

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09762

研究課題名(和文) 糖尿病性潰瘍の予防と早期治療に関する新規応用研究

研究課題名(英文) Novel application on prevention and early treatment of diabetic ischemic ulcers

研究代表者

青木 雅代 (Aoki, Masayo)

名古屋大学・医学系研究科・特任講師

研究者番号：40465282

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)：野生型C57BL6/Jを用いて、下肢動脈結紮部位と潰瘍・壊疽の出現について検討を行い、総腸骨動脈+大腿動脈の結紮による下肢虚血モデルを使用して実験を進めていくこととした。野生型を用いた虚血下肢モデルで検討することとした。新規治療法の候補として、スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)外用および環境物理刺激(音刺激)について検討した。下肢動脈結紮後2日目の虚血下肢で、音刺激によって下肢末端の血流が有意に上昇した。この結果から、音刺激を用いてさらに実験を進めることとした。様々な条件の音刺激中の血流上昇率を分析し、最も効果の高い刺激条件を特定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、糖尿病性潰瘍における低侵襲かつ簡便で効果的な予防法・早期治療法を開発することである。糖尿病性潰瘍・壊疽の患者数は増加しており、生命予後は不良で、医療経済や医療・介護従事者の負担は増している。進行すると治癒は極めて困難であるため、再生医療や細胞治療などの研究が進んでいるが、適応は限定的である。一方、予防や早期治療に関する研究はあまり進んでおらず、現状ではフットケアのみが推進されている。生命予後、医療経済や医療・介護従事者の負担を考慮すると、予防と早期リハビリは最も重要な課題である。本研究では、物理的環境刺激が有用な方法である可能性を示唆する基礎データを得ることができた。

研究成果の概要(英文)：We first investigated the location of lower limb artery ligation and the appearance of ulcers using wild-type C57BL6/J. Then, we proceeded to the experiment using wild-type mice with lower limb ischemia model with common iliac + femoral artery ligations. We tried topical sphingosine-1-phosphate (S1P) and environmental physical stimulation (sound stimulation) as potential new treatments. In the ischemic lower limb 2 days after lower limb artery ligation, sound stimulation significantly increased blood flow in the distal lower limb. Based on this result, we decided to conduct further experiments using sound stimulation. By analyzing the blood flow change by sound stimulation under various conditions, we were able to identify the most effective stimulation condition.

研究分野：形成外科学

キーワード：糖尿病性潰瘍

### 1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、糖尿病性潰瘍における低侵襲かつ簡便で効果的な予防法・早期治療法を開発することである。

[背景]糖尿病性潰瘍・壊疽の患者数は増加しており、生命予後は不良で、医療経済や医療・介護従事者の負担は増している。[これまでの知見] 進行すると治癒は極めて困難であるため、再生医療や細胞治療などの研究が進んでいるが、適応は限定的である。一方、予防や早期治療に関する研究はあまり進んでおらず、現状ではフットケアのみが推進されている。[課題] 生命予後、医療経済や医療・介護従事者の負担を考慮すると、予防と早期リハビリは最も重要な課題である。

### 2. 研究の目的

末梢神経の機能改善(末梢神経障害による潰瘍の予防)、血流促進(末梢動脈疾患による潰瘍の予防・早期回復)、組織障害の進行抑制(壊疽への進行抑制)を目的に、生理活性脂質スフィンゴシン-1-リン酸に着目し、その有用性を検討する。

### 3. 研究の方法

正常マウスを用いたパイロットスタディを行う。右下肢にコントロール軟膏(4%BSA, Aquaphorに混合)、左下肢にS1P含有軟膏(1 $\mu$ M, 4%BSA, Aquaphorに混合)を塗布し、laser doppler perfusion imaging (LDPI) を用いて、血流変化を測定する。塗布後の時間経過による変化を検討し、適当なタイミングを決定する。また、物理的環境刺激についても検討する。

STZ腹腔内注射(50mg/kg, 5日間)により糖尿病マウスを作成する。左大腿動脈を2カ所で結紮し、マウス糖尿病下肢虚血モデルを作成する。S1P含有軟膏および物理的環境刺激について、血流変化を測定する。

### 4. 研究成果

まず、マウスを用いて下肢虚血モデルの検討を行った。野生型C57BL6/Jを用いて、下肢動脈結紮部位と潰瘍・壊疽の出現について検討を行った。既存の文献に従い、複数の方法と比較したところ、総腸骨動脈+大腿動脈の結紮により、野生型でもわずかな足潰瘍が形成された。この結果より、総腸骨動脈+大腿動脈の結紮による下肢虚血モデルを使用して、実験を進めていくこととした。次に、糖尿病モデルの検討を行った。ストレプトゾトシン(STZ)を用いた糖尿病モデルを作成したが、血糖値の個体差が大きかったため、野生型を用いた虚血下肢モデルで検討することとした。

次に、新規治療法の候補として、スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)外用および環境物理刺激(音刺激)について検討した。虚血下肢における血流変化をレーザースペックル血流イメージングにより評価した。下肢動脈結紮後2日目の虚血下肢で、音刺激によって下肢末端の血流が有意に上昇した(図1)。この結果から、音刺激を用いてさらに実験を進めることとした。

次に、音刺激による虚血下肢の血流上昇効果をさらに詳しく検討した。様々な条件の音刺激中の血流上昇率を分析し、最も効果の高い刺激条件を特定することができた(図2)。

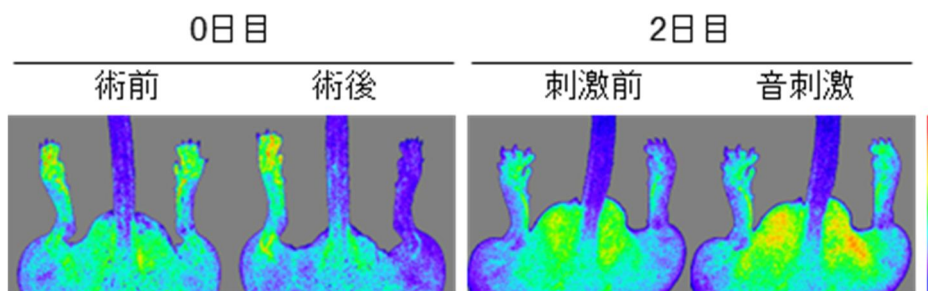


図1. 音刺激の虚血下肢における血流上昇効果

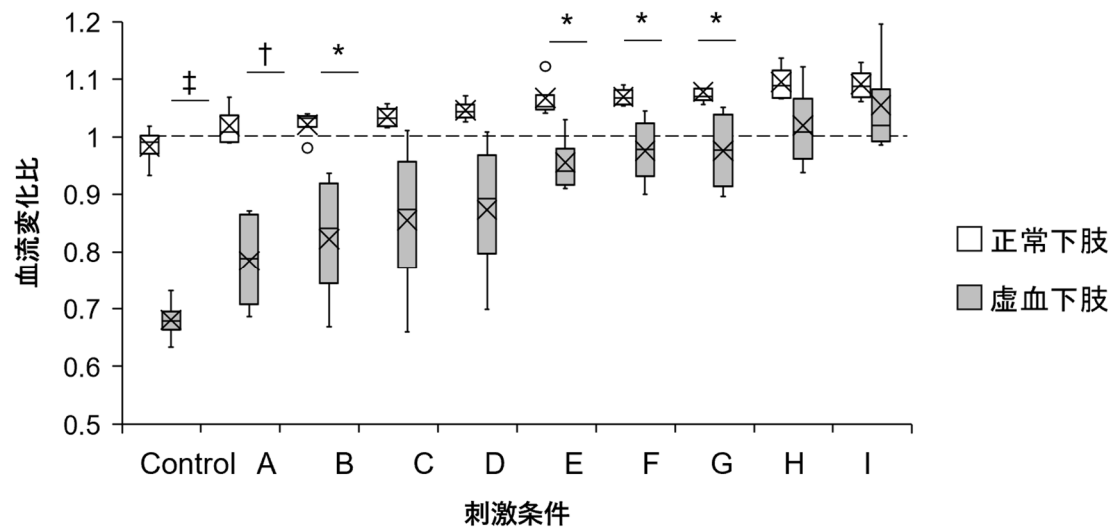


図2. 音刺激の様々な条件による血流上昇効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	田崎 啓  (Tazaki Akira)  (80333326)	名古屋大学・医学系研究科・講師    (13901)	

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