

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18487

研究課題名(和文)変形性股関節症における新規疾患修飾薬の開発を目的とした疼痛機序の解明

研究課題名(英文)Pain mechanism of hip osteoarthritis in rat model

研究代表者

萩原 茂生(Hagiwara, Shigeo)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00706723

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)：ラット股関節へMIA(mono-iodoacetate)投与し、変形性股関節症モデルを作成した。関節内投与量を変化させ、投与量とOAの進行について検討を行なった。作成したラット股関節OAモデルを用いて、トラマドール投与による疼痛改善効果とOAの進行について検討した。トラマドール腹腔内投与によるOA疼痛抑制効果と、徐痛効果に伴うOAの進行が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性股関節症は年齢とともに進行する変性疾患であり、高齢化に伴い症例数は増加の一途を辿っている。治療の基本は薬物などによる保存治療であるが、近年強力な鎮痛薬の出現によりかえって関節変形が増悪することが指摘されている。本研究ではMIA投与によるラット変形性股関節症モデルを作成し、その適正化を行うことで慢性疼痛の評価を可能とした。その上でオピオイド性鎮痛薬であるトラマドール投与を行い、OA疼痛抑制効果と徐痛効果に伴うOAの進行を認めた。強力な鎮痛薬を用いることで除痛効果は得られるもののかえって関節変形は進行したことから、その投与については慎重に考慮する必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the analgesic effects of tramadol and the arthritic changes following tramadol administration in the rat hip osteoarthritis (OA) model using mono-iodoacetate (MIA). The right hip joints of male Sprague-Dawley rats in the Sham group were injected with 25 μ l of sterile saline and fluorogold (FG) retrograde neurotracer. We assessed hyperalgesia every week after MIA administration. Histopathological changes and immunoreactive neurons for calcitonin gene-related peptide (CGRP) in dorsal root ganglia (DRG) were evaluated after 4 weeks of treatment. MIA injection into the hip joint led to mechanical hyperalgesia, which was significantly reduced by tramadol administration. Furthermore, daily i.p injection of tramadol significantly suppressed CGRP expression in DRG. Interestingly, OA changes significantly progressed in the MIA + Tramadol group compared to the MIA + Vehicle group.

研究分野：整形外科

キーワード：変形性股関節症 炎症性疼痛 神経障害性疼痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節変性疾患に対してオピオイド投与が広く行われた米国では、麻薬中毒が蔓延し平均寿命が短縮するほどのオピオイドクライシスと言われる状況となった。変形性股関節症は手術治療が必要になるなど強い疼痛を伴う関節変性疾患の一つであるため、股関節症モデルによる基礎的な解析が非常に重要であると考えた。MIA(mono-iodoacetate)は関節軟骨を特異的に融解することで関節変性を引き起こすため股関節症モデル作成に用いたが、関節内の至適な投与量が不明であったため最適化が必要と考えた。また、関節内投与薬としては現在国内でも投与可能な弱オピオイドであるトラマドールを用いて検討を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究の目的は MIA 投与ラット股関節モデルを用いて変形性股関節症における疼痛機序を解明することであり、その知見から病態に即した新規疾患治療薬の開発を目指すことである。そのために MIA 投与ラット股関節モデルの適正化を行い、疾患修飾薬の候補薬としてトラマドールの効果について評価を行った。

3. 研究の方法

(1) MIA 投与ラット股関節モデルの適正化

関節軟骨を特異的に融解するとされる MIA をラット股関節に投与する量を 0.25mg, 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg, 4.0mg とし、Sham 群を加えて経時的にレントゲン画像(KL-grade)、関節軟骨の病理組織(OARSI score)、疼痛行動学的な評価を行なった。

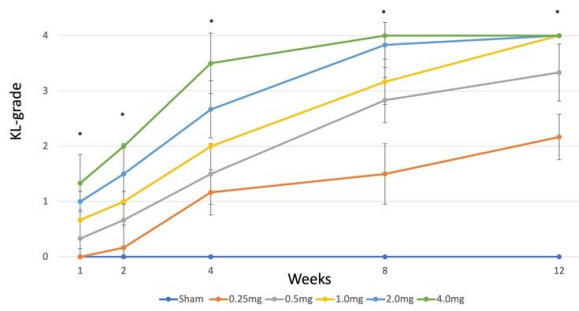
(2) トラマドールによる治療効果の検討

MIA 投与ラット股関節慢性疼痛モデルとして MIA0.5mg を投与した。MIA 投与、ならびに MIA+トラマドール腹腔内投与群を作成して Sham 群との比較を行なった。関節軟骨の病理組織(OARSI score)、疼痛行動学的な評価に加えて末梢疼痛感作の評価として後根神経節(DRG)の細胞免疫染色を行なった。股関節に逆行性神経トレーサーであるフルオロゴールド(FG)投与を行い、股関節支配神経である L4 高位 DRG において FG 陽性細胞中の炎症性疼痛ペプチド(CGRP)陽性細胞の割合を算出した。

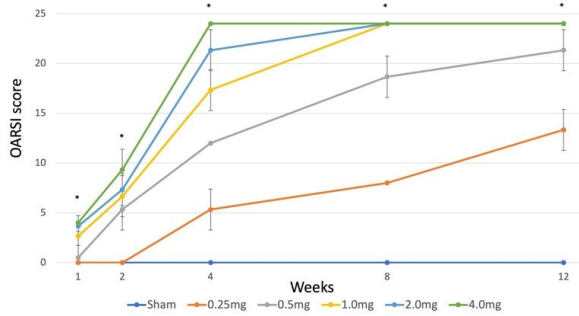
4. 研究成果

(1) MIA 投与ラット股関節モデルの適正化

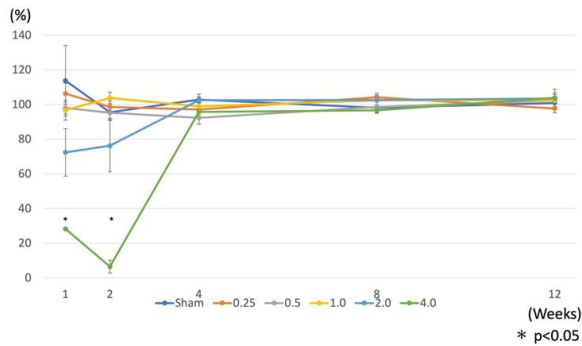
MIA 投与によりラット股関節のレントゲン画像、病理組織、疼痛行動は図 1-3 のようになった。画像、病理組織ともに経時的かつ濃度依存性に変性が進行し、1.0mg 以上の投与量では 12 週時点で末期関節症像を呈した。疼痛行動においても濃度依存性に疼痛行動が認められたが、4 週以降は改善する傾向を認めた。



* p<0.05 図1 レントゲン画像



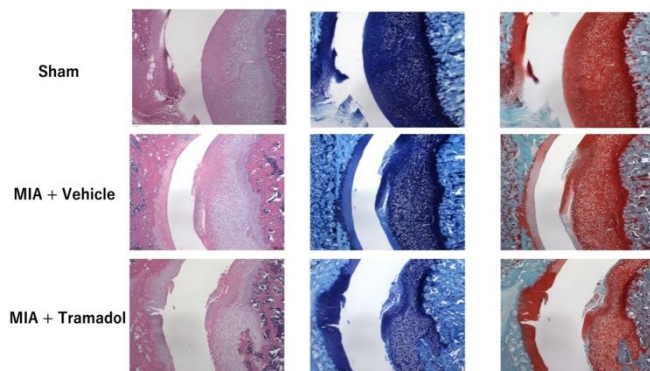
* p<0.05 図2 病理組織



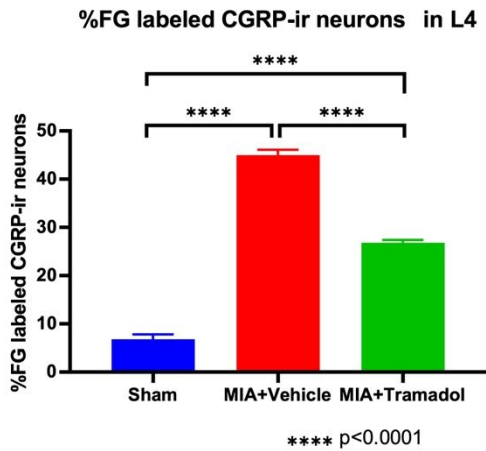
* p<0.05 図3 疼痛行動評価

(2) ترامadolによる治療効果の検討

MIA 投与群ならびに MIA+トラマドール投与群においては Sham 群と比較して病理所見において軟骨の変性を認め、MIA+トラマドール投与群は MIA 投与群よりも変性が進行した。疼痛行動としては MIA 投与群において Sham 群に対して有意な疼痛過敏性を認めたが、MIA+トラマドール投与群では疼痛過敏性が改善した。免疫染色において FG 陽性細胞中の CGRP 陽性細胞は MIA 投与により有意に上昇するも、トラマドール投与により減少した。



MIA 投与により変性が生じ、トラマドール投与によりさらに進行した



MIA 投与により生じた疼痛感作はトラマドール投与で改善した

MIA 投与ラット股関節モデルの適正化研究より、変性の進行には濃度依存性が存在することが明らかとなった。変性の程度ならびに速度において濃度依存性があることから、股関節症モデルとして急性から慢性の進行について評価目的に合わせて投与量によって調整可能であることが示唆された。また、トラマドールは免疫染色による疼痛感作においても疼痛過敏性においても効果を示したものの、病理組織より軟骨の変性像を示した。強力な疼痛抑制効果によりかえって変性が進行してしまう可能性が示され、臨床においてもオピオイドによる強力な疼痛抑制が治療においては必ずしもメリットとならないことと支持する結果となった。今後疼痛を抑制しながらも、変性の進行には影響を及ぼさない治療薬の探索につなげたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugano Masahiko, Hagiwara Shigeo, Nakamura Junichi, Matsuura Yusuke, Suzuki Takane, Wako Yasushi, Miura Michiaki, Kawarai Yuya, Nawata Kento, Yoshino Kensuke, Konno Kenta, Yoh Satoshi, Ohtori Seiji	4. 巻 105
2. 論文標題 Comparison study of bone strength of the proximal femur with and without hip osteoarthritis by computed tomography-based finite element analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 109810 ~ 109810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiomech.2020.109810	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 Hagiwara Shigeo, Orita Sumihisa, Nakamura Junichi, Inage Kazuhide, Kawasaki Yohei, Shiko Yuki, Eguchi Yawara, Ohtori Seiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of spinal alignment and stiffness on impingement after total hip arthroplasty: a radiographic study of pre- and post-operative spinopelvic alignment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Spine Journal	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) 10.1007/s00586-020-06589-z	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 Inagaki Kenta, Iida Satoshi, Miyamoto Shuichi, Suzuki Chiho, Nakatani Takushi, Shinada Yoshiyuki, Kawarai Yuya, Hagiwara Shigeo, Nakamura Junichi, Orita Sumihisa, Ohtori Seiji	4. 巻 21
2. 論文標題 Natural history of noise and squeaking in cementless ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedics	6. 最初と最後の頁 544 ~ 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jor.2020.09.009	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 Tomaru Yohei, Yoshioka Tomokazu, Nanakamura Junichi, Sugaya Hisashi, Hagiwara Shigeo, Nawata Kento, Ohtori Seiji, Yamazaki Masashi, Mishima Hajime	4. 巻 16
2. 論文標題 Concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation versus conservative treatment for corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Rural Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2185/jrm.2020-033	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 He P, Yoshino K, Hagiwara S, Nakamura J, Ueda H, Kawarai Y, Sugano M, Nawata K, Konno K, Yoh S, Matsumiya G, Ohtori S.	4. 巻 96E
2. 論文標題 Treatment of protrusion of the acetabular component after total hip arthroplasty in combination with vascular surgery: a report of three cases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chiba Medical J.	6. 最初と最後の頁 59-65
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 Yoshino K, Nakamura J, Hagiwara S, Suzuki T, Kawasaki Y, Ohtori S	4. 巻 15
2. 論文標題 Anatomical Implications Regarding Femoral Nerve Palsy During a Direct Anterior Approach to Total Hip Arthroplasty: A Cadaveric Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Bone Joint Surg Am.	6. 最初と最後の頁 137-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2106/JBJS.19.00667	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 Sugano M, Nakamura J, Hagiwara S, Suzuki T, Nakajima T, Orita S, Akazawa T, Eguchi Y, Kawasaki Y, Ohtori S	4. 巻 22
2. 論文標題 Anatomical course of the lateral femoral cutaneous nerve with special reference to the direct anterior approach to total hip arthroplasty.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1637992	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 Nawata K, Nakamura J, Hagiwara S, Wako Y, Miura M, Kawarai Y, Sugano M, Yoshino K, Inage K, Orita S, Ohtori S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Predictive value of magnetic resonance imaging for multifocal osteonecrosis screening associated with glucocorticoid therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1623363	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 Kawarai Y, Orita S, Nakamura J, Miyamoto S, Suzuki M, Inage K, Hagiwara S, Suzuki T, Nakajima T, Akazawa T, Ohtori S.	4. 巻 38
2. 論文標題 Analgesic Effect of Duloxetine on an Animal Model of Monosodium Iodoacetate-Induced Hip Osteoarthritis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Orthop Res.	6. 最初と最後の頁 422-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24480	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 Yoshino Kensuke, Hagiwara Shigeo, Nakamura Junichi, Tsukeoka Tadashi, Tsuneizumi Yoshikazu, Ohtori Seiji	4. 巻 26
2. 論文標題 Intra- and interobserver reliability and agreement in three-dimensional computed tomography measurements of component positions after total knee arthroplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Knee	6. 最初と最後の頁 1102 ~ 1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.knee.2019.07.001	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 Kanno Keijiro, Suzuki Narita Miyako, Kawarai Yuya, Hagiwara Shigeo, Yoh Satoshi, Nakamura Junichi, Orita Sumihisa, Inage Kazuhide, Suzuki Takane, Ohtori Seiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Analgesic effects and arthritic changes following tramadol administration in a rat hip osteoarthritis model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	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) 10.1002/jor.25208	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 Konno Kenta, Hagiwara Shigeo, Nakamura Junichi, Suzuki Takane, Eguchi Yawara, Ohtori Seiji	4. 巻 12
2. 論文標題 An Anatomic Study of the Relationship Between the Iliocapsularis Muscle and Iliofemoral Ligament in Total Hip Arthroplasty	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthroplasty Today	6. 最初と最後の頁 57 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.artd.2021.09.010	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 萩原茂生
2. 発表標題 変形性関節症・軟骨 変形性股関節症における股関節周囲筋の評価 3D MRIを用いた検討
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 萩原茂生
2. 発表標題 インフリキシマブ休薬後関節破壊が進行し人工関節置換術を要した2例
3. 学会等名 第49回日本リウマチの外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 萩原茂生
2. 発表標題 脊椎矢状面アライメントと脊椎可動性に基づいたTHAインプラント設置の検討
3. 学会等名 第47回日本股関節学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葉 佐俊, 瓦井 裕也, 中村 順一, 萩原 茂生, 折田 純久, 稲毛 一秀, 志賀 康浩, 大鳥 精司
2. 発表標題 Mono-iodoacetateの濃度の変化によるラット股関節の疼痛閾値の変化に関して
3. 学会等名 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葉 佐俊, 中村 順一, 萩原 茂生, 吉野 謙輔, 神野 敬士朗, 紺野 健太, 矢野 斉, 大鳥 精司
2. 発表標題 ラット力学的変形壊死股関節症モデルの検討
3. 学会等名 日本股関節学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神野 敬士朗, 葉 佐俊, 中村 順一, 萩原 茂生, 吉野 謙輔, 紺野 健太, 矢野 斉, 大鳥 精司
2. 発表標題 ラット 変形性股関節症モデルにおけるtramadol投与による除痛効果および関節症性変化についての検討
3. 学会等名 日本股関節学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葉 佐俊, 瓦井 裕也, 中村 順一, 萩原 茂生, 志賀 康浩, 稲毛 一秀, 折田 純久, 大鳥 精司
2. 発表標題 Mono-iodoacetateの濃度の変化によるラット股関節の疼痛閾値の変化に関して
3. 学会等名 日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeo Hagiwara, Wako Yasushi, Junichi Nakamura, Miura Michiaki, Yawara Eguchi, Yuya Kawarai, Masahiko Sugano, Kenoto Nawata, Kensike Yoshino, Kenta Konno, Satoshi Yo
2. 発表標題 Diffusion tensor imaging of the sciatic and femoral nerves in osteoarthritis of the hip and osteonecrosis of femoral head
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 下肢牽引装置におけるヒップピロー設置台	発明者 萩原茂生、中村順一	権利者 国立大学法人千 葉大学、株式会 社カムラーナ
産業財産権の種類、番号 意匠、1684815	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------