

2019年7月29日

報道機関 各位

治りづらい床ずれのメカニズムを解明

【本件のポイント】

- 亜鉛欠乏マウスと正常マウスに褥瘡*（じょくそう）（「床ずれ」とも呼ばれる）を生じさせたところ、亜鉛欠乏マウスでは褥瘡のキズ（皮膚潰瘍）が大きくなりやすく、治りづらいという結果を示した。
- 亜鉛欠乏による褥瘡の増大、治りづらさは、亜鉛の経口補充によって改善した。
- 亜鉛欠乏マウスの褥瘡部位を調べたところ、正常マウスと比べて、血管量が少なくなっており、その結果生じた低酸素によって誘導される酸化ストレスも増加していた。このことから、亜鉛欠乏によって生じる酸化ストレスの増加が治りづらい床ずれを起こすメカニズムの一つと考えた。
- 亜鉛欠乏マウスの褥瘡部位では、細胞外 ATP 量の増加と、ATP を分解する CD39 を発現している皮膚ランゲルハンス細胞数が減少していた。これらの結果から、ATP 分解酵素が、亜鉛欠乏によって低下・機能不全となるため、細胞外 ATP が分解されず増加して炎症が強く引き起こされると考えられた。この機序も床ずれが治りづらい原因の一つと考えた。
- 今回の報告は、亜鉛欠乏によって褥瘡が大きくなりやすく、治りづらくなることと、亜鉛の経口補充で褥瘡の改善がみられること、そして、それらのメカニズムを初めて明らかにした報告である。

【本件の概要】

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学の茂木 精一郎（もてぎ せいいちろう）准教授らの研究グループ（石川 治教授）は、群馬大学大学院医学系研究科口腔顎顔面外科学・形成外科学（横尾 聡教授）と山梨大学医学部皮膚科学講座（川村龍吉教授）、金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域細胞医学研究分野（岩脇隆夫教授）との共同研究により、治りづらい床ずれ（褥瘡*：じょくそう）のメカニズムを明らかに

しました。

加齢による変化（脂肪・筋肉量の低下、骨突出、免疫能低下、知覚低下、創傷治癒力低下など）によって高齢者では褥瘡が生じやすく治りにくいことが知られています。超高齢者社会を迎えている我が国では、褥瘡患者数も増加し、褥瘡治療の医療費や人件費も増大しているため、褥瘡の予防・治療・管理の重要性は高まっています。

亜鉛は生体において必須な微量元素であり、高齢者においては摂取量不足、腸管の吸収率低下、生活習慣病の合併などによって亜鉛欠乏症が多いことが知られています。これまでの臨床の経験から、亜鉛欠乏によって、褥瘡が生じやすく治りにくくなると想定されていましたが、科学的に証明した研究は、これまでに報告されていませんでした。そこで本研究では、亜鉛欠乏状態における床ずれ（褥瘡）の発生と悪化の機序を解明することを目的としました。

亜鉛欠乏食または亜鉛含有食を2週間与えたマウスを用いて、マグネットを用いた皮膚の圧迫による褥瘡モデルを作製し、圧迫部に生じる床ずれ（褥瘡）の面積を比較しました。その結果、亜鉛欠乏マウスでは、皮膚の圧迫による床ずれ（褥瘡）の大きさが有意に増大し、且つ治癒が遷延することを見出しました。

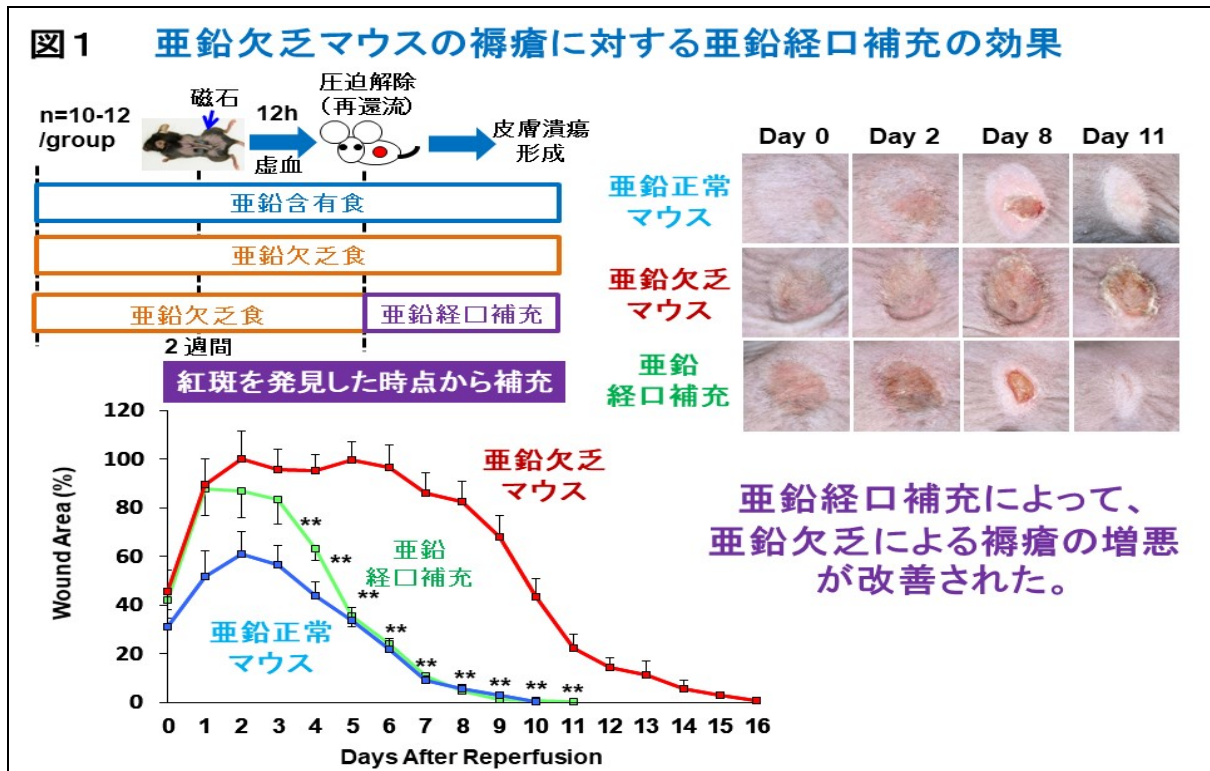
さらに、機序を解明するため、褥瘡部位における血管傷害量、アポトーシス*細胞数について検討しました。褥瘡部位において、血管傷害量及びアポトーシス細胞数は亜鉛欠乏マウスで、正常マウスと比べて増加していました。

血管傷害によって組織に酸素が供給されなくなると低酸素状態になります。低酸素になると酸化ストレス*が誘導され、活性酸素種(ROS)*による組織傷害を生じることが広く知られています。細胞内に発生した活性酸素種(ROS)の分解酵素である SOD は亜鉛を必要とするため、亜鉛欠乏によって ROS 量が増加し酸化ストレスが亢進すると考えられます。そこで、酸化ストレスを可視化できるマウス（OKD48 マウス）に亜鉛欠乏食を摂取させて、褥瘡部位における酸化ストレスの程度を検討しました。その結果、OKD48 マウスにおいて、皮膚圧迫によって誘導された褥瘡部位の酸化ストレスシグナルは、亜鉛欠乏マウスにおいて有意に増強していました。このことから、亜鉛欠乏によって生じる酸化ストレスの増加が治りづらい床ずれのメカニズムの一つと考えました。

また、細胞外 ATP*による炎症についても着目しました。細胞外 ATP は傷害関連分子パターン（DAMPs）と呼ばれ、自己由来の炎症を引き起こす因子として知られており、物理的刺激や低酸素刺激によって細胞外に放出されます。褥瘡においても皮膚の圧迫による物理的刺激や低酸素刺激によって ATP が細胞外に放出されると想定されます。そこで、褥瘡部位における細胞外 ATP 量を測定したところ、亜鉛欠乏状態で増加することを見出しました。細胞外 ATP は、ATP を不活性化する分子である CD39 や ATP 分解酵素である ALP、ENPP によって、ADP やアデノシンに分解されます。我々

は、亜鉛欠乏状態によって、皮膚圧迫部で CD39 を発現するランゲルハンス細胞*数が減少することを見出しました。これらの結果から、ATP 分解酵素が、亜鉛欠乏によって低下・機能不全となるため、細胞外 ATP が分解されず、増加して炎症が強く引き起こされると考えました。この機序も床ずれが治りづらいメカニズムの一つと考えられます。

最後に、亜鉛欠乏マウスに対する亜鉛の経口補充による治療効果について検討しました。その結果、亜鉛の経口補充によって、亜鉛欠乏マウスで増悪した褥瘡が著明に改善しました (図 1 参照)。



本研究成果から、亜鉛欠乏状態における床ずれの悪化の機序についてまとめました (次ページの図 2, 3 参照)。亜鉛欠乏がない場合は、皮膚の持続的な圧迫によって血栓が形成され、血管損傷が生じて、皮膚の低酸素がもたらされるため酸化ストレスが亢進すると考えられます。亜鉛欠乏では、SOD の機能低下によって ROS 量が増加し酸化ストレスが亢進すると考えられます。

一方、皮膚の圧迫や低酸素刺激によって表皮細胞から細胞外に ATP が放出されて炎症が引き起こされると考えられます。亜鉛欠乏状態では、ATP を不活性化する分子である CD39 を発現するランゲルハンス細胞が少なくなることや、ALP、ENPP といった ATP 分解酵素の機能不全も生じると考えられます。その結果、褥瘡部位の細胞外 ATP 量が増加し、さらなる炎症が引き起こされる可能性が考えられました。亜鉛欠乏によって引き起こされるこれらの病態が、褥瘡 (床ずれ) を増大させて、治りにくくさせていると考えられます。

**図2 褥瘡（床ずれ）発生のメカニズム
（血清亜鉛値正常の場合）**

Kawamura T, Ogawa Y et al J Clin Invest 2012
Takeda T, et al. Commun Biol 2018

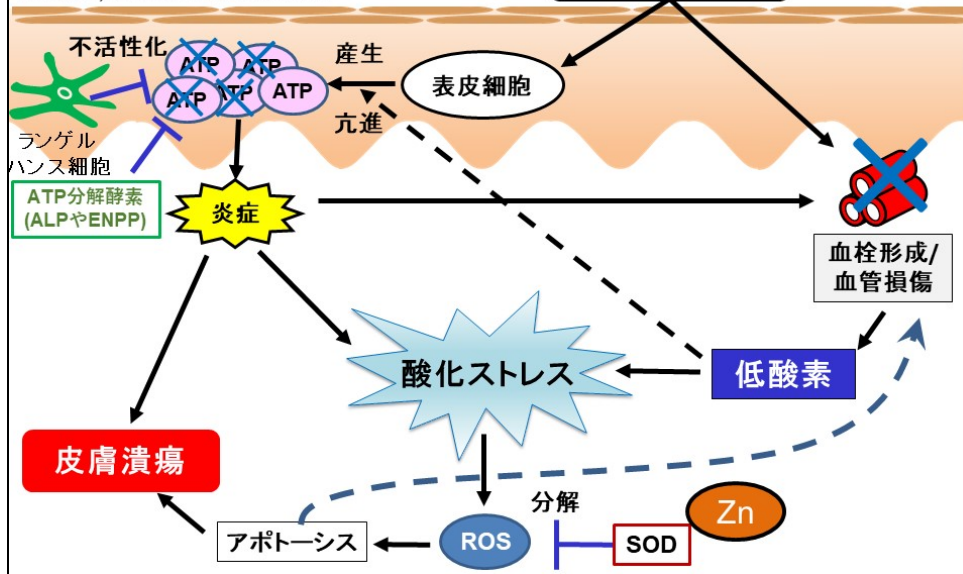
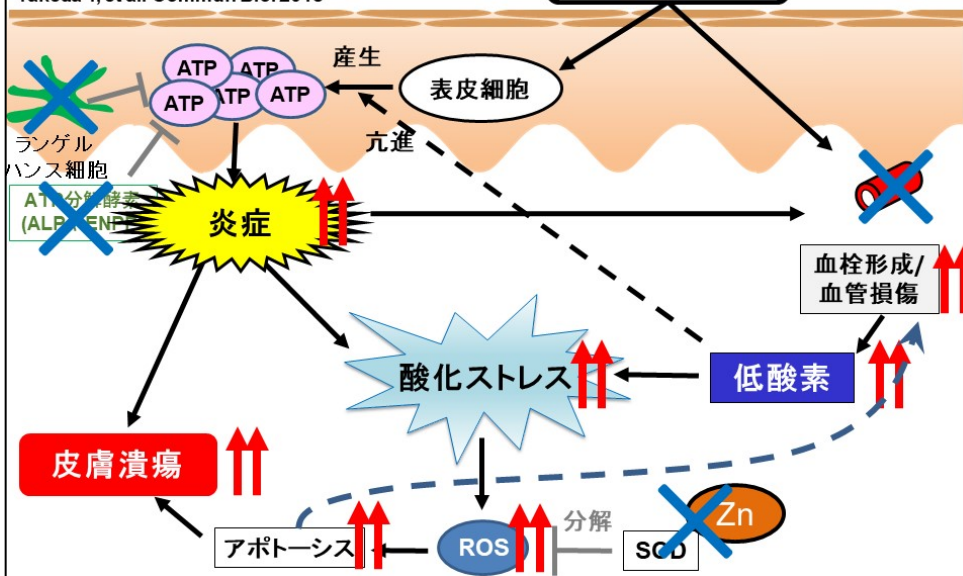


図3 亜鉛欠乏が褥瘡（床ずれ）を悪化させる機序

Kawamura T, Ogawa Y et al J Clin Invest 2012
Takeda T, et al. Commun Biol 2018



本研究の成果によって、褥瘡（床ずれ）の病態における亜鉛の重要性を科学的に証明することができました。これらの結果から、褥瘡患者では血清亜鉛値*を測定して、低亜鉛の場合は、積極的に亜鉛の経口補充を行うことで褥瘡の改善・治療につながる可能性が考えられました。また、高齢者など、褥瘡を起こすリスクの高い患者さんにおいても、積極的に血清亜鉛値を測定して、低亜鉛であれば経口補充することで、褥瘡の発生予防にもつながると考えられます。

本研究成果は、国際雑誌『Journal of Dermatological Science』に発表されました。

Zinc deficiency exacerbates pressure ulcers by increasing oxidative stress and ATP in the skin

Hideharu Nakamura^{a, b, 1}, Akiko Sekiguchi^{a, 1}, Youichi Ogawa^c, Tatsuyoshi Kawamura^c, Ryoko Akai^d, Takao Iwawaki^d, Takaya Makiguchi^b, Satoshi Yokoo^b, Osamu Ishikawa^a, Sei-ichiro Motegi^a(#責任著者)

1: These authors contributed equally to this work.

a: Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine

b: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, and Plastic Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine

c: Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

d: Division of Cell Medicine, Department of Life Science, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University

*褥瘡（じょくそう）・・・患者が長期にわたり同じ体勢で寝たきり等になった場合、体と支持面（多くはベッド）との接触部位で血行不全（虚血）となって、周辺組織に壊死・潰瘍を起こすものをいう。一般には「床ずれ」とも呼ばれる。

*アポトーシス・・・プログラムされた細胞死。核の凝縮、DNAの断片化を生じる。

*酸化ストレス・・・活性酸素（ROS）が産生され、周囲の組織を傷つける生体作用のこと。

*ROS・・・活性酸素種（Reactive Oxygen Species）。酸素分子がより反応性の高い化合物に変化したもので細胞に損傷を与える。

*ATP・・・アデノシン三リン酸。細胞内では生命活動に必須のエネルギー産生を制御する。近年、ATPは各種刺激により細胞外へ分泌され、プリン作動性受容体であるATP受容体（P2受容体：P2XとP2Y）を介してシグナル伝達物質としても働くことが明らかとなった。

*ランゲルハンス細胞・・・表皮に存在する樹状細胞の一つ。皮膚における免疫反応を制御する働きをもつ。

*血清亜鉛値・・・血液中の亜鉛濃度。

本研究は、加齢皮膚医学研究会 加齢皮膚医学研究基金：ロート賞による支援を受けて行われました。

【お問い合わせ先】

(研究について)

群馬大学 大学院医学系研究科皮膚科学

准教授 茂木 精一郎 (もてぎ せいいちろう)

(取材対応窓口)

群馬大学 昭和地区事務部 総務課 広報係

TEL : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp