

令和元年6月20日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20087

研究課題名(和文)骨・関節痛は骨髄で知覚する：骨髄をターゲットとした鎮痛法の開発

研究課題名(英文) Nociception in osteoarthritis and osteomyelitis originate from bone marrow

研究代表者

関口 剛美 (Sekiguchi, Takemi)

信州大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：30770656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄炎、膝関節炎モデルラットを作成しその痛みを行動生理学的、電気生理学的に評価を行った。骨髄炎・関節炎ともに自発痛および機械性痛覚過敏が惹起されることが確認され、モデルラットでは骨髄内の神経の過敏が起きていることも明らかとなった。この過敏になっている神経が関節炎の痛みの一因となっていると考えられたため、関節炎モデルラットに対して、骨髄内リドカインの投与を行った。骨髄内にリドカインを投与すると自発痛および機械性痛覚過敏が軽減し、痛みの一部を担っていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節炎患者は年々増加しており、有効な鎮痛法の開発が期待されている。本研究により骨髄内神経が関節痛を起こす一因となっていることが明らかとなった。従来より骨髄内病変の関与が示唆されてきたが、骨髄内病変をターゲットとした鎮痛法は未だ開発されていない。本研究により、骨髄内も鎮痛ターゲットと成りうることが示された。

研究成果の概要(英文)：Both osteomyelitis and osteoarthritis induced spontaneous pain-related behavior and mechanical hyperalgesia. Osteomyelitis and osteoarthritis also induced the hyper activity and sensitivity in the nerve fiber innervating bone marrow. Intra-bone marrow injection of lidocaine suppressed spontaneous pain-related behavior, mechanical hyperalgesia, and hyper activity in the nerve fiber innervating bone marrow. The results of our study indicate that the nociception in osteoarthritis and osteomyelitis originate from bone marrow at least in partially and the nerve innervating bone marrow could be a good target of analgesia.

研究分野：疼痛管理

キーワード：関節炎 疼痛 麻酔

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

体性痛のメカニズムの研究は進歩しているが、筋骨格系、中でも関節痛・骨痛のメカニズムについては未だ不明な点が多い。これまで、骨痛は骨膜のみで受容されると考えられてきたが、近年の研究では骨髄内にも A δ 線維や C 線維が豊富に分布しており (Mach et al., *Neurosci*, 2002), 骨髄が痛みを受容する可能性が示されている。関節痛・骨痛を惹起するメカニズムとして骨髄内圧の上昇 (Ivanusic, *Eur J Pain* 2008), 骨髄内 pH の低下, 骨髄内の炎症 (Yang et al., *Neurosci Lett*, 2011,) などが骨髄内に分布する神経によって受容されている可能性が考えられている。研究代表者はこれまで骨髄内刺激による痛み受容のメカニズムに関する研究を行い、①骨髄内の神経は侵害刺激のみを特異的に受容する、②骨髄内の機械刺激により関連痛を惹起する、③骨髄内機械刺激により皮膚痛覚過敏が起こることを示した (Ishida, Sekiguchi et al., *Mol Pain*, 2016)。一方、関節炎では骨髄内の浮腫、骨髄内圧上昇が起こることが知られており、その程度と痛みの強さが相関している (Insall et al., *J Bone Joint Surg Am*, 1974)。また、骨髄炎、骨癌により皮膚の痛覚過敏が起こることが知られている (Schwei et al., *J Neurosci*, 1999, Yang et al., *Neurosci Lett*, 2012)。これらの結果より、骨折などによる骨痛、骨がん痛、関節痛などが骨髄の痛覚繊維により惹起あるいは増強している可能性がある。しかし、骨髄内の病変が関連部位に与える影響や関連部位の骨髄内の神経に与える影響を調べた研究は少なく、その関連については未だ明らかになっていない。本研究の予備実験において、研究代表者（関口）は骨髄内を電気刺激するモデルの作成に成功した。このモデルを使えば、①骨髄内病変・刺激による関連部位の痛み受容の変化、②骨髄内病変による骨髄内刺激に対する痛み受容の変化、関連部位（皮膚・関節・筋）の病変による骨髄内刺激に対する痛み受容の変化を明らかにすることができ、骨髄内由来の痛みに対する治療戦略を開発することができると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、骨髄内病変が関節炎・骨髄炎においてどのように痛みに関与しているかを明らかにし、骨髄内をターゲットとした鎮痛法の有効性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 骨髄炎モデル作成

脛骨骨髄内に complete freund's adjuvant を注入し、骨髄炎を惹起させ、骨髄炎モデルとして使用する。骨髄炎モデルラット作成後、Day 1, 2, 3, 5, 7 で足底機械刺激逃避閾値測定による痛覚過敏の評価、Weight bearing による自発痛を評価し、骨髄炎による痛みを評価する。

(2) 関節炎モデル作成

膝関節内に complete freund's adjuvant を注入し、関節炎を惹起させ、膝関節炎モデルとして使用する。関節炎モデルラット作成後、Day 1, 2, 3, 5, 7 で足底機械刺激逃避閾値測定による痛覚過敏の評価、Weight bearing による自発痛を評価し、関節炎による痛みを評価する。

(3) 骨髄内刺激による痛み評価

コントロールラットまたは骨髄炎モデルラット、関節炎モデルラットに対し、セボフルラン麻酔下にラット膝関節を切開し、脛骨顆間隆起より 1 mm の穴をあけ刺激電極を挿入する。ラット皮下にカテーテルを埋め込み、頸部で露出し固定し、骨髄内刺激モデルラットとして使用する。コントロールラット、モデルラットに対し骨髄内電気刺激を行い、骨髄内刺激に対する逃避閾値を測定し骨髄内神経の痛覚過敏を評価する。

(4) 電気生理学的評価

脛骨骨髄内にバルーンを埋め込まれたモデルラットを作成し、ウレタン麻酔下に L2~L4 レベルで椎弓切除を行い、腰部脊髄を固定する。タングステン電極を脊髄後角に刺入させ単一ニューロン活動を導出する。脛骨骨髄内刺激を行い、ニューロンの刺激に対する応答を記録し、コントロールラットとのニューロンの応答、自発活動を比較する。

(5) 骨髄内薬剤投与による痛みの抑制

モデルラットの脛骨骨髄内にカテーテルを留置し、留置カテーテルからリドカインを投与しリドカインによる鎮痛効果を評価する。髓腔内に 1% リドカイン 50 μ l 投与し、機械刺激逃避閾値、Weight bearing への影響を評価する。

4. 研究成果

(1) 骨髄炎モデルラット

骨髄炎モデルラットでは、CFA 投与後 1~7 日目までコントロールと比較し足底機械刺激逃避閾値の低下、患側の Weight bearing の低下を認めた (図 1)。骨髄炎による痛みは 3-5 日目で最も強い痛みを引き起こすことが明らかとなった。

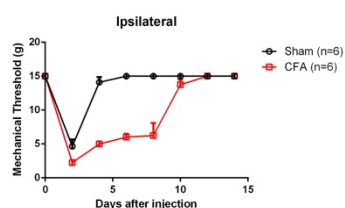


図 1. 骨髄炎モデルにおける機械刺激逃避閾値

以上の結果により骨髄炎により、痛覚過敏が起こることが示されたが、骨髄内への投与薬および刺激を行うにあたって、カテーテルおよび人工物を骨髄内に留置した際の影響を加味して評価を行うことが困難であると考え、関節炎モデルを本研究の対象とすることとした。

(2) 関節炎モデルラット

関節炎モデルラットでは、CFA 投与後 3-14 日目までコントロールと比較し足底機械刺激逃避閾値の低下、および患肢への Weight bearing の低下を認めることが明らかとなった。関節炎の痛みは 3-7 日目に最も強い痛みを引き起こすことが明らかとなった。

以上の結果より、関節炎により足的刺激に対する機械性痛覚過敏が起こることが示され、以下の研究では 3-7 日後に痛みを評価することが最適であることが明らかとなった。

(3) 骨髄内刺激への応答

Sham ラットおよび膝関節炎モデルラットに対し、骨髄内刺激電極を留置し骨髄内電気刺激を行った。膝関節炎モデルラットでは骨髄内電気刺激に対する逃避閾値が有意に低下しており、骨髄内神経の痛覚過敏が起こっている可能性が示唆された (図 2)。

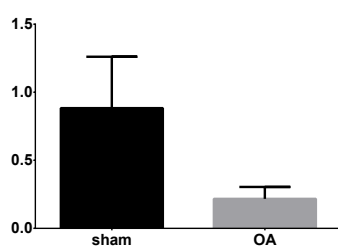


図 2 骨髄内刺激逃避閾値

(4) 電気生理学的評価

Sham、関節炎モデルラットに対し脛骨骨髄内にバルーンを留置し骨髄内刺激モデルを作成した。脛骨骨髄内刺激に反応するニューロンは主に L2-4 の分節に分布し、骨髄内刺激のみならず皮膚に受容野を持つものが多く、下腿から足底にかけて皮膚受容野をもっていた。関節炎モデルラットでは自発発火が Sham ラットに対して多く、骨髄内刺激への応答も高かった。

(5) リドカイン骨髄内投与による痛みの抑制

関節炎モデルラットではリドカインを骨髄内に投与すると、足底機械刺激逃避閾値が上昇し、Weight bearing の改善を認めた。対側投与を行っても鎮痛効果が認められず、リドカインの局所での鎮痛効果によるものと考えられた。

以上の結果より、関節炎により骨髄内では神経過敏、関連受容野となる皮膚での痛覚過敏が起こり、痛みを惹起している可能性が示された。骨髄内神経をターゲットとして鎮痛を行うことで痛みを緩和できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 2 件）

- ① 石田 高志, 関口 剛美, 川真田 樹人: 関節炎による痛みのメカニズムと薬物治療の最新の進歩. 日本ペインクリニック学会誌 2018; 25:53-62. 査読あり
- ② 関口 剛美, 石田 高志, 川真田 樹人: 骨関節疾患の疼痛に対する薬物治療の最近の進歩. The Bone 2016; 30: 233-237 査読あり

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔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

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8 桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。