



2024年8月29日

報道関係者 各位

鉄依存性細胞死（フェロトーシス）と揮発性フェロトーシス阻害剤による褥瘡（じよくそう）の病態と発症抑制の解明

褥瘡*1（じよくそう）は車イスやベッドなどの硬い部位によって、臀部やかかとの皮膚が圧迫されて生じるキズ（潰瘍）であり、高齢者に生じることが多いです。一旦生じた皮膚潰瘍は難治であり、褥瘡の発症予防や早期治癒を目指した治療薬が切望されています。褥瘡の発症には虚血再灌流障害（虚血になっていた組織に血液が再度流れ込むことで生じる炎症）により生じる酸化ストレス、血管の傷害、炎症を生じる免疫反応、細胞死など様々な要因が関与していることが明らかになりつつありますが、未だ革新的な治療薬の開発には結びついていません。

近年、鉄依存性の細胞死「フェロトーシス」が腎臓や心臓、脳の虚血再灌流傷害に関わることが明らかとなりました。フェロトーシスは、細胞内に脂質酸化が増えることで生じる鉄依存性のプログラム細胞死の1つです。私たちは以前に揮発性フェロトーシス阻害剤（TEMPO(2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl)）を吸入することで、脳虚血モデルにおいてフェロトーシスおよび臓器障害を抑制することを報告しました。しかし、皮膚の虚血再灌流障害に関わる急性期褥瘡におけるフェロトーシスの役割は明らかにされていませんでした。

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講座（群馬県前橋市）は、褥瘡の病態において潰瘍の形成にフェロトーシスが関与していることを明らかにしました。マウスを用いた実験において、揮発性フェロトーシス阻害剤 TEMPO を吸入させたところ、褥瘡の傷の大きさが小さくなることを発見しました。潰瘍部の皮膚組織を調べたところ、TEMPO 吸入を行うことで褥瘡の潰瘍部分で変化したフェロトーシス関連因子(GPX4、ACSL4、4-HNE)の発現を正常レベルに近づけました。さらに酸化ストレスや炎症細胞、血管傷害、アポトーシスを軽減することで褥瘡の潰瘍形成を抑制することを解明しました。

本研究の成果によって、褥瘡の病態にはフェロトーシスが関与し、TEMPO 吸入によるフェロトーシスの阻害は褥瘡の形成を抑制することが明らかになりました。従来の外用、静注などの薬の投与方法とは異なる「吸入」という方法で投与可能な TEMPO は、皮膚を含む様々な組織の虚血再灌流障害に対する臨床応用に繋がることが期待されます。

1. 本件のポイント

- 急性期褥瘡（皮膚虚血再灌流障害）において、フェロトーシスが関与していることを明らかにした。
- 揮発性フェロトーシス阻害剤 TEMPO を吸入することで、褥瘡マウスモデルにおいて潰瘍の大きさが小さくなることを示した。
- 揮発性フェロトーシス阻害剤 TEMPO を吸入したマウスでは、褥瘡の部位における酸化ストレス応答、血管傷害、アポトーシスが軽減された。
- マウス線維芽細胞を用いた細胞実験において、揮発性フェロトーシス阻害剤 TEMPO は濃度依存性（濃度に比例して高い効果を示す）にフェロトーシスを阻害し、フェロトーシス関連因子の発現を正常レベルに近づけ、酸化ストレス関連因子の発現を抑制した。
- 今回の報告は、皮膚の虚血再灌流障害においてフェロトーシスを抑制することで、酸化ストレスによる組織傷害を軽減し、褥瘡の潰瘍形成を抑制することを解明した。

2. 本件の概要

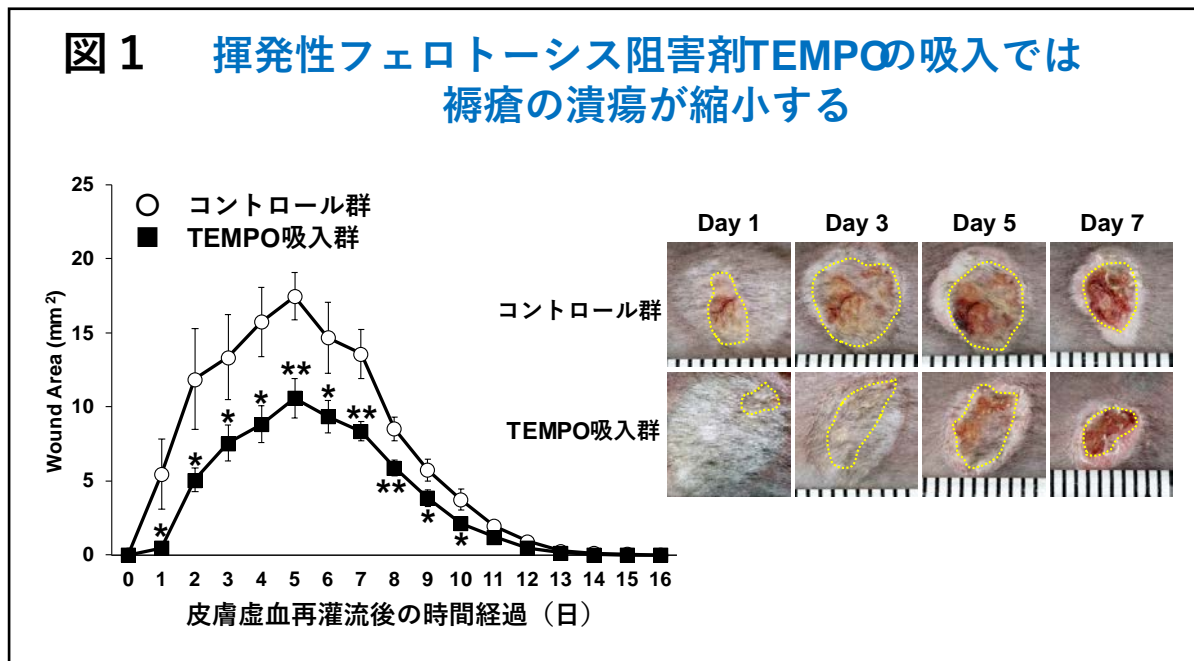
群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講座の内山明彦（うちやまあきひこ）講師らの研究グループ（茂木精一郎教授）は、金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域細胞医学研究分野（岩脇隆夫教授）、群馬大学食健康科学教育研究センター（鳥居征司教授）との共同研究により、褥瘡（じょくそう）の発症や増悪するメカニズムを明らかにしました。

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。

鉄依存性の細胞死「フェロトーシス」は2012年に発見されたプログラム細胞死の1つで、酸化ストレスが関与し、細胞膜で脂肪過酸化が拡大することで実行されます。私たちはこれまでに、脳虚血モデルにおいて、揮発性フェロトーシス阻害剤 TEMPO を吸入することで、脳保護作用を示すことを報告しました。しかし、TEMPO が皮膚に関連する疾患、特に褥瘡にどのような影響を及ぼすのかは十分に研究が進んでいませんでした。

そこで本研究では、TEMPO 吸入による急性期褥瘡への効果およびその制御機構を明らかにすることを目的としました。

マグネットを用いた皮膚の圧迫による褥瘡モデルマウスを用いた検討において、圧迫を解除した時点から TEMPO の吸入を開始しました。結果、TEMPO を吸入したマウスでは皮膚の圧迫による褥瘡の大きさが有意に縮小することを見出しました (図 1)。

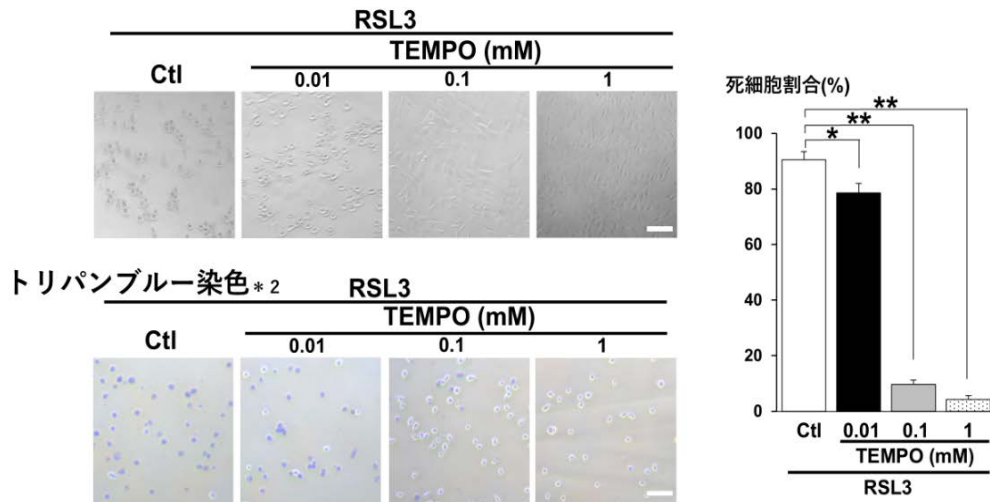


褥瘡の潰瘍部では酸化ストレスの結果、炎症を引き起こす細胞が増え、血管傷害による低酸素の環境や細胞死を生じます。そこで私たちは、マウスの褥瘡部位の皮膚組織を用いて炎症細胞浸潤や血管量、酸化ストレスについて調べました。その結果、TEMPO 吸入を行ったマウスではコントロール群と比較して、炎症細胞数（リンパ球）や血管傷害が軽減していました。さらに酸化ストレス応答因子である Nrf2 シグナルの発現が軽減し、抗酸化因子（HO-1）の発現も軽減していました。

さらに線維芽細胞を用いた細胞レベルの実験において、TEMPO を気化して反応させることで濃度依存性に細胞死を抑制し (図 2)、フェロトキシ関連因子 (GPX4、ACSL4、4-HNE) の発現を正常レベルに近づけ、酸化ストレス関連因子 (NOX2、HO-1) を軽減することも見出しました。

図 2

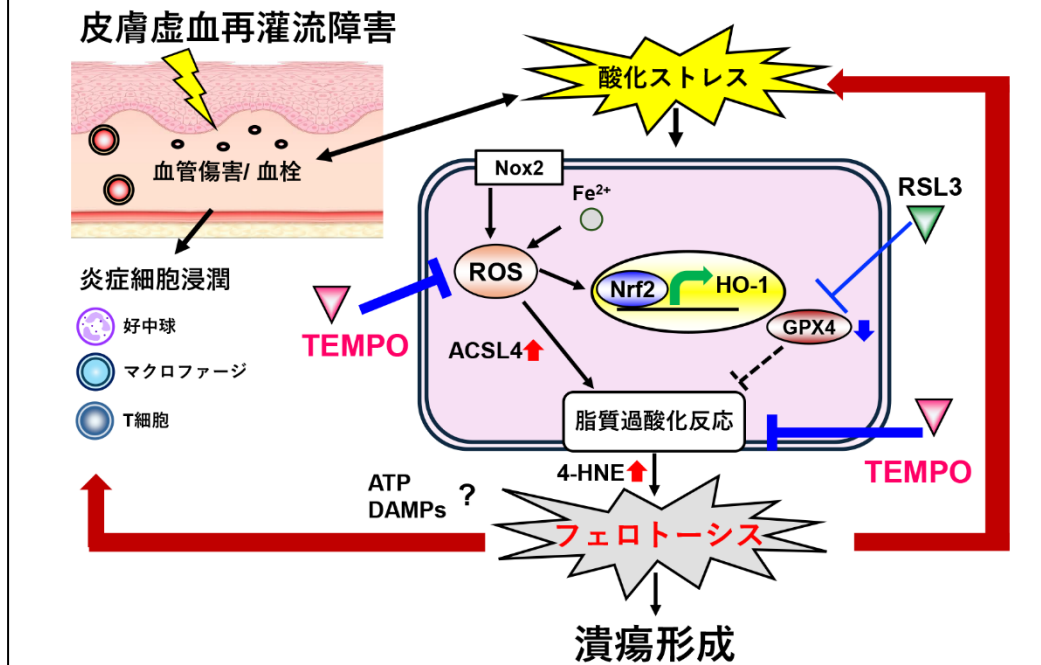
揮発性フェロトキシ阻害剤TEMPOは細胞死を抑制する



本研究結果から、揮発性フェロトキシ阻害剤 TEMPO による褥瘡の病態制御の機序についてまとめました(図 3)。急性期褥瘡の主要病態である皮膚虚血再灌流障害で生じる酸化ストレスは炎症細胞浸潤や血管障害、アポトーシス、フェロトキシを引き起こします。フェロトキシを生じることは、酸化ストレスや炎症をさらに強めることで組織損傷を悪化させることが考えられました。揮発性フェロトキシ抑制剤 TEMPO を吸入することで、細胞死と二次的な酸化ストレスおよび炎症を軽減し、組織傷害による潰瘍の進展リスクを大幅に軽減する可能性が示されました。

図 3

揮発性フェロトキシ阻害剤TEMPOはフェロトキシを抑制し、酸化ストレスを軽減することで褥瘡の発生を抑制する



本研究の成果によって、揮発性フェロトーシス阻害剤 TEMPO による「吸入」という新しい投与方法と強力なフェロトーシス阻害作用は、皮膚を含む様々な組織の虚血再灌流障害に対する臨床応用に繋がることが期待されます。

本研究の成果は 2024 年 7 月 27 日に Journal of Dermatological Science(日本研究皮膚科学会誌)に掲載されました。

掲載タイトル：

Exposure to volatile ferroptosis inhibitor, TEMPO, reduced cutaneous ischemia-reperfusion injury progression to pressure ulcer formation in a mouse model

著者：

Mai Ishikawa¹, Akihiko Uchiyama¹ (論文責任者), Keiji Kosaka¹, Mayu Nishio¹, Sachiko Ogino¹, Yoko Yokoyama¹, Ryoko Torii¹, Ryoko Akai², Takao Iwawaki², Seiji Torii³, Sei-Ichiro Motegi¹
1. Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine
2. Division of Cell Medicine, Department of Life Science, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University
3. Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University, Maebashi, Japan; Center for Food Science and Wellness, Gunma University

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 基盤 C (24K11487) による支援を受けて行われました。

掲載サイト：

<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2024.07.005>

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学講座 講師 内山 明彦(うちやま あきひこ)

【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課広報・保健学庶務係

TEL：027-220-7895 FAX：027-220-7720

E-MAIL：m-koho@ml.gunma-u.ac.jp

【用語説明】

*1 褥瘡・・・患者が長期にわたり同じ体勢で寝たきりになったり、座り続けたりした場合に、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。

*2 トリパンブルー染色・・・死細胞が青く染まる。染まらないものが生細胞である。