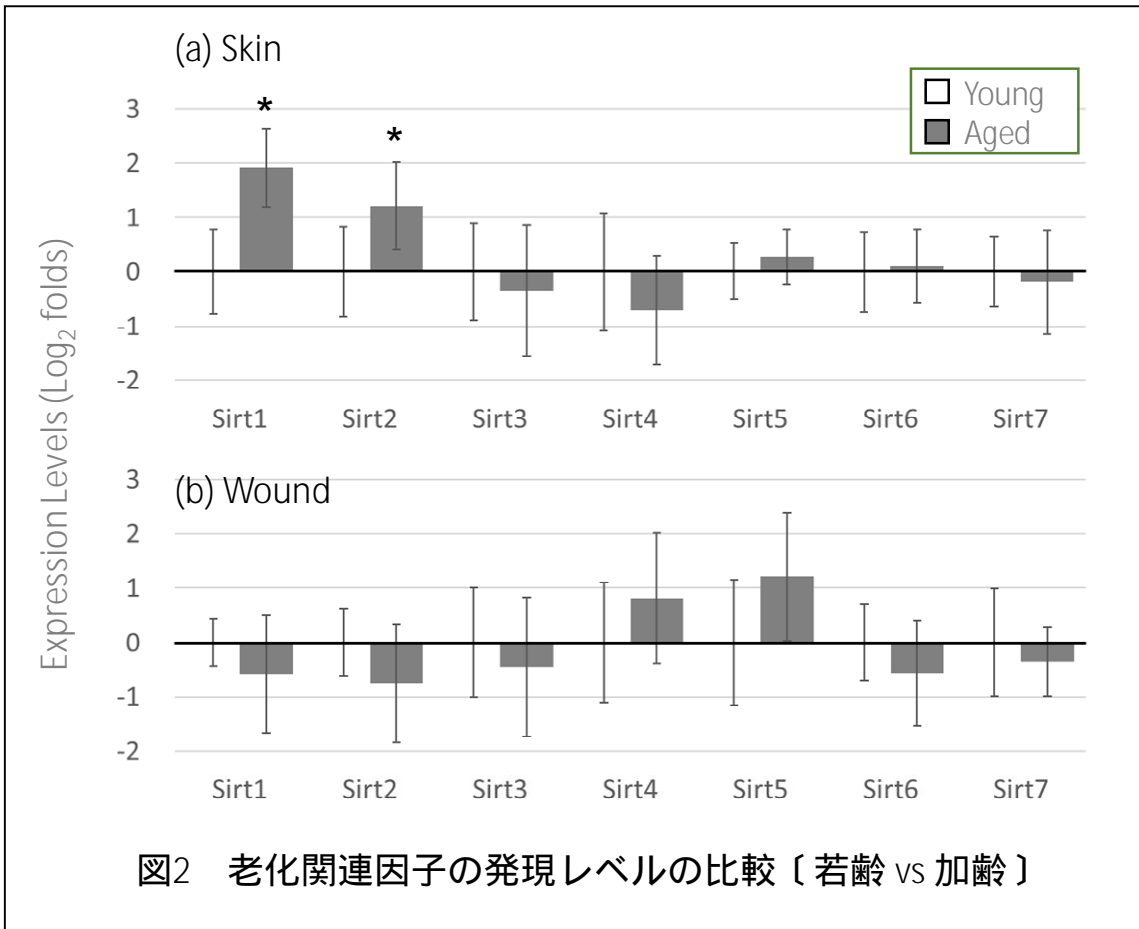
供試動物として、10週齢 (若齢) および 24週齢 (加齢) の雄性 SD ラットを用いた。麻酔下にて、背部中央に全層欠損創を作製、その際除去された皮膚組織を皮膚組織試料とした。創傷は湿潤環境で管理し、3日後に創部組織試料を採取した。それぞれの試料より mRNA を抽出し、リアルタイム RT-PCR に供した。リアルタイム RT-PCR では 18S rRNA を内部標準として、老化に関連する 23 遺伝子 (*Sirt1*, *Sirt2*, *Sirt3*, *Sirt4*, *Sirt5*, *Sirt6*, *Sirt7*, *Areg*, *Ereg*, *Ccl3*, *Ccl20*, *Ccl26*, *Il1a*, *Il1b*, *Il6*, *Il7*, *Mmp3*, *Mmp10*, *Mmp14*, *Timp1*, *Timp2*, *Scf*, *Sdf1*) の発現レベルを解析した。

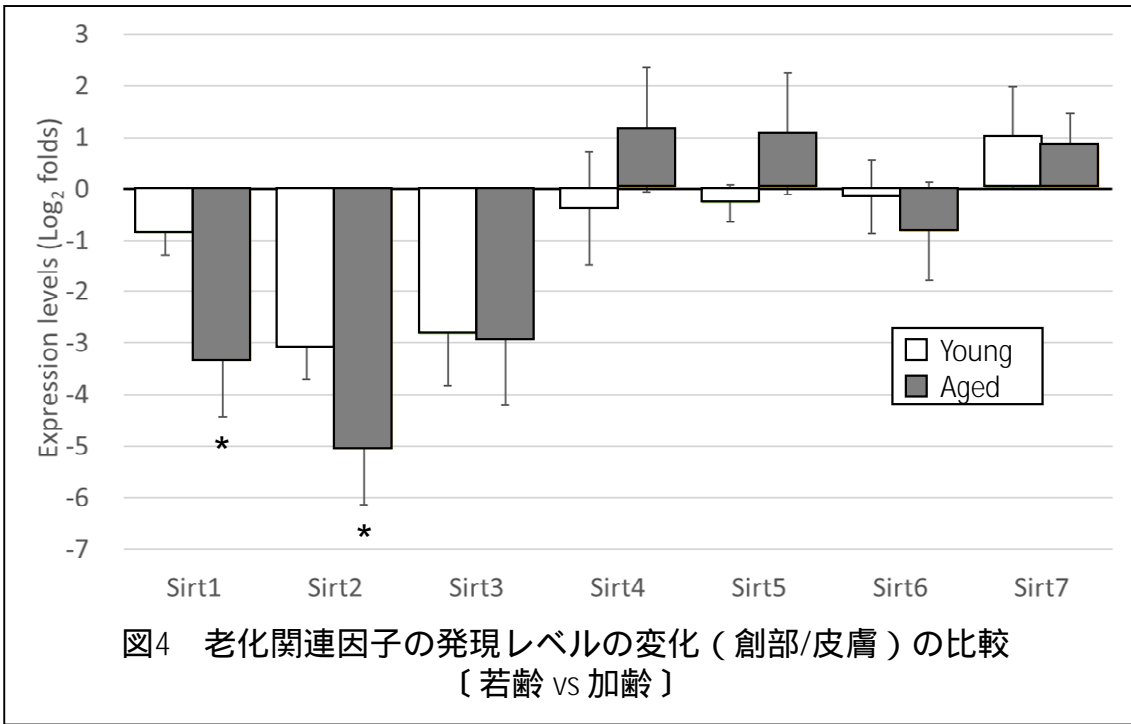
### 4. 研究成果

創面積減少率の比較より、加齢ラットでは有意な創傷治癒遅延が認められた (図1)。

皮膚および創部における老化関連遺伝子の発現レベルを、若齢ラットと加齢ラットで比較したところ、加齢ラット皮膚において *Sirt1* および *Sirt2* の発現が若齢ラット皮膚に比べて有意に高い値を示した (図2)。この結果は、皮膚における抗加齢因子として *Sirt1* および *Sirt2* の発現が増加していることを示唆している。







続いて、若齢ラットおよび加齢ラットにおける老化関連遺伝子の発現レベルを皮膚と創部で比較したところ、若齢ラットでは創部における Sirt2 と Sirt3 の発現が皮膚に比べて有意に減少していたが、加齢ラットでは Sirt2 と Sirt3 に加えて Sirt1 の発現が有意に減少していた(図3)。最後に、皮膚での発現レベルに対する創部での発現レベルの比を若齢ラットと加齢ラットで比較したところ、Sirt1 および Sirt2 の発現減少が若齢ラットに比べて加齢ラットで有意に大きかった(図4)。

これらの結果より、皮膚の加齢には Sirt1 および Sirt2 の発現増加が、加齢による開放創の治癒遅延には Sirt1、および Sirt2 の発現抑制の更新が関与しているものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

峰松健夫, 工藤遥, 津國早苗, 仲上豪二朗, 真田弘美. 創傷治癒における細胞老化関連分泌因子ならびに Sirtuins の関与. 第 47 回日本創傷治癒学会, メルパルク京都(京都府京都市), 2017/11/27-28.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:

取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://skincarescience.m.u-tokyo.ac.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：真田 弘美  
ローマ字氏名： Sanada, Hiromi  
所属研究機関名：東京大学  
部局名：大学院医学系研究科  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：50143920

研究分担者氏名：仲上 豪二郎  
ローマ字氏名： Nakagami, Gojiro  
所属研究機関名：東京大学  
部局名：大学院医学系研究科  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：70547827

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。