

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：17701  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K09462  
研究課題名（和文）menopause handsにおけるSirt1の機能解析

研究課題名（英文）Funcctional analysis of Sirt1 in menopause hands

研究代表者  
佐々木 裕美（Sasaki, Hiromi）  
鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師

研究者番号：60773380  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：Menopause handsの病態解明のため長寿遺伝子であるSirt1の機能解析を目指した。臨床的な重症度と手術検体におけるSirt1発現の間に特に関係性を見出すことはできなかった。当科ではmenopause handsに対する治療としてホルモン補充療法を行っており、その有用性を検討するため、統計学的検討を行ったところ、治療後3か月で上記すべての項目において改善を認め、その有用性が明らかとなった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

menopause handsによる手の痛みやこわばりは更年期女性の約40%に発症するとされるが、その治療法についてはいまだ確立していない。Menopause handsに対する既存治療（鎮痛剤内服やリハビリ、装具固定、手術など）は、一定の治療効果はあるものの、根本的な治療にはなっていない。今後、Menopause handsに対する新たな治療オプションとしてホルモン補充療法が選択される可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We aimed to analyze the function of Sirt1, a longevity gene, to elucidate the pathogenesis of menopause hands. We found no particular relationship between clinical severity and Sirt1 expression in surgical specimens. Hormone replacement therapy is used as a treatment for menopause hands in our department, and a statistical study was conducted to examine the usefulness of this therapy.

研究分野：手

キーワード：Menopause hands 低エストロゲン Sirt1 ホルモン補充療法

## 1. 研究開始当初の背景

menopause hands は手のこわばりや痛みを特徴とし、更年期女性の約 40%に発症するとされるが、その病態は更年期の低エストロゲンに伴う滑膜炎、関節炎であるとされる。menopause hands 著明な ADL 低下を来すため重大な問題であるがこれまで「年のせい」とされ、変形が完成してからの手術かもしくは経過観察されていたのが現状である。menopause hands は更年期によるエストロゲンの低下に伴う滑膜炎や関節炎が原因であると考えられているが、病態や治療法に関しては全くといっていいほど研究されていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

当科では menopause hands に対する治療としてホルモン補充療法 (Hormone replacement therapy : HRT)を行っているが、ホルモン補充療法は乳がんの既往のある患者さんには使用できないという問題点がある。長寿遺伝子である Sirt1 に着目し、Sirt1 がこれら更年期に発症する滑膜炎や関節炎の発症に関与するかを検討し治療標的としての可能性を検討する。

## 3. 研究の方法

(1)Menopause hands 患者の臨床評価

(2)Menopause hands 患者から得られた臨床検体における手術検体における ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、SIRT1 の発現解析

(3)(1)(2)との関連について検討

## 4. 研究成果

(1)手の痛み、こわばりで当科を受診した女性患者を対象とした。検討項目は、こわばりの有無、疼痛の有無、疼痛関節数、疼痛の程度(NRS)、患者立脚型機能評価として Disability of the arm, shoulder and hand ( DASH )、Hand20、握力を計測し、データ化した。

(2)Menopause hands の手術検体における Estrogen Receptor :ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、SIRT1 発現について免疫染色を行った。

(3)臨床上の症状の悪化と手術検体における ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、SIRT1 の発現について関係性を検討したが、有意な関係性は見いだせなかった。

得られた臨床データを用い、更年期手指関節症に対するホルモン補充療法の有用性について検討した。対象は、2019年から2021年までにHRTを導入した54例である。検討項目は、DASH、Hand20、疼痛関節数、疼痛VAS、握力(利き手/非利き手)である。治療導入前、治療後3か月で各項目を比較検討した。患者背景を示す。平均年齢は52.3 $\pm$ 4.1歳、HRTの詳細は、エストロゲン、プロゲステロン併用療法53例、

エストロゲン療法 1 例であった。治療前、治療後 3 か月での各項目の推移を示す。  
DASH:74.3 42.4、Hand20:34.4 20.7、疼痛関節数:7.6 3.2、疼痛  
VAS:52.5 30.6mm、握力(利き手/非利き手):17.6 19.4kg/16.9 18.7kg とすべての  
項目において改善を認め、統計学的有意差を認めた。患者立脚型評価においては、統計  
学的な有意差と実臨床における効果には差があることが報告されている。Minimal  
Clinically important difference (MCID) は、治療前後のアウトカムの変化が臨床的に有益  
であると解釈できる最小の変化値を表す。変形性手指関節症(Hand Osteoarthritis:HOA)に  
おける MCID は、これまで Disability of the arm, shoulder and hand(DASH)、疼痛 Visual  
analog scale(VAS)ともに 15 点以上と報告されている。また、DASH、疼痛 VAS におい  
てはともに 15 点以上の改善を認め、15 点以上の改善を認めた割合はそれぞれ  
65.5%、66.7%であった。今回の検討により、ホルモン補充療法は Menopause hands  
による疼痛を改善することで手の機能改善をもたらし、約 6 割の患者さんで臨床的に  
意味のある改善が得られたことが示唆された。エストロゲンによる抗炎症作用や鎮痛  
作用についてはこれまで多くの報告がある。エストロゲン投与により、ラット OA モ  
デルにおいて滑膜神経線維のサブスタンス P や CGRP を減少させることが知られてい  
る。これまで、ホルモン補充療法は骨吸収抑制作用による骨密度の増加、姿勢バラン  
ス機能の向上、筋力・運動能力の維持など運動器系にも有用であることが報告されて  
いるものの、Menopause hands における有用性についての報告はいまだない。今回の  
検討で、Menopause hands の症状改善にホルモン補充療法が寄与し、新たな治療オプ  
ションになる可能性が示唆された。しかし、適切な治療開始時期や継続期間などにつ  
いてはいまだ不明であり、今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>佐々木裕美                            |
| 2. 発表標題<br>更年期手指関節症に対するホルモン（エストロゲン）補充療法の有用性 |
| 3. 学会等名<br>第43回九州手外科研究会                     |
| 4. 発表年<br>2022年                             |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>佐々木裕美                            |
| 2. 発表標題<br>更年期手指関節症に対するホルモン（エストロゲン）補充療法の有用性 |
| 3. 学会等名<br>第65回日本手外科学会                      |
| 4. 発表年<br>2022年                             |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                   | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 谷口 昇<br><br>(Taniguchi Noboru)<br><br>(20626866) | 鹿児島大学・医歯学域医学系・教授<br><br><br><br>(17701) |    |
| 研究分担者 | 永野 聡<br><br>(Nagano Satoshi)<br><br>(50373139)   | 鹿児島大学・医歯学域医学系・教授<br><br><br><br>(17701) |    |

6. 研究組織（つづき）

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                          | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                      | 備考 |
|-------------------|--|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 篠原 直弘<br><br>(Shinohara Naohiro)<br><br>(60869163) | 鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任講師<br><br><br><br>(17701) |    |

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 |
|---------|---------|
|         |         |