

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282160

研究課題名(和文) ストレス誘発性筋・筋膜性疼痛の神経機構解明とその治療

研究課題名(英文) Neural mechanism and treatment of stress-induced myofascial pain

研究代表者

田口 徹 (Taguchi, Toru)

名古屋大学・環境医学研究所・講師

研究者番号：90464156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化が進む本邦において、肩こりや腰痛、線維筋痛症などの筋・筋膜性疼痛患者は極めて頻度が高く、これらの多くは身体的・精神的ストレスに大きく影響される。本研究では、ストレス誘発性筋・筋膜性疼痛の神経・分子機構の一端を明らかにした。レセルピン誘発性線維筋痛症モデルでは、酸感受性イオンチャネルであるASIC3、および脊髄ミクログリアがこのモデルの機械痛覚過敏に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、行動薬理実験、および電気生理学実験より、運動誘発性筋・筋膜性疼痛にもASIC3が関わることを明らかにした。これらの結果は、ストレス誘発性筋・筋膜性疼痛の治療に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Myofascial pain such as stiff neck, low back pain, and fibromyalgia is frequent in our aging society, and it is deeply affected by physical and mental stress. Here in this study we clarified some molecular and neural mechanisms of stress-induced myofascial pain (SiMFP) using animal models. In a reserpine-induced fibromyalgia model, acid-sensing ion channel 3 expressing in peripheral nociceptive neurons and spinal microglia play pivotal roles in mechanical hyperalgesia. ASIC3 was found to be involved in exercise-induced myofascial pain by behavioral and electrophysiological experiments. These findings could be useful for the treatment of patients with SiMFP.

研究分野：疼痛生理学

キーワード：ストレス 痛み 痛覚過敏 筋・筋膜性疼痛 線維筋痛症 疼痛関連イオンチャネル 酸感受性イオンチャネル 侵害受容器

1. 研究開始当初の背景

筋・筋膜炎疼痛症候群や線維筋痛症などの筋骨格系疼痛は慢性難治性で、ADL や QOL を著しく低下させる。罹患者は日本の成人人口の約 9% (910 万人) にのぼり、加齢とともに増加する。その発症や増悪には「ストレス」が深く関与するとされ、理学療法をはじめ、リハビリテーション医療の大きなウェイトを占める一方、その大きな阻害要因でもある。そのため、高齢化/ストレス社会を迎えた本邦をはじめとする先進国において、早急に、かつ、世界的規模で取り組むべき重要課題である。しかし、ストレス誘発性筋・筋膜炎疼痛 (Stress-induced Myofascial Pain, SiMFP) に関する基礎研究は国内外でも乏しく、その発症・増悪に関わるストレスの種類、末梢・中枢神経機構、物質的基盤はほとんど未解明であった。

2. 研究の目的

SiMFP の発症・増悪に関わるストレスの種類、末梢・中枢神経機構、また、その物質的基盤の一端を解明し、効果的な治療法・予防法の確立に役立てること。

3. 研究の方法

ストレス誘発性筋・筋膜炎疼痛 (SiMFP) やストレスがその発症や増悪に深く関わりとされる線維筋痛症の動物モデルを用い、行動薬理 (痛覚テスト)、電気生理学、免疫組織化学、分子生物学手法を用いた多角的アプローチにより、SiMFP のメカニズムの一端を解明し、物質的基盤を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 線維筋痛症の動物モデルを用い、その末梢神経・脊髄機構の一端を解明。

具体的には、以下の所見を得た。1) 末梢神経レベルでは機械感受性 C 線維侵害受容器の割合が有意に低下した一方で、残存したと考えられる機械感受性 C 線維侵害受容器の機械反応が有意に増大した。2) 後根神経節において、痛みや機械受容、また、活動電位の発生・伝導に関わるイオンチャネル (ASIC1-3、Nav1.7-1.9、P2X3、Piezo1-2、TRPA1、TRPV1, 2, 4 の mRNA の発現を調べたところ、これまでに複数の疼痛モデルの機械痛覚過敏に関与が認められている ASIC3 の有意な発現増大がみられた (図 1)。そこで ASIC3 の選択的阻害薬である APETx2 を投与したところ、機械痛覚過敏行動は有意に減弱した (図 2)。3) 脊髄後角ではミクログリアのサイズや数、また、活性化型ミクログリアの割合が有意に増加し、その変化は侵害受容と関係が深い後角表層 (I-II 層) でより顕著であった (図 3)。

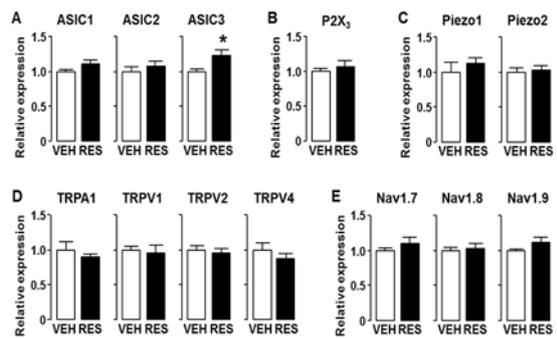


図 1. 線維筋痛症モデルの後根神経節における ASIC3 mRNA の発現増大。

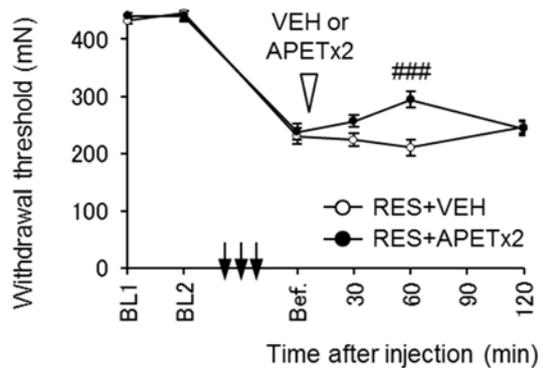


図 2. ASIC3 の選択的阻害による機械痛覚過敏行動の抑制効果。

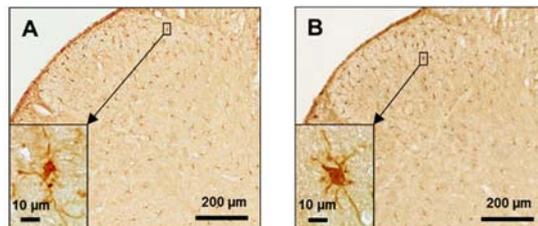


図 3. 線維筋痛症モデルの脊髄後角におけるミクログリアの活性化。

このようなミクログリアの活性化は脊髄後角ニューロンの応答を亢進させ、中枢性感作を惹き起こし、痛覚過敏の病態に寄与する可能性が示唆された。そこで、活性化ミクログリアの阻害剤であるミノサイクリンを投与すると、機械痛覚過敏の発症が有意に減弱した (図 4・5)。

以上より、ASIC3 を介した末梢侵害受容器の反応性増大、および、活性化ミクログリアによる中枢性感作が線維筋痛症モデルの機械痛覚過敏に関わることが示唆された。

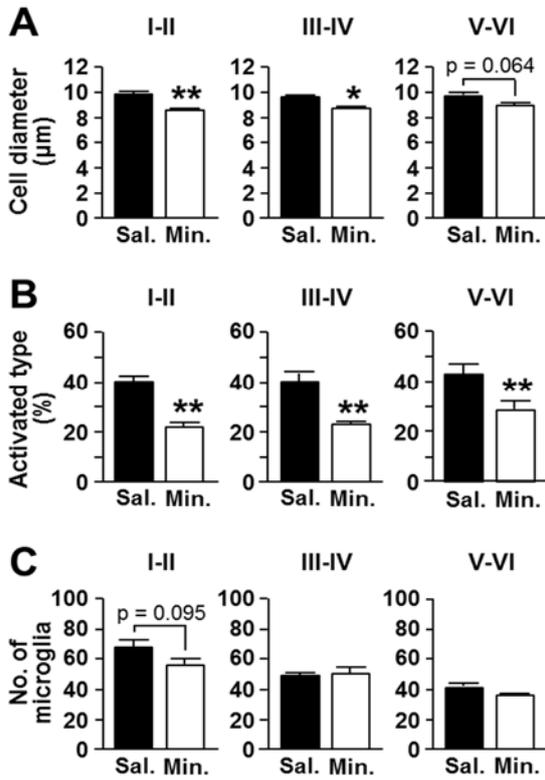


図 4. ミノサイクリンによる活性化ミクログリアの抑制.

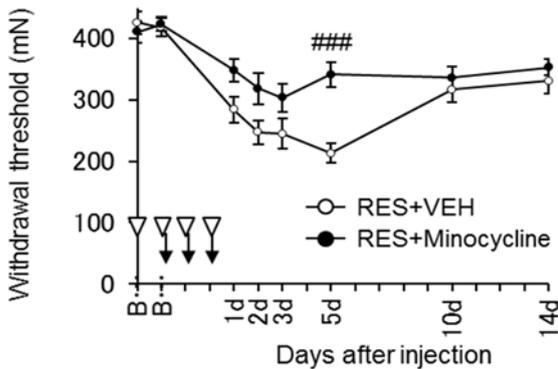


図 4. 活性化ミクログリア抑制による機械痛覚過敏行動の抑制.

(2) SiMFP の末梢神経機構の一端を解明。

本研究では繰り返し寒冷ストレスモデル (Nasu et al. 2010)、および、慢性複合ストレスモデル (Yasui et al. 2014) を使い、骨格筋侵害受容器活動の変化を体系的に解析し、以下の結果を得た (論文投稿準備中)。

1) 繰り返し寒冷ストレスモデルでは、骨格筋侵害受容器の機械刺激に対する応答が有意に増大した (図 6)。一方、冷・熱刺激応答に変化はなかった。2) 慢性複合ストレスモデルでは、骨格筋侵害受容器の機械・冷・熱刺激応答に変化はなかった。いずれのモデル

においても、侵害受容器の一般的特性 (伝導速度、自发放電、受容野の分布) に変化はなかった。以上より、SiMFP にも末梢侵害受容器が関与するものとし、ないものがあり、そのメカニズム解明には、複数のモデルを用いた体系的な研究の必要性が示唆された。

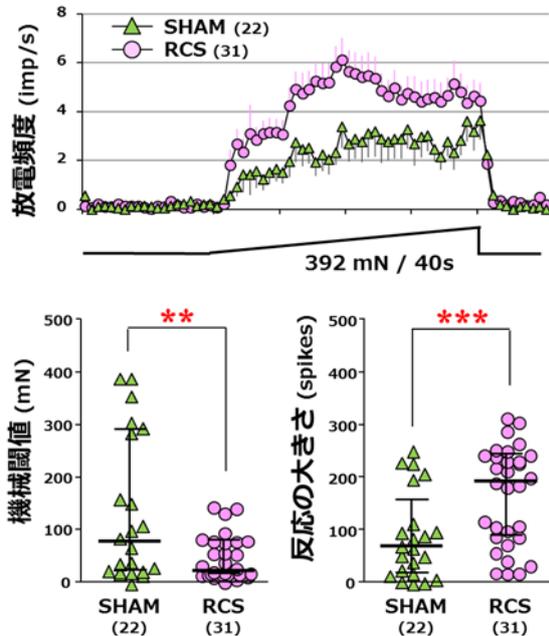


図 6. 繰り返し寒冷ストレス (RCS) モデルにおける筋侵害受容器の機械反応の増大.

(3) 運動誘発性筋・筋膜性疼痛における ASIC3 チャンネルの関与を実証。

伸張性収縮を負荷した運動誘発性筋・筋膜性疼痛 (遅発性筋痛) モデルにおいて、行動実験、および単一神経記録による電気生理学実験を実施し、ASIC3 チャンネルの関与を明らかにした (図 7)。

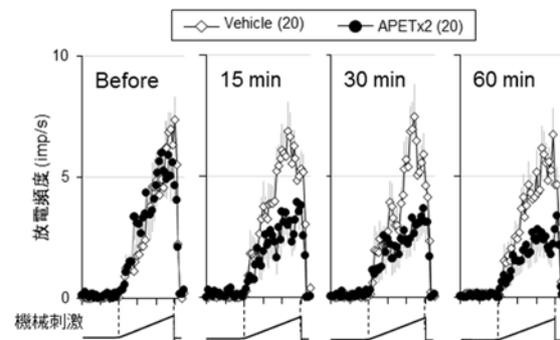


図 7. 運動誘発性筋・筋膜性疼痛モデルにおける ASIC3 チャンネルの関与. ASIC3 チャンネルの選択的阻害薬である APETx2 の投与後 15-60 分にかけて、筋侵害受容器の機械反応の減弱が観察された。

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 10 件)

- 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(7): 1103-1114, 2013. (査読有)
- 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(Pt 12): 3035-3048, 2013. (査読有)
- 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(11): 1425-1436, 2013. (査読有)
- 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(5): 629-638, 2014. (査読有)
- 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(11): e12213, 2014. (査読有)
- 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: 13-18. 2015. (査読有)
- 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(3): 415-427, 2015. (査読有)
- 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. (査読有)
- 9) Matsuda T, Kubo A, Taguchi T, Mizumura K. ATP decreases mechanical sensitivity of muscle thin-fiber afferents in rats. *Neurosci Res* 97: 36-44, 2015. (査読有)
- 10) Mizumura K, Taguchi T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. *J Physiol Sci* 66(1): 43-52, 2016. (査読有)

[学会発表] (計 16 件)

- 1) 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) (招待講演)
- 2) 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) (招待講演)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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 —遅発性筋痛研究の最前線— (2013.12.23, 名古屋)
- 8) 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)
- 9) 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) (招待講演)
- 10) 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) (招待講演)
- 11) 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 (2014. 12. 10-11, 岡崎)
 - 12) 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 —モデル動物を用いた筋痛研究の最新知見—(2015. 01. 24, 名古屋)
 - 13) 田口徹, 林功栄, 阿部真博, 山中章弘, 野坂和則, 水村和枝. 遅発性筋痛 (いわゆる運動後の筋肉痛) をトリガーする機械的因子. 第 5 回名古屋大学・生理学研究所合同シンポ (2015. 09. 19, 岡崎)
 - 14) 田口徹. 遅発性筋痛、線維筋痛症、筋・筋膜性疼痛症候群の科学—その特徴とメカニズム. ウェルネス教育研修センターセミナー(2016. 03. 20, 東大阪) (招待講演)
 - 15) Matsubara T, Hayashi K, Ozaki N, Yamanaka A, Mizumura K, Taguchi T. Acid-sensing ion channel 3 is involved in muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contractions in rats. 第 93 回日本生理学会 (2016. 03. 22-24, 札幌)
 - 16) Wakatsuki K, Matsubara T, Yamanaka A, Mizumura K, Taguchi T. Facilitated mechanical response of muscular nociceptors in an animal model of fibromyalgia induced by repeated cold stress. 第 93 回日本生理学会 (2016. 03. 22-24, 札幌)

[図書] (計 5 件)

- 1) 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. (Chap. 2-4, pp47-60). Washington, D.C., IASP Press, 2013.
- 2) Hoheisel U, Taguchi T, Mense S. Nociception - die Fascia thoracolumbar- als sensorisches Organ. In: Schleip R, Findley TW, Chaitow L, Huijing PA (Eds.). Lehrbuch Faszien, pp 69-74, Urban & Fischer Verlag, München, 2014.
- 3) 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. (Chap. 15, pp223-236). Washington, D.C., IASP Press, 2014.
- 4) 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.
 - 5) 田口徹. 遅発性筋痛の神経・分子機構「痛みのメカニズムとこれからの治療薬・治療法の開発」, 第 3 章, 第 10 節, pp160-164, 技術情報協会, 2015 年 6 月 30 日発刊.

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[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・講師
研究者番号: 90464156

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

- ・片野坂公明 (KATANOSAKA KIMIYAKI)
中部大学・生命健康科学部・准教授
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