

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659106

研究課題名(和文)痛み(感覚)センサーとしての筋膜の新たな基礎医学的役割の確立

研究課題名(英文)Novel roles of muscle fascia as a nociceptive sensory tissue.

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：肩こりや腰痛などの筋・筋膜性疼痛は、先進国に共通した慢性難治性疾患である。筋膜組織はその痛みの発生源として重要であると信じられてきたが、これまでにその実証はなかった。本研究では、1) ラットの下腿筋膜に侵害受容線維が分布すること、2) 機械・化学・熱などの痛み刺激に応じる侵害受容器が分布すること、3) 筋膜からの侵害情報が脊髄後角表層の痛覚伝導路に入力することを実証した。以上の結果は、筋膜が単なる支持組織ではなく、侵害受容を担う感覚組織であることを示しており、筋・筋膜性疼痛における筋膜の関与を示唆する。

研究成果の概要(英文)：Myofascial pain, such as stiff neck and low back pain, is a chronic refractory disease which is common in developed countries. Muscle fascia has long been considered to be important as the source of pain although there was no experimental evidence. In this project, we demonstrated that nociceptive nerve fibers were found to be densely distributed in the rat CF. Nociceptors responding to mechanical, chemical (bradykinin), and heat stimuli exist in the CF. Painful stimulus to the CF induced neuronal activation of superficial layers in the spinal dorsal horn. These results indicate that the "muscle fascia," a tissue often overlooked in pain research, can be an important source of nociception and pain in normal conditions. Roles of muscle fascia in hyperalgesic conditions are to be studied in future.

研究分野：環境生理学(含体力医学・栄養生理学)

キーワード：筋・筋膜性疼痛 侵害受容器 痛み 筋-筋膜間相互作用 感覚センサー 光遺伝学 チャンネルロドプシン サルコペニア

1. 研究開始当初の背景

筋膜 (fascia) は “第2の骨格” ともいわれ、人体最大組織である骨格筋を隈なく覆い、円滑な身体動作を可能にしている。その生体における支持組織としての役割は確固たるものである。しかし、一方で、筋膜の支持機能以外の生理・解剖学的役割に着目した研究は皆無に等しく、基礎医学において筋膜はいわば “忘れ去られた組織” であった。

また、鍼治療や徒手療法などの代替医療では、筋膜が疼痛患者の痛みのソースとして、逆に、治療効果を引き出す際のターゲットとして経験的に重要視されている。特に、肩こり、腰痛など、筋・筋膜性疼痛患者の多くでは硬く肥厚した筋膜が触診されるため、これが疾患のメカニズムに深く関与すると考えられている。このように、筋膜は痛み受容を担い、病態時の痛覚過敏にも重要であると想像されるが、これまでにその生理・解剖学的実証は皆無に等しく、痛み受容センサー (感覚センサー) としての筋膜の基礎医学的役割は確立されていなかった。

2. 研究の目的

- (1) 筋膜に起因する痛み (筋膜性疼痛) の神経機構を多角的に解明し、“痛みセンサー (感覚センサー) としての筋膜” の新たな基礎医学的役割の確立を目指す。
- (2) 単なる他動的な支持組織ではなく、アクティブな収縮エレメントとしての筋膜の新しい役割を探索する。
- (3) 国民病ともいわれる筋・筋膜性疼痛の基礎研究に有用な動物モデルの改良・開発を試みる。

3. 研究の方法

- (1) 下腿筋膜の全載標本、および横断切片を作成し、筋膜における侵害受容線維の分布をカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) や Peripherin 陽性線維を指標に免疫組織化学染色により調べた。また、それらの共局在を観察した。
- (2) アクティブな収縮エレメントとしての筋膜の新しい役割を探索するため、下腿筋膜における血管平滑筋の分布を α -SMA を指標に免疫組織化学染色により調べた。
- (3) 定量的足関節運動負荷装置を用いて、伸張性収縮の筋伸張パラメータを可変し、画一的な遅発性筋痛モデルの作成を試みた。

4. 研究成果

- (1) 筋膜に CGRP や Peripherin 陽性侵害受容線維が分布し、その多くが共局在を示すことがわかった (図1)。これらは筋膜の侵害受容 (痛み) に関わると考えられる。

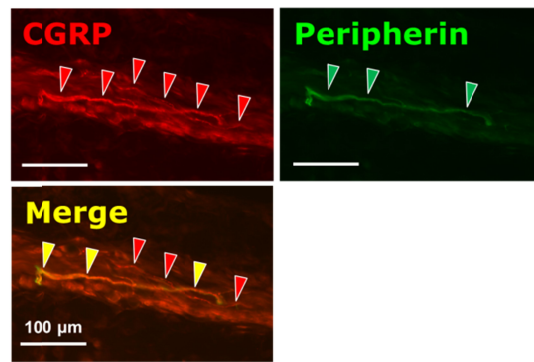


図1. CGRP と Peripherin 陽性線維の共局在。

- (2) 下腿筋膜の特に表層において、 α -SMA 陽性血管平滑筋が密に分布することがわかった (図2緑)。これまでに筋膜は平滑筋様の収縮能を有する可能性が示唆されている。本結果は、筋膜のアクティブな収縮能が血管平滑筋に由来する可能性を示唆するものである。

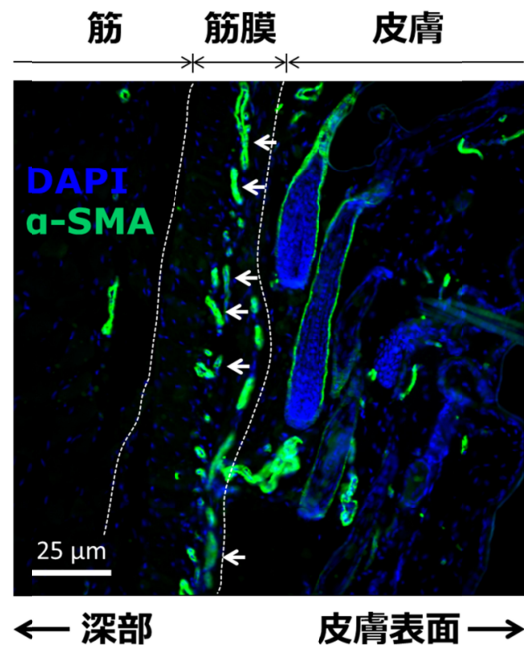


図2. 下腿筋膜における血管平滑筋の分布。

- (3) 遅発性筋痛は伸張性収縮の伸張範囲や伸張角速度依存的に生じることがわかった (図3)。これらの結果は、肥満や糖尿病患者、サルコペニアを伴う高齢者、スポーツに携わるアスリートなど、多くの人にとって筋肉痛のない適切な運動処方にも有用であると考えられる。

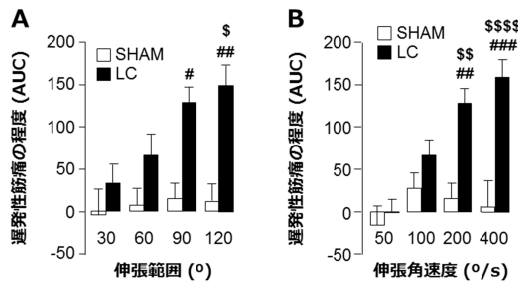


図3. 遅発性筋痛は伸張性収縮の伸張範囲と伸張角速度依存的に生じる。

5. 主な発表論文等

(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8件) すべて査読あり

- 1) Taguchi T, Yasui M, Kubo A, Abe M, Kiyama H, Yamanaka A, Mizumura K. Nociception originating from the crural fascia in rats. *Pain* 154: 1103-14, 2013. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.017.
- 2) Murase S, Terazawa E, Hirate K, Yamanaka H, Kanda H, Noguchi K, Ota H, Queme F, Taguchi T, Mizumura K. Upregulated glial cell line-derived neurotrophic factor through cyclooxygenase-2 activation in the muscle is required for mechanical hyperalgesia after exercise in rats. *J Physiol (Lond.)* 591: 3035-48, 2013. doi: 10.1113/jphysiol.2012.249235.
- 3) Queme F, Taguchi T, Mizumura K, Graven-Nielsen T. Muscular heat and mechanical pain sensitivity after lengthening contractions in humans and animals. *J Pain* 14: 1425-36, 2013. doi: 10.1016/j.jpain.2013.07.010.
- 4) Murase S, Kato K, Taguchi T, Mizumura K. Glial cell line-derived neurotrophic factor sensitized the mechanical response of muscular thin-fibre afferents in rats. *Eur J Pain* 18: 629-38, 2014. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00411.x.
- 5) Mori T, Agata N, Itoh Y, Miyazu-Inoue M, Sokabe M, Taguchi T, Kawakami K. Stretch speed-dependent myofibre damage and functional deficits in rat skeletal muscle induced by lengthening contraction. *Physiol Rep* 2: e12213, 2014. doi: 10.14814/phy2.12213.
- 6) Kubo A, Taguchi T, Mizumura K. Monocyte chemoattractant protein-1-induced excitation and sensitization to mechanical stimulation of mechanosensitive C-fiber afferents in rat skin. *Neurosci Res* 91:

13-8. 2015.

doi: 10.1016/j.neures.2014.10.014.

- 7) Taguchi T, Katanosaka K, Yasui M, Hayashi K, Yamashita M, Wakatsuki K, Kiyama H, Yamanaka A, Mizumura K. Peripheral and spinal mechanisms of nociception in a rat reserpine-induced pain model. *Pain* 156: 415-27, 2015. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460334.49525.5e.
- 8) Urakawa S, Takamoto K, Kanemoto M, Nakamura T, Sakai S, Matsuda T, Taguchi T, Mizumura K, Ono T, Nishijo H. Manual therapy ameliorates delayed-onset muscle soreness and alters muscle metabolites in rats. *Physiol Rep* 3: e12279, 2015. doi: 10.14814/phy2.12279.

[学会発表](計52件)

- 1) 田口徹. 筋膜の痛みの最新知見. 第9回筋筋膜性疼痛症候群(MPS)研究会学術集会 (2012.06.02-03, 東京)(招待)
- 2) 田口徹. 筋・筋膜における非活動性侵害受容器の役割. 第24回東洋医学に関する学術研究報告会(2012.06.16, 名古屋)(招待)
- 3) Taguchi T, Yasui M, Mizumura K, Kiyama H. Alterations in peripheral nociceptors and spinal microglia in a reserpine-induced pain model. 第34回日本疼痛学会 (2012.07.20-21, 熊本)
- 4) 田口徹, 片野坂公明, 安井正佐也, 水村和枝, 木山博資. レセルピン誘発性モデルを用いた線維筋痛症の末梢・脊髄神経機構の探索. 日本線維筋痛症学会第4回学術集会 (2012.09.15-16, 長崎)
- 5) Taguchi T, Yasui M, Mizumura K, Kiyama H. Decreased peripheral nociceptive input and activated spinal microglia in an animal model of reserpine-induced fibromyalgia. 第35回日本神経科学学会 (2012.09.18-21, 名古屋)
- 6) 田口徹, 片野坂公明, 安井正佐也, 林功栄, 水村和枝, 木山博資, 山中章弘. 下行性疼痛抑制系の選択的賦活による疼痛制御へ向けて - 線維筋痛症をモデルとして -. 第4回光操作研究会 (2012.09.27-28, 岡崎)
- 7) 田口徹, 安井正佐也, 久保亜抄子, 阿部真博, 水村和枝, 木山博資, 山中章弘. 侵害受容組織としての筋膜の新しい生理的役割. 第59回中部日本生理学会 (2012.11.16-17, 岡崎)
- 8) 久保亜抄子, 田口徹, 安井正佐也, 阿部真博, 木山博資, 山中章弘, 水村和枝. 下腿筋膜は侵害受容を担う感覚組織である. 平成24年度生理学研究所研究会「痛み研究の新たな展開」(2012.12.13-14, 岡崎)
- 9) Taguchi T. Peripheral neural mechanisms

- of nociception/pain in myofascial structures. 第90回日本疼痛学会(2013.03.27-29, 東京)(シンポジウム)
- 10) Kubo A, Taguchi T, Yasui M, Abe M, Kiyama H, Yamanaka A, Mizumura K. Peripheral nociceptors of the muscle fascia and their spinal projection: a novel physiological role of fascia as a nociceptive organ. 第90回日本疼痛学会(2013.03.27-29, 東京)
- 11) Hayashi K, Taguchi T, Abe M, Mizumura K, Yamanaka A. Range of motion-dependent mechanical hyperalgesia after lengthening contraction in rats. 第90回日本疼痛学会(2013.03.27-29, 東京)
- 12) Urakawa S, Takamoto K, Hori E, Sakai S, Matsuda T, Taguchi T, Mizumura K, Ono T, Nishijo H. Effect of thermal therapy on muscular mechanical hyperalgesia induced by lengthening contraction of rat gastrocnemius muscle. 第90回日本疼痛学会(2013.03.27-29, 東京)
- 13) 浦川将, 高本考一, 酒井重数, 堀悦郎, 松田輝, 田口徹, 水村和枝, 小野武年, 西条寿夫. ラットの腓腹筋伸張性収縮運動直後の温熱療法は、遅発性筋痛を抑制する. 第48回日本理学療法学会(2013.05.24-26, 名古屋)
- 14) 田口徹. 線維筋痛症の病態メカニズム解明に関する多角的研究. 第15回公益財団法人神澤医学研究振興財団講演会. (2013.06.07, 東京)(招待)
- 15) Hayashi K, Abe M, Mizumura K, Yamanaka A, Taguchi T. Stretching parameters leading to delayed onset muscle soreness in rats. 第36回日本神経科学学会(2013.06.20-23, 京都)
- 16) 田口徹. 基礎研究からみた筋・筋膜性疼痛 その特徴とメカニズム. 第35回日本疼痛学会主催コメディカル講演会(2013.07.13, 埼玉)(招待)
- 17) Hayashi K, Abe M, Mizumura K, Yamanaka A, Taguchi T. Stretching parameters of lengthening contraction eliciting delayed onset muscle soreness in rats. 第35回日本疼痛学会(2013.07.12-13, 埼玉)
- 18) 田口徹. 筋肉の痛み、筋膜の痛み. 第31回生体制御学会学術集会(2013.09.01, 名古屋)(教育講演)
- 19) 田口徹. 筋肉痛. 幸福脳研究会(2013.10.18-19, 箱根)
- 20) 林功栄, 阿部真博, 水村和枝, 山中章弘, 田口徹. 遅発性筋痛は伸張性収縮の伸張関節範囲と角速度に依存して生じる. 第60回中部日本生理学会(2013.10.25-26, 岐阜)
- 21) 村瀬詩織, 田口徹, ケメ・フェルナンド, 水村和枝. 筋機械痛覚過敏を引き起こす神経成長因子(NGF)とグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)の相乗効果. 第60回中部日本生理学会(2013.10.25-26, 岐阜)
- 22) 田口徹, 林功栄, 阿部真博, 水村和枝, 山中章弘. 遅発性筋痛の強度は伸張性収縮の伸張関節可動域と伸張角速度に依存する. 第6回日本運動器疼痛学会(2013.12.07-08, 神戸)
- 23) 田口徹, 安井正佐也, 久保亜抄子, 阿部真博, 木山博資, 山中章弘, 水村和枝. 筋膜は侵害受容を担う感覚組織である. 第6回日本運動器疼痛学会(2013.12.07-08, 神戸)
- 24) 田口徹. 筋肉痛の診断と治療効果を可視化・可聴化する医療デバイス. 中部地区医療・バイオ系シーズ発表会(2013.12.12, 名古屋)
- 25) 田口徹. 基礎医学研究の心得 - 痛みの研究から -. 第3回柔道整復基礎医科学シンポジウム - 柔整師による柔整師のための正しい研究方法を考える - (2013.12.15, 名古屋)(基調講演)
- 26) Hayashi K, Mori T, Agata N, Abe M, Mizumura K, Yamanaka A, Kawakami K, Taguchi T. Muscular mechanical hyperalgesia occurs in a stretch speed-dependent manner after lengthening contraction in rats. 第5回 Asian Pain Symposium (2013.12.18-20, 岡崎)
- 27) 田口徹. 遅発性筋痛の予防と今後の研究展開. 第1回筋性疼痛研究会(2013.12.23, 名古屋)(招待)
- 28) Mori T, Hayashi K, Agata N, Taguchi T, Kawakami K. Stretch speed-dependent muscle damage, functional loss, and mechanical hyperalgesia after lengthening contraction in rats. 第91回日本生理学会(2014.03.16-18, 鹿児島)
- 29) Urakawa S, Takamoto K, Sakai S, Matsuda T, Taguchi T, Mizumura K, Ono T, Nishijo H. Manual therapy and heating stimulation modulate mitochondrial activity following lengthening contraction of rat's gastrocnemius muscle. 第91回日本生理学会(2014.03.16-18, 鹿児島)
- 30) Taguchi T. A novel physiological role of muscle fascia as a nociceptive sensory tissue. 第91回日本生理学会(2014.03.16-18, 鹿児島)
- 31) 田口徹. 筋・筋膜性疼痛研究のこれまでとこれから. 公益社団法人生体制御学会第270回定例講習会(2014.06.01, 名古屋)(招待)
- 32) Kubo A, Taguchi T, Mizumura K. Excitation and sensitization to mechanical stimulation by MCP-1 of mechanosensitive

- C-fiber afferents in rat skin. 第36回日本疼痛学会(2014.06.20-21,大阪)
- 33) 田口徹. オプトジェネティクスを用いた脳神経回路機能の動的解明. 名古屋大学大学院医学系研究科 平成27年度修士課程入試説明会プログラム(2014.07.05,名古屋)
- 34) 田口徹. 痛覚過敏における Silent nociceptor の役割とその活性化機構の解明. 第26回東洋医学に関する学術研究報告会(2014.07.12,名古屋)(招待)
- 35) Kubo A, Taguchi T, Mizumura K. Mechanosensitive C-fiber afferents in rat skin was excited and sensitized to mechanical stimulation by monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). 第37回日本神経科学学会(2014.09.11-13,横浜)
- 36) Hayashi K, Abe M, Yamanaka A, Mizumura K, Taguchi T. Mechanical factors in lengthening contraction initiating muscular mechanical hyperalgesia in rats. 第37回日本神経科学学会(2014.09.11-13,横浜)
- 37) 水村和枝, 田口徹, 安井正佐也, 那須輝顕, 林功栄, 片野坂公明, 木山博資. 2つの線維筋痛症モデル(レセルピンモデルと繰り返し寒冷ストレスモデル)における痛覚系の変化. 日本線維筋痛症学会第6回学術集会(2014.09.13-14,長野)(招待)
- 38) 田口徹. 骨格筋や末梢神経の光遺伝学操作. 第2回幸福脳研究会. 慶應義塾大学精神神経学・名古屋大学環境医学研究所合同ミーティング(2014.10.28-29,江ノ島)
- 39) 若月康次, 片野坂公明, 安井正佐也, 林功栄, 山下麻衣, 木山博資, 山中章弘, 水村和枝, 田口徹. 慢性広範痛症の末梢神経・脊髄機構. 第61回中部日本生理学会(2014.11.07-08,名古屋)
- 40) 林功栄, 阿部真博, 山中章弘, 水村和枝, 田口徹. 筋機械痛覚過敏を惹起する伸張性収縮の機械的因子. 第61回中部日本生理学会(2014.11.07-08,名古屋)
- 41) 浦川将, 高本考一, 酒井重数, 松田輝, 田口徹, 水村和枝, 小野武年, 西条寿夫. ラット腓腹筋の遅発性筋痛に対する徒手療法効果と筋代謝産物の変化. 第1回日本基礎理学療法学会学術集会(2014.11.15-16,名古屋)
- 42) 田口徹. 侵害受容を担う胸腰筋膜: 腰痛への関与. 第22回日本腰痛学会(2014.11.15-16,千葉)
- 43) 林功栄, 阿部真博, 山中章弘, 水村和枝, 田口徹. 遅発性筋痛を生じる伸張性収縮パラメータとその機械的因子. 平成26年度生理学研究所研究会「痛みと痛覚情動連関の神経機構」(2014.12.10-11,岡崎)
- 44) 田口徹, 片野坂公明, 安井正佐也, 林功栄, 山下麻衣, 若月康次, 木山博資, 山中章弘, 水村和枝. 線維筋痛症モデルを用いた病態機構の解明. 平成26年度生理学研究所研究会「痛みと痛覚情動連関の神経機構」(2014.12.10-11,岡崎)
- 45) 田口徹. 深部痛覚の末梢神経機構. H26年度第4回環研カンファレンス(2014.12.18,名古屋)
- 46) 田口徹. モデル動物を用いた線維筋痛症の末梢神経・脊髄機構の解明. 第2回筋性疼痛研究会(2015.01.24,名古屋)(招待)
- 47) Matsubara T, Ota H, Ozaki N, Yamanaka A, Mizumura K, Taguchi T. Identification of silent nociceptors responsible for pathological muscle pain. 第7回名古屋グローバルリトリート(2015.02.13-14,大府)
- 48) 田口徹, 林功栄, 阿部真博, 山中章弘, 水村和枝. 遅発性筋痛をトリガーする伸張性収縮パラメータとその機械的因子. 第19回日本体力医学会東海地方会学術集会(2015.03.07,名古屋)
- 49) Hayashi K, Abe M, Yamanaka A, Mizumura K, Taguchi T. Degenerative histological alteration is not required for the induction of muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contraction in rats. 第92回日本生理学会(2015.03.21-23,神戸)
- 50) Taguchi T, Katanosaka K, Yasui M, Hayashi K, Yamashita M, Wakatsuki K, Kiyama H, Yamanaka A, Mizumura K. Neural mechanisms of nociception in an animal model of fibromyalgia. 第92回日本生理学会(2015.03.21-23,神戸)
- 51) 石塚智美, 竹内里佳, 小須田幸江, 北森一哉, 田口徹, 小崎康子. 遅発性筋痛モデルラットの長指伸筋における Ankrd1 の発現増加. 日本薬学会第135年会(2015.03.26-28,神戸)
- 52) 脇田知佳, 吉田明希子, 千原弥希, 北森一哉, 田口徹, 小崎康子. 遅発性筋痛モデルラットの下腿筋膜における4つの痛み関連遺伝子の発現増加. 日本薬学会第135年会(2015.03.26-28,神戸)
- [図書] (計8件)
- 1) Hoheisel U, Taguchi T, Mense S. "Nociception: The thoracolumbar fascia as a sensory organ". In: Fascia: The Tensional Network of the Human Body. (eds) Schleip R, Findley T, Chaitow L and Huijing P, Chapter 2-4, pp95-101, Churchill Livingstone, Elsevier, 2012.
- 2) Katanosaka K, Murase S, Taguchi T, Mizumura K. Neural mechanisms and developmental process of mechanically induced pain - insights obtained from the

study on the mechanical hyperalgesia after exercise (delayed onset muscle soreness)-. Recent Advances in Mechanobiology, pp181-188, Shanghai Scientific and Technological Literature Publishing House, 2012.

- 3) Taguchi T, Mizumura K. Analysis of nociceptors with muscle- and viscera-nerve preparations in vitro. In: Handwerker H and Arendt-Nielsen L eds, Pain Models: Translational Relevance and Applications. (Chapter 2-4, pp47-60). Washington, D.C., IASP Press, 2013.
- 4) 田口徹. 筋・筋膜性疼痛の末梢神経機構. SYMPOSIA (Web版), 日本生理学雑誌, 76(3)(Pt2): pp61, 2014.
- 5) 田口徹. 筋肉の痛み、筋膜の痛み. 生体制御学会誌. 29巻, pp2-13, 2014年6月.
- 6) Hoheisel U, Taguchi T, Mense S. Nociception - die Fascia thoracolumbalis als sensorisches Organ. In: Schleip R, Findley TW, Chaitow L, Huijing PA (Eds.). Lehrbuch Faszien, pp 69-74, Urban & Fischer Verlag, München, 2014.
- 7) Mizumura K, Taguchi T. Facilitated mechanical response of muscle nociceptors after exercise: Involvement of neurotrophic factors. In: Graven-Nielsen T and Arendt-Nielsen L eds, Musculoskeletal Pain - Basic Mechanisms and Implications. (Part II, Chapter 15, pp223-236). Washington, D.C., IASP Press, 2014.
- 8) Taguchi T, Mizumura K. Peripheral fascial nociceptors and their spinal projections. In: Graven-Nielsen T and Arendt-Nielsen L eds, Musculoskeletal Pain - Basic Mechanisms and Implications. (Part II, Chapter 12, pp173-186). Washington, D.C., IASP Press, 2014.

〔その他〕

ホームページ等

名古屋大学教員プロフィール

http://profs.provost.nagoya-u.ac.jp/view/html/100002661_ja.html

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・助教

研究者番号：90464156

(2) 連携研究者

片野坂 公明 (KATANOSAKA Kimiaki)

名古屋大学・環境医学研究所・助教

研究者番号：50335006

林 功栄 (HAYASHI Koei)

名古屋大学・環境医学研究所・研究員

研究者番号：00579592