

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790191

研究課題名(和文)

遅発性筋痛モデルによる筋性疼痛の中枢機構に関する研究

研究課題名(英文)

Spinal and supraspinal mechanisms of muscular nociception in a rat model of delayed onset muscle soreness.

研究代表者：

田口 徹 (TAGUCHI TORU)

名古屋大学・環境医学研究所・助教

研究者番号：90464156

研究成果の概要(和文)： 1) 遅発性筋痛における筋機械痛覚過敏に TRP (Transient Receptor Potential)チャネルや酸感受性イオンチャネルが関与することを明らかにした。2) 遅発性筋痛にブラジキニン B2 受容体の活性化、および神経成長因子が極めて重要な役割を果たすことを示した。3) 遅発性筋痛では筋よりも筋膜への侵害刺激に対する感受性が高まっていることを示した。4) 筋侵害受容体の機械感受性は加齢により亢進し、一方、皮膚侵害受容体の機械感受性は加齢により低下することを示した。5) 脊髄後角ニューロンの細胞外記録により、腰部筋・筋膜に起因する腰痛の脊髄機構を明らかにした。6) 圧迫刺激による骨格筋からの ATP 放出を定量化した。7) 繰り返し寒冷ストレス負荷により慢性筋痛動物モデルを作成した。8) 骨格筋機械感受性 C 線維の半数はアクロメリン酸-A に対して興奮作用を示し、侵害受容体終末にアクロメリン酸-A に特異的な新規受容体が存在する可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)： 1) Clarified the involvement of transient receptor potential (TRP) channels and acid-sensing ion channels in muscular mechanical hyperalgesia in delayed onset muscle soreness (DOMS). 2) Demonstrated crucial roles of bradykinin B2 receptor activation and nerve growth factor in DOMS. 3) Showed the higher sensitivity to noxious stimulation in the fascia than the exercised muscle itself in DOMS. 4) Clarified that the mechanical sensitivity of muscular C-fiber nociceptors increased as a function of age while that of cutaneous nociceptors decreased. 5) Clarified the spinal mechanisms of low back pain originating from low back muscles and fasciae by the extracellular recording of the spinal dorsal horn neurons. 6) Quantified the release of ATP from the skeletal muscle by compression. 7) Developed an animal model of chronic muscle pain by repeated cold stress in rats. 8) Suggested the existence of a novel receptor specific to acromelic acid-A (ACRO-A) at the nociceptor endings by demonstrating that a half of mechano-sensitive C-fibers in the muscle excited by ACRO-A.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：疼痛生理学

科研費の分科・細目：環境生理学(含体力医学・栄養生理学)

キーワード：筋性疼痛、遅発性筋痛、加齢、脊髄、侵害受容器、機械受容

1. 研究開始当初の背景

筋や筋膜に由来する痛みは加齢とともに増悪し、医学的・社会的に重要度が高い。しかし、これまでの痛みの研究は主として皮膚が対象であったため、筋の痛みのメカニズムには不明な点が多かった。臨床的な側面から考えると、痛みの性質や局在、患者の頻度、関連痛の有無、加齢による影響、慢性痛への移行のしやすさ、日常生活に与える影響などの観点から、筋の痛みは皮膚の痛みとは大きく異なる。そのため、筋の痛みを理解するためには、皮膚の痛みの研究から得られた知識を単に類推するだけでは不十分であり、筋の痛みの研究を独自に、かつ末梢から中枢まで体系的に行うことが必要であった。

まず、研究には材料となるモデルが必要である。本研究では、それまでに我々が開発していた遅発性筋痛モデルを使用した。その理由は、遅発性筋痛モデルは筋の機械痛覚過敏を主兆候とする、炎症所見を伴わないより臨床に即した筋痛モデルであるためである。この時点でモデルは確立されていたが、遅発性筋痛における機械痛覚過敏の発症・維持に関わる因子やそれらが末梢・中枢神経系にどのような影響を及ぼして、遅発性筋痛となるのか、その神経機構は謎であった。

また、筋や関節などの筋骨格系疼痛を有する患者は加齢とともに右肩上がりに増加するが、痛みを伝達する侵害受容器の活動が加齢によってどのように変化するか、また、筋の痛みや侵害受容に関わる筋膜組織の役割なども不明であった。

2. 研究の目的

(1) 遅発性筋痛をモデルとし、その筋機械痛覚過敏に関わる因子や、神経機構を明らかにする。

(2) 筋侵害受容器の加齢による変化を調べ、筋骨格系疼痛患者が加齢により増加する神経生理学的バックグラウンドを明らかにする。

(3) 筋のみならず筋膜組織が正常時の侵害受容を担い、痛覚過敏などの病態時にも重要な役割を果たすことを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 遅発性筋痛の発症や維持に関与する因子を同定するため、拮抗薬や抗体等を用いた行動薬理学実験(Randall-Selittoテストやvon Frey hairテスト)、また、mRNAやタンパクの定量解析(PCR、ELISA、Western Blotting)を実施した。また、同定された維持因子のうち神経成長因子が筋侵害受容器の機械反応を感作するかどうかを調べるために、単一神経記録を行った。

(2) 筋侵害受容器活動の加齢による変化を明らかにするため、若齢ラット(約10週齢)と老齢ラット(約130週齢)を用いて、単一神経記録を行い、侵害受容器の一般的特性(伝導速度、自発放電、受容野の分布)や定量的侵害刺激(機械、化学、熱刺激)に対する感受性を体系的に調べた。また、侵害受容器における加齢変化が深部組織と表在組織で同様に生じるのかどうかを調べるため、神経-皮膚標本を用いて、同じ実験を行い、筋と皮膚で結果を比較した。

(3) *in vivo*実験系において、ラット胸腰筋膜に受容野をもつ脊髄後角ニューロンの細胞外記録を行った。これを正常ラットと神経成長因子や完全フロイントアジュバントの前投与による病態モデルを用いて行い、痛覚過敏時の変化を調べた。

4. 研究成果

(1) 遅発性筋痛の発症や維持に関与する種々の因子を同定し、それらの相互作用の一端を解明した。中でも遅発性筋痛に至るまでの過程で、1. ブラジキニンB2受容体の活性化から神経成長因子に至る経路と、2. シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)からグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)に至る2種類の経路の存在を明らかにした。その他、通常は機械受容を担わない熱感受性イオンチャンネル(TRPV1)や酸感受性イオンチャンネル(ASIC)が遅発性筋痛に関与することを明らかにした。

(2) 侵害受容器の機械反応は、加齢により皮膚では減弱し、筋では逆に増大していた。その他、化学刺激や温度刺激に対する反応性には顕著な変化がみられなかった、これらより、加齢による侵害受容器活動の変化は、組織や刺激のモダリティによって異なり、一方向性に起こるものではないことがわかった。

(3) 腰部筋や胸腰筋膜に受容野をもつ脊髄後角ニューロンが胸腰髄レベル(Th13-L5)から体系的に記録できた。また、実験的筋炎モデルにおいてこれらのニューロンの割合が有意に増加した。これらの結果は、筋膜が正常時の侵害受容を担い、病態時の痛覚過敏にも重要な役割を果たすことを示している。これまでに筋膜は筋を束ねて筋収縮を円滑に行うための単なる支持組織の役割しか考えられてこなかったが、本研究結果は、侵害受容組織としての筋膜の新しい生理学的・解剖学的役割を示すものであるといえる。

(4) その他：

1. 圧迫刺激による骨格筋からのATP放出を初めて定量化した。2. 繰り返し寒冷ストレス負荷により慢性筋痛動物モデルを作成した。3. アクロメリン酸-Aによる骨格筋侵害受容器の興奮作用を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 11 件) すべて査読あり

1. Taguchi T, Hoheisel U, Mense S. Dorsal horn neurons having input from low back structures in rats. *Pain* 138: 119-29, 2008.
2. Taguchi T, Kozaki Y, Katanosaka K, Mizumura K. Compression-induced ATP release from rat skeletal muscle with and without lengthening contraction. *Neurosci Lett* 434: 277-81, 2008.
3. Fujii Y, Ozaki N, Taguchi T, Mizumura K, Furukawa K, Sugiura Y. TRP channels and ASICs mediate mechanical hyperalgesia in models of inflammatory muscle pain and delayed onset muscle soreness. *Pain* 140: 292-304, 2008.
4. Gibson W, Arendt-Nielsen, Taguchi T, Mizumura K, Graven-Nielsen T. Increased pain from muscle fascia following eccentric exercise: Animal and human findings. *Exp Brain Res* 194: 299-308, 2009.
5. Taguchi T, Tomotoshi K, Mizumura K. Excitatory actions of mushroom poison (acromelic acid) on unmyelinated muscular afferents in the rat. *Neurosci Lett* 456: 69-73, 2009.
6. Nasu T, Taguchi T, Mizumura K. Persistent deep mechanical hyperalgesia induced by repeated cold stress in rats. *Eur J Pain* 14: 236-44, 2010.
7. Murase S, Terazawa E, Queme F, Ota H, Matsuda T, Hirate K, Kozaki K, Katanosaka K, Taguchi T, Urai H, Mizumura K. Bradykinin and nerve growth factor play pivotal roles in muscular mechanical hyperalgesia after exercise (delayed onset muscle soreness). *J Neurosci* 30: 3752-61, 2010.
8. Taguchi T, Ota H, Matsuda T, Murase S, Mizumura K. Cutaneous C-fiber nociceptor responses and nociceptive behaviors in aged Sprague-Dawley rats. *Pain* 151: 771-82, 2010.
9. Mizumura K, Murase S, Taguchi T. Animal models of myofascial trigger points. *J Musculoskelet Pain* 18: 361-6, 2010.
10. Taguchi T, Mizumura K. Augmented mechanical response of muscular thin-fiber receptors in aged rats recorded in vitro. *Eur J Pain* 2011 (in press).
11. Hoheisel U, Taguchi T, Treede RD, Mense S. Nociceptive input from the rat thoracolumbar fascia to lumbar dorsal horn neurones. *Eur J Pain* 2011 (in press).

〔学会発表〕 (計 42 件)

<招待講演・シンポジウム>

1. Mizumura K, Senoo S, Matsuda T, Taguchi T. Mechanism of muscular mechanical hyperalgesia after exercise (DOMS) -Involvement of NGF- The 3rd Asian Pain Symposium (2008.07.18-19, 福岡) (招待講演)
2. 田口徹. 遅発性筋痛 (いわゆる運動後の筋肉痛) の末梢神経機構. 第 4 回名古屋大学環境医学研究所・生理学研究所合同シンポジウム (2009.02.16、名古屋) (シンポジウム)
3. Taguchi T, Hoheisel U, John V, Mense S. Spinal mechanisms of low back pain originating from deep somatic tissues. 第 31 回日本疼痛学会 (Nagoya Pain 2009) (2009.07.16-18, 名古屋) (シンポジウム)
4. Murase S, Taguchi T, Matsuda T, Queme F, Urai H, Katanosaka K, Mizumura K. 筋性疼痛における NGF (神経成長因子) の役割. 第 31 回日本疼痛学会 (2009.07.16-18, 名古屋) (シンポジウム)
5. 田口徹. 骨格筋に起因する痛み研究の Update. 平成 22 年度 富山県理学療法士会基礎系研究会・物理療法研究会共同研修会 (2010.05.23、富山) (招待講演)
6. Taguchi T. Electrophysiology of low back pain: Where is the nociceptive input processed? Topical Symposium "Mechanisms and novel therapies of non-specific low back pain: basic and clinical studies", 第 13 回国際疼痛学会 (2010.08.29-09.02, Montreal, CANADA) (シンポジウム)
7. Mizumura K, Murase S, Taguchi T, Suzuki M. Role of nerve growth factor (NGF) in muscular pain. 第 33 回日本神経科学学会 (2010.09.02-04, 神戸) (シンポジウム)
8. Mizumura K, Murase S, Taguchi T. Animal models of myofascial trigger points. 第 8 回国際筋痛学会 (Myopain 2010) (2010.10.03-07, Toledo, SPAIN) (招待講演)
9. 田口徹. 加齢と筋肉痛. 『筋骨格系疼痛シンポジウム -筋骨格系疼痛研究のプレリビュード (若手シンポジウム) -』 (2011.03.19、名古屋) (シンポジウム)
10. 田口徹. 筋肉痛研究の最前線 -理学療法学生へ基礎研究のすゝめ-. 第 7 回日本理学療法学生交流会 (2011.03.22、神戸) (招待講演)

<国際学会>

1. Taguchi T, Matsuda T, Nasu T, Mizumura K. Muscular mechanical nociceptive

- threshold and mechanical sensitivity of muscular C-fiber receptors recorded in vitro of aged rats. 第 12 回国際疼痛学会サテライト会議 (2008.08.15-16, Edinburgh, Scotland)
2. Nasu T, Taguchi T, Mizumura K. Repeated cold stress induced chronic hyperalgesia in the muscle as well as in the skin depending on the cold temperature used. 第 12 回国際疼痛学会 (2008.08.17-22, Glasgow, UK)
 3. Hotta N, Taguchi T, Mizumura K. Low pH enhances the response of thin muscle afferents to mechanical stimuli. 第 11 回オックスフォードカンファレンス (2009.07.23-26, 奈良)
 4. Taguchi T, Matsuda T, Murase S, Ota H, Mizumura K. Decreased sensitivity to heat by aging in mechano-sensitive cutaneous C-fibers recorded from rat skin-saphenous nerve preparations in vitro. 第 36 回国際生理学会 (2009.07.27-08.01, Kyoto)
 5. Taguchi T, Queme F, Murase S, Mizumura K. Nerve growth factor-induced muscular mechanical hyperalgesia and sensitization to mechanical stimulus of muscular C-fiber afferents in rats. 第 36 回国際生理学会 (2009.07.27-08.01, Kyoto, JAPAN)
 6. Murase S, Katanosaka K, Taguchi T, Mizumura K. B2 bradykinin receptor antagonist blocked muscular mechanical hyperalgesia after exercise by inhibiting NGF up-regulation in the muscle. 第 36 回国際生理学会 (2009.07.27-08.01, Kyoto, JAPAN)
 7. Hotta N, Taguchi T, Mizumura K. Changed responsiveness of muscular thin fiber afferents in neonatally capsaicin-treated rats. 第 36 回国際生理学会 (2009.07.27-08.01, Kyoto, JAPAN)
 8. Taguchi T, Tesarz J, Mense S. The thoracolumbar fascia as a source of low back pain. 第 2 回国際筋膜研究学会 (2009.10.27-30, Amsterdam, NETHERLANDS)
 9. Taguchi T, Ota H, Matsuda T, Murase S, Mizumura K. Changes in pain-related behaviors and responsive characteristics of unmyelinated (C-fiber) cutaneous afferents in aged male Sprague-Dawley rats. 第 13 回国際疼痛学会 (2010.08.29-09.02, Montreal, CANADA)
 10. Murase S, Queme F, Taguchi T, Mizumura K. COX-2-GDNF pathway to delayed onset muscle soreness in rats. 第 13 回国際疼痛学会 (2010.08.29-09.02, Montreal, CANADA) (ポスター、英語)
 11. Mizumura K, Murase S, Queme F, Kato K, Taguchi T. Glial-cell-line-derived neurotrophic factor (GDNF) is increased in the muscle after lengthening contraction (LC) and induces muscular mechanical hyperalgesia. 第 8 回国際筋痛学会 (Myopain 2010) (2010.10.03-07, Toledo, SPAIN)
- <日本国内学会>
1. Murase S, Kozaki Y, Katanosaka K, Taguchi T, Mizumura K. COX-2 and NGF mRNA expression increased after lengthening contraction (LC) with different time course. 第 31 回日本神経科学学会 (2008.07.09-11, 東京)
 2. 田口徹、友利公彦、水村和枝. キノコ毒 (アクロメリン酸) による骨格筋痛み受容器の興奮. 第 55 回中部日本生理学会 (2008.10.17-18, 長久手)
 3. 松田輝、田口徹、水村和枝. 筋 C 線維受容器の機械刺激に対する反応の ATP による修飾. 第 55 回中部日本生理学会 (2008.10.17-18, 長久手)
 4. Taguchi T, Ota H, Matsuda T, Murase S, Mizumura K. Effects of aging on mechanically sensitive C-fibers in the rat skin. 第 31 回日本痛学会 (2009.07.16-18, 名古屋)
 5. Ota H, Taguchi T, Nasu T, Mizumura K. Analysis of EP receptors on delayed onset muscle soreness. 第 31 回日本痛学会 (2009.07.16-18, 名古屋)
 6. Taguchi T, Ota H, Matsuda T, Murase S, Mizumura K. Aging reduced mechanical sensitivity of unmyelinated afferents electrically identified in the rat skin-saphenous nerve preparations in vitro. 第 32 回日本神経科学学会 (2009.09.16-18, 名古屋)
 7. 浦川将、高本考一、酒井重数、田口徹、松田輝、水村和枝、小野武年、西条寿夫. ラット腓腹筋における遅発性筋肉痛モデル開発. 第 15 回理学療法の医学的基礎研究会 (2010.05.26, 愛知)
 8. Matsuda T, Taguchi T, Mizumura K. ATP-induced suppression of mechanical response and sensitization to acid of muscle C-fiber afferents in vitro. 第 33 回日本神経科学学会 (2010.09.02-04, Kobe)
 9. Taguchi T, Ota H, Matsuda T, Murase S,

Mizumura K. Age-related changes in conductive and receptive properties of C-fiber nociceptors. 第88回日本生理学会 (2011.03.28-30, 横浜)

<ドイツ国内学会>

1. Tesarz J, Taguchi T, Mense S. Die Fascia thoracolumbalis als potentielle Ursache für Rückenschmerzen Bedeutung der lumbosakralen Faszie bei nozizeptiven Prozessen im Bereich der LWS. ドイツ徒手療法学会 (2008.09.12-14, Potsdam, GERMANY)
2. John V, Taguchi T, Hoheisel U, Mense S. Vergleichende neuroanatomische Untersuchung zur spinalen Verschaltung von Muskelnozizeptoren aus Extremitäten- und Rückenmuskulatur. 第18回ドイツ疼痛学会 (2008.10.08-11, Berlin, GERMANY)
3. Hoheisel U, Taguchi T, Tesarz J, Mense S. Fascia thoracolumbalis - eine vergessene anatomische Struktur. 12. Curriculum Anatomie & Schmerz (2009.09.10-12, Greifswald, GERMANY)
4. Hoheisel U, Taguchi T, Mense S. Die Fascia thoracolumbalis eine potentielle Schmerzquelle für den unspezifischen Rückenschmerz? 第19回ドイツ疼痛学会 (2009.10.07-10, Berlin, GERMANY)

<研究会>

1. 田口徹. 遅発性筋痛をモデルとした筋性疼痛の末梢神経機構の解明. 第13回鶴舞公開セミナー (2008.08.07, 名古屋)
2. 田口徹. 遅発性筋痛 (いわゆる運動後の筋肉痛) のメカニズムを探る. H20年度第4回環研カンファレンス (2008.09.25, 名古屋).
3. 田口徹, 松田輝, 村瀬詩織, 太田大樹, 水村和枝. 骨格筋, および皮膚侵害受容器活動の加齢による変化. 平成20年度生理学研究所研究会「筋・骨格系と内臓の痛み研究会」(2009.01.22-23, 岡崎)
4. 松田輝, 田口徹, 水村和枝. 筋C線維受容器のATPによる機械反応抑制と酸に対する反応性の感作. 平成20年度生理学研究所研究会「筋・骨格系と内臓の痛み研究会」(2009.01.22-23, 岡崎)
5. Taguchi T. Nerve growth factor-induced mechanical sensitization of unmyelinated muscular C-fibers in rats. Kick-off meeting of Strategic Japanese-Danish Cooperative Program on "Clinical Research" from Japan Science and Technology Agency: Translational aspects of myofascial

pain - from basic animal research to human experimental and clinical studies. (2009.01.23, 名古屋)

6. 田口徹, 太田大樹, 松田輝, 村瀬詩織, 水村和枝. 加齢ラットの皮膚C線維侵害受容器の反応性と侵害受容逃避閾値の比較. 平成21年度生理学研究所研究会「痛みの病態生理と神経・分子機構」(2009.12.10-11, 岡崎)
7. 田口徹, Hoheisel U, Mense S. 腰痛の発生源としての胸腰筋膜. 平成22年度生理学研究所研究会「痛みの病態生理と神経・分子機構」(2010.12.03-04, 岡崎)
8. 松田輝, 田口徹, 水村和枝. 筋C線維受容器の機械刺激と酸に対する反応に及ぼすATPの影響. 第4回痛みの理学療法学研究会大会 (2011.02.26-27, 名古屋)

[図書] (計4件)

1. Mizumura K, Taguchi T. Facilitated response of muscle thin-fiber receptors in mechanical hyperalgesia after exercise. In: Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T and Mense S eds, FUNDAMENTALS OF MUSCULOSKELETAL PAIN (Part 1, Chapter 4, pp47-59), Seattle, IASP Press, 2008.
2. 田口徹. 『筋痛研究の最前線』、日本マイオセラピー協会ニュースレター, 10: 10-7, 2009.
3. Hotta N, Taguchi T, Mizumura K. Low pH enhances the response of thin muscle afferents to mechanical stimuli. In: Homma I, Onimaru H and Fukuchi Y eds, Advances in Experimental Medicine and Biology 669 (Chapter 64): 315-8, 2010.
4. 田口徹. 線維筋痛症の発症・病態メカニズムと今後の展望 -慢性疼痛における薬剤選定と治療薬開発-, pp131-4, 技術情報協会, 2010.

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田口 徹 (TAGUCHI TORU)
名古屋大学・環境医学研究所・神経系分野
II・助教
研究者番号: 90464156

(2) 研究分担者: なし

(3) 連携研究者

1. 水村 和枝 (MIZUMURA KAZUE)
名古屋大学・環境医学研究所・神経系分野
II・教授
研究者番号：00109349
2. メンゼ・ジークフリート (MENSE Siegfried)
ハイデルベルグ大学・医学部マンハイム・
CBTM・神経解剖学・教授
研究者番号：なし
3. ホハイセル・ウルリッヒ (HOHEISEL
Ulrich)
ハイデルベルグ大学・医学部マンハイム・
CBTM・神経解剖学・研究員
研究者番号：なし