

令和 6 年 5 月 11 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09488

研究課題名（和文）腱板断裂に伴う筋脂肪浸潤メカニズムの解明と抑制法の開発

研究課題名（英文）Evaluation of the mechanism and development of inhibitory methods of muscular fatty infiltration after rotator cuff tears

研究代表者

松村 昇（Matsumura, Noboru）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：70383859

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪浸潤や筋萎縮などの筋変性は加齢や外傷などによって生じうるが、その機序に関しては未だ不明な点が多い。特に肩腱板は人体の中でも腱断裂発生の頻度が高い部位であり、慢性的な腱板断裂においては筋変性を合併し、治療成績不良因子となることが知られている。腱板構成筋の筋内脂肪浸潤は腱板断裂後の不可逆的な変化とされており、その機序解明と抑制が臨床的に重要な課題となる。本研究においては、動物モデルおよび臨床例の画像解析により腱板断裂後の変性機序を評価した。また薬剤による筋変性の抑制効果を明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肩腱板は人体の中でも腱断裂の発生頻度が高い部位であり、慢性的な腱板断裂においては筋変性を合併することが知られている。特にPDGFR 陽性間葉系前駆細胞が起源とされる腱板構成筋の筋内脂肪浸潤は腱板断裂後の不可逆的な変化とされており、その予防および抑制が臨床的に重要な課題となる。本研究の目標は、腱板断裂後の筋変性機序を解明し、その抑制・予防法を確立することであった。本研究の一連の成果により筋変性の抑制が可能になれば、良好な筋状態を保つことにより肩腱板断裂に対する治療成績が向上し、また高齢者において問題となるサルコペニアなどの筋変性予防にも繋がっていくことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Muscle degeneration with fatty infiltration and muscle atrophy can be caused by aging and trauma, but the mechanism remains unclear. In particular, the shoulder rotator cuff has the highest rate of tendon rupture in the human body, and chronic rotator cuff tears are known to be associated with muscle degeneration.

Muscle fatty infiltration of rotator cuff component muscles is considered an irreversible change after rotator cuff tear, and elucidation of its mechanism and suppression is a clinically important issue. In this study, we evaluated images of animal models and clinical cases in detail to elucidate the mechanism of degeneration after rotator cuff tear. We also clarified the inhibitory effect of drugs on muscle degeneration.

研究分野：整形外科学

キーワード：筋変性 腱板断裂 腱板構成筋 脂肪浸潤 線維化 加齢

1. 研究開始当初の背景

肩腱板は人体の中で最も高率に腱の断裂が生じる部位である。慢性的な腱板断裂においては筋内の脂肪浸潤や筋萎縮などの変性を合併することが知られており、患者の臨床症状や機能予後、治療成績は肩関節周囲筋の筋状態に大きく左右される。日本人においては全体の約 20%、70 歳以上の約半数に肩腱板断裂が生じていると報告されており、患者の高齢化や QOL 向上へのニーズの変化、画像診断技術と手術技術の進歩もあり、肩腱板断裂に対する腱板修復術の手術件数は年々増加の一途を辿っている。近年、断裂腱板が修復可能であった場合には良好な成績が得られる一方、筋変性が生じていた場合には修復自体が不能であるか、修復出来ても高率に再断裂を生じて成績不良に陥り、患者の日常生活動作において著しく支障をきたすことがわかってきた。しかし筋変性のメカニズムは未だ不明な点が多い。

肩腱板は棘上筋・棘下筋・小円筋・肩甲下筋の 4 つの腱から構成されるが、これら腱板構成筋の筋脂肪浸潤が筋変性の指標として用いられている。筋脂肪浸潤は修復不能の予後因子であると同時に、修復術後の成績不良因子と報告されている。筋脂肪浸潤は罹病期間が長くなると進行するが、手術により腱の連続性が修復されても回復せず、現在では不可逆的な変性と考えられている。筋脂肪浸潤が進行すると不可逆的に筋組織の可塑性が著しく低下すると考えられるため、臨床的には筋変性の抑制が重要な課題となる。

2. 研究の目的

脂肪浸潤や筋萎縮を伴う筋変性は加齢や外傷などによって生じうるが、その機序に関しては未だ不明な点が多い。肩腱板は人体の中でも腱断裂が生じる頻度が高い部位であり、慢性的な腱板断裂には筋変性を合併することが知られている。特に PDGFR 陽性間葉系前駆細胞が起源とされる腱板構成筋の筋内脂肪浸潤は腱板断裂後の不可逆的な変化とされており、その予防および抑制が臨床的に重要な課題となる。本研究の目標は、腱板断裂後の筋変性機序を解明し、その抑制・予防法を確立することであった。本研究の一連の成果により筋変性の抑制と予防が可能になれば、良好な筋状態を保つことにより肩腱板断裂に対する治療成績が向上し、また高齢者において問題となるサルコペニアなどの筋変性予防にも繋がっていくことを期待した。

3. 研究の方法

(1) 加齢マウスを用いた生理的な脂肪浸潤モデルの作成

腱板断裂後の筋内脂肪浸潤に関する動物モデルを用いた過去の研究は散見されるが、いずれも腱板切除のみでは脂肪浸潤が効率的に誘導されず、肩甲上神経の脱神経の併用が必要であった。また筋変性の評価として脂肪浸潤のみが評価されており、線維化などによる筋組織の可塑性へ与える影響を評価できていなかった。我々はヒトにおける生理的な筋変性を再現するため、筋変性に関する加齢と時間経過の影響について研究を行った。12 週齢の若齢マウスと 50~60 週齢の加齢マウスを用い、脱神経を行わず腱板切離のみを行い、棘上筋内の組織変化を 4 週と 12 週で評価した。それぞれ偽処置のみのコントロール群と比較し、筋萎縮・脂肪浸潤・線維化を評価し、また遺伝子発現解析も合わせて行った。



図 1：腱板切離によるマウス腱板断裂モデル

(2) レチノイン酸受容体アゴニストによる筋脂肪浸潤の抑制効果検証

我々は FAPs 細胞の脂肪分化を抑制し得る薬剤として、レチノイン酸受容体アゴニストが関与する細胞内シグナルに注目した。in vitro でマウス骨格筋から単離した PDGFR 陽性間葉系前駆細胞を用いて、脂肪分化誘導後に遺伝子発現解析を行い、oil red O 染色で組織学的評価を行った。また in vivo 実験においては、若齢マウスの腱板切離・脱神経を併用した筋変性モデルを用い、レチノイン酸受容体アゴニストの経口投与に伴う遺伝子発現および組織学的変化を評価した。

(3) 腱板断裂における筋変性と関節変形の関連

腱板広範囲断裂の病期進行に伴い、上腕骨頭の上方位や肩甲上腕関節の関節症性変化が生じることが知られているが、これらの変化に影響を及ぼす危険因子は未だ明らかとなっていない。腱板の広範囲断裂に伴い筋変性が生じた場合、どのように関節変形が進行するのかを明らかにするため、臨床例における腱板広範囲断裂患者 210 肩を調査し、多変量解析を用いて関節変形が進行する危険因子を評価した。

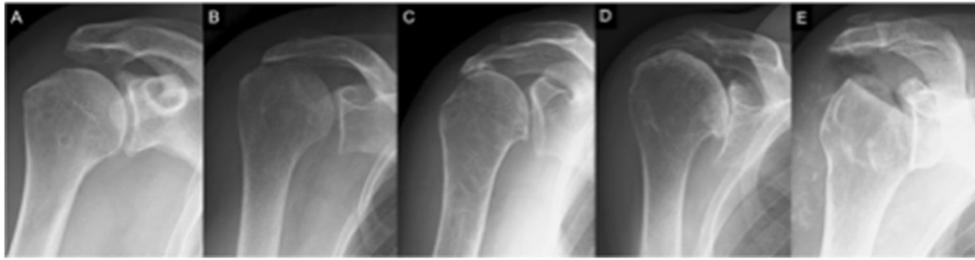


図 2： 腱板断裂における関節症性変化の進行

(4) 腱板断裂における筋変性の自然経過

ヒトにおける腱板断裂後の筋変性メカニズムを明らかにするため、保存治療を行った陈旧性腱板断裂患者 30 名を対象とし、治療前後に撮影された三次元 MRI 画像を比較した。腱板構成筋の筋萎縮評価には主に MRI が用いられているが、1 スライスの評価では筋退縮に伴い過大評価され、また定性的評価の再現性は低いことが知られている。我々は三次元 2-point Dixon シークエンスを用い、全スライスで棘上筋・棘下筋・小円筋・肩甲下筋の各筋を関心領域に設定、画像解析ソフトウェア上で各筋の筋全体の筋内脂肪率、体積、脂肪体積、除脂肪筋体積を定量的に評価した。棘上筋、棘下筋と小円筋、および肩甲下筋における変化を統計学的に評価した。

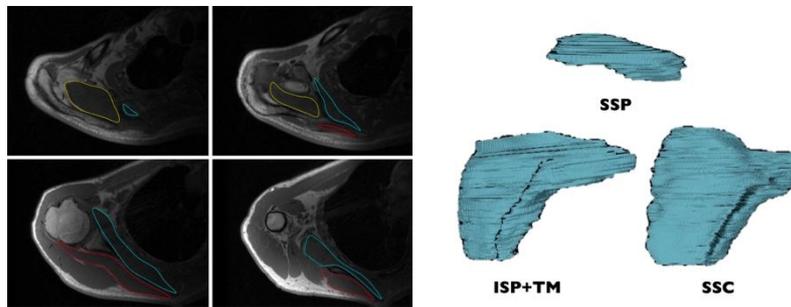


図 3： 腱板構成筋全体の筋変性定量評価

4. 研究成果

(1) 加齢マウスを用いた生理的な脂肪浸潤モデルの作成

処置後の Perilipin の免疫染色による組織像において、偽処置のみのコントロールおよび若齢マウスの腱板断裂モデルと比べて、加齢マウスの腱板断裂モデルでは有意に脂肪浸潤が生じており、4 週に比べて 12 週ではさらに進行を認めた。また脂肪浸潤が生じている同部位に Collagen 3 陽性の線維化領域の拡大も認められた。脂肪化および線維化関連遺伝子の発現は加齢マウスで有意に上昇することが確認され、筋変性には加齢と時間経過が必要であることが明らかとなった。

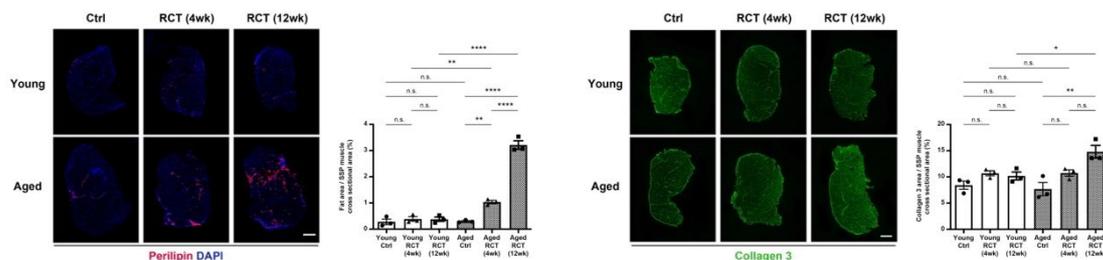


図 4： 筋変性は加齢と時間経過により進行

(2) レチノイン酸受容体アゴニストによる筋脂肪浸潤の抑制効果検証

in vitro 実験においてはレチノイン酸受容体アゴニストの投与により PDGFR 陽性間葉系前駆細胞の脂肪分化が抑制されることが確認された。また in vivo 実験においても、レチノイン酸受容体アゴニストの経口投与を行うことにより、遺伝子発現解析および組織学的評価で筋脂肪浸潤を抑制する効果が示された。本研究結果より、レチノイン酸受容体アゴニストは腱板断裂後に筋変性の進行を抑制する可能性がある薬剤であることが明らかとなった。

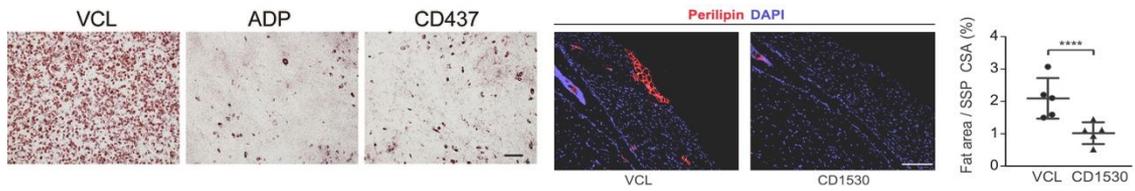


図5：レチノイン酸受容体アゴニスト投与により筋内脂肪浸潤が抑制

(3) 腱板断裂における筋変性と関節変形の関連

多変量解析で得られた骨頭上方化の危険因子は棘下筋腱断裂と上腕二頭筋長頭腱断裂であった。一方で関節症性変化の危険因子は肩甲下筋腱上部の断裂と上腕二頭筋長頭腱断裂であった。上腕骨頭圧壊の危険因子は女性、肩甲下筋腱上部断裂、肩甲下筋腱下部断裂であった。本研究結果より、性別や断裂部位、上腕二頭筋長頭腱断裂といった様々な因子が病期進行に影響を及ぼしていることが明らかとなった。骨頭上方化には冠状面での肩甲上腕関節の安定性を制御すると考えられる棘下筋腱や上腕二頭筋長頭腱の断裂が関与しており、腱板断裂性関節症への進行には肩甲下筋断裂に伴う前後方向の不安定性が、上腕骨頭圧壊には肩甲下筋下縁を走行する上腕回旋動脈の血流障害が寄与している可能性が示唆された。

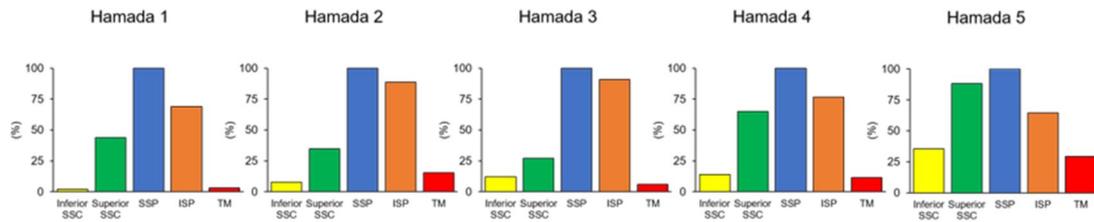


図6：関節症性変化と断裂部位の関連

(4) 腱板断裂における筋変性の自然経過

保存的に経過観察を行った腱板断裂症例において、筋内脂肪浸潤および脂肪体積はいずれの筋においても変化は認められなかった。一方で筋体積および除脂肪筋体積は、広範囲断裂群において棘上筋と棘下筋+小円筋で有意に減少していた。本研究結果より、大きな陳旧性腱板断裂においては経時的に筋萎縮が進行するものの、断裂サイズが拡大しなければ筋内脂肪浸潤の著明な進行は生じないことが明らかとなった。

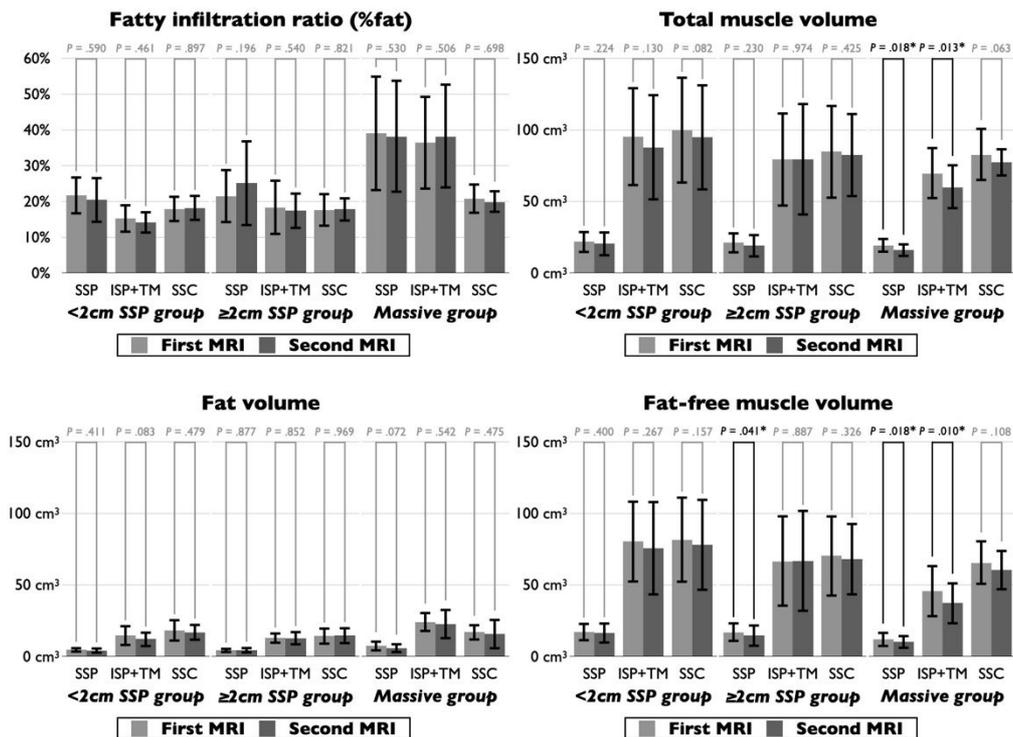


図7：腱板断裂における筋変性の自然経過

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 Furuhata R, Matsumura N, Oki S, Nishikawa T, Kimura H, Suzuki T, Nakamura M, Iwamoto T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Risk factors of radiographic severity of massive rotator cuff tear	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13567
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-17624-y	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 Takada Y, Matsumura N, Shirasawa H, Yoda M, Matsumoto M, Nakamura M, Horiuchi K.	4. 巻 38
2. 論文標題 Aging Aggravates the Progression of Muscle Degeneration After Rotator Cuff Tears in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthroscopy	6. 最初と最後の頁 752-760
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.arthro.2021.09.014	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 Shirasawa H, Matsumura N, Yoda M, Okubo K, Shimoda M, Uezumi A, Matsumoto M, Nakamura M, Horiuchi K.	4. 巻 49
2. 論文標題 Retinoic Acid Receptor Agonists Suppress Muscle Fatty Infiltration in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 332-339
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0363546520984122	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 Matsumura N, Kiyota Y, Suzuki T, Iwamoto T, Nozaki T, Jinzaki M, Nakamura M, Nagura T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Quantitative evaluation of natural progression of fatty infiltration and muscle atrophy in chronic rotator cuff tears without tear extension using magnetic resonance imaging	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 JSES International	6. 最初と最後の頁 630 ~ 637
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jseint.2023.12.005	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 松村昇, 古旗了伍, 大木聡, 木村洋朗, 鈴木拓, 岩本卓士, 中村雅也, 松本守雄
2. 発表標題 腱板断裂における単純X線変化進行の危険因子
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村昇, 中村匠, 古旗了伍, 瀬戸貴之, 高田裕平, 白澤英之
2. 発表標題 腱板修復が成功しても筋変性は回復しない
3. 学会等名 第49回日本肩関節学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸貴之, 中村匠, 辻坂亮介, 吉田勇樹, 高田裕平, 白澤英之, 松村昇
2. 発表標題 腱板断裂後、棘下筋はより早期かつ高度の筋変性を生じる
3. 学会等名 第49回日本肩関節学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸貴之, 辻収彦, 松村昇, 中村匠, 前田康介, 高橋慶行, 依田昌樹, 堀内圭輔, 中村雅也
2. 発表標題 腱板断裂における腱板構成筋変性機序の評価
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸貴之, 中村匠, 高田祐平, 白澤英之, 松村昇.
2. 発表標題 腱板断裂における腱板構成筋変性機序の評価
3. 学会等名 第48回日本肩関節学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田裕平, 松村昇, 白澤英之, 瀬戸貴之, 辻阪亮介, 中村匠, 堀内圭輔.
2. 発表標題 腱板断裂後の筋内脂肪浸潤には加齢と時間経過が必要である
3. 学会等名 第47回日本肩関節学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村匠, 松村昇, 古旗了伍, 瀬戸貴之, 白澤英之, 辻収彦, 中村雅也
2. 発表標題 グリチルリチン酸による腱板断裂後脂肪浸潤の抑制効果
3. 学会等名 第50回日本肩関節学会学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Matsumura N, Kiyota Y, Suzuki T, Iwamoto T.
2. 発表標題 Muscular degeneration will not recover even after successful rotator cuff repair
3. 学会等名 31st Annual International Congress of Korean Shoulder and Elbow Society (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Matsumura N, Tsujisaka R, Nakamura T, Seto T, Kimura H, Suzuki T, Sato K, Iwamoto T.
2. 発表標題 Muscular degeneration will not recover even after successful rotator cuff repair
3. 学会等名 15th International Congress on Shoulder and Elbow Surgery (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------