

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10484

研究課題名(和文) 肩関節変性疾患の病態解明

研究課題名(英文) Analysis for pathogenesis of shoulder degenerative disease

研究代表者

谷口 昇 (Taniguchi, Noboru)

宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号：20626866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：腱板断裂後の腱板筋には筋内脂肪浸潤がみられるが、これが腱板修復術後再断裂の一因とされている。今回我々はクロマチン蛋白HMGB2の脂肪分化制御因子としての役割について検討した。骨格筋への異所性脂肪浸潤は、筋間に存在するPDGFRA陽性間葉系幹細胞(MSC)がその起源であるとの報告があるため、腱板断裂後の筋内脂肪浸潤におけるHMGB2とPDGFRAとの関係について検討したところ、両者を介したカスケード機構が未分化なMSCの脂肪分化能を決定する因子であることが示された。腱板断裂筋間に存在する未分化なHMGB2-PDGFRA陽性細胞が、断裂後に続発する筋内異所性脂肪浸潤の起源細胞である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Although various surgical procedures have been developed, the re-tear rate after rotator cuff repair remains high with severe fat infiltration. In this study, we addressed the role of high-mobility group box 2 (HMGB2) in adipogenesis of mesenchymal stem cells (MSCs) and fat infiltration into skeletal muscles. HMGB2 was highly expressed in undifferentiated MSCs and co-localized with platelet-derived growth factor receptor (PDGFRA) known as an MSC-specific marker. Under the deficiency of HMGB2, the expressions of adipogenesis-related molecules were reduced, and adipogenic differentiation is substantially impaired in MSCs. Moreover, HMGB2+ cells were generated in the muscle belly of rat supraspinatus muscles after rotator cuff transection, and some of these cells expressed PDGFRA in intra-muscular spaces. These findings suggest that the enhance expression of HMGB2 induces the adipogenesis of MSCs and the fat infiltration into skeletal muscles through the cascade of HMGB2-PDGFRA.

研究分野：整形外科

キーワード：肩腱板断裂 筋内脂肪変性

### 1. 研究開始当初の背景

腱板断裂のある腱板筋には特に高齢者で筋線維の脂肪変性が高率にみられ、腱板修復術後に再断裂を来す大きな要因となるが、断裂後なぜ脂肪変性が起きるのか、その原因については明らかとなっていない。

### 2. 研究の目的

クロマチン蛋白 HMGB2 の肩腱板における役割について、ヒト腱板における実際の発現を調査し、その脂肪抑制作用について分子生物学的検討を行う。さらに HMGB2 を介した脂肪変性の制御が腱板断裂とその修復過程へ及ぼす影響について検討し、臨床応用への可能性を模索する。

### 3. 研究の方法

1. ヒト臨床検体を用いて、肩腱板断裂における HMGB2 の発現と脂肪変性との関連について明らかにする。
2. In vitro 実験系を用いて HMGB2 の脂肪分化抑制のメカニズムについて明らかにする。
3. In vivo 実験系を用いて腱板断裂後の脂肪変性に対する HMGB2 の役割について明らかにする。

### 4. 研究成果

我々は HMGB2 の脂肪分化制御因子としての新しい役割について検討してきた。近年、骨格筋への異所性脂肪浸潤は、筋間に存在する PDGFRA 陽性間葉系幹細胞 (MSC) がその起源細胞であるとの報告があるため、腱板断裂後の筋内脂肪浸潤のメカニズムにおける HMGB2 と PDGFRA の関係について検討を加えた。

DNA マイクロアレイの結果では、脂肪分化関連マーカーに加え Pdgfra の発現が Hmgb2 ノックアウト (KO) MSC で有意に低下していた。MSC は脂肪分化誘導過程において、野生型 (WT) MSC では Hmgb2 発現上昇に遅れて Pparg、Cebpa が上昇し脂肪分化が進んだが、Hmgb2 KO MSC では Pparg、Cebpa 同様に Pdgfra の発現はみられず、脂肪分化は誘導されなかった。In vivo の実験では、ラットモデルの棘上筋の筋間に HMGB2 陽性細胞が多数認められ、これはヒト由来の棘上筋においても同様であった。断裂筋の筋間細胞では、PDGFRA との共発現を示す HMGB2 陽性細胞がみられた。

以上の結果より、腱板断裂後の筋内脂肪浸潤における HMGB2 と PDGFRA との関係について、両者を介したカスケード機構が未分化な MSC の脂肪分化能を決定する因子である可能性が示された。すなわち、腱板断裂筋間に存在する未分化な HMGB2-PDGFRA 陽性細胞が、断裂後に続発する筋内異所性脂肪浸潤の起源細胞である可能性が考えられた。

ラットモデルの棘上筋の筋間脂肪細胞出現の時期は、我々のラット棘上筋腱切離モデルでは 12 週以降と予想より遅かった。このため、HMGB2 レンチウィルスに感染させ、脂肪変性の抑制効果について検討する実験に

おいては、感染時期や濃度など、さらなる条件検討が必要である。早い時期での筋内脂肪変性を実現させるため、棘上筋断裂に加えて、棘下筋断裂、さらには肩甲上神経切離を加えることも検討しているが、実際の病態との整合性も含めた慎重な実験デザインが必要であり、今後の課題といえる。

### 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 28 件)

1. Lee D, Taniguchi N, Sato K, Chojookhuu N, Hishikawa Y, Kataoka H, Morinaga H, Lotz M, Chosa E. HMGB2 is a novel adipogenic factor that regulates ectopic fat infiltration in skeletal muscles. *Sci Rep*. (in press) 査読有
2. Taniguchi N, D'Lima DD, Suenaga N, Chosa E. A new scale measuring translation of the humeral head as a prognostic factor for the treatment of large and massive rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018;27(2):196-203. 査読有
3. Maeda T, Fujita Y, Tanabe-Fujimura C, Zou K, Liu J, Liu S, Kikuchi K, Shen X, Nakajima T, Komano H. An E3 Ubiquitin Ligase, Synoviolin, Is Involved in the Degradation of Homocysteine-Inducible Endoplasmic Reticulum Protein. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(6):915-919. 査読有
4. Taniguchi N, Kawakami Y, Maruyama I, Lotz M. HMGB proteins and arthritis. *Hum Cell*. 2018;31(1):1-9. Review. 査読有
5. Taniguchi N, D'Lima DD, Suenaga N, Ishida Y, Lee D, Goya I, Chosa E. Translation of the humeral head scale is associated with success of rotator cuff repair for large-massive tears. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):511. 査読有
6. Tajima T, Sekimoto T, Yamaguchi N, Taniguchi N, Kurogi S, Maruyama M, Chosa E. Hemoglobin stimulates the expression of ADAMTS-5 and ADAMTS-9 by synovial cells: a possible cause of articular cartilage damage after intra-articular hemorrhage. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):449. 査読有
7. Inoue K, Suenaga N, Oizumi N, Yamaguchi H, Miyoshi N, Taniguchi N, Munemoto M, Egawa T, Tanaka Y. Humeral bone resorption after anatomic shoulder arthroplasty using an uncemented stem. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017;26(11):1984-1989. 査読有
8. Hasegawa A, Yonezawa T, Taniguchi N, Otabe K, Akasaki Y, Matsukawa T, Saito M, Neo M, Marmorstein L, Lotz M. Fibulin-3 in joint aging and osteoarthritis pathogenesis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):576-585. 査読有
9. Usui C, Soma T, Hatta K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K. A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission

- tomography. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;75:120-127. 査読有
10. Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Yamano Y, Okubo Y, Nishioka K, Nakajima T. Inhibitory effects of ubiquitination of synoviolin by PADI4. *Mol Med Rep*. 2017;16(6):9203-9209. 査読有
  11. Yamaguchi N, Chosa E, Yamamoto K, Kawahara K, Hamada H, Taniguchi N, Tajima T, Funamoto T, Kurogi S, Ota T, Nakamura S. Screening for musculoskeletal problems in Japanese schoolchildren: a cross-sectional study nested in a cohort. *Public Health*. 2016;139:189-197. 査読有
  12. Tajima T, Chosa E, Yamaguchi N, Taniguchi N, Ishida Y. Remnant-preserving, selective single-bundle augmentation of the anterior cruciate ligament using a bone-patellar tendon-bone autograft: A technical note. *Knee*. 2016;23(3):554-8. 査読有
  13. Fujita H, Aratani S, Fujii R, Yamano Y, Yagishita N, Araya N, Izumi T, Azakami K, Hasegawa D, Nishioka K, Nakajima T. Mitochondrial ubiquitin ligase activator of NF- $\kappa$ B regulates NF- $\kappa$ B signaling in cells subjected to ER stress. *Int J Mol Med*. 2016;37(6):1611-8. 査読有
  14. Maeda T, Tanabe-Fujimura C, Fujita Y, Abe C, Nanakida Y, Zou K, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H. NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 inhibits the proteasomal degradation of homocysteine-induced endoplasmic reticulum protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;473(4):1276-1280. 査読有
  15. Sato Y, Mabuchi Y, Miyamoto K, Araki D, Niibe K, Houlihan DD, Morikawa S, Nakagawa T, Nakajima T, Akazawa C, Hori S, Okano H, Matsuzaki Y. Notch2 Signaling Regulates the Proliferation of Murine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells via c-Myc Expression. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165946. 査読有
  16. Taniguchi N, Suenaga N, Oizumi N, Miyoshi N, Yamaguchi H, Inoue K, Chosa E. Bone marrow stimulation at the footprint of arthroscopic surface-holding repair advances cuff repair integrity. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015;24(6):860-6. 査読有
  17. Ishida Y, Chosa E, Taniguchi N. Pseudoaneurysm as a complication of shoulder arthroscopy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(5):1549-51. 査読有
  18. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson MJ, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondria biogenesis through negative regulation of PGC-1 $\beta$ . *EMBO J*. 2015;34(8):1042-55. 査読有
  19. 田島卓也, 山口奈美, 谷口昇, 石田康行, 大田智美, 長澤誠, 帖佐悦男 脛骨付着部を温存した自家半腱様筋腱グラフトによる MCL 再建術の術後短期成績 JOSKAS 2018;43(1):180-181. 査読有
  20. 石田康行, 長澤誠, 谷口昇, 田島卓也, 山口奈美, 大田智美, 帖佐悦男 外側広範型上腕骨小頭離断性骨軟骨炎の手術成績を左右する因子 JOSKAS 2018;43(1):16-17. 査読有
  21. 石田康行, 長澤誠, 谷口昇, 大田智美, 中村志保子, 帖佐悦男 アテトーゼ型脳性麻痺患者の肩痛に対して鏡視下バンカート修復術が有効であった 1 例 肩関節 2017;41:613-615. 査読有
  22. 呉屋五十八, 末永直樹, 大泉尚美, 吉岡千佳, 山根慎太郎, 谷口昇, 金谷文則 一次修復不能な腱板広範囲断裂に対する広背筋・大円筋移行術の成績 肩関節 2017;41:763-767. 査読有
  23. 石田康行, 長澤誠, 谷口昇, 大田智美, 中村志保子, 帖佐悦男 当科における外傷性肩関節前方不安定症に対する鏡視下バンカート修復術の成績 肩関節 2017;40:843-847. 査読有
  24. 田島卓也, 山口奈美, 谷口昇, 石田康行, 大田智美, 長澤誠, 帖佐悦男 開放性膝関節脱臼後に前十字・後十字・内側側副靭帯および後外側支持機構を同時再建した 1 例 JOSKAS 2017;42(2):372-373. 査読有
  25. 三股奈津子, 石田康行, 谷口昇, 田島卓也, 山口奈美, 大田智美, 帖佐悦男 膝関節外側滑膜ヒダ障害による弾発膝を来した 1 例 九州・山口スポーツ医・科学研究会誌 2016;28:78-80. 査読有
  26. 田島卓也, 石田康行, 谷口昇, 山口奈美, 帖佐悦男 BTB と薄筋腱を併用した 2 重束 ACL 再建術の臨床成績と画像評価 JOSKAS 2016; 41(1):116-117. 査読有
  27. 石田康行, 帖佐悦男, 矢野浩明, 谷口昇, 大田智美, 中村志保子 手術を行わなかった腋窩神経麻痺を伴った腱板広範囲断裂の経過 肩関節 2015;39(3):783-786. 査読有
  28. 石田康行, 帖佐悦男, 谷口昇, 田島卓也, 山口奈美, 大田智美, 中村志保子 フルスレッドアンカーを用いたスーチャーブリッジ法後のアンカー孔の検討 JOSKAS, 2015;40(3): 587-590. 査読有
- [学会発表] (計 15 件)
1. 谷口昇, 末永直樹, 呉屋五十八, 石田康行, 帖佐悦男 リバース型人工肩関節置換術の適応を決定する新しい指標 T-scale 第 48 回日本人工関節学会 東京フォーラム (東京都) 2018 年 2 月 23-24 日
  2. 谷口昇, 末永直樹, 石田康行, 長澤誠, 呉屋五十八, 帖佐悦男 腱板広範囲断裂の術後成績を決定する新しい指標 T-scale 第 44 回日本肩関節学会 (東京都) 2017 年 10 月 6-8 日

3. 谷口昇, 李徳哲, 中村嘉宏, 末永直樹, 帖佐悦男 肩腱板断裂後の異所性脂肪浸潤とHMGB2の役割 第44回日本肩関節学会(東京都) 2017年10月6-8日
4. 谷口昇, 末永直樹, 石田康行, 帖佐悦男 腱板断裂に対する術後予後因子としてのT-scaleの役割 第9回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 札幌コンベンションセンター(札幌市) 2017年6月22-24日
5. 谷口昇, 石田康行, 長澤誠, 柏木輝行, 呉屋五十八, 末永直樹, 帖佐悦男 腱板修復術後の臨床成績を決定する新しい指標 T-scale 第90回日本整形外科学会学術総会 仙台国際センター(仙台市) 2017年5月18-21日
6. 谷口昇, 石田康行, 長澤誠, 中村嘉宏, 末永直樹, 帖佐悦男 小径骨頭による人工骨頭置換術+腱板修復術後に再断裂を呈しリバー型人工肩関節による再置換術を行った一例 第47回日本人工関節学会 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市) 2017年2月24-25日
7. 谷口昇, 石田康行, 長澤誠, 末永直樹, 帖佐悦男 神経病性肩関節症に伴う外傷性肩関節脱臼の治療経験 第43回日本肩関節学会 リーガロイヤルホテル広島(広島市) 2016年10月20-21日
8. 谷口昇, 李徳哲, 中村嘉宏, Martin Lotz, 帖佐悦男 軟骨表層の変性に関わるクロマチン蛋白HMGB2とSZPの関係 第31回日本整形外科学会基礎学術集会 福岡国際会議場(福岡市) 2016年10月13-14日
9. 谷口昇, 末永直樹, 李徳哲, 石田康行, 田島卓也, 山口奈美, 帖佐悦男 広範囲腱板断裂術後の固定期間が棘上筋内脂肪浸潤に及ぼす影響 第89回日本整形外科学会学術総会 パシフィコ横浜(横浜市) 2016年5月12-15日
10. 谷口昇, 末永直樹, 石田康行, 帖佐悦男 広範囲腱板断裂を伴う関節リウマチに対する小径骨頭による人工骨頭置換術の経験 第46回日本人工関節学会 グランフロント大阪 コングレコンベンションセンター(大阪市) 2016年2月26-27日
11. 谷口昇, 矢野浩明, 石田康行, 末永直樹, 帖佐悦男 関節リウマチのCTAに対する小径骨頭による人工骨頭置換術の経験 第42回日本肩関節学会 仙台国際センター(仙台市) 2015年10月9-10日
12. 谷口昇, 矢野浩明, 石田康行, 末永直樹, 帖佐悦男 肩腱板脂肪変性とクロマチン蛋白HMGB2の新しい役割 第42回日本肩関節学会 仙台国際センター(仙台市) 2015年10月9-10日
13. Taniguchi N, Suenaga N, Oizumi N, Miyoshi N, Chosa E. Rotator cuff regeneration upon arthroscopic surface-holding procedure with bone marrow stimulation technique. 26<sup>th</sup> SECEC-ESSSE Congress. Milano, Italy. 9月16-19日
14. 谷口昇, 矢野宏明, 石田康行, 田島卓也, 帖佐悦男 色素性絨毛結節性滑膜炎が疑われたCuff Tear Arthropathyの一例 第7回日本関節

鏡・膝・スポーツ整形外科学会 札幌市 2015年6月18-20日

15. 谷口昇, 上野寛晃, 矢野宏明, 石田康行, 末永直樹, 帖佐悦男 重度のcuff tear arthropathyに対して広背筋・大胸筋・肩甲下筋部分移行を併用した小径骨頭による人工骨頭置換術を行った1例 第129回西日本整形災害外科学会 福岡市 2015年6月13-14日

[図書] (計7件)

1. 谷口昇, 帖佐悦男 これだけは知っておきたい、整形外科的徒手検査法(第24回) 上肢-肩関節 O'Brien test 関節外科 メジカルビュー社, vol.36, No.12, p88-89, 2017年
2. 谷口昇, 腱板の解剖 肩関節再建術 メジカルビュー社, p12-14, 2017年
3. 谷口昇, 腱板縫合法の変遷 肩関節再建術 メジカルビュー社, p44-48, 2017年
4. 谷口昇, 鏡視下腱板修復術-Surface-holding法- 肩関節再建術 メジカルビュー社, p85-88, 2017年
5. 谷口昇, 肩関節不安定の手術法の歴史 肩関節再建術 メジカルビュー社, p150-153, 2017年
6. Suenaga N, Oizumi N, Yamaguchi H, Matsushashi T, Taniguchi N. Tendon Transfer for Massive Rotator Cuff Tear. January 2016. Advances in Shoulder Surgery, pp.185-204
7. 谷口昇, 帖佐悦男 これだけは知っておきたい、整形外科的徒手検査法(第9回) 上肢-肩関節 External rotation lag test 関節外科 メジカルビュー社, vol.35, No.9, p102-103, 2016年

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等 なし

#### 6. 研究組織

- (1) 研究代表者 谷口昇  
(TANIGUCHI Noboru)  
宮崎大学・医学部 准教授  
研究者番号: 20626866
- (2) 研究分担者 中島利博  
(NAKAJIMA Toshihiro)  
東京医科大学・医学部 教授  
研究者番号: 90260752
- (3) 連携研究者 なし
- (4) 研究協力者 なし