

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10416

研究課題名(和文)性ホルモン制御によるデュピトラン拘縮の新規治療

研究課題名(英文)New treatment for Dupuytren disease by sex hormone control

研究代表者

家口 尚 (IEGUCHI, Makoto)

大阪市立大学・大学院医学研究科・登録医

研究者番号：70275246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：デュピトラン拘縮とアンドロゲンの関係について、示指長/環指長比を測定し、デュピトラン拘縮患者は非デュピトラン拘縮患者と比して有意に示指長/環指長比が小さいことを確認した。また、病的腱膜における筋線維芽細胞の集簇している個所が、手掌指節皮線の遠位に多いことを組織学的に確認した。以上より、デュピトラン拘縮とアンドロゲンの関連を単純X線画像から裏付けることができ、デュピトラン拘縮手術の成績不良因子にアンドロゲンレセプターをもつ筋線維芽細胞の局在が関与している事が示唆され、病的腱膜の中でも筋性芽細胞の集簇部位に対するアンドロゲン阻害薬の局所投与が今後の治療戦略の一つとして考えられた。

研究成果の概要(英文)：On the relationship between Dupuytren disease and androgen, the index finger length / ring finger length ratio was measured, and the Dupuytren disease patients had significantly lower index / length ratio than the non-Dupuytren disease patients. In addition, it was confirmed histologically that myofibroblasts are concentrated in the pathological aponeurosis at the finger. The relationship between Dupuytren disease and androgen was confirmed from the X-ray image. The localization of myofibroblasts with androgen receptor is involved in poor performance of surgery. From this research, the local administration of androgen inhibitors to the focal site of myofibroblasts among pathologic aponeurosis can be a future therapeutic strategies.

研究分野：骨軟部腫瘍

キーワード：デュピトラン拘縮 アンドロゲン 示指長/環指長比

### 1. 研究開始当初の背景

デュプイトラン拘縮は手掌腱膜が異常肥厚し、手指の屈曲拘縮をきたす疾患である。この疾患は古く 1777 年に Dupuytren によって発見されているが、200 年以上経過した現在でも病因は未だ不明である。このため患者は、いったん指の屈曲変形が始まるとこれを予防する有効な薬物治療が存在しないため、指の屈曲はどんどん進行する。最終的に、この屈曲変形が強くなった患者を対象に外科的治療（病的腱膜の切除術）を行わざるを得ないのが現状である。

また、一般的に示指と環指の長さの比（2D:4D ratio）が、心血管系イベントや変形性膝関節症の罹患リスク、運動能力や学力と関連することが報告されている。2D:4D ratio は性ホルモンであるアンドロゲンと相関するとされており、男性の方が女性よりも 2D:4D ratio は小さい。これまでデュプイトラン拘縮と 2D:4D ratio の関連性について調査された報告はない。

### 2. 研究の目的

デュプイトラン拘縮は明らかに男性優位に発症する疾患であることから、本研究では性ホルモンであるアンドロゲンに着目してデュプイトラン拘縮の病態解明を骨形態学・組織学的に行い、新規治療薬の開発につなげる。すなわちデュプイトラン拘縮患者の病的腱膜におけるアンドロゲンレセプター発現について調査し、アンドロゲン阻害剤がデュプイトラン拘縮の治療薬となりうる可能性について検証した。

### 3. 研究の方法

#### (1)デュプイトラン拘縮患者における環指長の変化の評価

2D:4D ratio は性ホルモンであるアンドロゲンと相関するため、まずデュプイトラン拘縮患者において、示指長・環指長比を、単純 X 線により評価することにより、検証した。具体的には、片側罹患の男性 Dupuytren 拘縮患者 22 例を DD 群、片側罹患の男性手根管症候群患者 18 例を CTS 群とし、両群において、健側手の単純 X 線写真を用いて、示指・環指における骨長を測定し、2D:4D ratio を算出した。骨長は、指節骨の全長（P）と、それに中手骨長を加えた全長（P+M）を測定した（右図）。



#### (2)デュプイトラン拘縮患者の病的腱膜におけるアンドロゲンレセプターの有無と、病的腱膜中の筋線維芽細胞集団（nodule）の局在の評価

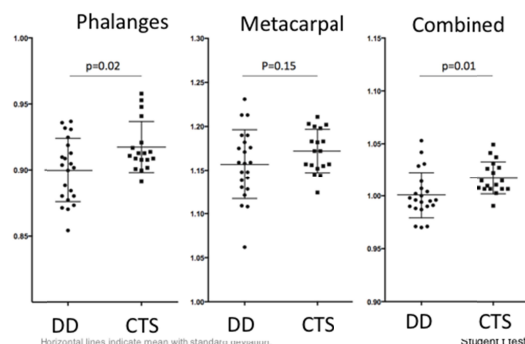
2013 年 5 月から 2017 年 1 月で、当施設で部分腱膜切除術を施行した 18 症例で、19 手

（男性 17 例・女性 1 例 手術時平均年齢 65.3 歳）を対象とした。デュプイトラン拘縮患者の手術時に採取された病的腱膜組織において、抗アンドロゲン抗体および抗 SMA 抗体（筋線維芽細胞で陽性となるものを組織学的 nodule と定義した）による免疫染色を行った。アンドロゲンレセプターの発現の有無を評価し、筋線維芽細胞の細胞集団の手掌・手指における局在と数（下図のように手掌部ピンクの部位・手指部 水色の部位 に分類）を評価した。



### 4. 研究成果

(1)DD 群は CTS 群に比べ、P ならびに P+M において有意に 2D:4D ratio が低かった（下図）。本研究結果から Dupuytren 拘縮の患者では 2D:4D ratio が低く、アンドロゲンとの関連性が裏付けされた。男性優位に発症し、環指小指に好発する Dupuytren 拘縮の臨床像は、環指指節骨に発現するアンドロゲンレセプターが関与している可能性があることを確認できた。



(2)抗アンドロゲン抗体で染色を行った 5 例のうち、4 例に抗アンドロゲン抗体が陽性であった。また、抗 SMA 抗体陽性となった筋線維芽細胞細胞集団は、手指部で同等か多く存在することが判明した（次項図 1）。

Pagnotta らはデュプイトラン拘縮患者における筋線維芽細胞の集簇と、アンドロゲンレセプターの局在は一致し（Pagnotta A et al, J Orthop Res 2002）、その筋線維芽細胞はアンドロゲン添加により増殖する（Pagnotta A et al, J Hand Surg Am 2003）ことを報告している。一般にデュプイトラン拘縮手術において PIP 関節を含む手指部の治療成績が不良であ

ることと、本研究結果（筋性芽細胞集団（nodule）の局在が手指部に多い）を合わせると、デュピトラン拘縮手術の成績不良因子にアンドロゲンが関与していることが示唆され、同部位に対するアンドロゲン阻害薬の局所投与が今後の治療戦略の一つとして考えられた。

図 1



## 結果

罹患指 \ nodule	● > ●	● < ●	● = ●
示指(n=1)	1		
中指(n=3)	2	1	
環指(n=6)	3		3
小指(n=11)	7	3	1

### 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 15 件)

1. 家口 尚, 星 学, 大戎 直人, 高松 聖仁, 中村 博亮 良性骨腫瘍に対するナビゲーション手術 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 60 巻 5 号 Page863-864 2017 (査読あり)
2. 家口 尚, 星 学, 大戎 直人, 高松 聖仁, 中村 博亮 重粒子線治療後、長期経過観察した 3 例の四肢悪性腫瘍 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 60 巻 1 号 Page57-58 2017 (査読あり)
3. Yokoi T, Uemura T, Kazuki K, Onode E, Shintani K, Okada M, Nakamura H. Low second to fourth digit ratio in Dupuytren disease. *Medicine (Baltimore)* 2017;96-33:e7801. (査読あり)
4. Yokoi T, Uemura T, Takamatsu K, Shintani K, Onode E, Okada M, Hidaka N, Nakamura H. Bioabsorbable nerve conduits coated with induced pluripotent stem cell-derived neurospheres enhance axonal regeneration in sciatic nerve defects in aged mice. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2017 Sep 9. doi: 10.1002/jbm.b.33983. [Epub ahead of print] (査読あり)
5. Ikeda M, Okada M, Toyama M, Uemura T, Takamatsu K, Nakamura H. Comparison of Median Nerve Cross-sectional Area on 3-T MRI in Patients With Carpal Tunnel Syndrome. *Orthopedics* 2017;40-1:e77-e81. (査読あり)
6. Hidaka N, Uemura T, Nakamura H. Successful conservative treatment outcomes and clinical characteristics of congenital hypoplasia of the extensor tendon central slip. *J Hand Surg Eur Vol* 2017;42-3:295-300. (査読あり)
7. Shintani K, Uemura T, Takamatsu K, Yokoi T, Onode E, Okada M, Nakamura H. Protective effect of biodegradable nerve conduit against peripheral nerve adhesion after neurolysis. *J Neurosurg* 2017;1-10. (査読あり)
8. 家口 尚, 星 学, 大戎 直人, 高松 聖仁, 中村 博亮 頸部デスモイドの 1 例 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 59 巻 4 号 Page811-812 2016 (査読あり)
9. 斧出 絵麻, 星 学, 大戎 直人, 家口 尚, 中村 博亮 有茎大腿筋膜張筋皮弁を用いて腹壁再建を行った軟部肉腫の 1 例 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 59 巻 2 号 Page229-230 2016 (査読あり)
10. Shintani K, Takamatsu K, Uemura T, Onode E, Okada M, Kazuki K, Nakamura H. Planning digital artery perforators using color Doppler ultrasonography: A preliminary report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69-5:634-9. (査読あり)
11. Onode E, Takamatsu K, Shintani K, Yokoi T, Uemura T, Okada M, Kazuki K, Nakamura H. Anatomical Origins of Radial Artery Perforators Evaluated Using Color Doppler Ultrasonography. *J Reconstr Microsurg* 2016;32-8:594-8. (査読あり)
12. Uemura T, Yagi H, Okada M, Yokoi T, Shintani K, Nakamura H. Elbow septic arthritis associated with pediatric acute leukemia: a case report and literature review. *Eklemler Hastalik Cerrahisi* 2015;26-3:171-4. (査読あり)
13. Uemura T, Okada M, Yokoi T, Shintani K, Nakamura H. Successful Bone Healing of Nonunion After Ulnar Shortening Osteotomy for Smokers Treated With Teriparatide. *Orthopedics* 2015;38-8:e733-7. (査読あり)
14. Hoshi M, Takami M, Ieguchi M, Aono M, Takada J, Oebisu N, Iwai T, Nakamura H. Fertility following treatment of high-grade malignant bone and soft tissue tumors in young adults. *Mol Clin Oncol* 2015;3-2:367-74. (査読あり)
15. Okada M, Kamano M, Uemura T, Ikeda M,

Nakamura H. Pedicled adipose tissue for treatment of chronic digital osteomyelitis. J Hand Surg Am 2015;40-4:677-84. (査読あり)

〔学会発表〕(計 14 件)

1. 岩井正、星学、家口尚、大戎直人、青野勝成、高見勝次、伴祥高、嶋谷彰芳、高田尚輝、中村博亮表在性軟部腫瘍に関するMRIの有用性第128回中部日本整形災害外科学会 2017年4月7日 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
2. 大戎直人、星学、家口尚、伴祥高、中村博亮類骨骨腫に対するRFAの経時的画像変化を確認できた1例第128回中部日本整形災害外科学会 2017年4月7日(兵庫県神戸市)
3. 大戎直人、星学、家口尚、伴祥高、中村博亮軟部腫瘍に対する超音波 Color Doppler 検査と造影MRIによる腫瘍内血流比較第128回中部日本整形災害外科学会 2017年4月7日(兵庫県神戸市)
4. 家口尚、星学、大戎直人、中村博亮、高松 聖仁重粒子線治療後、長期経過観察した四肢悪性腫瘍3例の検討第127回中部日本整形外科学会災害外科学会 2016年9月30日まつもと市民芸術館・ホテルブエナビスタ(長野県松本市)
5. Okada M, Kamano M, Uemura T, Ikeda M, Nakamura H Long-term results of pedicled adipose tissue for treatment of chronic digital osteomyelitis Federation of American Societes for Surgery of the Hand (ASSH)(国際学会) 2016年09月29日オースティン(アメリカ)
6. 家口尚、星学、大戎直人、高松 聖仁、伴祥高、中村博亮 Intraoperative CT navigation 支援下骨・軟部腫瘍手術 第49回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 2016年07月14日東京ドームホテル(東京都文京区)
7. Uemura T, Okada M, Yokoi T, Shintani K, Nakamura H Successful bone healing of nonunion after ulnar shortening osteotomy for smokers treated with teriparatide in addition to low-intensity pulsed ultrasound Federation of European Societes for Surgery of the Hand (FESSH)(国際学会) 2016年06月22日サンタンデル(スペイン)
8. Yokoi T, Uemura T, Ikeda M, Takamatsu K, Okada M, Nakamura H Improvement of peripheral nerve regeneration by tissue-engineered nerve conduits combined with induced pluripotent stem cell and fate of engrafted cells ; localization and efficacy for peripheral nerve regeneration Federation of European Societes for Surgery of the Hand (FESSH)(国際学会) 2016年06月22日サンタンデル(スペイン)
9. Shintani K, Takamatsu K, Okada M, Uemura

T, Yokoi T, Onode E, Nakamura H Planning digital artery perforators using color Doppler ultrasonography Federation of European Societes for Surgery of the Hand (FESSH)(国際学会) 2016年06月22日サンタンデル(スペイン)

10. Onode E, Takamatsu K, Shintani K, Yokoi T, Uemura T, Okada M, Kazuki K, Nakamura H Analysis of Dynamic 3DCT after Brachial Plexography in Thoracic Outlet Syndrome Federation of European Societes for Surgery of the Hand (FESSH)(国際学会) 2016年06月22日サンタンデル(スペイン)
11. 上村卓也、高松聖仁、池田幹則、横井卓哉、新谷康介、岡田充弘、中村博亮 iPS細胞を用いた運動器疾患研究 iPS細胞とFGF-DDSを付加した人工神経による末梢神経再生第30回日本整形外科学会基礎学術集会 2015年10月22日富山国際会議場(富山県富山市)
12. Uemura T, Ikeda M, Takamatsu K, Yokoi T, Shintani K, Okada M, Nakamura H cceleration of peripheral nerve regeneration using nerve conduits in combination with induced pluripotent stem cell technology and a basic fibroblast growth factor drug delivery system 20th Federation of European Societes for Surgery of the Hand (FESSH)(国際学会) 2015年06月17日 ミラノ(イタリア)
13. 上村卓也、高松聖仁、池田幹則、横井卓哉、新谷康介、岡田充弘、中村博亮手外科領域の再生医療、未来に向かって iPS細胞と人工神経を用いた末梢神経の再生医療第88回日本整形外科学会学術総会 2015年05月21日神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
14. 岡田充弘、上村卓也、横井卓哉、新谷康介、中村博亮 穿通枝皮弁を用いた上肢軟部組織欠損の治療第58回日本手外科学会学術集会 2015年04月16日京王プラザホテル(東京都新宿区)

〔図書〕(計 2 件)

1. 上村卓也、高松聖仁、中村博亮、鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原 聡、川原信隆、北野勝則、真鍋俊也、林田翔太郎、眞崎勝久、吉良潤 一、若林孝一、丹治邦和、森文秋、河野 智、宮嶋裕明、杉江和馬、西野一三中外医学社 Annual Review 神経 2017 総ページ数 6 (p222-227)
2. 上村卓也 生体吸収性材料の開発と安全性評価 技術情報協会 2017年 総ページ数 6 (p162-167)

〔その他〕

ホームページ等  
なし

6. 研究組織  
(1)研究代表者

家口 尚 (IEGUCHI Makoto)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・登録医  
研究者番号：70275246

(2)研究分担者  
上村 卓也 (UEMURA Takuya)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師  
研究者番号：10597321

岡田 充弘 (OKADA Mitsuhiro)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：40309571

(3)連携研究者  
なし