

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17955

研究課題名（和文）慢性疼痛高齢者の身体活動量と疼痛強度に関するエピジェネティクスの検討

研究課題名（英文）Epigenetics underlying physical activity and pain severity among older adults with chronic pain

研究代表者

牧野 圭太郎 (Makino, Keitaro)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究センター・研究員

研究者番号：90775545

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）：本研究は、身体活動量と疼痛の縦断変化について、microRNAおよび炎症性サイトカインの変化に着目した縦断解析を行い、身体運動による疼痛緩和メカニズムの解明へと繋げることを目的とした。地域高齢者を対象に、身体活動量、疼痛状態、炎症性サイトカイン濃度、および網羅的なmicroRNA発現解析を2時点において繰り返し評価した。縦断解析の結果、慢性疼痛を有する者は日常の歩行時間が減少し座位時間が増加する傾向が認められた。また、慢性疼痛の縦断変化と関連するmicroRNAの動態を検討した結果、先行研究で慢性炎症との関連が報告されているmicroRNAの発現量に有意な縦断変化が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性疼痛に対する非薬物療法として身体運動は国際的に推奨されているものの、なぜ身体運動が疼痛緩和に繋がるのかについては未だ十分に明らかにされていない。本研究結果は、身体運動と疼痛緩和との間に存在するメカニズムの解明において、新たな側面からのアプローチとして有用な知見を提供するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we aimed to examine prospective association between daily physical activity and chronic pain from the point of view of epigenetics and inflammatory process. Herewith, we sought to clarify the mechanisms of pain relief by physical activity. Community-dwelling older adults were enrolled in this study and physical activity, pain condition, inflammatory cytokine levels, and micro RNA expression were measured in baseline and follow-up. In longitudinal analysis, participants with chronic pain showed decreased daily walking time and increased sedentary time. According to micro RNA profiling related to change of chronic pain, expression levels of some micro RNAs that could affect chronic inflammation were significantly altered.

研究分野：健康科学

キーワード：身体活動 慢性疼痛 microRNA 炎症性サイトカイン

## 1. 研究開始当初の背景

高齢期では、慢性疼痛と呼ばれる遷延した身体の痛みが多く認められ、痛み自体の苦しみのみならず、身体活動が過剰に制限され、機能障害やさらなる痛みが誘発される悪循環が問題視されている。疼痛治療の非薬物療法として身体運動は国際的に推奨されており (Chou R, et al. Ann Intern Med, 2007) これまで疼痛を有する高齢者の運動介入による機能改善や疼痛緩和に関する研究報告が蓄積されてきた。しかしながら、なぜ身体運動が疼痛緩和に繋がるのかについてのメカニズムは未だ十分に明らかにされていない。

近年、エピジェネティクス (遺伝子配列の変化を伴わず後天的な修飾により遺伝子発現が制御される仕組み) に着目した疼痛研究が急速に進められており、遺伝子発現を調節する役割を持つ microRNA (miRNA) の発現量が慢性疼痛患者と健常者で異なることが報告されている (Ciszek BP, et al. Transl Res, 2015)。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性腰痛を有する高齢者を対象に、身体活動量と疼痛の縦断変化について、miRNA および炎症性サイトカインの血中濃度の変化に着目したエピジェネティックな縦断解析を行い、身体運動による疼痛緩和メカニズムを解明することである。本研究により、身体運動と疼痛緩和との関連について、新たな側面から客観的な解明が可能になると考えられる。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者の選定

本研究の対象者は、約 200 名の既存コホートデータベースから抽出した地域高齢者 9 名とした。対象者の選定基準は下記の通りとした。

- ・認知症、パーキンソン病、脳卒中、うつ病を含む神経心理学的疾患を持たない
- ・抗うつ剤、抗精神病薬、精神安定剤などを服用していない
- ・医師による運動制限を受けていない
- ・要介護認定を受けていない

### (2) 評価項目

ベースライン時点と 2 年後フォローアップ時点において以下の項目を繰り返し評価した。

#### 身体活動

加速度計内蔵ウェアラブル生体センサ SiImeeW20 (図 1) を日常生活で 2 週間装着させ、1 日の平均歩数を算出した。また、International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short Form にて 1 日の歩行時間および座位時間を聴取した。

#### 疼痛

対面聴取にて疼痛の有無および持続期間の評価を行った。本研究では、3 ヶ月以上持続した痛み (Geneen LJ, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017) を慢性疼痛として定義した。

#### 炎症性サイトカイン

血清検体から、Interleukin-6 (IL-6) および高感度 Tumor Necrosis Factor- (TNF- ) の血中濃度を測定した。

#### miRNA

血漿検体から、リアルタイム PCR にて miRNA 発現解析を実施した。なお、RNA 抽出には Qiagen miRNeasy Mini Kit (Qiagen) を、解析には miRCURY LNA miRNA Focus PCR Panel (Qiagen) を使用した。



図 1. 生体センサ SiImeeW20 (TDK(株)HP より一部改変)

## 4. 研究成果

### (1) 対象者の基本属性

ベースライン時点における対象者の基本属性は、年齢  $70.8 \pm 5.9$  歳、女性 33.3%、慢性疼痛の有症率は 44.4% であった。

### (2) 慢性疼痛と身体活動量

慢性疼痛の有無と身体活動量との関連について、ベースラインからフォローアップへの歩行時間 (分/日) の変化量を算出したところ、慢性疼痛の有無によって歩行時間の変化量に有意差が認められた ( $P < 0.05$ ) (図 2)。

さらに、慢性疼痛群において疼痛状態の変化で分類し、それぞれにおける座位時間 (sedentary time) (分/日) の推移を反復測定分散分析により

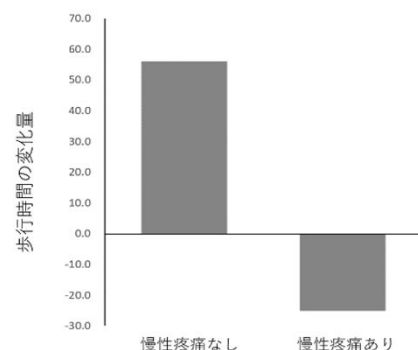


図 2. 慢性疼痛の有無による歩行時間の縦断変化の違い

比較したところ、有意な交互作用は得られなかったものの、群間（慢性疼痛ありあり vs 慢性疼痛ありなし）に有意差が認められた ( $p < 0.01$ ) (図3)。以上の結果から、慢性疼痛は高齢期における身体活動を阻害することが改めて確認された。

#### (3)慢性疼痛、身体活動量と炎症性サイトカイン濃度

本研究では慢性疼痛の有無および変化と炎症性サイトカイン濃度との間に関連はみられなかった。先行研究では、炎症性疼痛や神経障害性疼痛を中心に IL-6 や TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインの関与が報告されてきたが、本研究では疼痛の原因を限定していないため関連が現れなかった可能性がある。今後、症例数を増やした上で疼痛の種類や病態のフェーズによる細分化を含む追加検討が必要と考えられる。

また、本研究では身体活動量と炎症性サイトカイン濃度との間にも統計学的に有意な関連は認められなかった。先行研究では、健常者であっても有酸素運動介入により IL-6 や TNF- $\alpha$  の血中レベルが低下することが報告されているが (Guohua Zheng, et al. Front Aging Neurosci, 2019) 本研究は日常生活における身体活動量の長期的変化を解析したものであり、今後は身体活動の強度や経時的変化に着目した検証が求められる。

#### (4)慢性疼痛と miRNA

慢性疼痛の有無による血中 miRNA の発現量の差を横断的に検討した結果、16 種類の miRNA に統計学的に有意な発現量の差が認められた ( $p < 0.05$ )。そのうち miR-26a-5p は先行研究においても神経障害性疼痛との関連が報告されている (Yang Zhang, et al. Biomed Pharmacother, 2018) ことから、地域高齢者においても miRNA は慢性疼痛のバイオマーカーとして有用である可能性がある。また、慢性疼痛群における疼痛状態の縦断変化で分類 (慢性疼痛ありあり / 慢性疼痛ありなし) し、血中 miRNA の縦断変化を検討した結果、慢性疼痛ありあり群では 11 種類、慢性疼痛ありなし群では 16 種類の miRNA に有意な発現量の変動が認められた ( $p < 0.05$ )。そのうち、miR-99b-5p や miR-33a-5p は先行研究において慢性炎症や炎症性サイトカインとの関連が報告されており (Ming-Wei Chao, et al. Environ Toxicol, 2017; Min Mao, et al. PLoS One, 2014) 疼痛状態の縦断変化に寄与している可能性があると考えられる。しかしながら、miRNA は複数の mRNA と相補的に結合して遺伝子の発現制御に関わると考えられており、今後はより多角的な検証により慢性疼痛および身体活動に関わる miRNA の役割を明らかにしていく必要がある。

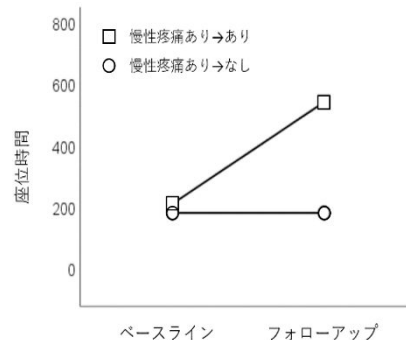


図3.慢性疼痛の変化による座位時間の縦断変化の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Makino K, Lee S, Bae S, Jung S, Shinkai Y, Chiba I, Shimada H	4. 巻 14
2. 論文標題 Pain characteristics and incidence of functional disability among community-dwelling older adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0215467
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0215467	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 Makino K, Lee S, Bae S, Shinkai Y, Chiba I, Shimada H	4. 巻 -
2. 論文標題 Combined effects of pain interference and depressive symptoms on dementia incidence: A 36-month follow-up study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Makino K, Lee S, Bae S, Shinkai Y, Chiba I, Shimada H	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship between instrumental activities of daily living performance and incidence of mild cognitive impairment among older adults: A 48-month follow-up study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arch Gerontol Geriat	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.archger.2020.104034	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 Makino K, Lee S, Bae S, Shinkai Y, Chiba I, Shimada H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Predictive validity of a new instrumental activities of daily living scale for detecting the incidence of functional disability among community-dwelling older Japanese adults: A prospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 2291
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph17072291	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 Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Shinkai Y, Chiba I, Harada K, Shimada H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Modifiable risk factor possession patterns of dementia in elderly with MCI: A 4-year repeated measures study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9041076	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 Bae S, Lee S, Harada K, Harada K, Makino K, Chiba I, Katayama O, Shinkai Y, Park H, Shimada H	4. 巻 9
2. 論文標題 Engagement in lifestyle activities is associated with increased Alzheimer 's disease associated cortical thickness and cognitive performance in older adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9051424	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 Makino K, Lee S, Lee S, Bae S, Jung S, Shinkai Y, Shimada H	4. 巻 20
2. 論文標題 Daily physical activity and functional disability incidence in community-dwelling older adults with chronic pain: A prospective cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pain Medicine	6. 最初と最後の頁 1702-1710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pm/pny263	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 Makino K, Ihira H, Mizumoto A, Shimizu K, Ishida T, Yamaguchi R, Kihara Y, Ito K, Sasaki T, Furuna T	4. 巻 18
2. 論文標題 Structural analysis of impact of physical, cognitive and social status on the incidence of disability in community dwelling people aged 75 years	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 1614-1619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13539	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Makino K, Lee S, Doi T, Bae S, Harada K, Nakakubo S, Chiba I, Katayama O, Shinkai Y, Shimada H
2. 発表標題 Association between the components of frailty phenotype and inflammatory markers among community-dwelling older adults
3. 学会等名 International Conference on Frailty and Sarcopenia Research 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牧野圭太郎, 李相倫, 裴成琉, 新海陽平, 千葉一平, 片山脩, 原田健次, 島田裕之
2. 発表標題 手段的日常生活動作の低下による軽度認知障害発生の予測：4年間の縦断研究
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉一平, 李相倫, 裴成琉, 牧野圭太郎, 新海陽平, 片山脩, 原田健次, 島田裕之
2. 発表標題 活動促進プログラムに参加した地域在住高齢者における身体活動セルフモニタリング継続要因の検討
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉一平, 李相倫, 裴成琉, 牧野圭太郎, 新海陽平, 片山脩, 原田健次, 島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者における継続した身体活動セルフモニタリングと抑うつ傾向の変化との関連
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田健次, 李相侖, 裴成琉, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山脩, 新海陽平, 島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者において日常生活の歩数により頭蓋内灰白質容積は異なる
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田健次, 李相侖, 裴成琉, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山脩, 新海陽平, 原田和弘, 島田裕之
2. 発表標題 軽度認知機能低下がある高齢者における日常生活の身体活動量と脳構造および脳構造・活動ネットワークの関連
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 裴成琉, 李相侖, 原田健次, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山脩, 新海陽平, 島田裕之
2. 発表標題 日常の身体、知的、社会的活動の実施は高齢者の大脳皮質の菲薄化を抑制できるのだろうか
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Jung S, Shinkai Y, Shimada H
2. 発表標題 Doing active lifestyle is associated with physical disability in community-dwelling older adults
3. 学会等名 ACPT Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧野圭太郎, 李相侖, 李成喆, 裴成琄, 鄭松伊, 新海陽平, 島田裕之
2. 発表標題 地域高齢者における疼痛の種類と新規要介護発生との関連.
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鄭松伊, 李成喆, 李相侖, 裴成琄, 原田和弘, 牧野圭太郎, 島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者における身体活動の変化パターンの特定と身体活動パターンが抑うつに及ぼす影響.
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2018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