

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23612001

研究課題名(和文) 振動刺激による血管新生の基礎的・臨床的検討 心地よい振動がなぜ創傷を治すのか？

研究課題名(英文) Fundamental and clinical studies on angiogenesis by vibration therapy: Why does the comfortable vibration promote wound healing?

研究代表者

長瀬 敬 (Nagase, Takashi)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：00359613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：申請者の研究チームは既に、新たな創傷治癒促進デバイスとして振動機を開発した。本研究では、未だ有効な介入方法の確立していない深部損傷型褥瘡(DTI)および糖尿病性足潰瘍に対する振動機の効果、およびそのメカニズムを検討した。

DTIへの効果は動物実験により研究した。独自のDTI潰瘍化モデルラットを確立し、振動の効果およびメカニズムを検討したところ、振動は組織の低酸素化を著しく改善し潰瘍化を抑制する効果を有していた。

糖尿病性足潰瘍への効果は、国際共同研究としてインドネシアの2病院においてランダム化比較試験を行った。その結果、振動負荷群では有意な創面積減少および治癒期間の短縮が認められた。

研究成果の概要(英文)：Our research group have developed a novel wound healing vibrator. In this study, we investigated the effects and its molecular mechanisms of vibrator on the deep tissue injuries (DTIs) and diabetic foot ulcers, for which the effective intervention have not been established.

We investigated the effects of vibration on DTI in the animal study, in which we used a unique model rat for DTI deterioration. We revealed that vibration improved the tissue hypoxia and remarkably attenuated the ulceration of wounds.

We conducted a randomized control study in two hospitals in Indonesia (international collaborative research) to reveal the promoting effect of vibration on diabetic foot ulcer. We found the significant decreases of wound area reduction and healing period in the vibration group.

研究分野：時限

科研費の分科・細目：メカノバイオロジー

キーワード：創傷看護学

1. 研究開始当初の背景

申請者の研究チームは、褥瘡などの慢性皮膚創傷を改善するためのメカノバイオロジー的な看護ケア方法として、患部に 50 Hz 弱の振動を負荷する「振動療法」に関して、基礎的および臨床的研究を重ねてきた。その結果、実験動物および健常ボランティアにおける血流改善効果、褥瘡の治癒促進効果などを見出し、産学連携による臨床ケア用の振動機の開発、市販に至った。

2. 研究の目的

本研究では、未だ有効な介入方法の確立していない深部損傷型褥瘡 (Deep Tissue Injury, DTI) および、糖尿病性足潰瘍に対する振動療法の効果を明らかにし、その作用メカニズムを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 深部損傷型褥瘡 (DTI)

DTI モデルラットの確立

これまで潰瘍化を伴う DTI モデル動物は報告されていない。そこで我々は、Sugama et al (2005)の方法をベースとして、新たな潰瘍化を伴う DTI モデルラットの確立を、次の二つの研究により試みた。

・有限要素法による圧迫条件の検討

Sugama モデル(2005)では、ステンレスプレートを腹腔内に挿入し、インデーターにより側腹部皮膚を圧迫する(図1)。そこで、ステンレスプレートおよびインデーターの形状による皮膚組織ナイフ応力の変化をシミュレーションし、最適な圧迫条件を検討した。

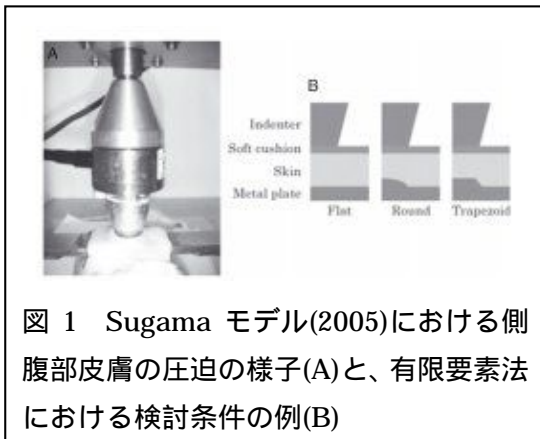


図1 Sugama モデル(2005)における側腹部皮膚の圧迫の様子(A)と、有限要素法における検討条件の例(B)

・潰瘍化を伴う DTI モデルラットの確立

有限要素解析の結果に基づき Wistar ラット(オス、6 か月齢)の側腹部を圧迫し、その後の病態変化を肉眼的および組織学的に解析した。

DTI モデルラットにおける潰瘍化メカニズムの解明と振動療法の潰瘍化抑制効果

Wistar ラット(オス、6 か月齢)の側腹部を、1-1の方法に準じて圧迫した後、創部に 1 日 1 回 15 分間、振動(47 Hz)を負荷した(図2)。



図2 振動発生装置(右)と創部への振動負荷の様子(左)

治癒過程を肉眼的に観察するとともに、創作成後 7、13 日目に創部組織を採取し組織の低酸化化(HIF1 免疫組織化学)およびゼラチンザイモグラフィに供した。

なお、本研究は東京大学医学部動物実験委員会の承認を得て実施した。

(2) 糖尿病性足潰瘍

本研究の連携研究者であるインドネシア TanjungPura 大学の Dr. Suriadi のグループとの国際的共同研究として実施した。

振動療法の糖尿病性足潰瘍の治癒促進効果を検証するため、インドネシアの 2 病院においてランダム化比較試験を行った。適格基準は 18 歳以上、ワグナー分類 I から II の創傷を有する者、除外基準は壊疽を有する者、膝下切断が避けられない者、栄養状態不良者、脳梗塞、コントロールされていない高血圧症、透析を必要とする腎疾患を有する者とした。

介入群(N=16)には 1 日 15 分、3 回振動療法(リラウェーブ、GMC)を行い、対照群(N=15)には標準ケアを実施した。

なお、本研究は施設の倫理委員会の承認の下行われた。

4. 研究成果

(1) 深部損傷型褥瘡 (DTI)

DTI モデルラットの確立

・有限要素解析

ステンレスプレートの形状を 3 種類 (Flat, Round, Trapezoid)、インデーターの形状を 2 種類 (Narrow, Wide)、インデーター直下のクッションの有無で検討した結果、Round 型のステンレスプレートを用い、Wide 型インデーターでクッションを介して圧迫した時に、深部組織に十分なずれ力を発生させ、皮膚表面の応力が最小化できることを見出した(図3)。

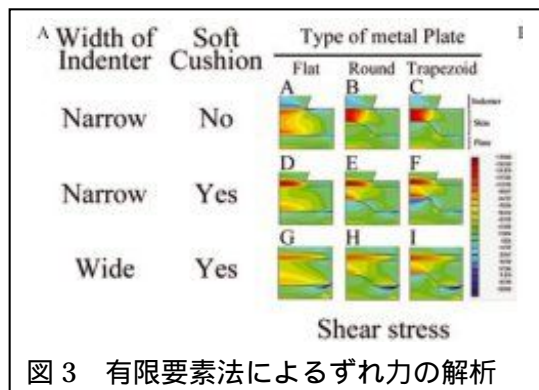


図3 有限要素法によるずれ力の解析

- 潰瘍化を伴う DTI モデルラットの確立
有限要素解析の結果に基づき、3 種類のモデルラットを作成し、圧迫後の病態を肉眼的および組織学的に解析したところ、Round 状ステンレスプレートを用い、Wide 型インデーターでクッションを介して圧迫をしたモデル (Deterioration group) において、臨床の DTI の定義に合致したモデルが確立された (図 4)。

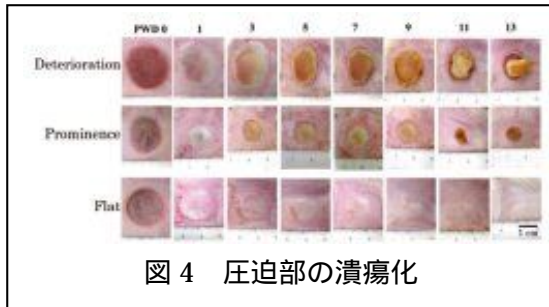


図 4 圧迫部の潰瘍化

DTI モデルラットにおける潰瘍化メカニズムの解明と振動療法の潰瘍化抑制効果

DTI モデルラットの解析により、潰瘍化は低酸素応答転写因子 HIF-1 の制御下における MMP-2 および 9 の発現/活性の亢進によるものであること、1日1回15分の振動負荷は MMP-2 および 9 の活性を著しく抑制し、潰瘍化を抑制することが明らかとなった (図 5)。

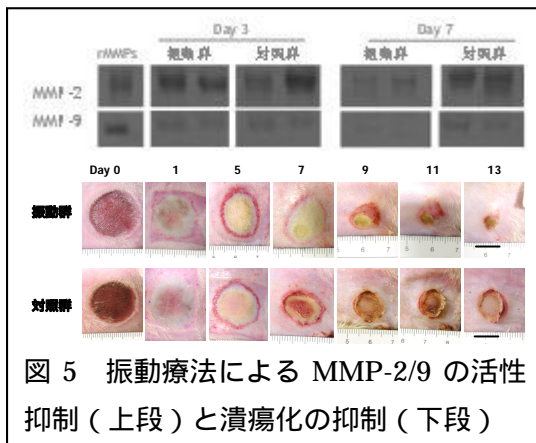


図 5 振動療法による MMP-2/9 の活性抑制 (上段) と潰瘍化の抑制 (下段)

(2) 糖尿病性足潰瘍

一日当たりの面積減少率は介入群の方が対照群よりも有意に大きかった ($P = 0.003$)。治癒期間の群間差を検討したところ、介入群で有意に治癒が進行していることが明らかとなった ($P=0.002$ 、ログランク検定)。今後症例数を増加して治癒に影響する要因を調整した多変量解析を行い振動療法の効果を検証する予定である。

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)

Sari Y, Minematsu T, Huang L, Noguchi H, Mori T, Nakagami G, Nagase T, Oe M, Sugama J, Yoshimura K, Sanada H. Establishment of a Novel Rat Model for Deep Tissue Injury Deterioration. International Wound Journal. 査読有. In print. 2013. doi: 10.1111/iwj.12082. [Epub ahead of print].

〔学会発表〕(計 5 件)

Nagase T, Sanada H, Nakagami G, Minematsu T, Sari Y, Sugama J. New insight in etiology of deep tissue injury. 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies. 2012 年 9 月 2-6 日. Yokohama (Japan).

Sari Y, Minematsu T, Nakagami G, Nagase T, Oe M, Mori T, Sugama J, Sanada H. Vibration attenuates the deterioration of deep tissue injury. 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies. 2012 年 9 月 2-6 日. Yokohama (Japan).

Sari Y, Minematsu T, Nakagami G, Akase T, Nagase T, Oe M, Mori T, Sugama J, Sanada H. Establishment of novel model for deterioration of deep tissue injury in rat. 第 20 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 2011 年 5 月 21-22 日. 石川

Sari Y, Minematsu T, Nakagami G, Akase T, Nagase T, Oe M, Mori T, Sugama J, Sanada H. Activation of MMP-2 and MMP-9 during Deterioration of Deep Tissue Injury in Rats. 第 13 回日本褥瘡学会学術集会, 2011 年 8 月 26-27 日. 福岡.

Sari Y, Minematsu T, Nakagami G, Akase T, Nagase T, Oe M, Mori T, Sugama J, Sanada H. Vibration attenuates the deterioration of deep tissue injury. 第 13 回日本褥瘡学会学術集会, 2011 年 8 月 26-27 日. 福岡.

〔図書〕(計 1 件)

Minematsu T, Tamai N, Nishijima Y. Nova Science Publishers. Chapter 3, Nursing Biology. In, Bioengineering Nursing: New horizons of nursing research (Sanada H, Mori T & Nagase T, Eds). 2014. 25-59.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長瀬 敬 (NAGASE, Takashi)
東京大学・大学院医学系研究科・客員研究員
研究者番号：00359613

(2) 研究分担者

仲上 豪二郎 (NAKAGAMI, Gojiro)
東京大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：70547827

峰松 健夫 (MINEMATSU, Takeo)
東京大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：00398752

森 武俊 (MORI, Taketoshi)
東京大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：20272586

赤瀬 智子 (AKASE, Tomoko)
横浜市立大学・医学部・教授
研究者番号：50276630

(3) 連携研究者

真田 弘美 (SANADA, Hiromi)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50143920