

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09015

研究課題名(和文) Inflammasomeの評価による筋痛の病態解明

研究課題名(英文) Investigation of the pathophysiology of muscle pain by evaluation of Inflammasome

研究代表者

綿貫 宗則 (Watanuki, Munenori)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：90451575

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)：本研究は、過剰収縮により痛みを生じた筋組織において、尿酸値の上昇・inflammasomeの活性化・pro-inflammatory cytokineの上昇が、筋痛の発生に関連するかを明らかにするものである。マウス筋痛モデルによる評価の結果、尿酸濃度、inflammasome関連蛋白、pro-inflammatory cytokineが筋痛群で有意に上昇し、各種inhibitor投与により筋痛が改善した。このことから、筋痛におけるinflammasomeの活性化・pro-inflammatory cytokineの上昇の関与が分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、過剰収縮により生じた筋痛におけるinflammasomeの活性化・pro-inflammatory cytokineの上昇の関与が明らかになった。ことことから、尿酸やinflammasome、pro-inflammatory cytokine等を標的とした全く新しい筋痛治療法の開発が可能になる。特に尿酸生成阻害剤、尿酸排泄促進薬、IL-1 アンタゴニストなどは、既に他の病態に対して臨床応用されており、本研究の成果は、これらの薬剤の筋痛への臨床応用へと直結する。

研究成果の概要(英文)：This study elucidates whether elevated uric acid levels, inflammasome activation, and pro-inflammatory cytokine elevation are associated with the development of myalgia in muscle tissue pained by hypercontraction. As a result of evaluation by a mouse myalgia model, uric acid concentration, inflammasome-related protein, and pro-inflammatory cytokine were significantly increased in the myalgia group, and myalgia was improved by administration of various inhibitors. From this, it was found that inflammasome activation and pro-inflammatory cytokine elevation are involved in myalgia.

研究分野：整形外科

キーワード：Muscle pain Inflammasome Uric acid Electrical stimulation Mechanical hyperalgesia

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋痛は、肩こりや腰痛など様々な疾患に関連する、極めて頻度の高い病態であり、過剰な筋収縮によって引き起こされる。過剰な筋収縮により尿酸値が上昇するが、尿酸は Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain (NLRP) 3 インフラマゾームを活性化し、interleukin-1 (IL-1) の分泌を促すことが知られている。

2. 研究の目的

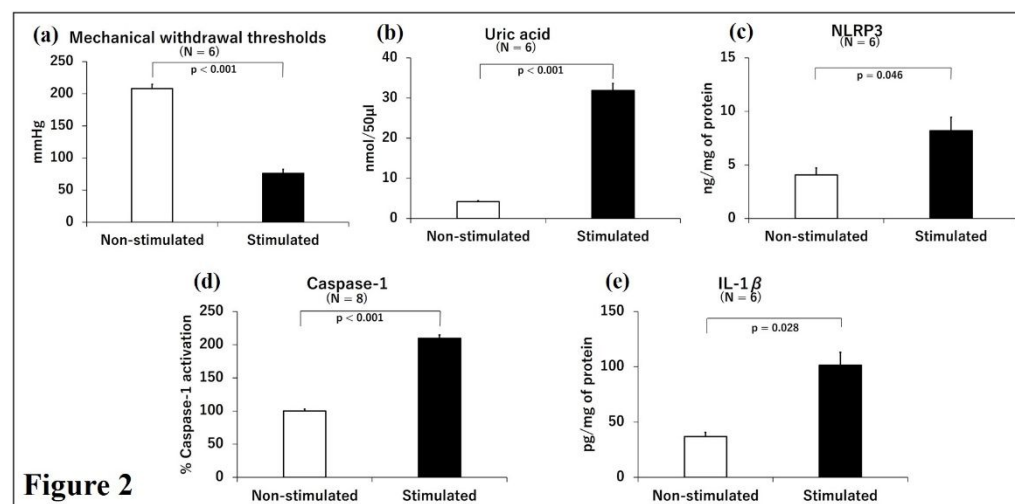
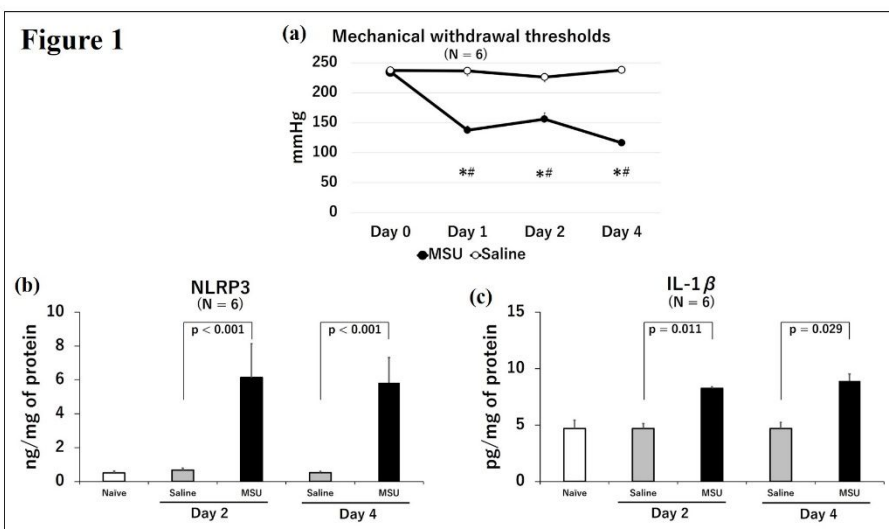
筋痛マウスモデルを用いて、筋の侵害受容における、尿酸値の上昇を介したインフラマゾーム活性化の関与を調べること。

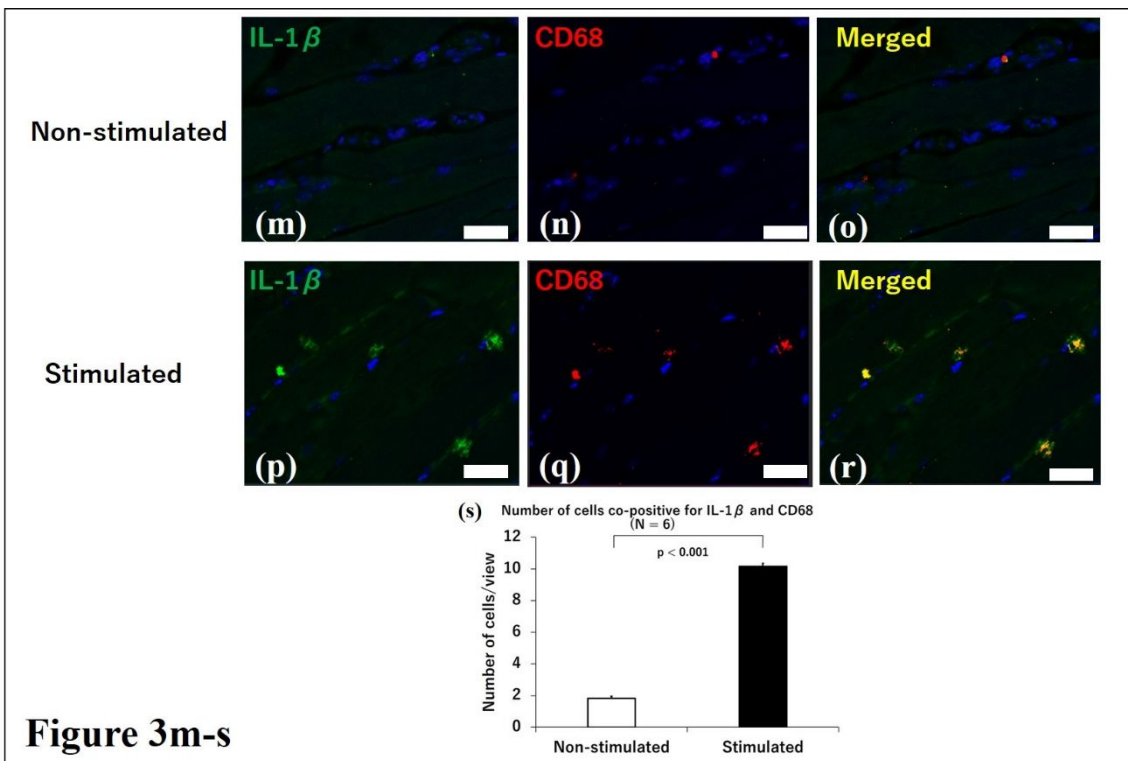
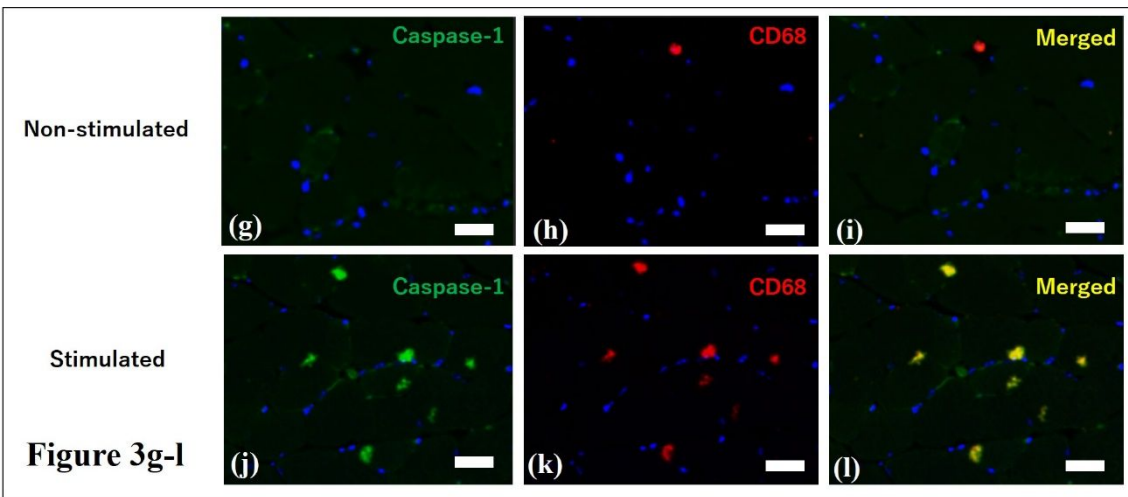
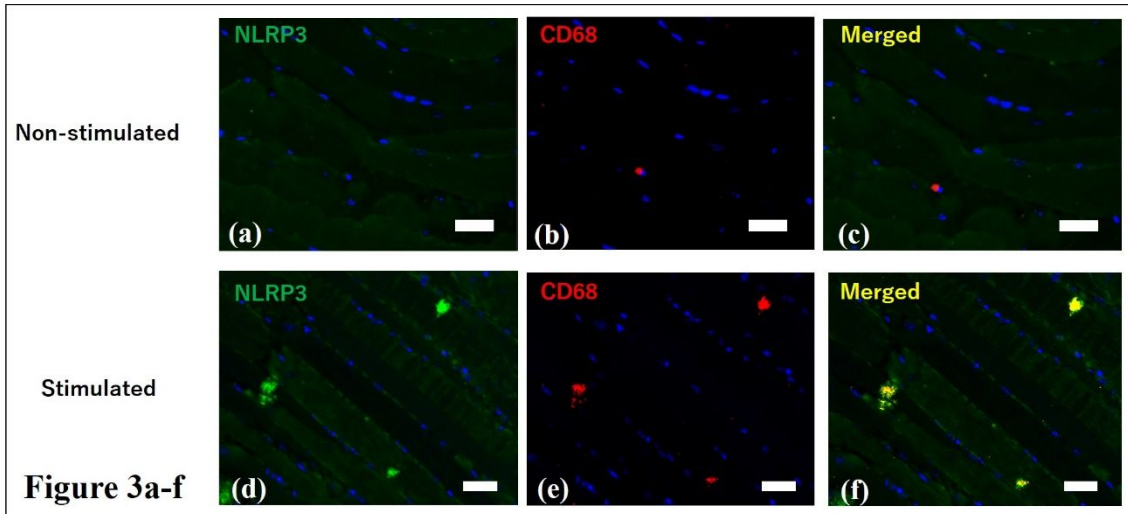
3. 研究の方法

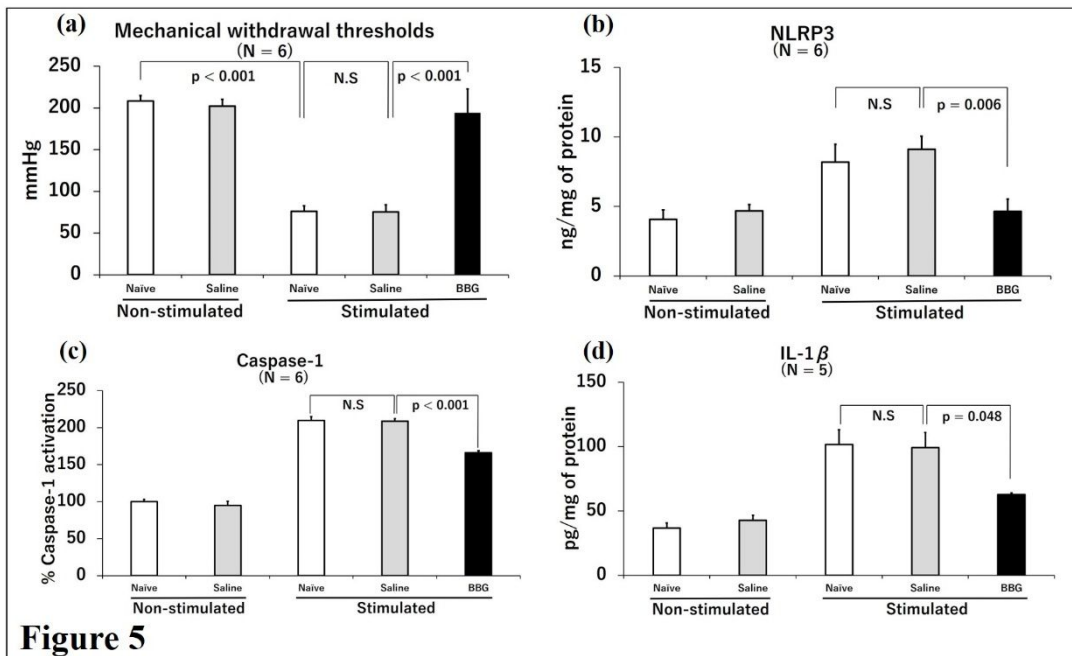
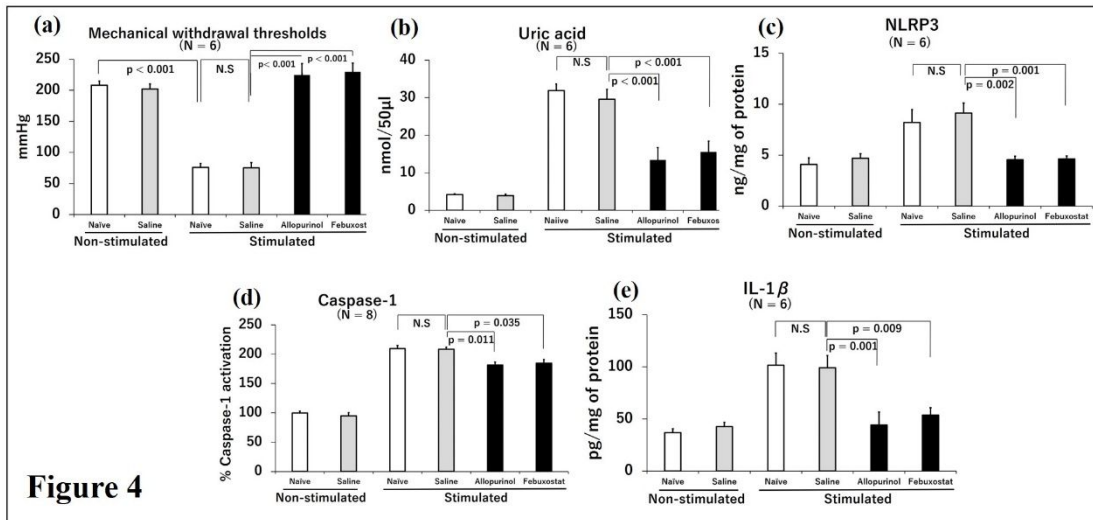
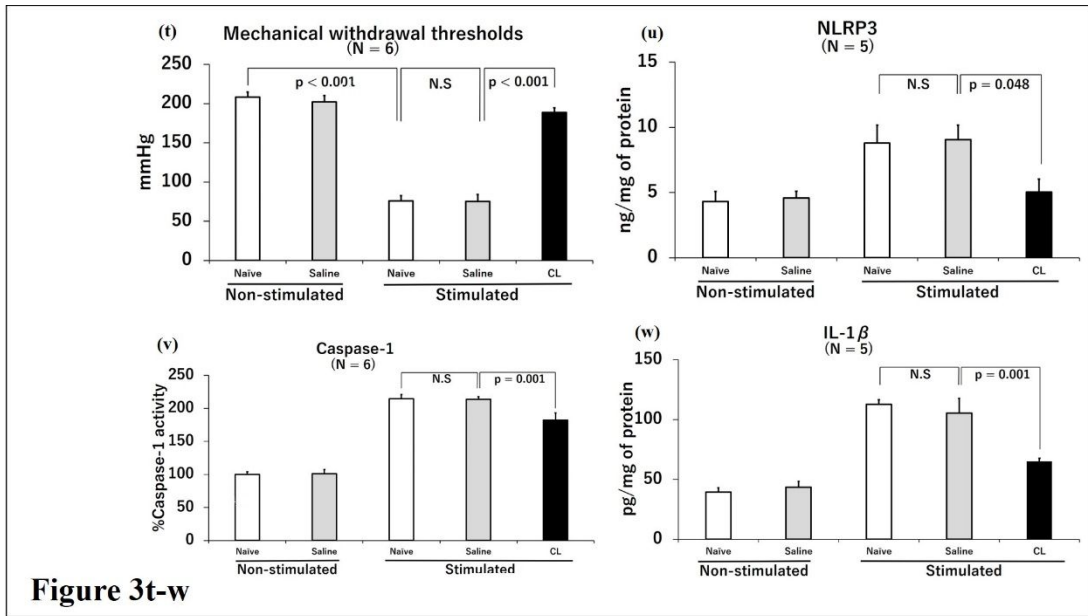
BALB/c マウスの右後脚に針電極を刺入し、電気刺激によって過剰な筋収縮を起こした。左後脚には針電極の刺入のみを行い、電気刺激は行わなかった。これらを対象に、筋肉の圧痛閾値、筋肉中の尿酸濃度・NLRP3 濃度・caspase-1 活性・IL-1 濃度・マクロファージの数を調査した。さらに、尿酸生成を阻害する Xanthine oxidase inhibitor、インフラマゾーム活性化を抑制する Brilliant Blue G と Caspase-1 inhibitor、マクロファージを枯渇させる Clodronate liposome をそれぞれマウスに投与し、筋痛に対する影響を評価した。

4. 研究成果

電気刺激した筋肉では、圧痛閾値の低下、筋肉中の尿酸濃度・NLRP3 濃度・caspase-1 活性・IL-1 濃度・マクロファージ数の上昇が見られた (figure 1-3)。また上記薬剤の投与により、痛覚過敏が減弱した (figure 4-6)。尿酸値上昇によって生じた NLRP3 インフラマゾームの活性化と IL-1 の上昇が、過剰な筋収縮後の筋痛発生に関与していると考えられた。







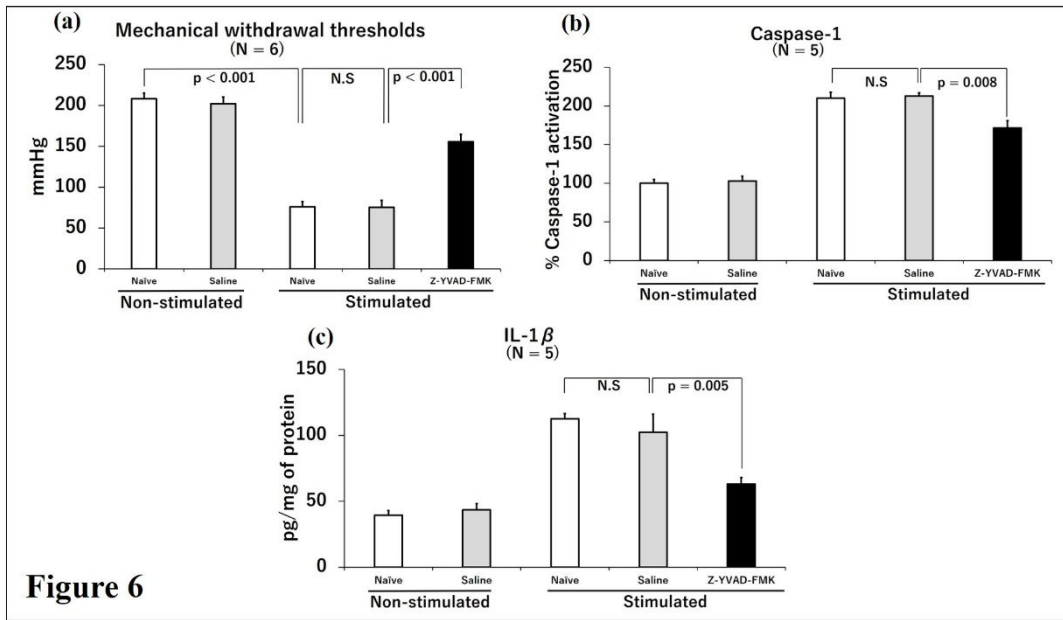


Figure 6

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshida Shinichirou, Hagiwara Yoshihiro, Tsuchiya Masahiro, Shinoda Masamichi, Koide Masashi, Hatakeyama Hiroyasu, Chaweewannakorn Chayanit, Suzuki Kazuaki, Yano Toshihisa, Sogi Yasuhito, Itaya Nobuyuki, Sekiguchi Takuya, Yabe Yutaka, Sasaki Keiichi, Kanzaki Makoto, Itoi Eiji	4. 巻 15
2. 論文標題 Involvement of inflammasome activation via elevation of uric acid level in nociception in a mouse model of muscle pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1744806919858797	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0件

〔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
研究 分担者	萩原 嘉廣 (Hagiwara Yoshihiro) (90436139)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	

	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
研究 協力者	吉田 新一郎 (Yoshida Shinichirou)		

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