

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：17301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06500

研究課題名(和文) 不動由来の痛みに対するリハビリテーションの治療戦略開発に向けた実験研究

研究課題名(英文) Investigation on the development of the new therapeutic strategies for rehabilitation on immobilization-induced hypersensitivity.

研究代表者

濱上 陽平 (HAMAUE, Yohei)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・客員研究員

研究者番号：20756374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、不活動由来の痛みに対するリハビリテーションの新たな治療戦略を開発することが目的である。実験モデル動物にラット足関節不動モデルを用い、治療介入として、1つ目に電気刺激や関節運動といった末梢組織からの感覚刺激入力を、2つ目に不活動部位以外の運動として、両上肢を用いた自発運動をおこなった。その結果、双方の治療介入とも、痛覚閾値の低下が軽減し、不活動由来の痛みの発生予防効果を発揮する可能性が示唆された。これらの結果から、末梢組織からの感覚刺激入力や不動部位以外の運動は、不活動由来の痛みに対するリハビリテーションの治療戦略に活用できることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to develop the new therapeutic strategies for rehabilitation on immobilization-induced pain. Two therapeutic interventions were conducted for rats immobilized their both hind limbs. First intervention was the facilitation of the sensory input to peripheral tissue using the electrical stimulation or passive joint motion. Second intervention was the active wheel running using their fore limbs. As a result, immobilization-induced hypersensitivity was inhibited in both interventions. These results suggested that sensory input to peripheral tissue and active exercise except immobilized limbs are effective for immobilization-induced hypersensitivity as the new therapeutic strategies.

研究分野：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：不活動 痛み 運動 理学療法

1. 研究開始当初の背景

近年、身体の不活動が慢性痛の発生要因に関与することが周知の事実となりつつあり、このメカニズムは末梢組織からの刺激の減弱・消失が中枢神経系の可塑的变化を惹起するためとされている。事実、ラットの一側足関節をギプスで不動化した申請者自身の先行研究でも不動期間依存的に足部の痛覚過敏が顕著になること、ならびにそのメカニズムには脊髄後角における calcitonin gene-related peptide (CGRP) の過剰発現を伴う中枢性感作が関与することが明らかになっている (Hamaue Y, et al.: J Physiol Sci 63(6): 401-408, 2013.)。つまり、これらのことを踏まえると、不活動由来の慢性痛の発生予防としてのリハビリテーションの治療戦略としては早期からの感覚刺激入力が有効と考えられ、これまでその一手段としての振動刺激の効果を明らかにしてきた。具体的には、上記のラット足関節不動モデルに対して振動刺激を8週間負荷すると、脊髄後角における CGRP の過剰発現が抑制され、痛覚過敏の発生が抑制される結果が得られている (Hamaue Y, et al.: Phys Ther 95(7): 1015-1026, 2015.)。しかし、この効果は振動刺激に特異的なのか、それとも他の刺激媒体でも同様な効果が得られるかは明らかにできていない。

2. 研究の目的

不活動由来の痛みに対するリハビリテーションの治療戦略としては、末梢組織からの感覚刺激の入力ならびに運動誘発性疼痛抑制効果 (Exercise-induced hypoalgesia: EIH) を期待した運動療法が考えられ、その検証実験を早急に進める必要がある。よって本研究の第1の目的は、不活動由来の痛みの発生予防としての関節運動や電気刺激、温熱刺激といった他の刺激媒体の効果を検証することである。さらに、ラット足関節の不動モデルを用いて、上肢運動によって EIH が発現されるか否かを検証し、あわせてそのメカニズムを明らかにすることを第2の目的とする。

3. 研究の方法

(1) 末梢からの感覚刺激入力が不活動由来の痛みにおよぼす影響

実験動物には8週齢の Wistar 系雄性ラット 60 匹を用い、無処置の対照群 (n=16)、右側足関節を最大底屈位でギプスで不動化する不活動群 (n=22)、足関節の不動期間中に患肢に感覚刺激入力をおこなう実験群 (n=22) に振り分けた。実験群には下記 ~ の感覚刺激入力を負荷し、不活動由来の痛みにおよぼす影響を検証した。なお、それぞれの実施時間は30分間、頻度は週5回、実験期間は4週間とした。そして、実験期間中は1週毎に刺激強度 15g の von Frey filament を用いた不動側足底部の痛覚閾値

の評価を行った。

関節運動が不活動由来の痛みにおよぼす影響

実験群のラットに対し、足関節の不動期間中に患側 (右側) の足関節に関節運動を負荷した (関節運動群: n=7)。関節運動の方法としては、所属研究室で開発した小動物用の持続的他動運動装置を用い、角速度 10°/秒で足関節の底背屈運動を行った。なお、その際には足関節の関節拘縮の発生を考慮し、足関節周囲筋群に過度な伸張が加わらないよう、その時点における足関節可動域範囲内で行うこととした。

電気刺激が不活動由来の痛みにおよぼす影響

実験群のラットに対し、足関節の不動期間中に患側 (右側) の下肢に電気刺激を負荷した (電気群: n=7)。電気刺激の方法として、経皮的電気刺激装置 (トリオ 300, 伊藤超短波製) を用い、右側腓腹筋に対して刺激周波数 1Hz、刺激強度 4mA で電気刺激 (パルス幅; 250µs) を負荷し、筋収縮を誘発した。

温熱刺激が不活動由来の痛みにおよぼす影響

実験群のラットに対し、足関節の不動期間中に患側 (右側) の下肢に温熱刺激を負荷した (温熱群: n=8)。温熱刺激の方法として、赤外線加熱装置赤外線 (EL-30 型, OG 技研製) を下肢全体に照射した。照射強度は、後肢後面の皮膚温が 40 になるように調整した。

(2) 非不動肢の運動が不活動由来の痛みにおよぼす影響 - 足関節不動モデルラットに対する上肢運動の効果検証 -

実験動物には Wistar 系雄性ラット 20 匹を用い、無処置の対照群 (n=7)、両側足関節を最大底屈位で4週間ギプス固定する不活動群 (n=7)、両側足関節のギプス固定期間中に上肢運動を負荷する運動群 (n=6) に振り分けた。ラットに対する上肢運動は、自作した小動物用拘束器でラット体幹部を固定し、ギプス固定した両側下肢を浮かせた状態でラット用回転ケージ (夏目製作所製) に両側上肢をのせ、自発運動を促すことで実施した。運動時間は1日1時間、頻度は週5回とし、実験期間は4週間とした。実験期間中は週に1度、電子式 Von Frey 痛覚測定装置 (IITC 社製) を用いて両側足底部の痛覚閾値の評価を行った。

4. 研究成果

(1) 末梢からの感覚刺激入力が不活動由来の痛みにおよぼす影響

関節運動が不活動由来の痛みにおよぼす影響

不活動群では不動を開始して2週目から痛覚閾値の低下が認められ、それは不動期間に準拠して顕著となった。一方、関節運動群は、不動2週目から痛覚閾値の低下が

認められたものの、不動4週目においては不活動群に比べ痛覚閾値の低下が軽減した(図1)。

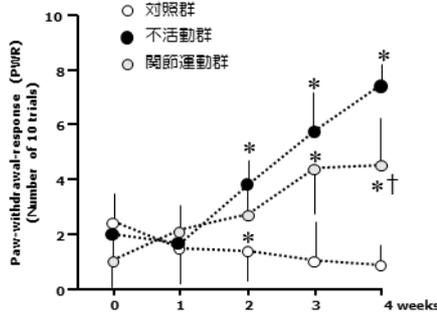


図1. ラット不活動モデルに対する関節運動の効果。

*; 対照群との有意差, †; 不活動群との有意差

電気刺激が不活動由来の痛みにおよぼす影響

不活動群では不動を開始して2週目から痛覚閾値の低下が認められ、それは不動期間に準拠して顕著となった。一方、電気群は、不動3週目から痛覚閾値の低下が認められたものの、不動4週目においては不活動群に比べ痛覚閾値の低下が軽減した(図2)。

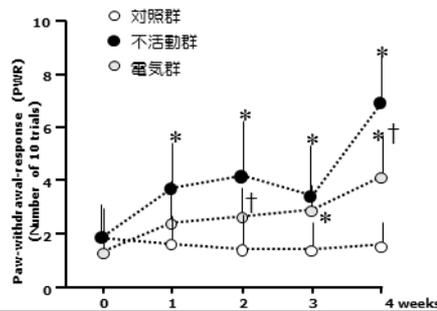


図2. ラット不活動モデルに対する電気刺激の効果。

*; 対照群との有意差, †; 不活動群との有意差

温熱刺激が不活動由来の痛みにおよぼす影響

不活動群では不動を開始して2週目から痛覚閾値の低下が認められ、それは不動期間に準拠して顕著となった。温熱群においても、不動と同様の痛覚閾値の推移をみせ、実験期間中、この2群間に有意な差はみられなかった(図3)。

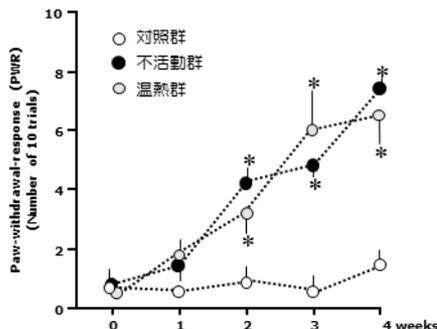


図3. ラット不活動モデルに対する温熱刺激の効果。

*; 対照群との有意差,

これらの結果から、これまでに自身の先行研究で明らかにした振動刺激による感覚刺激入力のみならず、臨床で用いられていることの多い関節運動や電気刺激でも同様に不活動由来の痛みの発生予防効果を発揮する可能性が示唆された。つまり、これらの刺激媒体を用いた感覚刺激入力は不活動由来の痛みに対するリハビリテーションの治療戦略に活用できると推察される。

(2) 非不動肢の運動が不活動由来の痛みにおよぼす影響 - 足関節不動モデルラットに対する上肢運動の効果検証 -

運動群のラット1匹あたりの1週間の走行距離は、1週目で206±46m(41±12m/day)、4週目で246±39m(49±10m/day)と実験期間中増加が認められた(表1)。

表1. 運動群ラットの走行距離の推移

	1週	2週	3週	4週	総走行距離(m)
走行距離(m)	206 ±46	232 ±38	228 ±42	246 ±39	912±98
1日の平均走行距離(m/day)	41 ±12	46 ±9	45 ±10	49 ±10	46 ±12

痛覚閾値の推移に関しては、不活動群ではギプス固定を開始した1週後より痛覚閾値の低下が認められ、これはギプス固定期間に準拠して顕著となった。一方、運動群ではギプス固定を開始した2週後より痛覚閾値の低下が認められたものの、3週以降は不活動群に比べ痛覚閾値の低下が有意に軽減していた(図4)。

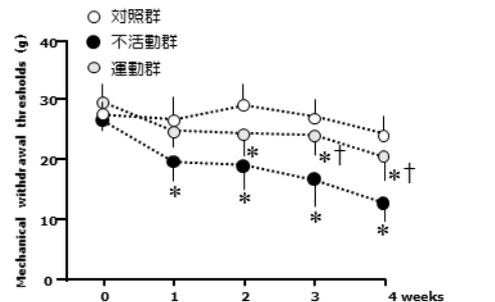


図4. ラット不活動モデルに対する上肢運動の効果。

*; 対照群との有意差, †; 不活動群との有意差

これらの結果から、下肢の骨折などによってギプス固定や創外固定が施されている時期でも、上肢運動を行うことによって、不活動由来の痛みの発生を予防できる可能性が示唆された。そして、このメカニズムには不活動部位以外の運動によってもEIHが生じることが影響していると推察され、不活動由来の痛みに対するリハビリテーションの治療戦略に活用できることが明らかとなった。

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 4 件)

濱上陽平, 中野治郎, 坂本淳哉, 沖田実: 不活動に伴う痛みの発生メカニズムとその治療戦略に関する検討 - ラットの実験モデルに対する振動刺激の効果. 日本基礎理学療法学雑誌 20(2): 印刷中, 2017 (査読無)

沖田実, 片岡英樹, 濱上陽平, 中野治郎, 坂本淳哉: 不活動性疼痛に対するリハビリテーション戦略. 最新医学 72(1): 106-109, 2017 (査読無)

濱上陽平, 中野治郎, 坂本淳哉, 沖田実: 痛みの末梢機構の再考. PAIN REHABILITATION 7(1): 8-15, 2017. (査読無)

Nakabayashi K, Sakamoto J, Kataoka H, Kondo Y, Hamaue Y, Honda Y, Nakano J, Okita M: Effect of continuous passive motion initiated after the onset of arthritis on inflammation and secondary hyperalgesia in rats. Physiol Res. 65(4): 683-691, 2016. (査読有)

〔学会発表〕(計 10 件)

濱上陽平: 痛みの末梢機構の再考 (招待講演). 第 21 回ペインリハビリテーション学会学術大会, 2016 年 10 月 29 日 ~ 30 日. 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

Hamaue Y, Nakano J, Sekino Y, Sakamoto J, Okita M: The role of NGF in immobilization-induced hyperalgesia in rats. 16th World Congress on Pain, 2016 年 9 月 26 日 ~ 30 日. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

Sakamoto J, Teranaka K, Kondo Y, Hamaue Y, Honda Y, Kataoka H, Nakano J, Okita M: Effects of low-intensity muscle contraction and sensory input during the early stages of arthritis on joint swelling and pain. 16th World Congress on Pain, 2016 年 9 月 26 日 ~ 30 日. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

Oga S, Sekino Y, Hamaue Y, Nakano J, Okita M: Immobilization-induced muscle pain is associated with the upregulation of nerve growth factor and increased peripheral nerve density in rat skeletal muscle. 16th World Congress on Pain, 2016 年 9 月 26 日 ~ 30 日. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

濱上陽平, 中野治郎, 坂本淳哉, 沖田

実: 不動に伴う痛覚過敏の発生メカニズムとその治療戦略に関する検討 - ラット足関節不動化モデルに対する振動刺激の効果. 第 51 回 日本理学療法学会大会 (招待講演), 2016 年 5 月 27 日 ~ 29 日. 札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

近藤康隆, 坂本淳哉, 寺中 香, 片岡英樹, 濱上陽平, 佐々部 陵, 佐々木 遼, 中野治郎, 沖田実: 持続的他動運動がラット膝関節炎発症後早期の炎症や痛みにおよぼす影響. 第 51 回 日本理学療法学会大会 (招待講演), 2016 年 5 月 27 日 ~ 29 日. 札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

濱上陽平, 関野有紀, 坂本淳哉, 中野治郎, 沖田実: 不動に伴う痛覚過敏のメカニズムの検討. 第 8 回日本運動器疼痛学会, 2015 年 12 月 12 日 ~ 13 日. 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

寺中 香, 坂本淳哉, 近藤康隆, 片岡英樹, 佐々部 陵, 濱上陽平, 中野治郎, 山下潤一郎, 沖田実: 電気刺激を用いた感覚刺激入力ならびに筋収縮運動がラット膝関節炎モデルの痛みや炎症におよぼす影響. 第 20 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会, 2015 年 9 月 26 日 ~ 27 日. 名古屋学院大学 (愛知県・名古屋市)

坂本淳哉, 寺中 香, 近藤康隆, 片岡英樹, 佐々部 陵, 佐々木 遼, 濱上陽平, 中野治郎, 沖田実: ラット膝関節炎モデルに対する電気刺激を用いた感覚刺激入力ならびに筋収縮運動が痛みや炎症におよぼす影響. 第 2 回日本基礎理学療法学会, 2015 年 11 月 14 日. 神奈川県立保健福祉大学 (神奈川県・横須賀市)

Hamaue Y, Sekino Y, Nakano J, Sakamoto J, Okita M: Effects of vibration therapy on immobilization-induced hypersensitivity in rats. 第 50 回 日本理学療法学会大会, 2015 年 6 月 5 日 ~ 7 日. 東京国際フォーラム (東京都・千代田区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション学研究室
http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/pt/basic_pt/

6. 研究組織

(1)研究代表者

濱上 陽平 (HAMAUE, Yohei)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・客員研究員
研究者番号:20756374

(2)研究協力者

沖田 実 (OKITA, Minoru)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・教授
研究者番号:50244091

中野 治郎 (NAKANO, Jiro)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・准教授
研究者番号:20380834

坂本 淳哉 (SAKAMOTO, Jyunya)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・准教授
研究者番号:20584080