

平成 27 年 4 月 29 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592184

研究課題名(和文) 腱板断裂モデルラットにおける棘下筋の代償性筋肥大

研究課題名(英文) compensatory hypertrophy of the infraspinatus muscle in rotator cuff tear rat model

研究代表者

高岸 憲二 (Takagishi, Kenji)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70154763

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：腱板断裂モデルラットを作成し、その構成筋の重量変化、筋肉での筋肥大関連遺伝子の発現を調査した結果、腱断裂を免れた腱板構成筋の一部では腱断裂によって生じた機能的喪失を代償するために筋肥大関連遺伝子、タンパクの発現が上昇する事が判明した。この現象は断裂が広範囲に及ぶことでより顕著となり、特に棘上筋・棘下筋腱と肩甲上神経を切離した場合には残存筋である小円筋の代償性筋肥大は著明に認められた。本研究の結果は、腱板断裂症例において経験的に言われていた、リハビリテーションを通じた残存筋のトレーニングによる腱板機能の再獲得という治療コンセプトを科学的に裏付けるものであることが判明した。

研究成果の概要(英文)：The measurement of the weight change and the expression of muscle hypertrophy-related genes in rotator cuff muscle of rotator cuff tear (RCT) rat model revealed that the expression of muscle hypertrophy-related genes in the remaining muscle increased. Particularly, this phenomenon become significant when the rotator cuff tear extend. Our RCT rat model made by the transection of suprascapular nerve and the supraspinatus and infraspinatus tendon, showed significant hypertrophy and activated muscle hypertrophy-related gene in the remaining teres minor muscle. Our results support the therapeutic concept which aims regaining rotator cuff function via training of the remaining muscle.

研究分野：肩関節

キーワード：腱板断裂 代償性筋肥大 IGF-1 Akt mTOR

1. 研究開始当初の背景

肩関節において肩甲下筋, 棘上筋, 棘下筋, 小円筋の4つからなる回旋筋腱板は運動時の肩関節の安定性に寄与する構造である. この構造の破綻である「腱板断裂」は安静時, 運動時, 夜間の肩関節痛や肩関節挙上時の筋力低下をもたらし, 日常生活において日常生活動作(以下 ADL)を著明に低下させる運動器疾患である.

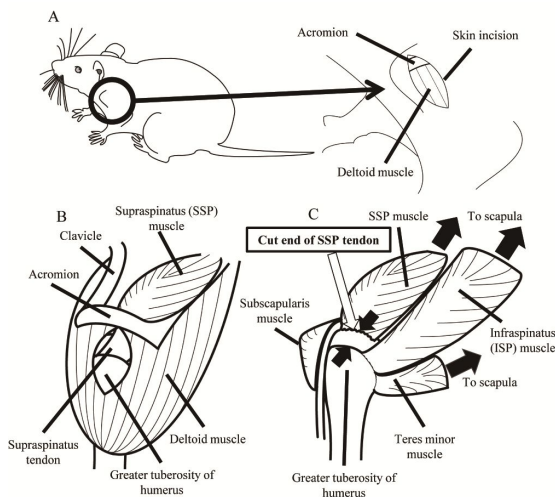
腱板断裂において, 残存する腱板構成筋のトレーニングによる腱板機能の再獲得は保存的治療で達成するべき目標であるが, 残存腱板による機能代償の有無についての報告はごく少数に限られている.

2. 研究の目的

本研究の目的は様々な腱板断裂形態において, 残存した腱板構成筋の機能代償としての代償性筋肥大現象の有無について, 形態学的, 生化学的な観点から調査することである.

3. 研究の方法

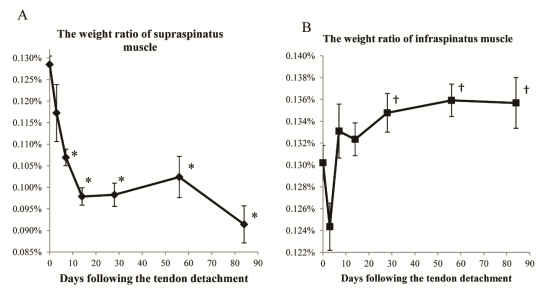
(1) 全身麻酔下に左肩の棘上筋腱を切離した棘上筋腱断裂モデルラットから術後 0, 3, 7, 14, 28, 56, 84 日で棘下筋を採取し, 筋重量およびインスリン様成長因子 (IGF-1), IGF-1 受容体など筋肥大に關与する遺伝子発現および細胞内シグナル分子である Akt タンパクのリン酸化状態を測定した.



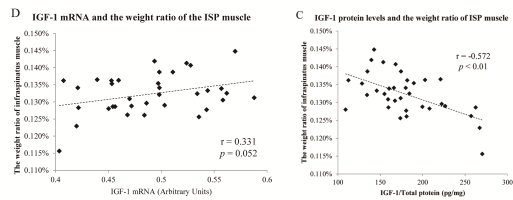
(2) 全身麻酔下に左肩の肩甲上神経, 棘上筋・棘下筋腱を切離した腱板大断裂モデルラットから術後 28 日で両側の小円筋を採取し, 筋重量, 筋繊維断面積および筋肉での Akt, mTOR タンパクのリン酸化状態を測定, 健側(右側)との比較を行った.

4. 研究成果

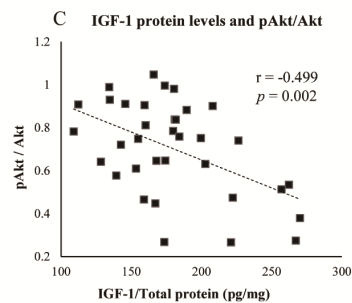
(1) 棘上筋腱断裂モデルラットの棘下筋重量は術後早期には一時的に減少した後, 再度上昇することが判明した.



この重量変化は術前と比較して有意な上昇ではなかったが, この筋重量変化と並行して棘下筋での IGF-1 mRNA 発現は筋重量と正の相関傾向を示し( $r=0.331, p=0.052$ ), IGF-1 タンパクの発現は筋重量と負の相関を示していた( $r=-0.572, p<0.01$ ).



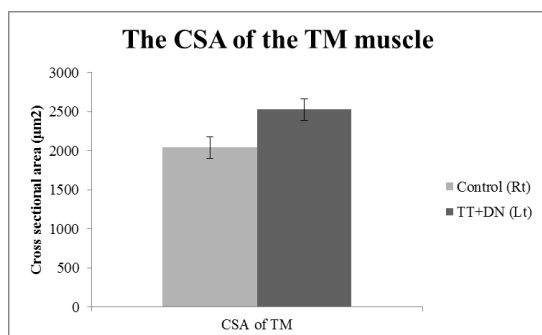
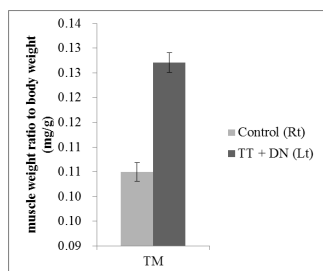
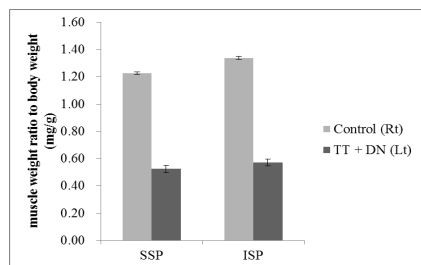
また, IGF-1 の下流分子である Akt のリン酸化比率と IGF-1 タンパクの発現は負の相関を示していた( $r=-0.499, p<0.01$ ).



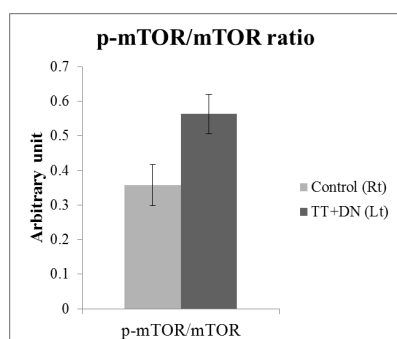
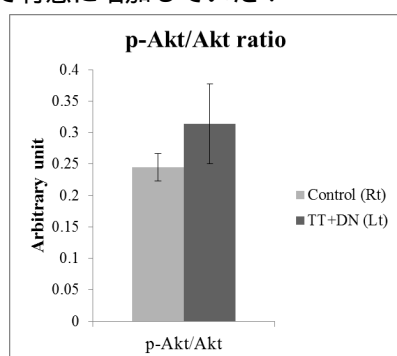
これらの結果から, 棘上筋腱断裂後, 残存する棘下筋では筋肥大関連遺伝子, タンパクが筋重量の変化と関連して発現していることが判明した.

本研究は英論文「Possible involvement of IGF-1 signaling on compensatory growth of the infraspinatus muscle induced by the supraspinatus tendon detachment of rat shoulder.」として雑誌 Physiological Reports に掲載された.

(2)上記(1)の結果を受け、より広範囲に及び、機能的喪失を大きくした腱板大断裂モデルラットにおいて、術側小円筋の重量および筋繊維断面積(CSA)は健側と比較して有意に上昇していた。



また、小円筋における Akt のリン酸化比率は術側、健側間に有意な差は認めなかったが、その下流分子である mTOR のリン酸化は術側で有意に増加していた。



これらの結果から、棘上筋・棘下筋腱が断裂し機能しない状態では残存する小円筋は機能代償のための代償性肥大を呈することが判明した。

本研究結果は「Compensatory hypertrophy of the teres minor muscle after large rotator cuff tear model in adult male rat」と題した英語論文としてまとめ、現在、英文雑誌 Journal of Shoulder and Elbow Surgery に投稿し、査読中である。

## 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)

Ichinose T, Lesmana R, Yamamoto A, Kobayashi T, Shitara H, Shimoyama D, Takatsuru Y, Iwasaki T, Shimokawa N, Takagishi K, Koibuchi N. Possible involvement of IGF-1 signaling on compensatory growth of the infraspinatus muscle induced by the supraspinatus tendon detachment of rat shoulder. 査読有り, Physiol Rep. 2014 Jan 13;2(1):e00197. doi: 10.1002/phy2.197. eCollection 2014.

〔学会発表〕(計 5 件)

一ノ瀬 剛, 棘上筋腱断裂ラットにおける棘下筋の代償性肥大機構について, 第 89 回日本生理学会, 平成 24 年 3 月 30 日, 松本

一ノ瀬 剛, 棘上筋腱断裂モデルラットにおける棘下筋の代償性肥大, 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会, 平成 24 年 10 月 27 日, 名古屋

一ノ瀬 剛, 棘上筋腱断裂モデルラットにおける運動による棘下筋の代償性肥大, 第 40 回日本肩関節学会, 平成 25 年 9 月 28 日, 京都

一ノ瀬 剛, 腱板大断裂モデルラットにおける残存小円筋の代償性肥大, 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会, 平成 26 年 10 月 10 日, 鹿児島

一ノ瀬 剛, 腱板大断裂モデルラットにおける残存小円筋の代償性肥大, 第 41 回日本肩関節学会, 平成 26 年 10 月 25 日, 佐賀

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高岸 憲二 (TAKAGISHI, Kenji)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：70154763

### (2) 研究分担者

山本 敦史 (YAMAMOTO, Atsushi)  
群馬大学・医学部・助教  
研究者番号：30400732

一ノ瀬 剛 (ICHINOSE, Tsuyoshi)  
群馬大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：70742550

### (3) 連携研究者

鯉淵 典之 (KOIBUCHI, Noriyuki)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80234681