

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：34507

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700569

研究課題名(和文)異なる変形性膝関節症モデル動物に対する歩行エクササイズの効果

研究課題名(英文)Effect of gait exercise on pain sensitivity in two experimental animal models of knee osteoarthritis

研究代表者

西上 智彦(Nishigami, Tomohiko)

甲南女子大学・看護リハビリテーション学部・准教授

研究者番号：60515691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円、(間接経費) 420,000円

研究成果の概要(和文)：歩行エクササイズが関節炎モデル、関節不安定性モデルの痛みを抑制するか検討した。結果、関節炎モデルラットにおいて、トレッドミル歩行群はトレッドミル開始2週間後のみ通常飼育群より、疼痛閾値が改善していた。一方、関節不安定モデルではトレッドミル歩行群はトレッドミル開始4週間後より通常飼育群と比較して疼痛閾値が改善していた。脊髄後根神経節においてCGRPやASIC3といった疼痛関連分子に歩行エクササイズ群と通常飼育群に有意な差は認めなかった。関節炎モデルと関節不安定性モデルではトレッドミル歩行による疼痛抑制効果の減少には時間的な差があることが示唆され、疼痛抑制メカニズムは明らかにできなかった。

研究成果の概要(英文)：Osteoarthritis (OA) leads to pain and loss of function in affected joints. Exercise is considered as one of the non-pharmacological treatments of OA. The aim of the present study is to examine whether pain sensitivity in different animal models of knee OA was decreased by gait exercise. Pain sensitivity was decreased in two weeks after gait exercise in monosodium iodoacetate knee OA (MIA model) and in four weeks after gait exercise in joint instability knee OA model (JI model). No significant difference was observed in CGRP and ASIC3 of MIA and JI model between gait exercise group and control group after gait exercise. The findings of the present study indicate that gait exercise program exerts a beneficial influence on different knee OA models. Pain reduction induced by gait exercise was not related to peripheral tissue, we conjectured that pain reduction induced by gait exercise was related to central nervous system change.

研究分野：人間医工学

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学

キーワード：変形性膝関節症 歩行 痛み 疼痛関連分子

### 1. 研究開始当初の背景

変形性膝関節症(膝 OA)は加齢に伴う骨関節疾患の中でも最も多く、膝 OA への対応は医療機関にとって大きな問題である。膝 OA の治療は大部分が保存療法であり、運動療法は randomized controlled trial にて膝 OA に対して有効であることが認められている。運動療法の一つである歩行エクササイズも膝 OA の痛みや歩行能力を改善することが報告されている。さらに、近年、関節炎モデル動物を用いた検討にて、トレッドミル歩行が関節軟骨障害の増加を抑制することも報告されている。しかしながら、歩行エクササイズがどのような膝 OA に対して効果的であるのか、あるいは悪化させるのかについては明らかではないため、歩行を膝 OA の増悪因子として制限することも未だ多い。歩行エクササイズが膝 OA による炎症症状に効果があるのか、関節不安定性に効果があるのかが不明であるため、症状に応じた運動療法の適応を臨床判断する根拠が乏しい。膝 OA モデルとして、モノヨード酢酸(monosodium iodoacetate: MIA)を膝関節内に投与して作成する関節炎モデルや前十字靭帯を切離する関節不安定性モデルが開発されており、各種保存療法の効果や効果機序を解析するために用いられている。これらの膝 OA モデルにおける脊髄後根神経節における疼痛関連分子の発現変化は痛みに関与していることが報告されており、各種保存療法の効果機序を解明するためのターゲットになっている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、まず、歩行エクササイズが関節炎モデル、関節不安定性モデルの痛みを抑制するかを検討し、さらに、歩行による痛み軽減効果メカニズムを解明するために、神経系に発現する疼痛関連分子の発現変化を検討することである。

### 3. 研究の方法

対象はSD系雄性ラット26匹とした。本研

究は動物実験委員会による承認を得て実施した。

軟骨細胞の死を誘発する MIA を個体あたり 3mg の用量で膝関節腔内に投与して作成した関節炎モデル群を 12 匹、前・後十字靭帯を切断して作成する関節不安定モデル群を 14 匹とした。それぞれの群に通常飼育のみ行う群とトレッドミルを用いて歩行エクササイズを行う群に割り当て、計 4 群に分類した。疼痛行動評価として各群に対し、小動物用鎮痛評価測定装置(LINTON 製)を使用し、後肢の荷重量を測定した(図 1)。疼痛評価を適切に行うため、7 日間の環境慣らし期間を設けた。



図 1 小動物用鎮痛評価測定装置

運動には、小動物用トレッドミル(室町機械)を用い、MIA 投与及び関節不安定作成 14 日後より、10m/min の速度で 28 日間行った。疼痛評価はベースライン、MIA 投与及び関節不安定作成 1、7、14、21、28、35、42 日後に行った。

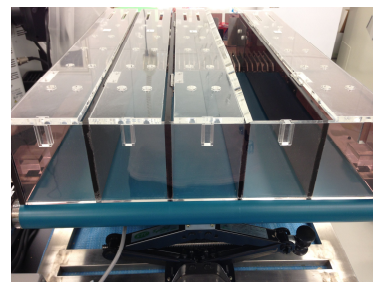


図 2 小動物用トレッドミル

歩行エクササイズ 4 週間後に安楽死させ、4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定し、L4、L5 の脊髄後根神経節を採取した。16  $\mu$ m に薄切し凍結切片を作成し、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin-gene related peptide: CGRP)、酸感受性イオン

チャンネル(acid-sensing ion channel : ASIC3)抗体にて免疫組織化学的染色を施した。その後, Image J を用いて脊髄後根神経節の CGRP 陽性細胞群の断面積を計測し,  $600 \mu\text{m}^2$  未満を小型細胞,  $600 \sim 1200 \mu\text{m}^2$  を中型細胞,  $1200 \mu\text{m}^2$  以上を大型細胞とした。

#### 4. 研究成果

関節炎モデルラットにおいて, 歩行エクササイズ群はトレッドミル開始 14 日後のみ通常飼育群より, 疼痛閾値が改善していた(図 3)。一方, 関節不安定性モデルラットにおいて, 歩行エクササイズ群はトレッドミル開始 28 日後のみ通常飼育群より, 疼痛閾値が改善していた(図 4)。

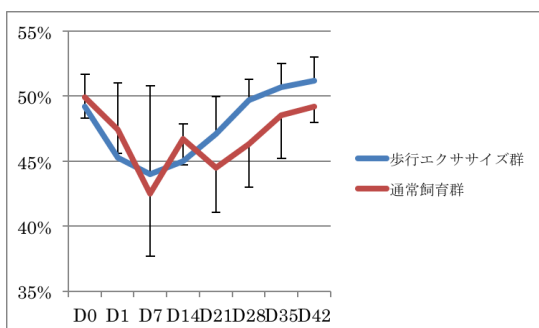


図 3 関節炎モデルの結果

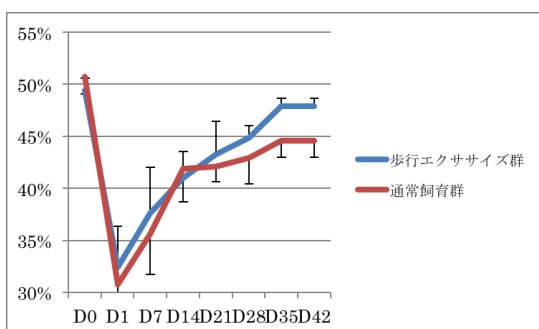


図 4 関節不安定性モデルの結果

脊髄後根神経節における CGRP, ASIC3 陽性細胞の断面積に両モデルラットとも歩行エクササイズ群と通常飼育群に有意な差は認めなかった。

#### 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 5 件)

1. Nishigami T, Ikeuchi M, Okanoue Y,

Wakamatsu S, Matsuya A, Ishida K, Tani T, Ushida T. A pilot feasibility study for immediate relief of referred knee pain by hip traction in hip osteoarthritis. J Orthop Sci. 17(3):328-30, 2012. (査読有)

2. Nishigami T, Okuno H, Nakano H, Omura Y, Osumi M, Shimizu ME, Tsujishita M, Mibu A, Ushida T. Effects of a Hardness Discrimination Task in Failed Back Surgery Syndrome with Severe Low Back Pain and Disturbed Body Image: Case study. J Nov Physiother. S1-008, 2012. (査読有)

3. 川村博文, 辻下守弘, 西上智彦, 大矢暢久, 鈴木智高: 末梢循環の測定法, 理学療法 29(8): 919-928, 2012. (査読無)

4. Nishigami T, Osako Y, Ikeuchi M, Yuri K, Ushida T. Development of heat hyperalgesia and changes of TRPV1 and NGF expression in rat dorsal root ganglion following joint immobilization. Physiol Res. 62(2):215-9, 2013. (査読有)

5. 西上智彦: 皮膚の痛みに対する理学療法. 理学療法 30(4): 411-416 2013. (査読無)

6. 西上智彦: 難治性疼痛症例に対するニューロフィードバックの効果について-Pilot Stud-. 理学療法学. 41(2): 76-77, 2014. (査読有)

[学会発表](計 9 件)

1. 西上智彦, 辻下守弘, 山本昇吾, 孫康基, 梶原沙央里, 田辺暁人. 肩関節挙上困難症例に対して筋電図フィードバックと挙上開始前の上肢重量感への気づきが有効であった症例. 第 41 回日本バイオフィードバック研究, 2013. 6.29-30, 鎌倉女子大学

2. 辻下守弘, 西上智彦, 笹田朋香, 山本昇吾, 孫康基, 梶原沙央里, 田辺暁人. 膝蓋大腿関節機能不全に対する筋電図バイオフィードバック療法の一経験. 第 41 回日本バイオフィードバック学会, 2013. 6.29-30,

鎌倉女子大学

3. 西上智彦, 壬生彰, 岸下修三, 孫康基, 山本昇吾, 梶原沙央里, 田辺暁人, 牛田享宏. 慢性非特異腰痛症例における感じる身体の大きさと関与する因子について 第6回日本運動器疼痛学会誌, 2013. 12,7-8, 神戸国際会議場

4. 奥埜堯人, 西上智彦. 6ヶ月間持続した脳血管障害後疼痛がセルフエクササイズを工夫した短期的な介入によって疼痛が消失した一症例. 第6回日本運動器疼痛学会誌, 2013. 12,7-8, 神戸国際会議場

5. 壬生彰, 西上智彦, 松崎浩, 田辺暁人. 受傷後20年以上経過した求心路遮断性疼痛症例に対する段階的鏡療法の試み. 第6回日本運動器疼痛学会誌, 2013. 12,7-8, 神戸国際会議場

6. 岡山知世, 西上智彦, 喜山克彦, 鈴木慶亮, 吉村徹, 杉山和成, 加藤晃己, 福島太郎. 線維筋痛症患者における Psycho-physiological Stress Response の特徴. 第6回日本運動器疼痛学会誌, 2013. 12,7-8, 神戸国際会議場

7. 中尾聡志, 西上智彦, 岡田知也, 岩崎洋子, 渡部昌平. 人工膝関節全置換術後症例における手部アイシングの効果 -術後早期における膝関節屈曲時の疼痛コントロール- 第6回日本運動器疼痛学会誌, 2013. 12,7-8, 神戸国際会議場

8. 山下浩史, 西上智彦, 瀬戸洋一. 姿勢の改善により上肢痛が消失した成人脳性麻痺症例. 第6回日本運動器疼痛学会誌, 2013. 12,7-8, 神戸国際会議場

9. 渡邊晃久, 奥口琢也, 大木麻実, 米谷俊輝, 長原佳世, 重藤隼人, 西上智彦. 棘上筋の遠心性運動が適応となる肩関節周囲炎症例の検討. 第6回日本運動器疼痛学会誌, 2013. 12,7-8, 神戸国際会議場

〔図書〕(計 1 件)

1. 西上智彦 (分担執筆): 神経筋理学療法,

痛み, 171-181, 医学書院, 2013. (査読無)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西上 智彦 (Nishigami Tomohiko)

甲南女子大学・看護リハビリテーション学部・准教授

研究者番号: 60515691