

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19603003

研究課題名（和文）関節不動化による患肢廃用モデル動物における神経系の機能変化に関する研究

研究課題名（英文）Elucidation of neuronal changes in animal model of joint contracture

研究代表者

牛田 享宏 (USHIDA TAKAHIRO)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：60304680

研究代表者の専門分野：運動器疼痛

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：拘縮、廃用、不動化

### 1. 研究計画の概要

運動器の診療に当たっては、局所の安静が必要とされ用いられる事が多いが、この際の関節の不動化は運動神経機能のみならず感覚神経系の機能にも影響を引き起こしていることをこれまでの研究で明らかにしてきている。本研究ではこのメカニズムの解明に取り組むにあたり、関節拘縮モデル動物の行動学的変化の詳細、末梢神経および脊髄における神経伝達物質やその受容体の分布、細胞内シグナル伝達物質の変化について調査を行ってきた。また、拘縮モデル動物に起きている行動学的変化が運動器のリハビリテーションアプローチによって改善するかどうかについても調査を行った。

その結果、モデル動物においては行動学的分析により、患肢に機械的アロディニア、熱および冷アロディニアが存在することがわかった。また免疫組織学的検討では、後根神経節細胞レベルでルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) を含有する神経細胞の大きさが大きいサイズにシフトしていることが明らかに出来た。また、脊髄後角の深層において CGRP 陽性線維の増加、Microglia の活性化および C-Fos タンパク陽性細胞の増加などが観察された。このことは関節を5週間にわたって不動化することにより、末梢神経系の神経機能的な変化が引き起こされ、それが誘因となって脊髄の感作が引き起こされていることが示唆された。さらに、関節拘縮モデル動物でみられた行動学的異常は、強制水泳などの訓練で改善することは無かった。一方で健常側の前肢をギプス固定して使用できないようにすると患肢を動かす運動が観察された。本モデル動物はヒトでみられる複合性局所

疼痛症候群患者の症状に類似した所見を示しており、今後は本モデルにおける脳への影響等についても踏み込んだ研究を推進したい。

### 2. 研究の進捗状況

独自の手関節不動モデル動物を5週間ギプス固定することで作成し、末梢から脊髄にいたって統合的解析を行ってきており下記のような研究結果を得ている。

①モデル動物は、不動肢をADLにほとんど用いず、不動肢における手関節の拘縮、炎症所見、筋萎縮、骨密度の低下が認められた。

②機械的アロディニア、熱性アロディニア、コールドアロディニアを示した。

③脊髄後根神経節 (DRG) において、CGRP、カプサイシン受容体 TRPV1、神経成長因子 (NGF)、ASIC といったといった疼痛関連分子の発現が変化した。

④不動側の脊髄後角ニューロンにおいて、cFos 発現の上昇およびグルタミン酸受容体のリン酸化が認められた。

⑤脊髄後角深層において、CGRP 発現の上昇および広作動域ニューロン (WDR ニューロン) の活性化が認められた。

一方で固定後5週間までの中間のデータおよび固定解放後の中期データについては未だ研究が行えていない。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

本研究で予定している研究のうち、末梢神経系および脊髄レベルにおいての免疫組織学的研究で、病態発症のメカニズムについてはある程度の解明が進められたと考えている。一方で、関節の運動訓練を行うと病態が改善

するかどうか、或いはその際の末梢神経及び脊髄の変化については現在一部開始をしている時点である。

#### 4. 今後の研究の推進方策

モデル動物がヒトにおける CRPS の臨床所見を忠実に再現しており（上記①、②）、その病態の基盤に末梢性感作（上記③）と脊髄レベルにおける中枢性感作（上記④、⑤）が存在することを示唆している。このモデル動物のように、ヒトにおける CRPS の病態として末梢性因子と中枢性因子が相互に絡み合って悪循環を形成していることが考えられているが、中枢性因子として脊髄に力点を置いた研究が長年行われてきた。しかし、最近になって、脳機能画像解析の進歩もあり、脳も積極的に関与していることを示唆する知見が集積され始めた。しかし、いずれもヒトにおける解析が中心であり、実験動物レベルでの知見は非常に少ない。そこで、本研究において、関節長期不動モデルを用いて、脳に力点をおいた解析を行い、CRPS 病態における中枢性因子としての脳の関与を明らかにしていく。また、現在まで達成されていない運動訓練に伴う行動学のおよび末梢および脊髄の神経生理学的変化についても推進していく。

#### 5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 2 件）

大迫洋治、西上智彦、北村理恵、池本竜則、由利和也、牛田享宏、運動器の不動化に伴う神経系の変化 ペインクリニック 30, 1239-1248, 2009

神谷光広、牛田享宏、頸部軸性疼痛のメカニズム、整形・災害外科, 52, 632, 2009.

Tomohiko Nishigami, Yoji Osako, Kenjiro Tanaka, Kazunari Yuri, Motohiro Kawasaki, Tatsunori Ikemoto, Matthew McLaughlin, Kenji Ishida, Toshikazu Tani, Takahiro Ushida, Changes in calcitonin gene-related peptide expression following joint immobilization in rats. Neuroscience Letters 454, 97-100, 2009

〔学会発表〕（計 1 件）

大迫洋治、西上智彦、田中健二郎、池本竜則、川崎元敬、由利和也、牛田享宏、運動器の不動化に伴う神経系の変化、第 31 回日本疼痛学会シンポジウム（名古屋国際会議場・名古屋）2009

〔図書〕（計 1 件）

牛田享宏、大迫洋治、西上智彦、池本竜則、末富勝敏、動物モデル実験からみる CRPS、115-125、複合性局所疼痛症候群 CRPS（真

興貿易（株）医書出版部）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕