

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：13701  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2019～2021  
 課題番号：19K09370  
 研究課題名(和文) 骨粗鬆症性疼痛に対する鎮痛薬の骨リモデリングへの影響とその分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the effect of analgesics on bone remodeling for osteoporotic pain and its molecular mechanism

研究代表者  
 飯田 宏樹 (Iida, Hiroki)  
 岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30159561  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：骨粗鬆症に伴う疼痛の発症機序として、骨粗鬆症自体による疼痛が存在することが解明されてきている。代表的な鎮痛薬が使用される際に、骨代謝そのものに与える影響をみた。骨芽細胞様MC3TC-E1細胞、ヒト骨芽細胞および初代培養系骨芽細胞を用いて、細胞を鎮痛薬で刺激し、osteoprotegerin (OPG)の産生・分泌を測定することで鎮痛薬と骨代謝の関係

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症に伴う疼痛の発症機序として、骨粗鬆症自体による疼痛が存在することが解明されてきている。骨芽細胞はOPGを分泌し、破骨細胞の活性化を抑制し、骨吸収を抑制する。このバランスが崩れると、疼痛発生の原因となることがわかってきた。代表的な鎮痛薬が使用される際に、骨代謝に与える影響の観点から安全で有効な使用法を探求することを目的とした。鎮痛薬による前処置の後、OPG産生を増強するプロスタグランジン類やBMP-4等の骨代謝調節因子で刺激し、鎮痛薬の骨芽細胞に対する作用を検討する。各種鎮痛薬の個々の影響を明確にすることによって、骨粗鬆症や骨転移の痛みの治療において、より適切な鎮痛薬の選択が可能になる。

研究成果の概要(英文)：Pain due to osteoporosis itself exists as a pathogenic mechanism of pain associated with osteoporosis. We evaluated the effects on bone metabolism itself when typical analgesics. In addition, to clarify the details of the molecular mechanism, intracellular signaling molecules were investigated. OPG has the function of suppressing the differentiation of osteoclasts. PGF2 is known to promote OPG release in osteoblasts, so we investigated the effects of various analgesics. It was found that tramadol activates SAPK / JNK, p38 MAP kinase via opioid receptors and promotes OPG synthesis by PGF2. In the study on acetaminophen, it was found that acetaminophen suppresses OPG release by PGF2 and PGE2 via SAPK / JNK. In addition, BMP-4 enhanced OPG release in osteoblasts via activation of S6 kinase, SMAD1 / 5/8. Duloxetine suppressed OPG release by BMP-4 via SMAD1 / 5/8 and enhanced PGE1-stimulated production of OPG and IL-6 through activation of p38 MAPK.

研究分野：麻酔科学

キーワード：骨粗鬆性腰痛 破骨細胞 骨芽細胞 リモデリング RANKL osteoprotegerin 骨代謝調節因子 細胞内情報伝達

## 1. 研究開始当初の背景

わが国の大規模疫学調査によると、慢性痛の有病率は年齢とともに高くなる。高齢者の愁訴の第一は疼痛であり、25～50%の高齢者が腰痛や関節痛などで苦しんでいる。平成28年の国民生活基礎調査結果からみると、腰痛の有訴率は男性では91.8（人口千対）で第1位、女性では115.5（人口千対）で肩こりに次いで第2位を占める。慢性腰痛のうち、多くは病因を特定できない非特異的腰痛であるといわれ、しばしば治療に難渋する。骨粗鬆症に伴う疼痛の発症機序としては、脆弱性骨折による疼痛と骨折後の骨格変形による疼痛が重要な部分を占めると考えられてきた。近年それに加えて、骨粗鬆症自体による疼痛が存在することがわかってきており、骨粗鬆症による骨粗鬆性腰痛の概念が提唱されている。破骨細胞が骨吸収時に形成する酸性環境が骨組織内に存在する TRPV1 (transient receptor potential channel-vanilloid subfamily member) や ASIC (acid-sensing ion channel) などの酸受容体を刺激することや、ATP放出に由来する P2X 受容体を介した疼痛、あるいは骨組織以外の機序としてセロトニン神経系の内因性疼痛抑制機構の変調の関与などが想定されている。一方、骨芽細胞は osteoprotegerin (OPG) を分泌し、receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand(RANKL)-RANK の結合を阻害することで破骨細胞の活性化を抑制している。近年同定された OPG は、骨芽細胞の膜上に発現される分化誘導因子 RANKL にデコイ受容体として直接結合することによって、破骨細胞の分化を阻害し骨吸収を抑制する。このバランスが崩れると、疼痛発生の原因となることがわかってきた。骨粗鬆症治療に用いられるビスフォスフォネート製剤や抗 RANKL 抗体が骨代謝を改善すると同時に、痛みにも有効であることが報告されている。従って、慢性腰痛に投与される各種鎮痛薬が骨代謝に直接影響を与えることが想定され、その作用機序の詳細を明らかにすることは、骨粗鬆症や骨転移による痛みをコントロールするために使用される薬物の安全で有効な使用法の解明に資すると考えられる。

骨代謝が痛みに関与している病態に対して、代表的な鎮痛薬（オピオイド、ガバペンチノイド、抗うつ薬等）が使用される際に、骨代謝に与える影響の観点から安全で有効な使用法を探求することが目的である。ビスフォスフォネート製剤や抗 RANKL 抗体が骨代謝を改善すると同時に、痛みにも有効であることは、国内外からの報告で明らかになってきた。一方、抗うつ薬が骨粗鬆性腰痛に投与された場合、骨密度を減少させ、骨折に関連する可能性を示唆する報告はあるが、そのメカニズムの詳細は明らかにされていない。骨粗鬆性疼痛や骨転移による痛みで使用される薬物がどのように骨代謝に影響を与えているかをその機序の観点でみた研究は、国内外を探しても見当たらない独自性のある研究である。細胞内情報伝達を含めた分子機序のメカニズムを明らかにすることで、将来の骨粗鬆性疼痛や骨転移による痛み管理のためのガイドライン作成に影響を与えるものであると考える。

## 2. 研究の目的

平成28年の国民生活基礎調査結果からみると、腰痛の有訴率は男性、女性とも上位を占める。慢性腰痛のうち、多くは病因を特定できない非特異的腰痛であるとされる。この中で、骨粗鬆症に伴う腰痛には、脆弱性骨折による疼痛や骨折後の骨格変形による疼痛に加えて、骨粗鬆症自体による疼痛

が存在する。骨組織は、吸収と形成が繰り返し行われ、これはリモデリングと呼ばれ、このリモデリングを通して骨組織は一生涯留まることなく作り替えられている。最近の研究で、生体内で唯一骨組織を吸収できる破骨細胞が、骨形成を担う骨芽細胞によって、その分化・活性化が制御されていることが明らかとなった。骨粗鬆症自体による疼痛には、破骨細胞の活性化による微小な酸性環境が疼痛に関与していると考えられている。骨粗鬆性腰痛や骨転移等による腰痛に対し、一般に種々の鎮痛薬が使用されているが、その作用機序の詳細は明らかにされていない。今回我々は鎮痛薬と骨代謝の関係を検討することによって、骨代謝の面から見た腰痛に対する鎮痛薬の使用の有効性・安全性を明確にすると共に、その分子機序を明らかにすることから鎮痛薬の使用の方向性を示すことが目的である。

最近の研究で、骨リモデリングにおいて生体内で骨吸収に携わる破骨細胞の分化・活性化が、骨形成を担う骨芽細胞によって制御されていることが明らかとなった。OPG は、破骨細胞の分化・活性化のメカニズムを分子レベルで解明する手がかりとなった骨芽細胞が産生・分泌するタンパク質である。今回、鎮痛薬の作用と骨芽細胞による破骨細胞の制御機構において重要な役割を担う OPG 産生に注目し解析を行う。骨芽細胞を鎮痛薬存在下で骨代謝調節因子刺激による OPG の産生を解析して鎮痛薬と骨代謝の関係性を検討する。具体的には、鎮痛薬による前処置の後、OPG 産生を増強するプロスタグランジン類や BMP-4、bFGF 等の骨代謝調節因子で刺激し、鎮痛薬の骨芽細胞に対する作用を検討する。各種鎮痛薬の個々の作用機序を明確にすることによって、骨粗鬆症に伴う痛みや骨転移の痛みの治療において、より適切な鎮痛薬の選択が可能になる。また、鎮痛薬の長期的な骨代謝に与える影響も検討できる。

### 3. 研究の方法

骨芽細胞様 MC3TC-E1 細胞、ヒト骨芽細胞および初代培養系骨芽細胞を用いて以下の解析を行う。細胞を鎮痛薬で刺激し、OPG の産生・分泌を測定することで鎮痛薬と骨代謝の関係性を検討する。鎮痛薬はオピオイド、ガバペンチノイド、抗うつ薬、アセトアミノフェン、NSAIDs などを対象とする。

プロスタグランジン F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ )、PGE1、PGE2、PGD2、BMP-4、bFGF といった骨代謝調節因子が骨芽細胞の OPG 産生・分泌を促進すること及び、その細胞内シグナリングを明らかとしている。そのため、鎮痛薬による前処置の後これらの骨代謝調節因子で刺激することでそれぞれの鎮痛薬による OPG 分泌への影響を検討する。また、OPG mRNA expression を解析し OPG の合成に及ぼす作用についても検討する。さらに、その分子機序の詳細を明らかにするために、各骨代謝調節因子が誘導する p38 MAP kinase のリン酸化、SAPK/JNK のリン酸化、p44・p42 MAP kinase のリン酸化、さらに MEK1/2 や Raf-1 のリン酸化等細胞内情報伝達分子に与える影響を検討する。

次に、各種鎮痛薬による骨芽細胞の骨形成能への影響を検討するため、BMP を投与した後に、石灰化能力を解析する。具体的には、細胞外基質中に沈着したカルシウム量の測定や培養細胞における石灰化部位を解析するためにフォンコッサ染色やアリザリンレッド染色を行う。さらに骨芽細胞における細胞

増殖因子 (TGF- $\beta$ 、FGF-2、VEGF 等)・サイトカイン (インターロイキン 6 等) の合成・分泌や細胞周期調節因子などがどのように変化するかについて、ELIZA 法、Flow cytometry を用いてタンパク質レベルで検討し、細胞内情報伝達機構 (細胞膜リン脂質代謝、Ca 動員、JAK/STAT、MAP kinase、Smad、p70 S6 kinase 等) との関連において各種鎮痛薬の作用を解析する。

#### 4. 研究の成果

OPG は破骨細胞の分化を抑制する働きがある。PGF2 $\alpha$ は骨芽細胞の OPG 遊離を促進することがわかっているが、この機構において各種鎮痛薬がどのような影響を与えるか検討した。トラマドールとモルヒネは PGF2 $\alpha$ による SAPK/JNK、p38 MAP kinase の活性化を増強したが、Rho kinase、p44/p42 MAP kinase の活性化に影響しなかった。以上より、トラマドールはオピオイド受容体を介して SAPK/JNK、p38 MAP kinase を活性化し、PGF2 $\alpha$ による OPG 合成を促進していることがわかった。次に、アセトアミノフェンに関する検討を行った。PGF2 $\alpha$ 、PGE2 は骨芽細胞において p38 MAP kinase、SAPK/JNK、p44/p42 MAP kinase の活性化を介して OPG 遊離を増強するが、アセトアミノフェンはこの増強作用を抑制した。PGF2 $\alpha$ 、PGE2 による SAPK/JNK の活性化を抑制し、p38 MAP kinase、p44/p42 MAP kinase の活性化に影響を与えなかった。アセトアミノフェンは PGF2 $\alpha$ 、PGE2 による OPG 遊離を、SAPK/JNK を介して抑制していることがわかった。

さらに、BMP-4 は骨芽細胞において S6 kinase、SMAD1/5/8 の活性化を介して OPG 遊離を増強させる。この機構におけるデュロキセチンの影響を検討した。デュロキセチンで前処置後に BMP-4 (骨形成因子) で MC3T3-E1 細胞を刺激すると OPG 遊離が抑制された。BMP-4 による SMAD1/5/8 の活性化を抑制し、S6 kinase の活性化には影響を与えなかった。以上よりデュロキセチンは BMP-4 による OPG 遊離を SMAD1/5/8 を介して抑制していることがわかった。また、duloxetine は PGE<sub>1</sub> (骨吸収因) 刺激による OPG および IL-6 の産生を p38 MAPK の活性化を介して増強することがわかった。骨芽細胞において、duloxetine は骨吸収因子刺激の場合では、OPG 遊離増強を介し骨吸収に対し負の抑制作用を示し、一方、骨形成因子刺激の場合は OPG 遊離抑制を介し骨形成に対し負の抑制作用を示し、骨代謝を適切に微調整している可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mizutani D, Onuma T, Tanabe K, Kojima A, Uematsu K, Nakashima D, Doi T, Enomoto Y, Mastushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogira S, Iida H, Kozawa O, Iwama T	4. 巻 84
2. 論文標題 Olive polyphenol reduces the collagen-elicited release of phosphorylated HSP27 from human platelets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem	6. 最初と最後の頁 536-543
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/09168451.2019.1697196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Onuma T, Iida M, Kito Y, Tanabe K, Kojima A, Nagase K, Uematsu K, Enomoto Y, Doi T, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Iida H	4. 巻 59
2. 論文標題 Cigarette Smoking Cessation Temporarily Enhances the Release of Phosphorylated-HSP27 from Human Platelets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1841-1847
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.4000-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kim W, Tanabe K, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Tachi J, Hioki T, Nakashima D, Yamaguchi S, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O, Iida H	4. 巻 24
2. 論文標題 Tramadol enhances PGF <sub>2</sub> -stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e04779
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2020.e04779	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakashima D, Onuma T, Tanabe K, Kito Y, Uematsu K, Mizutani D, Enomoto Y, Tsujimoto M, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Iida H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Synergistic effect of collagen and CXCL12 in the low doses on human platelet activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e241139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0241139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tachi J, Tokuda H, Onuma T, Yamaguchi S, Kim W, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Kozawa O, Iida H	4. 巻 151
2. 論文標題 Duloxetine strengthens osteoblast activation by prostaglandin E 1: Upregulation of p38 MAP kinase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Prostaglandins Other Lipid Mediat	6. 最初と最後の頁 106481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2020.106481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe K, Ishihara T, Nakamura, Yoshimura N, Yamaguchi S, Suetsugu R, Iida H	4. 巻 24
2. 論文標題 Risk Factors of Hyperglycemia After Nerve Blockade with Dexamethasone in Non-Diabetes Mellitus Patients: A Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pain Physician	6. 最初と最後の頁 E87-E93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe Kumiko, Takashima Shigeo, Iida Hiroki	4. 巻 742
2. 論文標題 Changes in the gene expression in mouse astrocytes induced by pulsed radiofrequency: A preliminary study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135536 ~ 135536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hioki T, Tokuda H, Nakashima D, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Kim W, Tachi J, Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Iida H, Kozawa O	4. 巻 39
2. 論文標題 HSP90 inhibitors strengthen extracellular ATP-stimulated synthesis of interleukin-6 in osteoblasts: Amplification of p38 MAP kinase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Biochem Funct	6. 最初と最後の頁 88-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbf.3566	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe K, Takashima S, Iida H	4. 巻 742
2. 論文標題 Changes in the gene expression in mouse astrocytes induced by pulsed radiofrequency: A preliminary study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 13556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Y, Tanabe K, Nagase K, Ishihara T, Iida H	4. 巻 132
2. 論文標題 A Comparison of the Required Bronchial Cuff Volume Obtained by 2 Cuff Inflation Methods, Capnogram Waveform-Guided Versus Pressure-Guided: A Prospective Randomized Controlled Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anesth Analg	6. 最初と最後の頁 827-835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.00000000000005179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飯田宏樹.	4. 巻 149
2. 論文標題 ペインクリニック治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 65-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤泰正, 横田愛, 吉村文貴, 山口忍, 飯田宏樹	4. 巻 30
2. 論文標題 慢性痛に対するデュロキセチンの副作用 (悪心・嘔吐, 便秘) とその対策について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 痛みと漢方	6. 最初と最後の頁 46-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飯田宏樹, 山口重樹	4. 巻 40
2. 論文標題 「術後認知機能障害の予防」によせて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日臨麻会誌	6. 最初と最後の頁 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飯田宏樹	4. 巻 24
2. 論文標題 周術期禁煙と麻酔科医の役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anet 2020; 24: 22-26	6. 最初と最後の頁 22-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西村温子, 長瀬清, 田辺久美子, 飯田宏樹	4. 巻 69
2. 論文標題 腹腔鏡下消化管手術後の肩痛の発生頻度とその要因に関する前向き研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 .麻酔	6. 最初と最後の頁 764-770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田麻由子, 田辺久美子, 長瀬清, 飯田宏樹	4. 巻 69
2. 論文標題 硬膜外麻酔併用全身麻酔科において、輸液製剤の違いが循環動態に与える影響の比較検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 1282-1287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 林慶州, 田辺久美子, 飯田宏樹	4. 巻 69
2. 論文標題 当科における小児のトンネル型中心静脈カテーテル留置術の現状	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 1293-1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉村文貴, 山口忍, 田辺久美子, 飯田宏樹	4. 巻 27
2. 論文標題 僧帽筋へのトリガーポイント注射における注入部位の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本ペインクリニック学会誌	6. 最初と最後の頁 149-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 操奈美, 白木育美, 村上啓雄, 飯田宏樹	4. 巻 41
2. 論文標題 岐阜県の地域医療における痛みの実態調査	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 231-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉村文貴, 山口忍, 田辺久美子, 飯田宏樹.	4. 巻 42
2. 論文標題 中枢神経系副作用によるプレガバリン脱落症例に対するミロガバリンの安全性の予備的調査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 395-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鬼頭和裕, 飯田宏樹	4. 巻 27
2. 論文標題 患者の状態を把握し、喘息コントロール不良であれば手術の延期も考慮する.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 LISA	6. 最初と最後の頁 892-895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉山陽子, 飯田宏樹.	4. 巻 27
2. 論文標題 徹底分析シリーズ がん緩和医療最前線 オピオイド耐性を考慮して多角的な術後疼痛管理を	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 LISA	6. 最初と最後の頁 1290-1295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim W, Tokuda H, Kawabata T, Fujita K, Sakai G, Nakashima D, Tachi J, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Otsuka T, Iida H, Kozawa O.	4. 巻 143
2. 論文標題 Enhancement by HSP90 inhibitor of PGD2-stimulated HSP27 induction in osteoblasts: Suppression of SAPK/JNK and p38 MAP kinase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prostaglandins Other Lipid Mediat.	6. 最初と最後の頁 106327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2019.03.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakata K, Kito K, Fukuoka N, Nagase K, Tanabe K, Iida H.	4. 巻 72
2. 論文標題 Cerebrovascular reactivity to hypercapnia during sevoflurane or desflurane anesthesia in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Korean J Anesthesiol.	6. 最初と最後の頁 260-264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4097/kja.d.18.00244.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kito Y, Iida M, Tanabe K, Onuma T, Tsujimoto M, Nagase K, Tokuda H, Iwama T, Kozawa O.	4. 巻 18
2. 論文標題 Smoking cessation effects human platelet activation induce by collagen.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Therap Med	6. 最初と最後の頁 3809-3816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.8025.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizutani D, Onuma T, Tanabe K, Kojima A, Uematsu K, Nakashima D, Doi T, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iida H, Kozawa O, Iwama T.	4. 巻 34
2. 論文標題 Olive polyphenol reduces the collagen-elicited release of phosphorylated HSP27 from human platelets.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 5-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1697196.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawaguchi M, Iida H, Tanaka S, Fukuoka N, Hayashi H, Izumi S, Yoshitani K, Kakinohana M.	4. 巻 84
2. 論文標題 A practical guide for anesthetic management during intraoperative motor evoked potential monitoring.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Anesth	6. 最初と最後の頁 536-543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-019-02698-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉村文貴, 飯田宏樹.	4. 巻 40
2. 論文標題 高周波熱凝固法, パルス高周波法 - 肩関節痛, 頸腕症候群に対するパルス高周波法: Up to date.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 S167-S174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村好美, 吉村文貴, 田辺久美子, 山口忍, 杉山陽子, 飯田宏樹.	4. 巻 26
2. 論文標題 少量のデュロキセチンとトラマドールの併用によるセロトニン過剰状態.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本ペインクリニック学会誌	6. 最初と最後の頁 15-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉山陽子, 田辺久美子, 飯田宏樹.	4. 巻 41
2. 論文標題 周術期における喫煙の影響～周術期禁煙の意義～.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1099-1103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 操奈美, 白木育美, 村上啓雄, 飯田宏樹	4. 巻 41
2. 論文標題 岐阜県の地域医療における痛みの実態調査.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 231-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe K, Ishihara T, Nakamura, Yoshimura N, Yamaguchi S, Suetsugu R, Iida H	4. 巻 24
2. 論文標題 Risk factors of hyperglycemia after nerve blockade with dexamethasone in non-diabetes mellitus patients: a cohort study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pain Physician	6. 最初と最後の頁 E87-E93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe K, Takashima S, Iida H.	4. 巻 742
2. 論文標題 Changes in the gene expression in mouse astrocytes induced by pulsed radiofrequency: a preliminary study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 135536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hioki T, Tokuda H, Nakashima D, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Kim W, Tachi J, Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Iida H, Kozawa O	4. 巻 39
2. 論文標題 HSP90 inhibitors strengthen extracellular ATP-stimulated synthesis of interleukin-6 in osteoblasts: amplification of p38 MAP kinase.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Biochem Funct.	6. 最初と最後の頁 88-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbf.3566	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Y, Tanabe K, Nagase K, Ishihara T, Iida H	4. 巻 132
2. 論文標題 A comparison of the required bronchial cuff volume obtained by 2 cuff inflation methods, capnogram waveform-guided versus pressure-guided: a prospective randomized controlled study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anesth Analg	6. 最初と最後の頁 827-835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000005179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計44件（うち招待講演 1件／うち国際学会 8件）

1. 発表者名 田辺久美子, 飯田宏樹
2. 発表標題 パルス高周波がマウス培養アストロサイトの遺伝子発現に与える影響；作用機序の可能性
3. 学会等名 日本麻酔科学会第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 操奈美, 福岡尚和, 熊澤昌彦, 白木育美, 村上啓雄, 飯田宏樹
2. 発表標題 岐阜県医学生修学資金制度(地域枠)が診療科選択に与える影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口忍, 吉村文貴, 玉木久美子, 中村好美, 操奈美, 金優, 杉山陽子, 田辺久美子, 飯田宏樹
2. 発表標題 神経障害性疼痛患者におけるプレガバリンからミロガバリンへの切り替えの有効性と安全性の検討
3. 学会等名 第49回日本慢性疼痛学
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山 陽子, 山口忍, 中村好美, 飯田宏樹
2. 発表標題 肺がん術後慢性痛に対して胸壁ブロックとデュロキセチンおよび患者教育が有効であった2症例
3. 学会等名 緩和・支持・心のケア合同学術大会2020(第25回日本緩和医療学会学術大会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金優, 吉村文貴, 山口忍, 杉山陽子, 田辺久美子, 飯田宏樹
2. 発表標題 上殿皮神経障害に対して上殿皮神経高周波熱凝固術が有効であった1症例
3. 学会等名 日本区域麻酔学会第7回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉村文貴, 山口忍, 金優, 杉山陽子, 田辺久美子, 飯田宏樹
2. 発表標題 断端痛・幻肢痛に対して高周波熱凝固療法およびパルス高周波療法の併用が有用であった1症例
3. 学会等名 日本区域麻酔学会第7回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林慶州, 山田裕子, 田辺久美子, 飯田宏樹
2. 発表標題 麻酔薬が片肺換気中の脳局所酸素飽和度に与える影響.
3. 学会等名 第24回日本神経麻酔集中治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林慶州, 中村好美, 飯田宏樹
2. 発表標題 肺動脈カテーテル挿入により肺仮性動脈瘤を来たして待機的手術を行った緊急冠動脈バイパス術症例
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会第25回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉村文貴, 山口忍, 金優, 中村好美, 玉木久美子, 杉山陽子, 田辺久美子, 飯田宏樹
2. 発表標題 1集学的アプローチが有効であった亜急性期開胸術後痛の1例
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第54回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村好美, 吉村文貴, 山口忍, 杉山陽子, 田辺久美子, 飯田宏樹
2. 発表標題 疼痛関連睡眠障害に対するエスゾピクロンへの切り替えの有効性と安全性の検討
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第54回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長瀬清, 飯田宏樹
2. 発表標題 ラビング法手術時手洗い動画の視聴のされYouTube10年間の解析結果
3. 学会等名 第40回臨床麻酔学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山陽子, 山口忍, 吉村文貴, 田辺久美子, 操奈美, 飯田宏樹
2. 発表標題 当院における術後慢性痛調査 -肺悪性腫瘍手術・人工膝関節置換術-
3. 学会等名 第83回岐阜臨床神経集談会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 パルス高周波がマウス培養アストロサイトの遺伝子発現に与える影響：作用機序の可能性
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阪田耕治, 山口忍, 吉村文貴, 杉山陽子, 長瀬清, 田辺久美子, 飯田宏樹
2. 発表標題 頸部ジストニアに伴う頸髄症術後に残存する姿勢異常にボツリヌス治療が有効であった一例
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第1回東海・北陸支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村好美, 吉村文貴, 山口忍, 田辺久美子, 飯田宏樹
2. 発表標題 がん治療中の痛みの原因が腰椎椎間板ヘルニアであった症例
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第1回東海・北陸支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshimura N, Yamaguchi S, Nagase K, Tanabe K, Iida H.
2. 発表標題 Efficacy of ultrasound-guided radiofrequency ablation for genicular nerve in knee osteoarthritis-related chronic pain.
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Onuma T, Kito Y, Iida M, Tanabe K, Kozawa O, Iida H.
2. 発表標題 Smoking cessation enhances platelet aggregation via the release of HSP27 from human platelets stimulated by collagen.
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimura N, Yamaguchi S, Tanabe K, Iida H.
2. 発表標題 Efficacy of ultrasound-guided radiofrequency ablation for genicular nerve in patients with chronic knee pain after total knee arthroplasty.
3. 学会等名 38th Annual ESRA congress. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaguchi S, Yoshimura N, Tanabe K, Iida H.
2. 発表標題 Efficacy of ultrasound-pulsed-radiofrequency for lower subscapular nerve in patients with persistent chronic shoulder pain after pulsed-radiofrequency for suprascapular.
3. 学会等名 38th Annual ESRA congress. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kito K, Tanabe K, Sakata K, Iida H.
2. 発表標題 Compatible effect of cilostazol and aspirin on the impairment of endothelium dependent cerebral vasodilation caused by acute hyperglycemia in rats.
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists 2019 Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakashima D, Kin W, Tachi J, Tanabe K, Kozawa O, Iida H.
2. 発表標題 HSP90 inhibitors strengthen extracellular ATP-stimulated synthesis of interleukin-6 in osteoblasts: amplification of p38 MAP kinase.
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists 2019 Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kim W, Nakashima D, Tachi J, Tanabe K, Kozawa O, Iida H.
2. 発表標題 HSP90 inhibitor enhances PGD2-stimulated HSP27 induction in osteoblasts.
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists 2019 Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iida H.
2. 発表標題 Current status and prospects of pain treatment in Japan -Including current hot topics-.
3. 学会等名 The 7th World Integrative Medicine Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村文貴, 山口忍, 金優, 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 人工膝関節置換術後の遷延性術後痛に対して膝関節末梢神経への高周波療法が有効であった3症例.
3. 学会等名 AOSORS-PM2019 日本区域麻酔学会第6回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩井亮太, 越川桂, 飯田宏樹.
2. 発表標題 下肢静脈瘤治療後に増悪した下肢痛に対し、伏在神経ブロックが診断と治療に有用であった1症例.
3. 学会等名 AOSORS-PM2019 日本区域麻酔学会第6回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口忍, 吉村文貴, 金優, 玉木久美子, 杉山陽子, 操奈美, 長瀬清, 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 胸腔鏡手術後の遷延痛と診断されていた胸膜中皮腫の一例.
3. 学会等名 東海・北陸ペインクリニック学会第30回東海地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金優, 吉村文貴, 山口忍, 玉木久美子, 中村好美, 杉山陽子, 操奈美, 長瀬清, 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 当院における脊髄刺激療法の治療経験.
3. 学会等名 第81回岐阜臨床神経集談会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼頭和裕, 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 急性高血糖に伴う血管内皮依存症血管拡張障害に対するアスピリンとシロスタゾールの保護効果の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金優, 中島大樹, 館順子, 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 骨芽細胞においてHSP90はPGD2によるHSP27の誘導を推進させる.
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島大樹, 金優, 館順子, 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 骨芽細胞におけるHSP90抑制によるATP惹起性IL-6産生の増強.
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤泰昌, 横田愛, 吉村文貴, 山口忍, 飯田宏樹
2. 発表標題 慢性痛に対するデュロキセチンの副作用(悪心・嘔吐)とその対策について.
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田辺久美子, 杉山陽子, 山口忍, 吉村文貴, 飯田宏樹.
2. 発表標題 骨芽細胞においてHSP70はPGE1によるIL-6産生を抑制的に制御する.
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村文貴, 山口忍, 飯田宏樹.
2. 発表標題 神経障害性疼痛に対する薬物療法の第1選択はデュロキセチンである.
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口忍, 吉村文貴, 飯田宏樹.
2. 発表標題 神経障害性疼痛の薬物療法はデュロキセチンが適している.
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村文貴, 山口忍, 金優, 中村好美, 玉木久美子, 杉山陽子, 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 慢性疼痛患者における併存疾患および併用役の調査
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩井亮太, 越川桂, 畑中奈津実, 飯田宏樹.
2. 発表標題 胸椎術後の腰下肢痛に対して脊髄刺激療法が有効であった1症例.
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田光希, 浅野尊比古, 道野朋洋, 河村三千香, 赤松繁, 飯田宏樹.
2. 発表標題 呼吸困難を伴った好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者の大腿骨人工骨頭置換術の麻酔管理.
3. 学会等名 日本麻酔科学会東海・北陸支部第17回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末次怜子, 田辺久美子, 吉村文貴, 山口忍, 杉山陽子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 神経ブロック時のステロイド局所投与が血糖値に与える影響.
3. 学会等名 日本麻酔科学会東海・北陸支部第17回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野美佳, 鬼頭和裕, 林慶州, 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 ツキノワグマによる顔面外相患者にビデオ喉頭鏡を用いて意識下挿管を行った1症例
3. 学会等名 日本麻酔科学会東海・北陸支部第17回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長瀬清, 飯田宏樹.
2. 発表標題 全身麻酔を受けた成人非心臓手術患者における病棟帰室後体温の疫学調査.
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原吉範, 大沼隆史, 田辺久美子, 飯田宏樹.
2. 発表標題 手術室における全身麻酔後の予期せぬ再挿管の原因と予後の検討.
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和泉有希乃, 田辺久美子, 吉村文貴, 山口忍, 中村好美, 飯田宏樹.
2. 発表標題 乳房切除+ティッシュエクспанダー挿入術後、鎮痛薬の違いが術後痛と肩関節可動域に与える影響.
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村温子, 鬼頭和裕, 熊澤昌彦, 飯田宏樹.
2. 発表標題 腹臥位での胸腔鏡下食道亜全摘中に大血管の損傷で心停止となり開胸心マッサージで救命できた1症例.
3. 学会等名 日本蘇生学会第38回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山陽子, 山口忍, 飯田宏樹.
2. 発表標題 下顎神経高周波熱凝固術が疼痛コントロールに有効であった舌癌の1例.
3. 学会等名 日本緩和医療学会第2回東海・北陸支部学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Iida H.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 springer	5. 総ページ数 2
3. 書名 Definition: Nerve blockade and interventional therapy	

1. 著者名 Iida H	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 2
3. 書名 Purpose:Nerve blockade and interventional therapy	

1. 著者名 Iida H.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 2
3. 書名 Method for evaluating pain:Nerve blockade and interventional therapy	

1. 著者名 Iida H, Takenaka M.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 2
3. 書名 Apparatus:Nerve blockade and interventional therapy	

1. 著者名 Iida H	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 2
3. 書名 X-ray fluoroscopy-guided method:Nerve blockade and interventional therapy	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	小澤 修  (Kozawa Osamu)  (90225417)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授    (13701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関