

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893034

研究課題名(和文) 骨粗鬆症、サルコペニアの疼痛(特に腰痛)メカニズム及び治療法の検討に関する研究

研究課題名(英文) The study for the mechanism, treatment and prophylaxis of the pain that has derived from osteoporosis and sarcopenia.

研究代表者

鈴木 都 (Suzuki, Miyako)

千葉大学・予防医学センター・助教

研究者番号：70734242

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：発症メカニズムの解明：骨粗鬆症モデルの卵巣摘出マウスは骨密度が有意に低下し、筋肉量、運動量も有意な低下を認め、さらには有意に疼痛閾値の低下を認めた。骨粗鬆症マウスは疼痛閾値の低下及びサルコペニアを有する可能性が示唆された。

治療法の解明：抗NGF抗体、プレガバリンは骨粗鬆症群で疼痛行動評価の有意な改善を認め、ビスフォスフォネートは骨粗鬆症群で骨密度及び疼痛行動評価の有意な改善を認めた。モルヒネは疼痛行動の有意な改善は認めず、骨粗鬆性疼痛への効果が乏しいことが示唆された。骨粗鬆性疼痛への治療は骨密度を改善し、疼痛を軽減させるビスフォスフォネートが最も望ましいと考えられた。

研究成果の概要(英文)：There were significant intergroup differences in the behavioral measures at baseline, and the pain sensitivity in the Ovariectomized mice significantly increased. Six months postoperatively, animals were treated with morphine and pregabalin, and they were treated for 5 wk with a bisphosphonate, pamidronate. Pregabalin was highly effective against mechanical, cold, and heat hypersensitivity in the OVX group, but morphine was only associated with mild efficacy against mechanical and cold stimuli. Chronic bisphosphonate treatment improved both vertebral BMD and hypersensitivity to cold with significant correlations in the OVX group. This OVX-induced mouse model of osteoporosis showed pain-related behavior, including radiating and axial pain. Osteoporosis-related pain was significantly attenuated by bisphosphonate and pregabalin. Therefore, the expression of osteoporosis-related pain is involved in osteoporotic vertebrae, and osteoporosis-related pain has a neuropathic component.

研究分野：整形外科学、予防医学

キーワード：骨粗鬆症由来疼痛 慢性疼痛 サルコペニア 卵巣摘出マウスモデル

1. 研究開始当初の背景

日本において、腰痛の有訴率は男性では最も多く、女性でも2番目に多い愁訴である。これらの腰痛の原因としては、筋性、骨粗鬆性、椎間板性などが含まれる。近年骨粗鬆症、サルコペニアは高齢化社会を迎え、深刻な問題点となっている。特に骨粗鬆症、およびサルコペニア患者の腰背部痛を主とした疼痛が転倒のリスクを高め、ロコモティブシンドロームへつながることが大きな社会問題となっており、今後克服すべき重要な課題となっている。これまで骨粗鬆症とサルコペニアは独立した疾患と考えられてきた。しかし、昨今両者の関連性が報告されている。サルコペニアの女性は非サルコペニア女性に比較し、骨粗鬆症が驚くべき事に13倍も高く、さらには骨折が3倍多く、転倒が2倍多いとも報告されている。この原因として、骨粗鬆状態ではビタミンDが低下しているが、このビタミンD受容体は筋にも存在しており、欠乏すると筋繊維の萎縮から結果的に筋量の低下をもたらすとの報告がある。また閉経後骨粗鬆症患者においては低ビタミンD血症、低骨量、低筋量、腰痛の頻度が高く、また種々の因子が相関するとの報告もある。我々は骨折の明らかでない骨粗鬆症による疼痛（骨粗鬆性疼痛）の存在とメカニズムの解明についての基礎研究を行ってきた。しかし骨粗鬆症、サルコペニアによる疼痛（特に腰痛）、身体能力の低下が近年増加の一途を辿っているにもかかわらず、この両者による慢性疼痛のメカニズム、薬物療法の効果を総合的に評価した基礎研究はなかった。

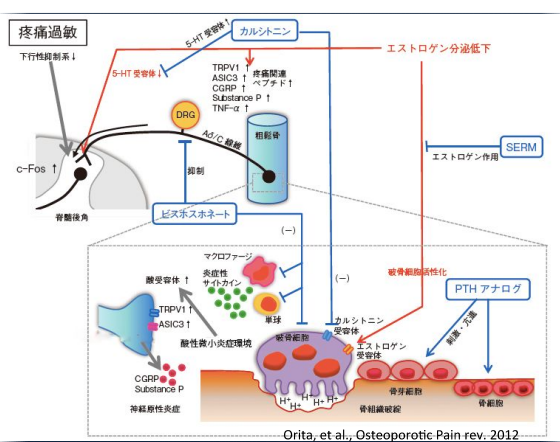


図1. 骨粗鬆性疼痛の機序

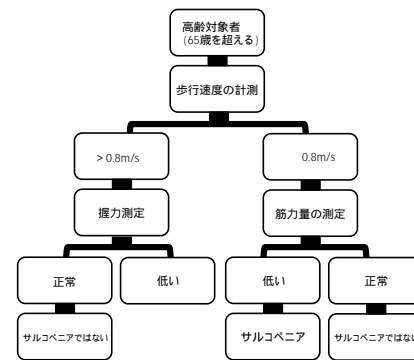


図2. サルコペニアのアルゴリズム

2. 研究の目的

**研究の全体構想)** 世界的に見ても骨粗鬆症、サルコペニアによる医療経済的損失は癌疾患と同等であるという報告も出されており、今後克服すべき重要な課題である。予防医学はこれらに対し有効であるが、治療法としての明確なエビデンスに乏しい。本研究は、これまでの臨床研究では純粋な評価が困難であり、さらに動物モデルを用いた基礎研究での最大のリミテーションでもあった、“骨粗鬆症、サルコペニアの疼痛（特に腰痛）メカニズムの解明、その治療法の確立”を目指す研究である。

**(本研究の具体的な目的)**

骨折のない骨粗鬆症由来の疼痛(特に腰痛)について骨粗鬆症マウスを用いて再現、評価する

骨粗鬆症とサルコペニア、及び骨粗鬆症由来疼痛とサルコペニアとの関連を明らかにする

骨粗鬆症、サルコペニアによる疼痛（特に腰痛）に対する薬物療法を検討する

### 3. 研究の方法

#### **骨粗鬆性疼痛についての評価・検討**

マウスに卵巣摘出術を施行した骨粗鬆症群、sham 手術を施行したマウスをコントロール群とし、両群に疼痛行動評価、免疫組織化学染色を施行し比較検討を行う。

#### **骨粗鬆症とサルコペニア、骨粗鬆性疼痛とサルコペニアの関連について**

骨粗鬆症群とコントロール群における骨密度、筋量、および運動機能を評価し、骨粗鬆症とサルコペニアとの相関について評価する。さらに、疼痛行動評価、免疫組織化学染色の結果を統計学的に解析し、骨粗鬆性疼痛とサルコペニアの関連について検討を行う。

#### **骨粗鬆症、サルコペニアによる疼痛（特に腰痛）に対する治療法の検討**

両群にビスフォスフォネート製剤、モルヒネ、プレガバリン、抗 NGF 抗体を投与し、疼痛行動評価、免疫組織化学染色を施行し比較検討を行う。

### 4. 研究成果

#### **発症メカニズムの解明：骨粗鬆性疼痛についての評価・検討骨粗鬆性疼痛とサルコペニアの関連性**

骨粗鬆症モデルとして作成した卵巣摘出マウスはコントロール群に比し骨密度が有意に低下し、卵巣摘出マウスが骨粗鬆症モデルマウスとしての妥当性を確認することが出来た。筋肉量、運動量も骨粗鬆症群で有意な低下を認め、疼痛行動評価においても、骨粗鬆症群はコントロール群に比し有意差に疼痛閾値の低下を認めた。骨粗鬆症マウスは疼痛閾値の低下及びサルコペニアを有する可能性が示唆された。

#### **治療法の解明：骨粗鬆性疼痛とサルコペニアに対する薬物療法の検討**

抗 NGF 抗体、プレガバリンは骨粗鬆症群で疼痛行動評価の有意な改善を認め、ビスフォ

スフォネートは骨粗鬆症群で骨密度及び疼痛行動評価の有意な改善を認めた。対してモルヒネは疼痛行動の有意な改善は認めず、骨粗鬆性疼痛への効果が乏しいことが示唆された。以上により骨粗鬆性疼痛への治療については骨密度を改善し、疼痛を軽減させうるビスフォスフォネートが最も望ましいと考えられた。しかし、いずれの薬物においても筋肉量、運動量共改善は認めず、サルコペニアの改善は以上の薬物では困難である可能性が示唆された。

#### **総括**

骨粗鬆症は有意な疼痛閾値の低下を有しており、さらにはサルコペニアとの相関関係が示唆された。その治療として、骨密度改善と骨粗鬆性疼痛のいずれにも効果のあるビスフォスフォネート、骨粗鬆性疼痛に対してはプレガバリン、抗 NGF 抗体が有効であるが、サルコペニアには無効であった。対して運動療法は骨密度、サルコペニアには有効であったが骨粗鬆性疼痛には効果が低かった。故に骨粗鬆症患者の有する骨粗鬆性疼痛とサルコペニアを改善する為には、薬物療法と他の治療法、運動療法などを併用し、検討する必要があると考えられる。

### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

卵巣摘出骨粗鬆症モデルマウスを用いた骨粗鬆性疼痛に対する抗 NGF 療法を含む薬物治療の有効性についての検討

鈴木都、Magali Millecamps, Alex Danco, 森千里、大鳥精司、高橋和久、Laura S Stone  
第 23 回日本腰痛学会 2015.11.4~11.5 JP タワーホール&カンファレンス 東京都千代田区

The Pathogenesis of Osteoporotic Pain  
骨粗鬆性疼痛に関する研究

鈴木都

第 17 回脊椎と神経を語る会 2015.3.14~3.15  
ホテル椿山荘 東京都文京区

痛みの予防が骨粗鬆症患者を減らす?! -  
臨床における骨粗鬆性疼痛の実際 -  
鈴木都  
第22回日本腰痛学会 2014.11.15~11.16 幕  
張メッセ 千葉県千葉市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 都 (SUZUKI, Miyako)  
千葉大学・予防医学センター・助教  
研究者番号: 70734242