

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700602

研究課題名(和文)褥瘡発生の主要因となる物質の同定と物理療法による発生・重症化予防

研究課題名(英文) Identification of main factor of pressure ulcer formation, and prevention by physical agents

研究代表者

黒瀬 智之 (Kurose, Tomoyuki)

広島大学・医歯薬保健学研究院・助教

研究者番号：20363054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：褥瘡の病態を解明するため、褥瘡の動物実験モデルを作製した。1日1回4時間50mmHgで圧迫を繰り返しても、肉眼的・組織学的変化は見られなかった。しかし、100mmHgの圧力で同様に圧迫すると、皮膚が壊死し、潰瘍が生じた。50mmHgの圧迫では炎症性サイトカインであるIL-1は増加しなかったが、100mmHgの圧迫では著しく増加した。圧迫回数が多いほど発現は高く、高発現が維持された。TNF- α も50mmHgの圧迫では増加せず、100mmHgの圧迫で増加したが、IL-1よりも変化は乏しかった。

炎症性サイトカインの褥瘡への関与が明らかになり、治療や予防への指標となりうるということが考えられる。

研究成果の概要(英文)：We produced the experimental pressure ulcer model rat to clear the mechanism of pressure ulcers. Repeated compression at 50mmHg for 4 hours did not cause the macroscopic and microscopic alteration. But, repeated compression at 100mmHg for 4 hours induces the destruction of skin and ulcer formation. Expression of IL-1 β , which is an inflammatory cytokine, was not changed at 50mmHg compression. Compression at 100mmHg cause high expression of IL-1 β , and increased with compression times. TNF- α was not changed at 50mmHg compression, and slightly increased at 100mmHg compression.

Inhibition of inflammatory cytokine may have possibility to prevent the pressure ulcers.

研究分野：組織学・保健学

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：褥瘡 血流 トマトレクチン 炎症性サイトカイン Real-Time PCR Western Blot

1. 研究開始当初の背景

褥瘡に関する研究はこれまで多く存在し、日本褥瘡学会や日本物理療法学会などで褥瘡に関する研究報告がみられる。しかし、褥瘡の治療法について議論が集中しており、褥瘡の発生機序についてはあまり論じられていない。また褥瘡に対するリハビリテーションアプローチは不明な点が多い。

2. 研究の目的

これまでに、ラットの腹壁に圧迫を加え、圧迫後の皮膚の網羅的な遺伝子発現をマイクロアレイで解析した。しかし、タンパク質の発現についてはまだ解析できていない。ウエスタンブロットや ELISA など、これらの現象に関わるタンパク質が、褥瘡発生に及ぼす影響と、これらのタンパク質がどのような過程を経て発生するかを調べる。また、同定されたタンパク質に対する阻害剤などを用いて、褥瘡の重症化を予防する方法を模索する。

褥瘡に対する物理療法の効果を検証した研究は少なく、さらに、予防を目的とした介入は行われていない。物理療法による褥瘡の発生や重症化に対する予防策を検討する。

3. 研究の方法

8週齢のWistarラットの腹腔に金メッキを施したネオジム磁石(20×25×2 mm、表面磁束約2,100 Gauss、NeoMag、市川市、日本)を入れ、さらに体表から同型のネオジム磁石を貼り付けた。この方法で、皮膚から腹膜までを圧迫した。磁石間の距離をアクリルプレートで調節することで圧力を調節し、50 mmHg や 100 mmHg の圧力を4時間加えたのち、体表の磁石をはずす。これを5日間繰り返して、褥瘡を作製した。屠殺して、圧迫部位の表皮から腹膜までの深さを試料として採取し、急速凍結する。クリオスタットで切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色や免疫組

織化学的手法を用いて光学顕微鏡で観察した。また、試料の一部は、mRNA やタンパク質などの生化学的分析に使用し、IL-1 や TNF- α 、HMGB1 などの炎症性サイトカインを免疫組織化学的染色や、ウエスタンブロットで検出した。

4. 研究成果

褥瘡の病態を解明するため、褥瘡の動物実験モデルを作製した。1日1回4時間50mmHgで圧迫を繰り返しても、肉眼的・組織学的変化は見られなかった。しかし、100mmHgの圧力で同様に圧迫すると、皮膚が壊死し、潰瘍が生じた。

50mmHgの圧迫では炎症性サイトカインであるIL-1は増加しなかったが、100mmHgの圧迫では著しく増加した。圧迫回数が多いほどこれらの発現は高く、高発現が維持された。TNF- α も50mmHgの圧迫では増加せず、100mmHgの圧迫で増加したが、IL-1よりも変化は乏しく、経時的な変化もみられなかった。

免疫組織化学的に炎症性サイトカインの染色を行い検出を試みたが、良好な染色結果は得られなかった。

炎症性サイトカインの褥瘡への関与が明らかになり、治療や予防への指標となりうる事が考えられる。

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3件)

1. Kawamata S, Kurose T 他3名: Effects of the magnitude of pressure on the severity of injury and capillary closure in rat experimental pressure ulcers. Med Mol Morphol. 査読有り 2014 [印刷中]
2. Ozawa J, Kaneguchi A 他7名(5番目): Interaction between gastrocnemius muscle

weakness and moderate exercise deteriorates joint integrity in rat knee. Scand J Med Sci Sports. 査読有り 2014 doi: 10.1111/sms.12195. [印刷中]

3. Ozawa J, Kurose T 他 4 名: Regulation of connective tissue remodeling in the early phase of denervation in a rat skeletal muscle. Biomed Res. 査読有り 34, 2013, 251-258.

[学会発表](計 13 件)

1. 前田 久、黒瀬智之、川真田聖一: ラット下腿の温度変化に対する骨格筋毛細血管の血流変化. 第 118 回日本解剖学会全国学術集会.(2014 年 3 月 27 日) 栃木県下野市.
2. 前田 久、黒瀬智之、川真田聖一: ラット正常器官の毛細血管開通率. 第 12 回コ・メディカル形態機能学会学術集会.(2013 年 9 月 14 日) 広島県呉市
- 前田 久、黒瀬智之、川真田聖一: 温度変化が骨格筋毛細血管開通率に与える影響. 第 12 回コ・メディカル形態機能学会学術集会.(2013 年 9 月 14 日) 広島県呉市
3. Kurose T, Maeda S, Kawamata S: Experimental pressure ulcers in the rat abdominal wall induced by repeated compression using magnets. the 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies. Yokohama, Japan. (2012 年 9 月 2 日~6 日)
4. 川真田聖一、黒瀬智之: ラット褥瘡実験モデルにおける圧力と傷害の重症度および虚血程度の検討. 第 11 回コ・メディカル形態機能学会学術集会.(2012 年 9 月 22 日) 東京都荒川区.
5. Kurose T, Nosaka S, Kawamata S: The effect of tissue temperature on capillary opening and closing in the rat abdominal wall. 14th International

Congress of Histochemistry and Cytochemistry. (2012 年 8 月 29 日). 京都. 日本

6. Kawamata S, Kurose T. The effect of pressure on capillary closure in the rat abdominal wall. 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. (2012 年 8 月 28 日). 京都. 日本
7. Kurose, T., Kawamata, S: "Gene expression profiles of pressure ulcers; focus on inflammatory cytokines." 6th Asian-Pacific International Congress of Anatomists. (2011 年 7 月 22 日). インドネシア、スラバヤ
8. Kawamata, S., Kurose, T.: "A novel animal model for studying pressure ulcers induced by repeated compression of the rat abdominal wall using magnets." 6th Asian-Pacific International Congress of Anatomists. (2011 年 7 月 23 日). インドネシア、スラバヤ
9. Ozawa J, Kaneguchi A, Kurose T, Kawamata S, Moriyama H, Kito N, Yamaoka K.: "Fibrotic process of rat skeletal muscle following an experimentally induced denervation" the 16th WCPT congress. (2011 年 6 月 23 日). オランダ、アムステルダム
10. Kaneguchi A, Ozawa J, Kurose T, Kawamata S, Moriyama H, Kito N, Saka Y, Yamaoka K.: "Preventive effects of intermittent whole-body vibration on muscle atrophy and capillary density reduction in unloaded rat skeletal muscle." the 16th WCPT congress. (2011 年 6 月 22 日). オランダ、アムステルダム
11. 川真田聖一, 黒瀬智之: "ラット褥瘡モデルによる繰り返し圧迫傷害の発生と治癒過程" 第 10 回コ・メディカル形態機能学会

学術集会. (2011年9月18日). 愛知県春日井市

12. 川真田聖一, 黒瀬智之: "磁石を使用した繰り返し圧迫によるラット褥瘡モデルの開発" 第13回日本褥瘡学会学術集会. (2011年8月26日). 福岡県福岡市

13. 黒瀬智之, 川真田聖一: "ラット褥瘡モデルを用いた圧力と傷害の関係" 第13回日本褥瘡学会学術集会. (2011年8月26日). 福岡県福岡市

〔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:

出願年月日:

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

黒瀬 智之 (TOMOYUKI KUROSE)

広島大学・大学院・医歯薬保健学研究院・助教

研究者番号: 20363054