

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16633

研究課題名（和文）腱板断裂後継続する疼痛のメカニズムの解明および疼痛抑制因子の検討

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of pain induced by rotator cuff tear and examination of treatment for pain

研究代表者

見目 智紀（KENMOKU, Tomonori）

北里大学・医学部・助教

研究者番号：00533324

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：腱板断裂の疼痛の慢性化の発生機序について研究を行なった。腱板断裂に対する鏡視下腱板縫合術時に肩峰下と腱板疎部から滑膜組織を採取し、PCR法を用いてNGF, ApelinとCOX-2について検討。コントロールは反復性肩関節脱臼患者の滑膜組織を使用。コントロールと比べCOX-2に有意差は認められなかったが、NGFは有意に上昇していた。Western blot法を用いてもNGFはコントロールより有意に上昇。また、ヒト肩峰下滑液包においてもApelinは有意に上昇していた。これらは動物実験の結果と一致する。そのため、腱板断裂の疼痛に対してNGFやApelinは治療のターゲットとなりうると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腱板断裂は主に変性断裂であり、70代以上の半数以上は腱板断裂を認める。しかし、症候性腱板断裂の割合は36%と言われ、その主訴は疼痛がメインである。そのため疼痛コントロールは治療上重要である。しかし、一般的なNSAIDsは無効であることが多い。今回NSAIDsが無効である理由としてCOX-2が疼痛のメインでないことがわかった。そのため、NSAIDsの漫然とした処方への注意喚起となる。そして、新たな疼痛コントロールのターゲットとしてNGF, Apelinが挙がった。抗NGF抗体は現在腰痛や変形性関節症にも適応がある。腱板断裂に対しても有効性が示唆され、効果があれば手術件数の減少が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the mechanism of chronic pain in rotator cuff tears. Synovial tissue was obtained from the subacromial bursa and rotator interval during arthroscopic rotator cuff repair, and NGF, Apelin, and COX-2 were examined using PCR. The control uses synovial tissue from patients with recurrent shoulder dislocation. Although there was no difference in expression of COX-2 compared to the control, NGF was significantly higher. NGF was significantly higher than that in the dislocated group even when Western blot was used. Apelin was also significantly elevated in the human subacromial sac. These are consistent with the results of animal experiments. Therefore, NGF and Apelin could be therapeutic targets for the pain induced by rotator cuff tear.

研究分野：運動器疼痛、肩関節

キーワード：腱板断裂 運動器疼痛 神経成長因子 シクロオキシゲナーゼ 疼痛コントロール 神経ペプチド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

上肢の日常生活動作に不可欠な部位であり、その疼痛は生活の質の低下に直結する。そのため上肢疾患の疼痛改善は治療戦略上重要な問題となる。これまで「疼痛は炎症が原因であり消炎鎮痛剤 (NSAIDs) による治療」という流れが一般的であった。しかし、上肢の慢性疼痛を有する疾患において炎症が原因と言われているが NSAIDs の有効性は低い事が多い。その代表的な疾患として腱板断裂と手根管症候群を研究対象とした。

腱板筋とは肩甲骨を起始、上腕骨頭を停止部とする4つの筋肉(肩甲下筋、棘上筋、棘下筋、小円筋)をさす。肩峰(肩甲骨の外側先端)の下を通過するため、肩峰と上腕骨頭の間にある腱板筋は、上肢の動作の際に擦れあい、加齢による変性と動作にともなう摩擦によって徐々に損傷される。そのため近年腱板断裂は変性疾患の一つと考えられている。我が国の腱板断裂の頻度は20%強といわれるが経年的にその頻度は増加し、60代では25%、70代以降では50%以上に腱板完全断裂が認められる(Yamamoto, et al. J Shoulder Elbow Surg, 2014. Minagawa, et al. J Orthop Surg, 2019)。腱板由来の痛みにはNSAIDsの有効性が低く、横になると痛みが出現するため眠れないという夜間痛のような特有の痛みも存在する。腱板断裂の治療は薬物やリハビリテーション等保存加療による症状の改善が得られない場合、手術が選択される。腱板縫合術の術後は1ヶ月の固定に加え、実用的な上肢機能獲得のためにリハビリテーションが必要であり、患者、特に高齢者への治療の負担は大きい。腱板断裂で受診する患者の9割は疼痛を主訴に受診する(Itoi, et al. Am J Sport Med, 2006)。一方、疫学的に腱板完全断裂の65%が無症状であったと報告されていることから、断裂の有無が直接疼痛と関連する訳ではない(Yamamoto, et al. J Shoulder Elbow Surg, 2014. Minagawa, et al. J Orthop Surg, 2019)。そのため腱板断裂の疼痛コントロールが可能であれば、解剖学的修復が不要である可能性高く、多くの症例で手術や術後リハビリテーションを必要とせず患者の生活の質を大きく向上させられる可能性がある。しかし、腱板断裂後疼痛が持続するメカニズムは未だ不明な点が多く、腱板断裂の保存加療は難渋する事が少なくない。

2. 研究の目的

ラットを用いた動物実験と人の滑膜検体を用いて腱板断裂における疼痛の発生および慢性化の機序について解明することである。

3. 研究の方法

動物実験においては、ラット腱板断裂モデルにおける肩関節滑膜の疼痛関連物質の発現についてPCR法およびWestern blot法を用いて疼痛関連物質の発現量を調査した。また、発現が明らかとなった物質に関して、免疫組織学的評価にて滑膜細胞内に疼痛関連物質の発現について評価をおこなう。

臨床研究においては、症候性腱板断裂に対する鏡視下腱板縫合術時に肩峰下と腱板疎部から滑膜組織を採取し、PCR法およびWestern blot法を用いて疼痛関連物質の発現量を調査した。また、発現が明らかとなった免疫組織学的評価にて滑膜細胞内に疼痛関連物質の発現について評価をおこなう。対照として変形性股関節に対する手術時に採取した滑膜、反復性肩関節脱臼に対する鏡視下関節唇縫合術中に採取した滑膜を使用した。

4. 研究成果

腱板断裂の滑膜における炎症性サイトカインの発現が変形性股関節症の滑膜よりも低いこと、特にシクロオキシゲナーゼ2(COX-2)が有意に低いことを報告した。(Kenmoku et al. Open

Orthop J, 2019) これは、NSAIDs が腱板断裂の痛みに対して有効性が低いことを客観的に示唆する所見である。そして動物実験によって COX-2、IL-1 が経時的に有意に減少するのに対し、TNF- α と NGF が 8 週間持続的に発現していたことを報告した (Nagura, Kenmoku, et al. J Shoulder Elbow Surg, 2019)。また、COX-2 を抑制することでヒト滑膜における NGF の有意な増加を促すことを報告している (Nagura, Kenmoku, et al. J Orthop Surg, 2019)。そのため、NSAIDs による治療は有効性が低いだけでなく、疼痛の慢性化にも影響している可能性が考えられた。しかし、股関節と肩関節は異なる関節であるため、より研究成果を確認すべく、コントロールは反復性肩関節脱臼患者の滑膜組織を使用して、腱板断裂に対する鏡視下腱板縫合術時に肩峰下と腱板疎部から滑膜組織を採取し、PCR 法を用いて NGF、Apelin と COX-2 について検討した。結果、コントロールと比べ COX-2 に有意差は認められなかったが、NGF は優位に上昇していた。Western blot 法を用いても NGF は脱臼群より有意に上昇していることが確認された。そして免疫染色によって滑膜内 NGF が発現していることを確認した。(Tazawa R, Kenmoku T, et al. Molecular Pain, 2021) 神経ペプチドである Apelin も反復性肩関節脱臼の滑膜よりも腱板断裂の滑膜、特に肩峰下滑膜で有意に上昇していた。そして TNF- α の刺激によって Apelin の発現は有意に上昇した。(中脇、見目ら. 第 45 回、46 回日本肩関節学会 Best abstract) そのため、腱板断裂の疼痛に対して NGF や Apelin は治療のターゲットとなりうると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nagura N, Kenmoku T, Uchida K, Nakawaki M, Inoue G, Takaso M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Nerve growth factor continuously elevates in a rat rotator cuff tear model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Shoulder and Elbow Surgery	6. 最初と最後の頁 143-148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ccr3.1003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagura N, Uchida K, Kenmoku T, Inoue G, Nakawaki M, Miyagi M, Takaso M.	4. 巻 24
2. 論文標題 IL-1 mediates NGF and COX-2 expression through transforming growth factor-activating kinase 1 in subacromial bursa cells derived from rotator cuff tear patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 925-929
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jos.2019.02.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kenmoku T, Uchida K, Nagura N, Fujimaki H, Nakawaki M, Takahira N, Fukushima K, Tazawa R, Muneshige K, Inoue G, Takaso M	4. 巻 9
2. 論文標題 Differential mRNA Expression of COX -2 and Proinflammatory Mediators in Patients with Rotator Cuff Tears and Osteoarthritis of the Hip	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Journal of Orthopedics	6. 最初と最後の頁 254-263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4236/ojo.2019.911026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tazawa R, Kenmoku T, Uchida K, Arendt-Nielsen L, Nagura N, Nakawaki M, Matsumoto T, Inoue G, Takeuchi H, Jimbo T, Nakazawa T, Fukuda M, Takaso M	4. 巻 17
2. 論文標題 Nerve growth factor continuously elevates in a rat rotator cuff tear model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/17448069211021252	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中脇充章、見目智紀、内田健太郎、名倉直重、田澤諒、井上玄、高相晶士
2. 発表標題 腱板断裂後のApelinの発現と制御機構の検討
3. 学会等名 第46回日本肩関節学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田澤諒、見目智紀、内田健太郎、名倉直重、中脇充章、井上玄、高相晶士
2. 発表標題 腱板断裂患者の肩峰下滑液包においてNGFの発現が上昇する
3. 学会等名 第46回日本肩関節学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenmoku T, Uchida K, Fukushima K, Takahira N, Nagura N, Nakawaki M, Tazawa R, Muneshige K, Takaso M
2. 発表標題 Differential mRNA expression of COX-2 and proinflammatory mediators in patients with rotator cuff tears and osteoarthritis of the hip
3. 学会等名 20th EFORT congress Lisbon (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 名倉直重、見目智紀、内田健太郎、中脇充章、田澤 諒、大貫裕子、井上 玄、高相晶士
2. 発表標題 腱板断裂後TNF-alphaは持続的に発現しNGFの発現を誘導する
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 名倉直重、見目智紀、内田健太郎、中脇充章、田澤諒、大貫裕子、井上 玄、高相晶士
2. 発表標題 ラット腱板断裂モデルの腱修復過程におけるマクロファージサブタイプの経時的変化
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宗重響子、見目智紀、内田健太郎、名倉直重、中脇充章、田澤 諒、石井大輔、松本光圭、井上宏介、高相晶士
2. 発表標題 反復性肩関節脱臼の関節内では軽度の炎症が持続している
3. 学会等名 第47回日本肩関節学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------