

令和元年6月20日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03202

研究課題名(和文) 筋膜を基軸とした痛覚過敏機構の解明とその治療

研究課題名(英文) Mechanism and treatment of hyperalgesia originating in the muscle fascia

研究代表者

田口 徹 (Taguchi, Toru)

新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授

研究者番号：90464156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：筋・筋膜性疼痛は国内外で罹患者が多く、日常生活動作やQOLを低下させる主要因であり、リハビリテーション領域で重要な課題である。本研究では、いわゆる運動後の筋肉痛や全身性の恒常的な痛みを特徴とする線維筋痛症など、筋・筋膜炎の痛みを呈する動物モデルを用い、その末梢神経・脊髄機構の一端を解明し、痛覚過敏の原因となる物質的基盤の一部を明らかにした。また、筋・筋膜性疼痛の痛覚過敏における「筋膜」の役割を明らかにした。これらの研究成果は筋・筋膜性疼痛の予防や治療に繋がる重要な知見であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肩こりや腰痛などの筋・筋膜性疼痛は本邦において罹患者の多い慢性難治性国民病である。本研究では筋・筋膜性疼痛の実験モデルを用いて、そのメカニズムの一端を末梢神経および脊髄レベルで解明し、またその物質的基盤の一部を明らかにすることができた。また、これまで基礎医学で等閑視されていた「筋膜」が筋・筋膜性疼痛の病態に関わるという知見を得ることができた。これらの研究成果は、筋・筋膜性疼痛の治療や予防に役立つなどの臨床的意義だけでなく、忘れ去られた筋膜に感覚組織としての新しい基礎医学的役割を付与する学術的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Myofascial pain is quite common and important for rehabilitation medicine, since it seriously disturbs one's daily activities and quality of life. Using animal model of myofascial pain, such as delayed onset muscle soreness and fibromyalgia in the present study, we elucidated some of the peripheral and spinal mechanisms and identified responsible molecules. In addition, we showed the contribution of muscle fascia to hyperalgesia seen in the model of myofascial pain. The outcomes in this study help us not only to understand the mechanisms, but also to prevent and cure the symptoms of myofascial pain.

研究分野：疼痛学、感覚生理学、神経科学、リハビリテーション科学

キーワード：筋膜 痛み 筋・筋膜性疼痛 侵害受容 理学療法 線維筋痛症 ストレッチ 筋

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省による国民生活基礎調査によれば、肩こり・腰痛などの筋・筋膜性疼痛は自覚症状の第1位、2位を常に独占しており、慢性難治性国民病といえる。また、いわゆる運動後の筋肉痛（遅発性筋痛）や線維筋痛症など、筋・筋膜に起因する痛みは頻度が高く、患者・高齢者・アスリートの日常生活や競技パフォーマンスを制限し、多くの人々の Quality of Life を低下する要因である。そのため、筋・筋膜性疼痛はリハビリテーションの根幹をなす重要課題であり、そのメカニズムを解明することは、適切な治療や予防法の確立に必須である。

また近年、筋・筋膜性疼痛をはじめとする運動器疼痛の重要性が国内外の痛み専門機関から発信されているが、筋の痛みと比べ、「筋膜」の痛みは等閑視されている。筋膜は「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する支持組織である。一方、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乏しく、基礎医学において筋膜はいわば「忘れ去られた組織」である。我々は近年、この筋膜が正常時の痛覚受容を担う感覚センサーであることを実証したが、痛覚過敏をともなう病態時における筋膜の役割は明らかにされていない。

2. 研究の目的

- 1) 種々の筋・筋膜性疼痛の動物モデルを用い、その発症に関わる要因や末梢神経・脊髄機構を解明し、その物質的基盤の一端を明らかにすること。
- 2) 筋・筋膜性疼痛における筋膜の役割を明らかにすること。

3. 研究の方法

遅発性筋痛(Taguchi et al. 2005)や線維筋痛症(Nagakura et al. 2009)などの筋・筋膜性疼痛モデルを用い、行動薬理実験や電気生理学実験、免疫組織化学実験また分子生物学実験などの多角的実験手法を駆使し、その末梢神経・脊髄機構および物質的基盤の解明を試みた。

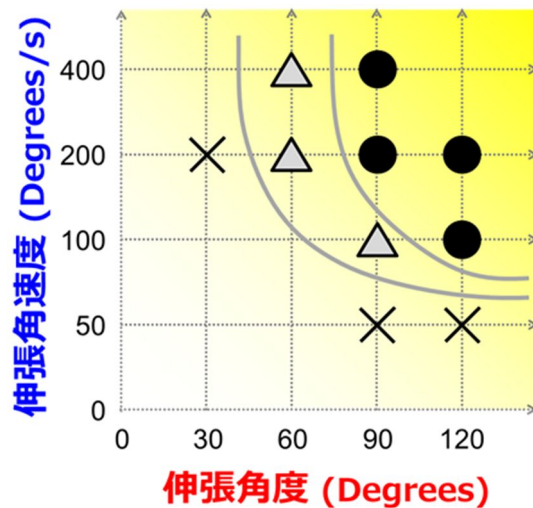
4. 研究成果

- 1) 遅発性筋痛の発症強度を規定する伸張性収縮パラメータの同定：

筋・筋膜性疼痛の病態を模した遅発性筋痛モデルラットを用い、伸張角度および伸張角速度を可変した様々なパラメータで伸張性収縮を負荷し、筋機械逃避閾値の測定による行動実験より、痛覚過敏の発症強度を定量化した。その結果、広い伸張角度および速い伸張角速度の伸張性収縮により、痛覚過敏が強く出現することがわかった。

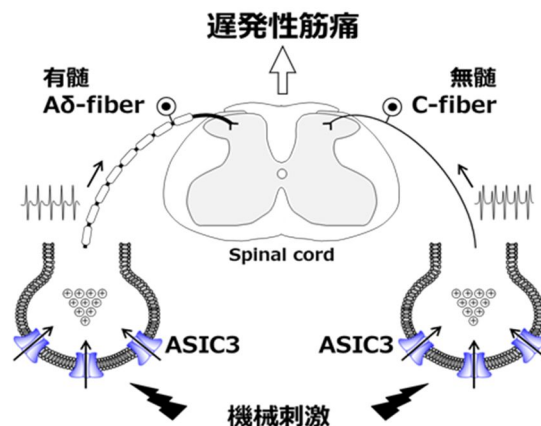
右図の印は痛覚過敏が明らかに発症した条件を示す。印は軽度の痛覚過敏が、×印は痛覚過敏が発症しなかったことを示す。

以上の知見は、遅発性筋痛の発症予防に有用であり、筋肉痛を生じない適切な運動処方に役立つと考えられる。



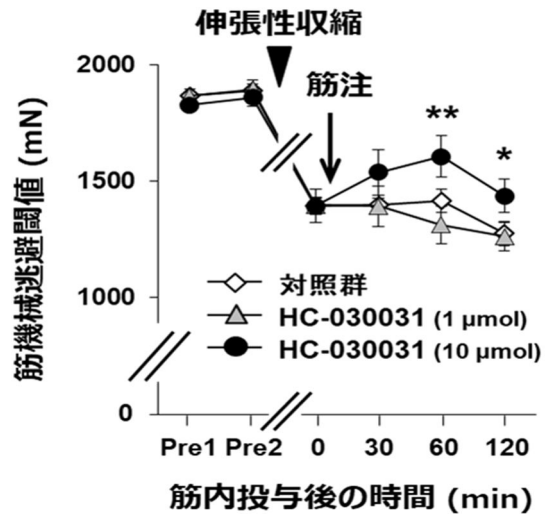
- 2) 遅発性筋痛の末梢神経機構を解明：

これまでに遅発性筋痛の発症には筋侵害受容器であるC線維の機械感受性増大が関わることがわかっている。今回我々は、遅発性筋痛モデルラットを用い、単一神経記録法による電気生理学実験より、無髄C線維に加え、有髄A線維の機械感受性増大が生じることを明らかにした。また、それら侵害受容器線維の機械感受性増大は酸感受性イオンチャネルであるASIC3の選択的阻害薬(APETx2)を筋内投与することで抑制された。以上の知見は、筋侵害受容器終末に発現するASIC3が遅発性筋痛の末梢神経機構として重要な役割を担うことを示している。



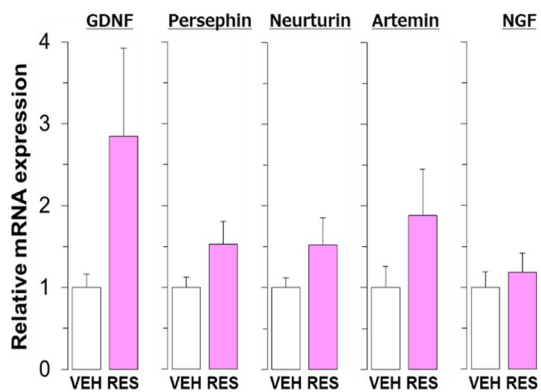
3) 遅発性筋痛における TRPA1 の関与 :

これまでに遅発性筋痛の分子機構には TRPV1 および TRPV4 のような TRP チャンネルの関与がわかっている (Fujii et al. 2008; Ota et al. 2013)。今回我々は、これらに加え、TRPA1 の遅発性筋痛への関与を調べた。遅発性筋痛モデルラットを用い、筋機械痛覚過敏がピークとなる伸張性収縮 1 日後に TRPA1 の選択的阻害剤である HC-030031 を筋内投与し、筋機械逃避閾値の変化を経時的に測定した。右図のように、溶媒を投与した対照群と比較し、HC-030031 (10  $\mu$ mol) を投与した群では、投与 1~2 時間後に逃避閾値が有意に上昇した。以上より、TRPA1 チャンネルは遅発性筋痛の機械痛覚過敏に関与することがわかった。



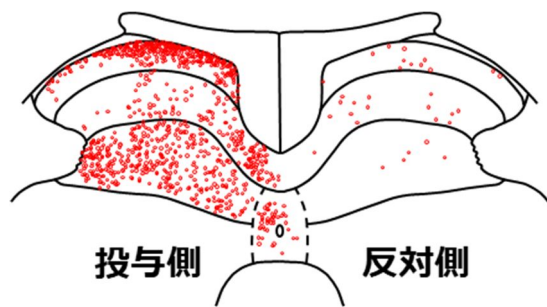
4) 線維筋痛症モデルラットの筋膜における神経栄養因子の発現変化 :

線維筋痛症は全身性の痛みを呈する慢性難治性疾患である。ここでは線維筋痛症の痛みの末梢機構における神経栄養因子の関与を明らかにするため、リアルタイム RT-PCR 法により、モデルラットの下腿筋膜における mRNA 発現量を定量化した。右図のように、グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) およびそのファミリーである Persephin、Neurturin、Artemin の mRNA 量が約 1.5~3 倍に発現上昇した。一方、神経成長因子 (NGF) に顕著な変化はなかった。



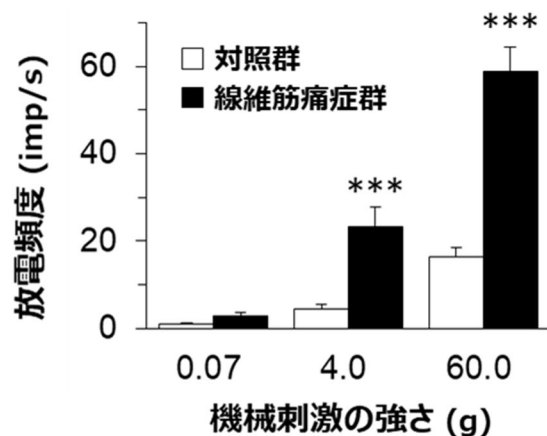
5) 線維筋痛症の脊髄機構(1) :

線維筋痛症の中枢神経機構解明のため、フォルマリンテストを用い、化学的痛み刺激に対して脊髄後角に発現する c-Fos 陽性細胞を免疫組織化学染色にて定量化した。右図のように、モデルラットのフォルマリン投与側では、投与反対側や対照群のラットと比較し、侵害受容経路として重要な後角表層にて、c-Fos 陽性細胞の顕著な増加を認めた。右図の分布は 6 匹の個体の 12 枚の切片から作成。



6) 線維筋痛症の脊髄機構(2) :

これまでに生体アミンの枯渇剤を投与した線維筋痛症モデルラットでは、脊髄後角におけるミクログリアの顕著な活性化が観察され、これが痛覚過敏の原因であることがわかっている。ここでは線維筋痛症の神経機構を解明するため、モデルラットを用い、細胞外記録による電気生理学的手法により、脊髄後角表層ニューロンの活動を記録・解析した。右図のように、対照群に比べ、線維筋痛症モデルでは受容野への定量的機械刺激に対するニューロンの放電頻度が有意に高いことがわかった。このような中枢性感作が線維筋痛症の病態に関わると考えられる。



## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

- 1) Cheng CC\*, Tsutsui K\*, Taguchi T\* (\*co-first author), Sanzen N, Nakagawa A, Kakiguchi K, Yonemura S, Tanegashima C, Keeley SD, Kiyonari H, Furuta Y, Tomono Y, Watt FM, Fujiwara H. Hair follicle epidermal stem cells define a niche for tactile sensation. *Elife* 7: e38883, 2018. doi:10.7554/eLife.38883 (査読あり)
- 2) Sasaguri T, Taguchi T, Murata Y, Kobayashi K, Iizasa S, Iizasa E, Tsuda M, Hirakawa N, Hara H, Yoshida H, Yasaka T. Interleukin-27 controls basal pain threshold in physiological and pathological conditions. *Scientific Reports* 8: 11022, 2018. doi:10.1038/s41598-018-29398-3 (査読あり)
- 3) Takamoto K, Saitoh T, Taguchi T, Nishimaru H, Urakawa S, Sakai S, Ono T, Nishijo H. Lip closure training improves eating behaviors and prefrontal cortical hemodynamic activity and decreases daytime sleep in elderly persons. *Journal of Bodywork & Movement Therapies* 22(3): 810-6, 2018. doi:10.1016/j.jbmt.2017.09.002 (査読あり)
- 4) Mori T, Agata N, Itoh Y, Miyazu-Inoue M, Sokabe M, Taguchi T\*, Kawakami K\* (\*co-corresponding author). Post-injury stretch promotes recovery in a rat model of muscle damage induced by lengthening contractions. *Journal of Physiological Sciences* 68(4): 483-92, 2018. doi:10.1007/s12576-017-0553-9 (査読あり)
- 5) 阿部真博, 林功栄, 若月康次, 田口徹. ラット筋機械痛覚過敏に対するネオピタカイン®の鎮痛効果. *ペインクリニック* 38(5): 645-54, 2017. <http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=aq7peine/2017/003805/011&name=0645-0654j&UserID=211.12.212.93> (査読あり)
- 6) Morikawa Y, Takamoto K, Nishimaru H, Taguchi T, Urakawa S, Sakai S, Ono T, Nishijo H. Compression at myofascial trigger point on chronic neck pain provides pain relief through the prefrontal cortex and autonomic nervous system: a pilot study. *Frontiers in Neuroscience* 11: 186, 2017. doi:10.3389/fnins.2017.00186 (査読あり)
- 7) Hayashi K, Katanosaka K, Abe M, Yamanaka A, Nosaka K, Mizumura K, Taguchi T. Muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contractions in rats depends on stretch velocity and range of motion. *European Journal of Pain* 21(1): 125-39, 2017. doi:10.1002/ejp.909 (査読あり)
- 8) Inutsuka A, Yamashita A, Chowdhury S, Nakai J, Okura M, Taguchi T, Yamanaka A. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation. *Scientific Reports* 6: 29480, 2016. doi:10.1038/srep29480 (査読あり)

[学会発表](計 65 件) 以下、筆頭のみ記載

- 1) Taguchi T, Uta D, Tsuboshima K, Nishijo H, Mizumura K. Amitriptyline-induced suppression of spinal dorsal horn neurons in a rat model of fibromyalgia. 9th FAOPS Congress, 2019.
- 2) 田口徹. 筋・筋膜性疼痛の生理・病態・治療. 第 23 回日本基礎理学療法学会, 2018. (教育講演)
- 3) 田口徹, 歌大介, 坪島功幸, 若月康次. 慢性疲労症候群に伴う痛みの脊髄機構. 第 23 回日本基礎理学療法学会, 2018.
- 4) 田口徹, 歌大介, 坪島功幸, 西条寿夫. 線維筋痛症モデルの脊髄後角における痛覚情報伝達機構. 第 18 回新潟医療福祉学会, 2018.
- 5) 田口徹, 歌大介, 若月康次, 坪島功幸. 電気生理学的手法を用いた線維筋痛症の末梢神経・脊髄機構の探索. 第 10 回日本線維筋痛症学会, 2018. (シンポジウム)
- 6) 田口徹. 遅発性筋痛の発症要因とメカニズム. 第 7 回新潟医療福祉大学理学療法学科 Pain Lab 主催特別セミナー, 2018. (招待講演)
- 7) 田口徹, 歌大介, 坪島功幸, 安東嗣修, 西条寿夫, 水村和枝. 線維筋痛症モデルラットの脊髄侵害情報伝達機構の変容. 第 4 回日本筋学会, 2018.
- 8) 田口徹. 基礎研究の心得 - 痛みの研究から -. 新潟医療福祉大学 Pain Lab 主催特別セミナー, 2018. (招待講演)
- 9) Taguchi T. Peripheral and spinal mechanisms of pain in the muscle fascia. 第 95 回日本生理学会, 2018. (シンポジウム)
- 10) 田口徹. 痛覚を担う筋膜 - 忘れ去られた筋膜の知られざる役割. 新潟医療福祉大学 Pain Lab 主催特別セミナー, 2017. (招待講演)
- 11) 田口徹. 筋膜痛の末梢神経・脊髄機構. 第 1 回筋膜性疼痛研究会, 2017. (招待講演)
- 12) 田口徹. 遅発性筋痛(いわゆる運動後の筋肉痛)の発症要因とその末梢神経・分子機構. 第

- 5 回若手による骨格筋細胞研究会, 2017. (招待講演)
- 13) 田口徹, 松原崇紀, 林功栄, 水村和枝. 遅発性筋痛 (いわゆる運動後の筋肉痛) の新規末梢神経・分子機構. 第 17 回新潟医療福祉学会, 2017.
  - 14) 田口徹, 松原崇紀, 林功栄, 水村和枝. 骨格筋侵害受容器終末の酸感受性イオンチャネルを介した遅発性筋痛の末梢神経機構. 第 3 回日本筋学会, 2017.
  - 15) 田口徹. 筋・筋膜性疼痛の生理・病態・治療. キメラ会, 2017. (招待講演)
  - 16) 田口徹, 松原崇紀, 林功栄, 阿部真博, 尾崎紀之, 西条寿夫, 山中章弘, 水村和枝. 細径線維侵害受容器終末の ASIC3 を介した遅発性筋痛の末梢神経機構. 平成 28 年度生理学研究所研究会「痛みの理解を目指した先端的アプローチ」, 2017.
  - 17) 田口徹. 筋・筋膜性疼痛症候群の最新知見: MPS はどこまでわかったか? ウェルネス教育研修センターセミナー, 2016. (招待講演)
  - 18) Taguchi T, Matsubara T, Hayashi K, Ozaki N, Yamanaka A, Mizumura K. Facilitated mechanical response of myelinated A -afferents in a rat model of delayed onset muscle soreness. 第 39 回日本神経科学学会, 2016.
  - 19) 田口徹. モデル動物を用いた線維筋痛症の病態機構解明. 第 38 回日本疼痛学会, 2016. (シンポジウム)
  - 20) 田口徹. 遅発性筋痛の発症強度を規定する要因とメカニズム. 第 38 回日本疼痛学会, 2016. (シンポジウム)

〔図書〕(計 9 件)

- 1) 田口徹. 痛みの末梢神経・脊髄機構. 「リハビリテーション神経科学」編集: 鈴木俊明, 大西秀明. Part 1, 5 章, pp72-89, メジカルビュー社, 2019.
- 2) 田口徹. 線維筋痛症のモデル動物. 「特集: 線維筋痛症 最新の基礎・臨床知見」日本臨床, 76(11): 1943-48, 2018.
- 3) 田口徹, 太田大樹, 若月康次, 濱上陽平. 筋・筋膜性疼痛および線維筋痛症の末梢神経機構. ペインクリニック, 39 巻別冊春号: S61-8, 2018.
- 4) 水村和枝, 田口徹. 筋・筋膜の痛みの末梢性メカニズムと老化. 体性感覚と老化の生理学 ~ 「痛み」を中心に ~. 基礎老化研究, 42(1): 13-20, 2018.
- 5) 歌大介, 田口徹. 線維筋痛症モデルラットにおける末梢及び脊髄の侵害情報伝達機構. Pain Research, 32(4): 280-7, 2017.
- 6) 田口徹, 歌大介, 若月康次. 線維筋痛症のメカニズムを紐解く. 「特集: 動物実験だからこそ得られた痛み研究の知見」日本運動器疼痛学会誌, 9(2): 182-7, 2017.
- 7) 田口徹. 線維筋痛症モデルの作製手法 「動物/疾患モデルの作製技術・病態解析・評価手法」 8 章第 2 節, pp339-44, 技術情報協会, 2017.
- 8) 田口徹. 線維筋痛症の最新メカニズムと治療薬の探索 「動物/疾患モデルの作製技術・病態解析・評価手法」 8 章第 6 節, pp368-374, 技術情報協会, 2017.
- 9) 田口徹. モデル動物を用いた線維筋痛症の病態機構解明. Pain Research, 32(1): 19-24, 2017.

〔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  
新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 理学療法学科  
<https://www.nuhw.ac.jp/faculty/medical/pt/>

6. 研究組織

(1) 研究協力者

- ・歌大介 (UTA Daisuke)
- ・太田大樹 (OTA Hiroki)
- ・若月康次 (WAKATSUKI Koji)
- ・坪島功幸 (TSUBOSHIMA Katsuyuki)
- ・宮原謙一郎 (MIYAHARA Ken-ichiro)
- ・松原崇紀 (MATSUBARA Takanori)
- ・濱上陽平 (HAMAUE Yohei)
- ・水村和枝 (MIZUMURA Kazue)
- ・片野坂公明 (KATANOSAKA Kimiaki)