

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：37409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11383

研究課題名（和文）線維筋痛症に対する振動刺激の疼痛緩解作用と中枢神経メカニズムの解明

研究課題名（英文）Investigation of CNS related pain inhibitory mechanisms for vibratory stimulus in fibromyalgia model mice

研究代表者

土井 篤 (Doi, Atsushi)

熊本保健科学大学・保健科学部・教授

研究者番号：60619675

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）：若い線維筋痛症モデル動物を用いて、段階的に浅い温水内で歩行運動を行わせることで、痛み閾値、行動、及び心血管系にどのような影響が起こるのかを検討した。その結果、浅い温水内での歩行は、線維筋痛症モデル動物の感覚閾値や通常の行動に影響しなかったが、運動負荷した際の疲労からの回復や運動療法前後に計測した心電図より心肺機能に良い影響があった。現在、線維筋痛症モデル動物に対して上記の温水内運動療法と併用した振動刺激や各種薬剤の影響、新たに開発した中枢神経の運動神経評価方法、脳波計測や電気生理学的手法を用いて中枢神経系への疼痛緩和作用を実験中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

線維筋痛症患者の主症状と言えば、全身の筋肉痛である。しかしながら、その原因の一つとして中枢神経系及び末梢神経系のモノアミンに変化が生じているとすれば、運動負荷時に、心肺機能へ悪い影響が出てくる可能性がある。医療現場のスタッフには運動器や痛みの専門家が在籍しているかもしれないが、循環器疾患に精通した医療スタッフまたはトレーナーによって線維筋痛症患者の心肺機能を十分にモニタリングしながら、効果的なりハビリテーションを進めていく必要を非常に感じている。そのような意味で動物を用いた本研究の意義はあるのではないかと考えている。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effect of pool gait exercise using fibromyalgia model mice. The fibromyalgia model mice were randomly classified into two groups as follows: the control group and the pool gait group. Both groups underwent sensory thresholds and video recordings to determine locomotive behaviors weekly. Further, both heart rate and video recordings for observation of a recovery after the gait test in shallow water were undertaken. The pool gait did not affect sensory thresholds and locomotive behavior; however, in the pool gait group, both the recovery after the test, such as onset time and gait distance, were considerably better than those of the control group. Furthermore, changes in heart rate and heart rate irregularity after the test were more apparent in the control group than in the pool gait group. The free gait in a shallow pool accelerated recovery after exercise, unlike the sensory threshold.

研究分野：神経科学

キーワード：線維筋痛症 運動療法 振動刺激 心電図 中枢神経

1. 研究開始当初の背景

線維筋痛症は、特に中高年の発症率が高く、推定患者数は人口の1.6%、約200万人程度とされている。線維筋痛症の原因は不明なため治療法は確立されていないが、中枢神経系におけるモノアミン量の低下によって下降性抑制系の減弱と痛み刺激に対する抑制低下が1つの仮説として考えられている。線維筋痛症患者に対する治療としては薬物療法、運動療法、心理療法などが行われている。薬物療法は線維筋痛症の保険適応薬であるプレギャバリン(リリカ)やチロキセチン(サインバルタ)が使用されているが、これら薬剤のNNT(注1)はリリカが6から7、サインバルタが5から6であり、必ずしも全ての患者に効くという訳ではない。運動療法に関しては、一般的な慢性痛に対する段階的漸増運動療法の効果や認知行動療法に基づく運動療法による効果等が報告されているが、未だ線維筋痛症に対する運動療法の効果の有無及び改善の作用機序に関してはわかっていない。そこで本研究においては、FMモデルマウスを用い、運動療法の効果やその改善メカニズム、特に中枢神経系の関与による機能改善を言及し、臨床の基盤的研究とする。

(注1)NNT(number needed to treat): 疼痛が50%軽減する患者1人を得るために何人の患者に薬剤を投与する必要があるかという数値

2. 研究の目的

線維筋痛症モデルマウス(fibromyalgia: FMモデルマウス)を用いて振動刺激を始めとする物理療法や運動療法の効果を痛覚閾値、各種行動評価や運動負荷前後の心電図によって心肺機能への効果を検証する事。また自然に回復するFMモデルマウスの痛覚閾値や行動評価を解析すると共に、FMモデルマウスにおいて、運動を行った群と行わなかった群に対して中枢及び末梢部、特に心肺機能や運動感覚機能を調べ、運動療法の効果を検討する事。

3. 研究の方法

マウスに対する振動刺激方法に考慮すべき問題が多くあり、それ故介入方法を振動刺激から運動刺激に変更して実施した。

研究方法1: reserpine投与による若い週齢のFMモデルマウスの行動評価を行い、動きの変化を捉えること。さらに、運動療法を行う方法として、通常自由歩行と浅い温水内での自由歩行による運動量や心電図解析によってFMモデルマウスに対する最適な運動量を推定すること。

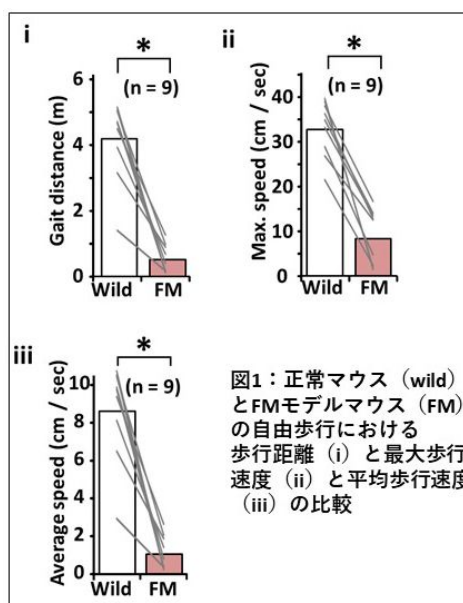


図1: 正常マウス(wild)とFMモデルマウス(FM)の自由歩行における歩行距離(i)と最大歩行速度(ii)と平均歩行速度(iii)の比較

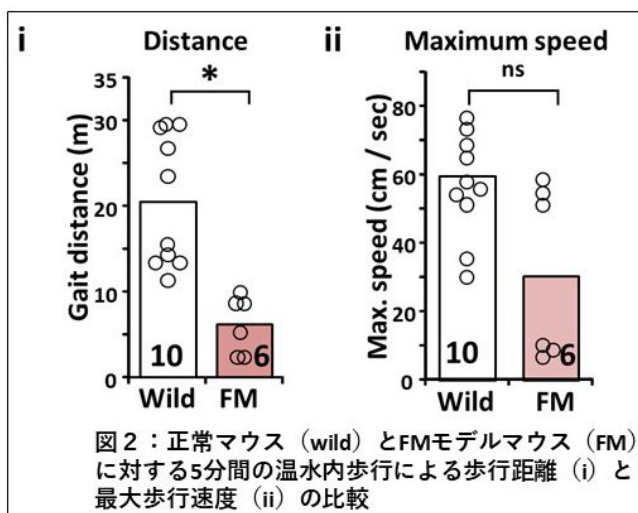


図2: 正常マウス(wild)とFMモデルマウス(FM)に対する5分間の温水内歩行による歩行距離(i)と最大歩行速度(ii)の比較

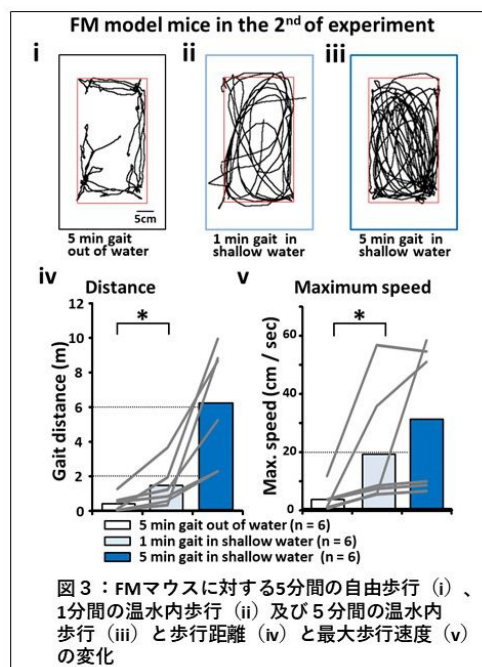


図3: FMマウスに対する5分間の自由歩行(i)、1分間の温水内歩行(ii)及び5分間の温水内歩行(iii)と歩行距離(iv)と最大歩行速度(v)の変化

研究方法2: 研究方法1によって導かれた運動方法と最適運動量を用いて、FMモデルマウスに対する運動療法が、電気刺激や熱刺激に対する感覚閾値、歩行量や歩行スピード、及び運動負荷後の運動感覚機能、疲労回復や心電図変化によって運動療法の効果を検証すること。

4. 研究成果

若い週齢のモデルマウスにおいても、reserpine 投与によって歩行量及び歩行スピードの顕著な低下を認めた (図 1)。また通常自由歩行と比較して、浅い温水内での自由歩行は、正常マウスほどの増加ではないが (図 2)、歩行量及び歩行スピードに有意な増加をもたらした (図 3)。

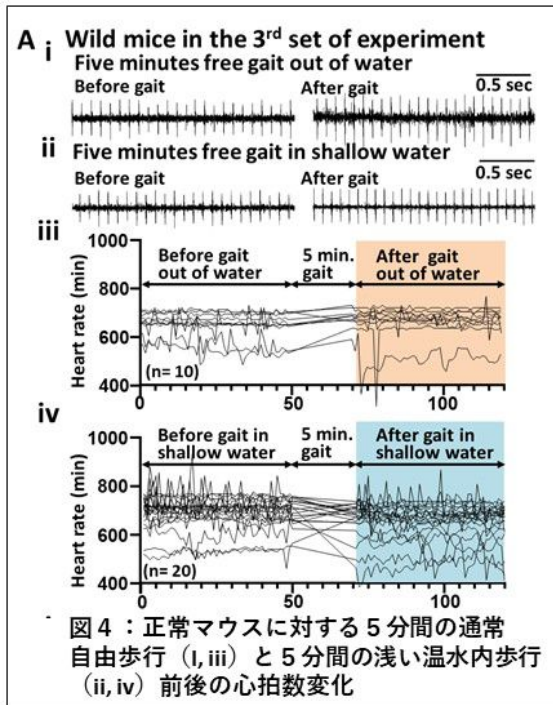


図 4：正常マウスに対する 5 分間の通常自由歩行 (i, iii) と 5 分間の浅い温水内歩行 (ii, iv) 前後の心拍数変化

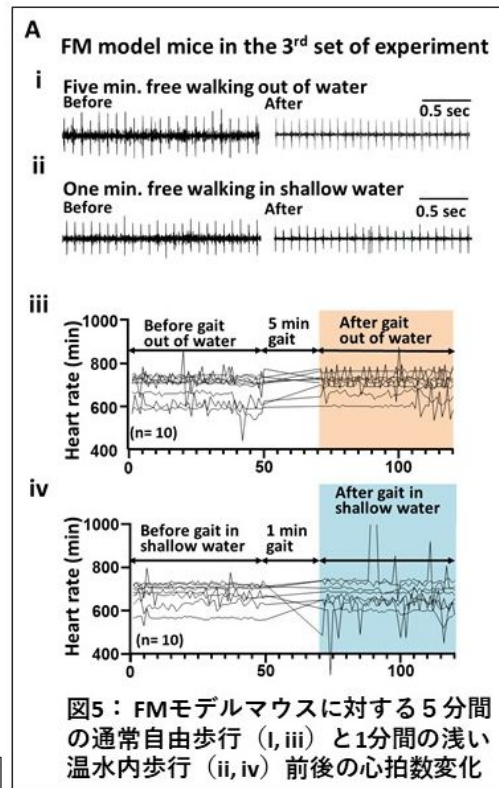


図 5：FMモデルマウスに対する 5 分間の通常自由歩行 (i, iii) と 1 分間の浅い温水内歩行 (ii, iv) 前後の心拍数変化

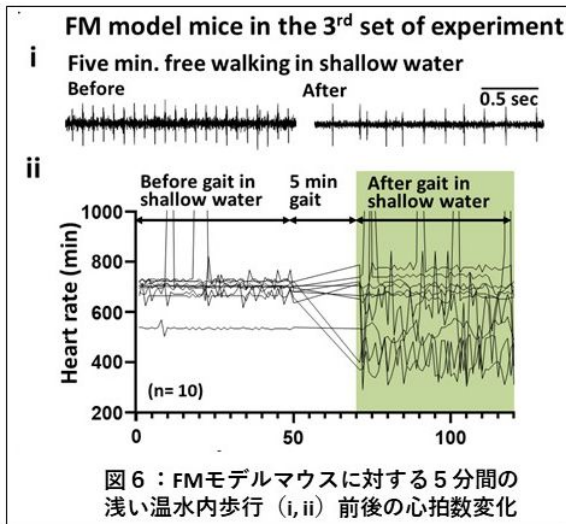


図 6：FMモデルマウスに対する 5 分間の浅い温水内歩行 (i, ii) 前後の心拍数変化

正常マウスでは、5 分間の通常歩行及び浅い温水内歩行前後の心電図を測定において、歩行前後の心電図変化はあまりなかったが (図 4)、FM モデルマウスにおいては、1 分間の浅い温水内歩行 (図 5) と 5 分間の浅い温水内歩行では (図 6) 運動負荷後の心電図変化を認め、特に 5 分間の浅い温水内歩行では心拍数の減少と不整脈が頻発していた (図 7)。以上のことから、若い週令の FM モデルマウスに対する特に急性期の運動負荷に関しては慎重に実施しなければならないことがわかった。

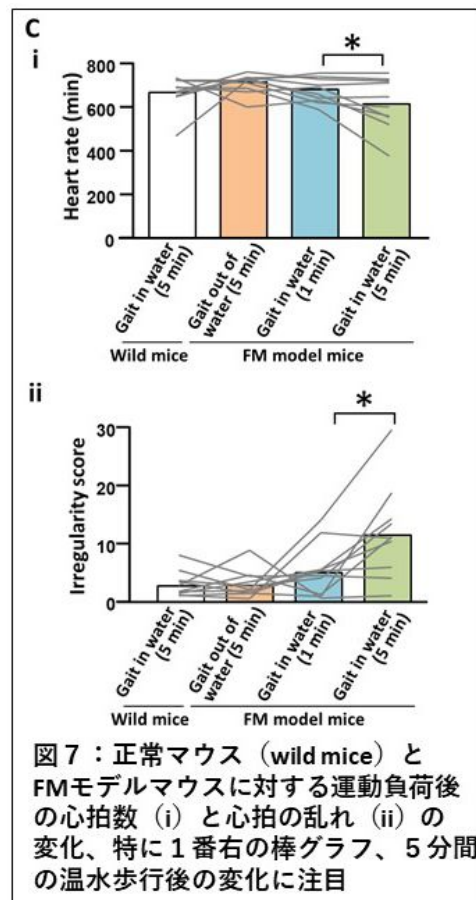
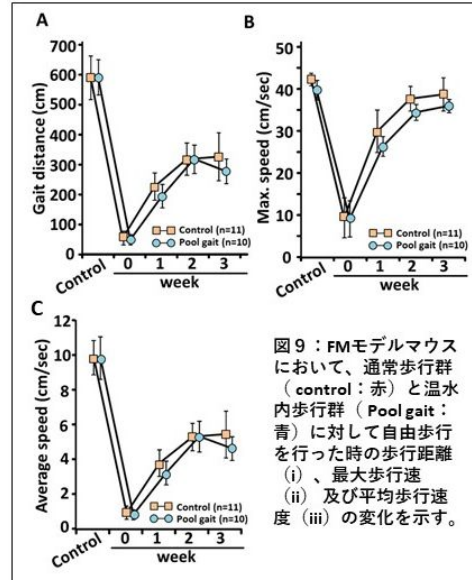
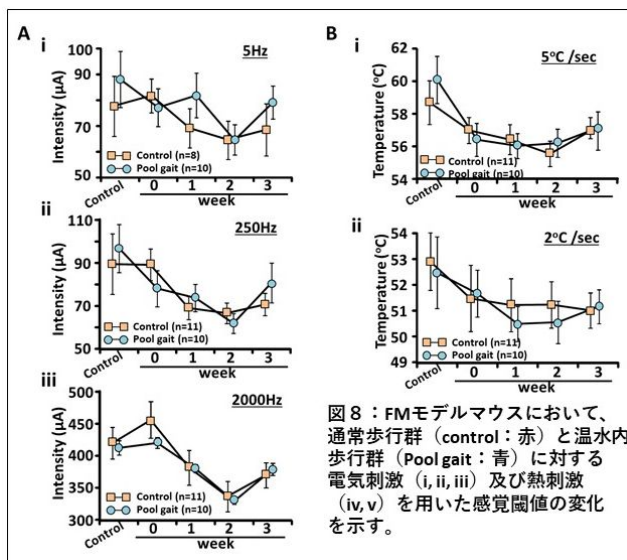


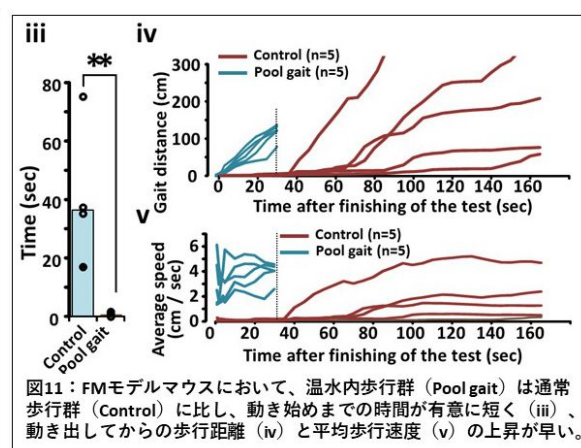
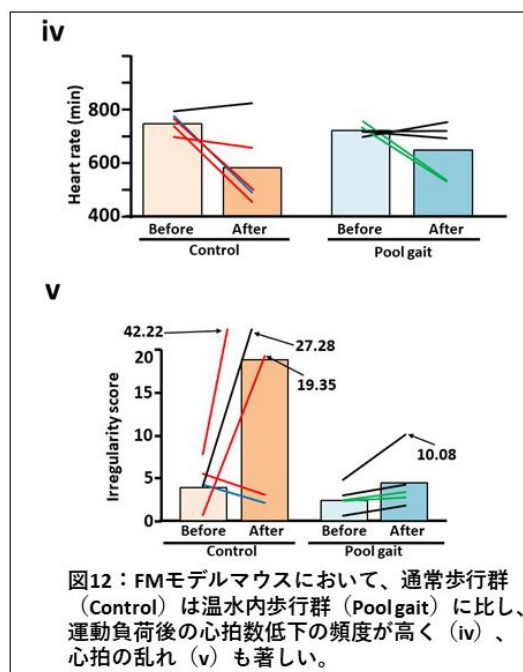
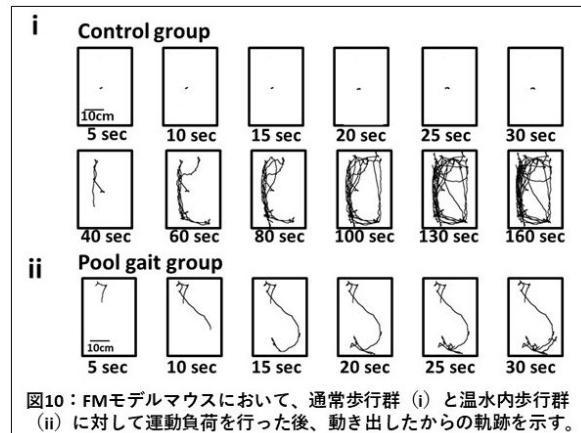
図 7：正常マウス (wild mice) と FMモデルマウスに対する運動負荷後の心拍数 (i) と心拍の乱れ (ii) の変化、特に 1 番右の棒グラフ、5 分間の温水歩行後の変化に注目

次に FM モデルマウスに対して徐々に運動を増やしていく漸増運動療法を実施した時の感覚閾値(図8)と運動量の変化(図9)を解析すると、両者とも著明な変化が見いだせなかった(図8と9)。その事は運動療法を実施しても、痛みや行



動に変化を及ぼさないことを示唆する結果となった。

そこで漸増的運動療法後の回復を秒単位で解析した。すると、温水内歩行群は通常歩行群に比し、早く動き始めた(図10)。即ち、温水内歩行群の方が通常歩行群に比し、動き出すまでの時間(図11の左)と動き出してからの歩行距離及び歩行スピードが有意に上昇していた(図11の右)。



最後に、運動負荷後の心電図変化について検討すると、温水内歩行群の方が通常歩行群に比し、心拍数の低下及び心拍数の変動が少なかった(図12)。

現在、運動のみならず物理療法としての振動刺激の効果検証及び運動による心肺機能改善が中枢

神経系に影響するの否かを、呼吸中枢に関係する神経活動の変化、脳波を含む大脳の神経活動から実験と解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 2) Taiki Nakata, Atsushi Doi, Daisuke Uta, Megumu Yoshimura and Min-Chul Shin | 4. 巻 15 (9) |
| 2. 論文標題 Excessive exercise induces cardiac arrhythmia in a young fibromyalgia mouse model | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 PLOS One | 6. 最初と最後の頁 e0239473 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0239473 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 1) Taiki Nakata, Atsushi Doi, Daisuke Uta, Min-Chul Shin and Megumu Yoshimura | 4. 巻 16 (5) |
| 2. 論文標題 Free gait in a shallow pool accelerates recovery after exercise | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Exercise Rehabilitation | 6. 最初と最後の頁 398-409 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12965/jer.2040672.336 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 行平 崇, 田中 哲子, 土井 篤, 小牧 龍二, 福永貴之, 申 敏哲 | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 黒酢とDHA摂取がラットの学習と記憶力に及ぼす影響 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 熊本保健科学大学研究誌 | 6. 最初と最後の頁 39-47 |
| 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 申 敏哲, 原野 智樹, 西山 叶真, 田中 哲子, 福永 貴之, 行平 崇, 土井 篤 | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 ラットの脳神経損傷に対する黒酢の有効性検討 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 熊本保健科学大学研究誌 | 6. 最初と最後の頁 49-57 |
| 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 申敏哲、行平崇、小牧龍二、福永貴之、田中哲子、土井 篤、吉村恵 | 4. 巻 112 |
| 2. 論文標題 感覚評価を用いたベンゾピレン投与ラットに対するケイヒの効果検討 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 福岡医誌 | 6. 最初と最後の頁 155-163 |
| 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 土井 篤、園畑素樹、記伊 祥雲 橋本 哲、中田 大揮 | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 線維筋痛症に対する有酸素運動の疼痛軽減効果に関する検証 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 日本運動器疼痛学会誌 | 6. 最初と最後の頁 00-00 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 小牧龍二、行平崇、 田中哲子、 土井篤、 吉村恵、 福永貴之、 申敏哲 |
| 2. 発表標題 舌への体性感覚刺激がラットの海馬に及ぼす影響について |
| 3. 学会等名 第70 回西日本生理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 申敏哲、行平崇、小牧龍二、土井篤、福永貴之、吉村恵 |
| 2. 発表標題 感覚評価を用いたベンゾピレン投与ラットに対するケイヒの効果検討 |
| 3. 学会等名 第70 回西日本生理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本彬、土井 篤 |
| 2. 発表標題 低負荷サイクリング運動後に大脳皮質運動野の興奮性は上昇する |
| 3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伊藤慧、土井篤 |
| 2. 発表標題 脳幹出血により人工呼吸器管理となったが歩行可能となり自宅退院した症例の検討 |
| 3. 学会等名 第18回日本神経理学療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 若林早枝、梅原ほなみ、井上勲、土井篤、竹本朋子 |
| 2. 発表標題 脳卒中患者で起こる半側空間無視とpusher症候群の改善度は相関している |
| 3. 学会等名 第54回日本作業療法学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堤偉史、土井 篤 |
| 2. 発表標題 Gait solutionのメンテナンスに必要なチェックシート作成の試み |
| 3. 学会等名 第38回日本義肢装具学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 行平崇、申 敏哲、小牧 龍二、福永貴之、土井 篤、吉村 恵 |
| 2. 発表標題 舌への体性感覚刺激がラットの記憶力に及ぼす影響について |
| 3. 学会等名 第71回 西日本生理学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 申敏哲、吉村 恵、行平崇、小牧 龍二、福永貴之、田中哲子、 土井篤 |
| 2. 発表標題 ベンゾピレン投与ラットでの生薬（ケイヒ）の効果検討 |
| 3. 学会等名 第73回薬理学会西南部会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡本彬、福田耕平、上土井亮太、土井 篤 |
| 2. 発表標題 経頭蓋大脳磁気刺激による右前脛骨筋の運動誘発電位振幅は、疲労困憊を伴う高負荷自転車エルゴメータ運動によって影響を受けない |
| 3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 土井篤、高濱和夫、申敏哲、園畑素樹、記伊祥雲、橋本哲 |
| 2. 発表標題 シンポジウム4. 疼痛リハビリテーションのフロンティア 線維筋痛症に対する多面的リハビリテーションアプローチ |
| 3. 学会等名 第14回日本運動器疼痛学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 本山浩之、武谷秀一、木下洋平、高沢梨沙、土井篤、高岩亜輝子、井上勲 |
| 2. 発表標題 基礎学力が高いびまん性軸索損傷患者に対する障害の見極めと教員になるまでの長期支援について |
| 3. 学会等名 第45回高次脳機能障害学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 武谷秀一、本山浩之、木下洋平、江口沙希、土井篤 |
| 2. 発表標題 Covid-19において家族支援に難渋した壮年期脳血管障害患者の一症例 |
| 3. 学会等名 第45回高次脳機能障害学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高沢梨沙、峰岡貴代美、竹本朋子、井上勲、土井篤 |
| 2. 発表標題 慢性期脳血管障害患者に対する経頭蓋磁気刺激 (rTMS)、生理食塩水による筋膜癒着リリース (ハイドロリリース) 及び短期集中作業療法は上肢運動機能を促進させる |
| 3. 学会等名 第55回日本作業療法学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本彬、福田耕平、上土井亮太、土井篤 |
| 2. 発表標題 短時間の低負荷自転車エルゴメータ運動による脳活動の上昇が運動直後と運動後20分後に起こる。 |
| 3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 園畑素樹、橋本哲、記伊祥雲、馬渡正明、浅見昭彦、土井篤 |
| 2. 発表標題 神経再生誘導チューブを用いた神経ラッピング「上肢末梢神経再建における新たな試み」 |
| 3. 学会等名 第64回日本手外科学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 土井 篤 |
| 2. 発表標題 サテライトプログラム（ミニレクチャー）痛みのやさしい脳科学入門 - 痛みの発生から抑制まで - |
| 3. 学会等名 第26回日本ペインリハビリテーション（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本彬、福田耕平、上土井亮太、土井 篤 |
| 2. 発表標題 短時間の高負荷自転車エルゴメータ運動は、運動終了後30分間脳活動を上昇させる。 |
| 3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔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 | 申 敏哲 (Shin Min-Chul) (70596452) | 熊本保健科学大学・保健科学部・教授 (37409) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|