

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2015

課題番号：15H06236

研究課題名(和文)皮膚創傷治癒促進に有効なケア開発の基礎-17 エストラジオール投与方法の選定-

研究課題名(英文)Basic research into effective care for promoting cutaneous wound healing -Selecting the optimal application method-

研究代表者

向井 加奈恵 (MUKAI, Kanae)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：30755335

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はEstradiol Benzoate (EB)の創部塗布の皮膚創傷治癒への効果を従来の方法と比較することを目的とした。創塗布群の創面積比はペレット群と比べて創製後1-14日目まで、皮膚塗布群と比べて1-9日目まで有意に小さかった。創塗布群の好中球数とマクロファージ数はペレット群及び皮膚塗布群と比べて7日目において有意に減少した。また、創塗布群の単位面積当たりの新生血管数と筋線維芽細胞数割合はペレット群及び皮膚塗布群と比べて7日目において有意に高値を示した。以上の結果より、EBの創部塗布は従来の投与方法よりも炎症抑制、創収縮及び血管新生促進の作用を示すことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to compare the effects of the topical application of estradiol benzoate (EB) to wounds with the standard treatment methods. The wound area ratios of the topical EB wound treatment group were significantly smaller than those of the subcutaneous E2 pellet group on days 1-14 and the topical E2 skin application group on days 1-9. Significantly lower numbers of neutrophils and macrophages were seen in the topical EB wound treatment group than in the subcutaneous E2 pellet and topical E2 skin application groups on day 7. Moreover, the number of new blood vessels and the ratio of myofibroblasts were significantly higher in the topical EB wound treatment group than in the subcutaneous E2 pellet and topical E2 skin application groups on day 7. These results indicate that the application of EB to wounds significantly reduces the inflammatory response and promotes wound contraction and angiogenesis compared with the other two standard treatment methods.

研究分野：基礎看護学

キーワード：細胞・組織 皮膚創傷治癒 エストロゲン

1. 研究開始当初の背景

皮膚創傷治癒過程とは炎症期、増殖期及び再構築期がオーバーラップしながら創を治す過程である。皮膚は生体内を守る防御の役割を担っているため、外界から生体を守るためにも早期に創を治癒させることが重要である。しかしながら、皮膚創傷治癒は加齢や栄養不良など様々な要因によって遅延する。中でも、近年の研究より、女性ホルモンであるエストロゲンの閉経期以降の劇的な分泌低下が皮膚創傷治癒遅延に関連する (Ashcroft et al., 1997 & 2003) ことが明らかとなった。皮膚創傷治癒遅延は医療費増大や患者の QOL 低下につながるため、なんとか早く治癒させるための対応が望まれる。

そこで、ホルモン補充療法を実施した閉経女性やエストロゲンを投与した高齢男女で皮膚創傷治癒が促進した (Ashcroft et al., 1997 & 1999) という報告を契機に、皮膚創傷治癒促進の有効なツールの一つとしてエストロゲンへの感心が高まり、閉経女性モデルとして卵巣切除 (OVX) マウスを使用した動物実験が実施された。その結果、補充的エストロゲンの投与は過剰な炎症性反応抑制 (Routley et al., 2009; Brufani et al., 2009; Emmerson et al., 2010) や、ケラチノサイト及び線維芽細胞の輸送・増殖能促進 (Emmerson et al., 2009; Campbell et al., 2010) 効果を発揮し、皮膚創傷治癒促進に効果的であることが明らかとなった。さらに、研究代表者も加齢や栄養不良の状況下においても OVX マウスへの補充的エストロゲン投与は皮膚創傷治癒に効果的に作用する (Mukai et al., 2014, 4 papers) ことを報告した。

以上の研究成果より、補充的エストロゲン投与は皮膚創傷治癒遅延のリスクが高い、栄養不良状態にある高齢女性の皮膚創傷治癒促進へ向けて応用可能であることが推測できた。しかしながら、上述した研究では 17β -estradiol (E2) 含有ペレットの皮下埋没や E2 含有ジェルの皮膚への塗布など投与方法が統一されてはいない。また、投与したエストロゲンは血液循環を介して標的器官に到達し作用を示す点を考慮すると、直接創部に塗布する方が早期に効果を発揮できる可能性が考えられた。従って、最適な投与方法を明らかにする必要があると考え、本研究を立案した。

2. 研究の目的

Estradiol Benzoate (EB) の創部塗布による皮膚創傷治癒への効果を従来の方法である E2 含有ペレットの皮下埋没または E2 含有ジェルの皮膚への塗布と比較することを目的とし実施した。(なお、EB は生体内にて即座に E2 に代謝される物質である。)

3. 研究の方法

8 週齢の C57BL/6J 雌性マウスに OVX を実

施後、創塗布群、ペレット群、皮膚塗布群の 3 群に無作為分類した。4 週間後に背部皮膚に直径 4mm 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、創作製後 3、7、11、14 日目に創組織を採取した。ペレット群は創作製時に頸部皮下へ E2 ペレットを埋め込んだ。創塗布群は EB $0.75\mu\text{g}/\text{g}/\text{day}$ 、皮膚塗布群は E2 $0.01\text{g}/\text{day}$ 創作製時より毎日塗布した。創面積比 (各日の創面積 / 創作製時の創面積)、単位面積当たりの好中球数及びマクロファージ数、単位面積当たりの新生血管数及び創部当たりの筋線維芽細胞数割合を比較した。本学動物実験倫理委員会に承認された (AP-153483)。

4. 研究成果

(1) 肉眼的創傷治癒過程

ペレット群及び皮膚塗布群は創作製後 4 日目にかけて創が拡大し、11 日目までに急激に縮小後は緩やかに縮小しながら癒痕治癒した (14 日目の創面積比: ペレット群 0.11 ± 0.07 、皮膚塗布群 0.10 ± 0.06)。一方、創塗布群は創作製後 1 日目にかけてわずかに創が拡大し、9 日目までに急激に縮小後は緩やかに縮小しながら癒痕治癒した (0.04 ± 0.03) (図 1)。

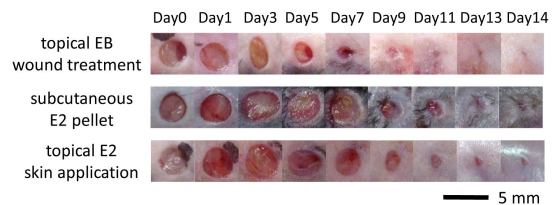


図 1 肉眼的創傷治癒過程

創塗布群の創面積比はペレット群と比べて創作製後 1-14 日目まで、皮膚塗布群と比べて 1-9 日目まで有意に小さかった ($p < 0.05$) (図 2)。

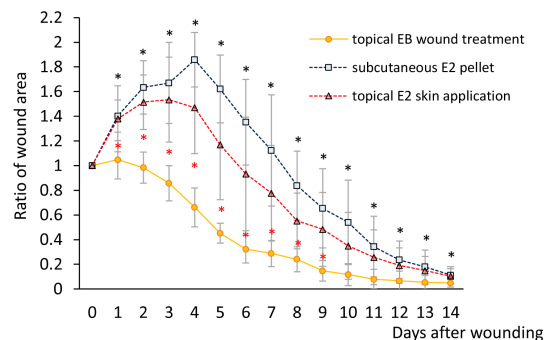


図 2 相対的創面積比

Tukey-Kramer HSD 検定 $p < 0.05$ 、黒色の*は創塗布群 (topical EB wound treatment) 対ペレット群 (subcutaneous E2 pellet)、赤色の*は創塗布群 (topical EB wound treatment) 対皮膚塗布群 (topical E2 skin application)

(2) 炎症性細胞

創塗布群の好中球とマクロファージ数はペレット群及び皮膚塗布群と比べて7日目において有意に減少した($p < 0.05$)(図 3)。

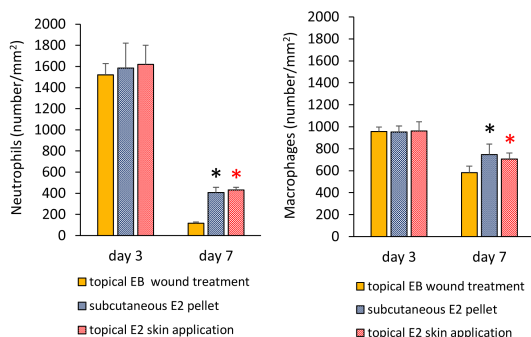


図 3 単位面積当たりの好中球数(左)と単位面積当たりのマクロファージ数(右)

Tukey-Kramer HSD 検定 $p < 0.05$ 、黒色の*は創塗布群(topical EB wound treatment)対ペレット群(subcutaneous E2 pellet)、赤色の*は創塗布群(topical EB wound treatment)対皮膚塗布群(topical E2 skin application)

(3) 血管新生

創塗布群の単位面積当たりの新生血管数はペレット群及び皮膚塗布群と比べて7日目において有意に高値を示した($p < 0.05$)(図 4)。

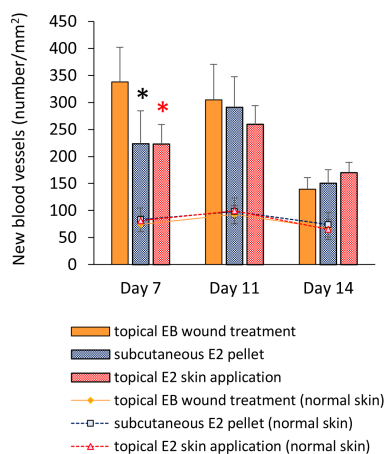


図 4 単位面積当たりの新生血管数

Tukey-Kramer HSD 検定 $p < 0.05$ 、黒色の*は創塗布群(topical EB wound treatment)対ペレット群(subcutaneous E2 pellet)、赤色の*は創塗布群(topical EB wound treatment)対皮膚塗布群(topical E2 skin application)

(4) 創収縮

創塗布群の創部当たりの筋線維芽細胞数割合はペレット群及び皮膚塗布群と比べて7日目において有意に高値を示した($p < 0.05$)(図 5)。

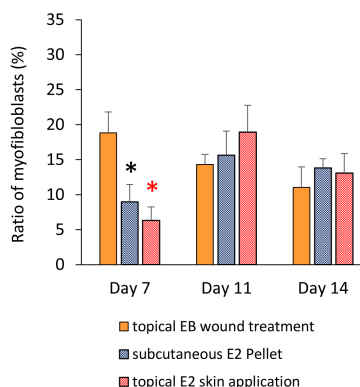


図 5 創部当たりの筋線維芽細胞数割合

Tukey-Kramer HSD 検定 $p < 0.05$ 、黒色の*は創塗布群(topical EB wound treatment)対ペレット群(subcutaneous E2 pellet)、赤色の*は創塗布群(topical EB wound treatment)対皮膚塗布群(topical E2 skin application)

(5) 結論

以上の結果より、EB の創部塗布は従来の E2 投与方法である E2 含有ペレットの皮下埋没又は E2 含有ジェルの皮膚への塗布よりも炎症抑制、創収縮及び血管新生促進の作用を示すことが明らかとなった。当研究結果より明らかとなった知見を活かし、皮膚創傷治療遅延のリスクが高い、栄養不良状態にある高齢女性の皮膚創傷治療促進へ向けて今後も実験を継続していく予定である。

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)

向井加奈恵、小松恵美、中島由加里、浦井珠恵、浅野きみ、中谷壽男、未経験者による三角筋肉内注射の位置決め器具の使用に関する正確性と簡便性の生体での検討、形態機能、査読有、14 巻、2016、75-83

https://www.jstage.jst.go.jp/article/keitaikinou/14/2/14_75/_pdf

〔学会発表〕(計 2 件)

向井加奈恵、浦井珠恵、浅野きみ、中島由加里、須釜淳子、中谷壽男、Estradiol benzoate の創部塗布による皮膚創傷治療への効果—肉眼的検討—、第 45 回日本創傷治療学会学術集会、2015 年 12 月 1 日、JR タワーホール&カンファレンス(東京都千代田区)

中谷壽男、小松恵美、浅野きみ、向井加奈恵、浦井珠恵、中島由加里、単径リンパ節を郭清した下腿に作製した創傷は治療が遅延するか、第 45 回日本創傷治療学会学術集会、2015 年 12 月 1 日、JR タワーホール&カンファレンス(東京都千代田区)

〔その他〕
ホームページ等
所属研究グループのウェブサイト
<http://wmn.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6．研究組織

(1)研究代表者

向井 加奈恵 (MUKAI, Kanae)
金沢大学・保健学系・助教
研究者番号：30755335

(2)研究分担者

該当なし

(3)研究連携者

該当なし