

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：33912

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K11376

研究課題名（和文）痛み知覚および運動による鎮痛効果に対する腸内細菌叢と摂取栄養素の影響

研究課題名（英文）Effects of gut microbiota and nutrients on pain perception and exercise induced hypoalgesia

研究代表者

城 由起子 (Shiro, Yukiko)

名古屋学院大学・リハビリテーション学部・教授

研究者番号：30440663

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）：腸内細菌層（GM）の組成と痛みの感受性の関係を健康者を対象に調べた。男性ではバクテロイデス門が少なくファミキューテス門を多く保菌している方が痛みの感受性が低かった。一方、女性ではGMの多様性が高いほど痛みの感受性が低く、GM保菌率と痛みの関係性は明らかではなかった。また、健康者においては痛み知覚、摂取栄養素、GM組成の3者の関係性は明らかにならなかった。運動による鎮痛（EIH）とGM組成の関係では、運動により酪酸産生菌、ビフィズス菌の保菌率が減少した人は、EIHが生じやすい可能性が示唆された。また、運動介入前のアクティノバクテリア門の保菌率が低い人はEIH効果が得られやすい可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、痛みの感受性にも腸内細菌叢の組成が関与していることが明らかとなった。またその関係は性別で異なっていた。さらに、運動による鎮痛効果にも腸内細菌の組成が影響している可能性が示唆された。このことから、痛みの治療や予防において腸内環境の改善や正常化が有効である可能性が考えられる。また、これらの関係性において性差を配慮する必要性が示された点はとても興味深い。

研究成果の概要（英文）：The relationship between the composition of the gut microbiota (GM) and pain sensitivity was studied in healthy subjects. In men, lower levels of Bacteroidetes phylum and higher levels of Firmicutes phylum were associated with lower pain sensitivity. In women, on the other hand, higher levels of GM diversity were associated with lower pain sensitivity, and the relationship between the prevalence of the major phylum and pain was not clear. In addition, the relationship between pain sensitivity, nutrient intake, and GM composition was not clear in healthy subjects. The relationship between exercise-induced hypoalgesia (EIH) and GM composition suggested that those whose levels of butyrate-producing bacteria and bifidobacteria decreased due to exercise may be more likely to have EIH. It was also suggested that EIH may be more likely to be obtained in those with lower levels of actinobacterial phylum before exercise intervention.

研究分野：疼痛

キーワード：腸内細菌 痛覚感受性 性差

1. 研究開始当初の背景

本邦において慢性疼痛は要介護問題や労働生産性の低下につながる深刻な社会問題となっている。慢性疼痛の病態として近年、痛みを調節する中枢神経系の機能異常が注目されており、この痛みを調節する機能に関与するセロトニンの多くは腸内細菌 (GM) によってトリプトファンやビタミン B 群から合成されている。このことから「痛み」「腸内細菌」「摂取栄養素」は相互に影響していると推察される。一方、運動には鎮痛効果があり (運動誘発性鎮痛: EIH) 慢性疼痛治療としても強く推奨されており、その機序にもセロトニンは深く関与する。また、運動は鎮痛に加え便秘症状の改善や GM 組成を変化させることが報告されている。このことから、EIH にも GM 組成が関与する可能性が推察される。しかし、これらの関係性については明らかでない。

2. 研究の目的

- 1) 痛み知覚と GM 組成や摂取栄養素に関係があるのかを明らかにする。
- 2) 運動による痛み知覚の変化に GM 組成が関与するのかを明らかにする。

3. 研究の方法

1) - 痛み知覚と GM 組成の関係

対象は健康成人 84 名 (男性 42 名、女性 42 名) とした。痛み知覚の評価は 4 つのモダリティから構成した: (1) 前腕の機械的圧痛覚閾値 (PPT)、(2) Neurometer® を用いた電流知覚閾値 (CPT)、(3) 前腕の反復機械的圧痛覚刺激を用いた痛みの時間的加重 (TSP)、(4) 対側の手に冷水暴露をした際の PPT の変化を測定する条件刺激性疼痛変調 (CPM)。CPT では、5 Hz、250 Hz、2,000 Hz の周波数刺激を行い、C 線維、A 線維、A 線維の知覚閾値を測定した。また、心理状態は、痛みの破局的思考 (PCS) と不安 (STAI) について評価した。さらに、16SrRNA 分析を用いて GM 組成を評価した。

1) - 痛み知覚と摂取栄養素

対象は健康成人 30 名 (男性 14 名、女性 16 名) とした。測定項目は、圧痛閾値 (PPT) と摂取栄養素、GM 組成とした。摂取栄養素の評価には自記式の質問票である食物摂取頻度調査票 (Food Frequency Questionnaire: FFQ) を用い、直近 1~2 か月間の食事について、1 週間当たりの食品摂取量を記入してもらい食物摂取頻度解析システム Ver.5 で解析をした。本研究では、多くある栄養素の中から、先行研究で痛みとの関係が報告されているビタミン B6、ビタミン B12、ビタミン D、ビタミン K、葉酸、食物繊維の摂取量に着目した。さらに、16SrRNA 分析を用いて GM 組成を評価した。

2) 運動による痛み知覚の変化と GM 組成

対象は健康成人 30 名 (男性 14 名、女性 16 名) とした。運動は、自転車エルゴメーターを用いた有酸素運動 (強度 50%HRR で 20 分間) を週に 2 回、6 週間実施した。また、上記の運動とは別に 1 日 20 分以上身体活動を行うように運動指導を行った。測定項目は身体活動量と痛み知覚として電流知覚閾値 (CPT)、圧痛閾値 (PPT)、痛みの時間的加重 (TSP) および 16SrRNA 分析を用いた GM 組成とした。なお、運動介入前後の痛み知覚の変化を EIH の指標とした。

4. 研究成果

1) - 痛み知覚と GM 組成の関係

男性では、PPT はバクテロイデーテス門の保菌率と有意な負の相関を示し、ファーミキューテス門の保菌率とは有意な正の相関を示した。CPT 250Hz (A 線維) とファーミキューテス門、5Hz (C 線維) とビフィドバクテリウム属の保菌率は有意な相関を示した。しかし、TSP と CPM は GM 組成との相関を示さなかった。また、状態不安とビフィドバクテリウム属のレベルとの間にはわずかな負の相関がみられたが、心理状態と痛みとの間には有意な相関はみられなかった。次に、重回帰分析を行った結果、PPT の説明変数としてバクテロイデーテス門と酪酸産生菌属の保菌率、A 線維の説明変数としてファーミキューテス門の保菌率が抽出された。また、PPT と A 線維の知覚閾値を変数としてクラスター解析を行った結果、痛み知覚レベルが低いクラスター 1 と、痛み知覚レベルが高いクラスター 2 が同定された。クラスター 1 はクラスター 2 と比較して、バクテロイデーテス門の保菌率が低く、ファーミキューテス門の保菌率が高かった。しかし、ロジスティック回帰分析では有意な推定値は得られなかった。

女性では、PPT と 2,000Hz の CPT (A 線維) は多様性と正の相関を示した。痛み知覚と心理状態の相関については、2,000Hz の CPT が STAI と正の相関を示した。潜在的交絡因子 (GM 組成と心理状態) を考慮した痛み知覚閾値を予測するために、痛み知覚と相関を認められた多様

性、STAI-S(状態不安)、STAI-T(特性不安)を説明変数として重回帰分析を行った。PPTの説明変数として多様性が、2,000HzのCPT(A線維)の説明変数として多様性とSTAI-S、250Hz(A線維)のCPTの説明変数としてSTAI-S、TSPの説明変数として多様性が抽出された。

以上より、痛み知覚とGM組成には関係があることが示されたが、その関係性は男女で異なり、男性の痛み知覚はファーミキューテス門とバクテロイデーテス門の保菌率との関係が強く、女性ではGMの多様性との関係性が強いと考えられた。

1) - 痛み知覚と摂取栄養素

PPTは葉酸および食物繊維の摂取量と正の相関を認めた。また、食物繊維摂取量はバクテロイデーテス門の保菌率と負の相関を示した。一方、PPTを目的変数、摂取栄養素とGM組成を説明変数とした重回帰分析を行った結果、有意な説明変数は抽出されなかった。このことから、健常人においては痛み知覚、摂取栄養素、GM組成の3者の関係性は明らかにならなかった。

2) 運動による痛み知覚の変化とGM組成

活動量は運動介入前後で有意に増加したが、PPTやCPT、TS、GM組成は運動介入による有意な変化は認められなかった。運動介入前後の痛み知覚の変化(EIH)とGM組成の変化の関係を検討した結果、A線維とアクティノバクテリア門、C線維とビフィズス菌、PPTとビフィズス菌、TSPと乳酸産生菌においてそれぞれに有意な負の相関を認めた。痛み知覚を目的変数、GM組成を説明変数とした重回帰分析の結果、A線維の説明変数として酪酸産生菌、PPTの説明変数としてビフィズス菌が抽出された。次に、EIHと運動介入前のGM組成の関係を検討した結果、A線維とアクティノバクテリア門、TSと乳酸産生菌に有意な正の相関を認め、重回帰分析の結果A線維の説明変数としてアクティノバクテリア門が抽出された。以上のことから、健常成人においては6週間の運動による痛み知覚やGM組成の統計的に有意な変化は認めなかったものの、運動により酪酸産生菌、ビフィズス菌の保菌率が減少した人は、EIHが生じやすい可能性が示唆された。また、運動介入前のアクティノバクテリア門の保菌率が低い人では、EIH効果が得られやすい可能性が示唆された。しかし、その機序については不明な点が多いためさらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2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 城由起子、新井健一 | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 腸内細菌叢組成の痛覚感受性への影響 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 ペインクリニック | 6. 最初と最後の頁 480-489 |
| 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 無 |
| 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 Shiro Y, Arai YC, Ikemoto T, Ushida T. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Evaluating the Relationship Between Acute Pain Perception and Gut Microbiota Among Female University Students in Japan: A Prospective Cohort Study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Anesth Pain Med | 6. 最初と最後の頁 e122489 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5812/aapm-122489. | 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 Shiro Y, Arai YC, Ikemoto T, Ueda W, Ushida T. | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Correlation Between Gut Microbiome Composition and Acute Pain Perception in Young Healthy Male Subjects | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pain Med. | 6. 最初と最後の頁 1522-1531 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/pm/pnaa401 | 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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 城由起子、新井健一、牛田享宏 |
| 2. 発表標題 腸内細菌叢組成と痛覚感受性の関係とその性差 |
| 3. 学会等名 第43回日本疼痛学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yukiko Shiro, YC Arai, Tatsunori Ikemoto, Takako Matsubara, Takahiro Ushida |
| 2. 発表標題 The association between the gut microbiome composition and pain perception in young healthy subjects |
| 3. 学会等名 11th Pain in Europe (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 城由起子、新井健一、中楚友一朗、櫻井博紀、尾張慶子、佐藤純、牛田享宏 |
| 2. 発表標題 慢性疼痛患者の疼痛部位により特異的な腸内細菌組成は存在するか |
| 3. 学会等名 第27回日本ペインリハビリテーション学会学術大会 |
| 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 |
|-------|---------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 新井 健一 (Arai Young-Chang) | | |

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 |
|---------|---------|