

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18309

研究課題名（和文）乳酸代謝に着目した術後疼痛のメカニズムの解明と運動療法の最適化

研究課題名（英文）Mechanism clarification of the post-operative pain focusing on the lactate metabolism and exercise therapy optimization

研究代表者

藤原 淳 (Fujiwara, Atsushi)

大阪医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：00773516

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,300,000円

研究成果の概要（和文）：乳酸代謝に着目した術後疼痛メカニズムの解明と運動療法の最適化を目的として、本研究では術後疼痛モデルマウスを用いて、乳酸による術後疼痛閾値の変化、運動強度による鎮痛効果の違い、さらに運動療法と乳酸代謝の関係を検証した。研究の結果、術後疼痛モデルマウスに対して乳酸の局所投与は疼痛閾値を下げる可能性が示唆された。また、低強度の運動療法は術後疼痛モデルマウスの疼痛閾値を改善させなかった。乳酸の投与方法や運動強度に関して今後さらに検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後疼痛は患者にとって大きな苦痛であり、術後の回復やリハビリにも大きく影響する。本研究の成果により、術後疼痛モデルマウスの疼痛閾値に対する乳酸や運動療法の効果の検証は、今後乳酸代謝に着目した術後疼痛メカニズムの解明や術後患者の早期回復に向けた新規治療薬の開発にも応用されると考える。

研究成果の概要（英文）：To clarify mechanisms underlying postoperative pain targeting on lactate metabolism and optimize of the exercise therapy, we investigated changes of the postoperative pain thresholds by lactate injections, the differences on analgesic effects between exercise intensity and the relations between exercise therapy and lactate metabolism. we suggested that planter subcutaneous injection of lactate decreased the pain threshold in postoperative pain model mice and that low-intensity exercise had no effect on the postoperative pain.

研究分野：難治性疼痛

キーワード：術後痛 乳酸代謝 運動療法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

術後疼痛は患者にとって大きな苦痛であり、術後の回復やリハビリにも大きく影響する。術後疼痛に対する運動療法の鎮痛効果を発揮することが知られているが、適切な運動条件が定まっていないこと、また運動により蓄積する乳酸の影響が問題となる。運動療法の最適化が術後患者の早期回復につながり、乳酸代謝に着目した術後疼痛メカニズムの解明は術後疼痛における新規治療薬の開発にも応用されると考える。

### 2. 研究の目的

本研究はマウスを用いて術後疼痛モデルを作製し、乳酸による術後疼痛閾値の変化、運動強度による鎮痛効果の違い、さらに運動療法と乳酸代謝の関係を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、8週齢雄の ddY マウスを用いて術後疼痛モデルを作製し、各群 5 匹を用いて以下の方法で実験を行った。

#### (1) 術後疼痛モデルの作製

全身麻酔下に踵から 2 mm 離れた部分からつま先にかけて足底の皮膚と筋膜を 5 mm 縦切開し、その後 8-0 ナイロン糸で縫合した術後疼痛モデルマウスを作製した。術後疼痛閾値の変化をモデル作製後 7 日まで経日的に機械的刺激により評価した。機械的刺激の評価は、無拘束の状態の網の上に置いたマウスの足底に、あらかじめ太さで圧刺激の強さが設定されているフィラメントを細いものから太いものへと垂直にフィラメントが曲がる直前まで押しつけ、逃避反射を示した時のフィラメントの圧閾値を記録した (von Frey 試験)。

#### (2) 乳酸による術後疼痛への影響

術後疼痛モデルマウスに乳酸を投与し、術後疼痛閾値の変化を検証した。まずは乳酸自体が疼痛を惹起しないかどうかを確認するために、無処置のマウスの足底に 1 M、100 mM、10 mM、1 mM、生食をそれぞれ 20  $\mu$ L ずつ投与し、各群の疼痛閾値の経時変化を測定した。次に、術後疼痛モデルマウスに乳酸 1 M をモデル作製翌日から 1 日 1 回足底創部に局所投与し、投与 30 分後の疼痛閾値を経日的に評価した。

#### (3) 術後疼痛に対する運動療法の効果

術後疼痛に対する運動療法の効果を検証するために、術後疼痛モデルマウスにトレッドミルによる低強度の運動をさせて疼痛閾値の変化を測定した。術後疼痛モデル作製の 2 週間前よりトレッドミルで順応走行させた後に術後疼痛モデルマウスを作製し、作製後 3 日目から 5 日間、1 日 1 回のトレッドミル走行を行った。疼痛閾値の評価は、von Frey 試験および動的体重負荷測定装置 (Dynamic Weight Bearing : DWB) を用いた足底にかかる体重負荷と接地面積を術後疼痛モデル作製前、作製後 2 日目と 7 日目に測定した。

#### (4) 統計解析

対照群との比較に Student's t 検定もしくは Dunnett's procedure を用いて解析を行った。統計の有意水準は 5%未満とした。

## 4. 研究成果

### (1) 術後疼痛閾値の経時変化

足底切開による術後疼痛モデルマウスの患側は健側と比較して、術後 2 時間をピークに 5 日目まで有意に疼痛閾値の低下を認めた (図 1)。

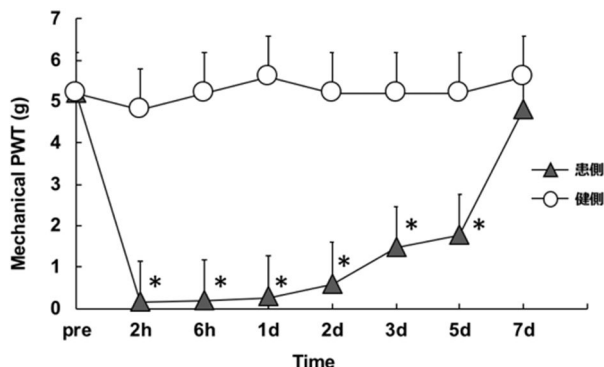


図1. 術後疼痛閾値の経時変化

## (2) 術後疼痛に対する運動療法の効果

無処置のマウスの足底に様々な用量の乳酸を投与したところ、生食投与群と比較して疼痛閾値に有意差を認めなかった(図2)。また、術後疼痛モデルマウスに乳酸1 Mを局所投与したところ、生食投与群と比較して7日目と9日目に有意に疼痛閾値の低下を認めた(図3)。

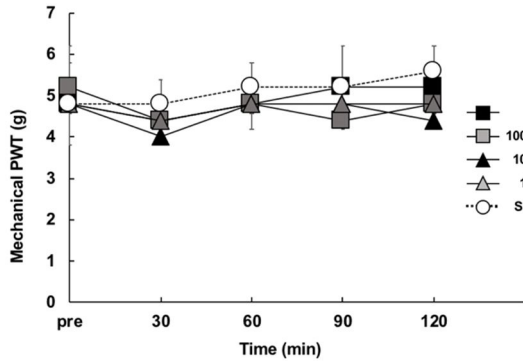


図2. 乳酸投与による疼痛閾値の変化

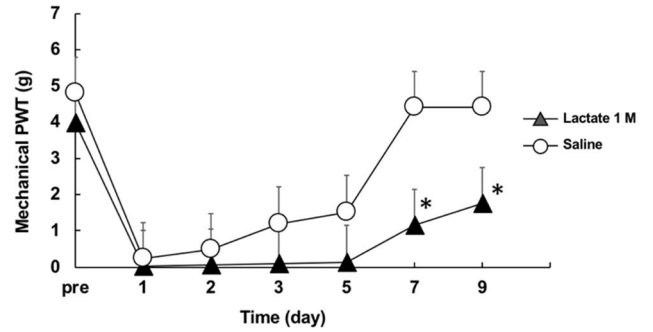


図3. 術後疼痛に対する乳酸の効果

## (3) 術後疼痛に対する運動療法の効果

術後疼痛モデルマウスに低強度の運動をさせた結果、非運動群と比較して疼痛閾値に差を認めなかった(図4)。

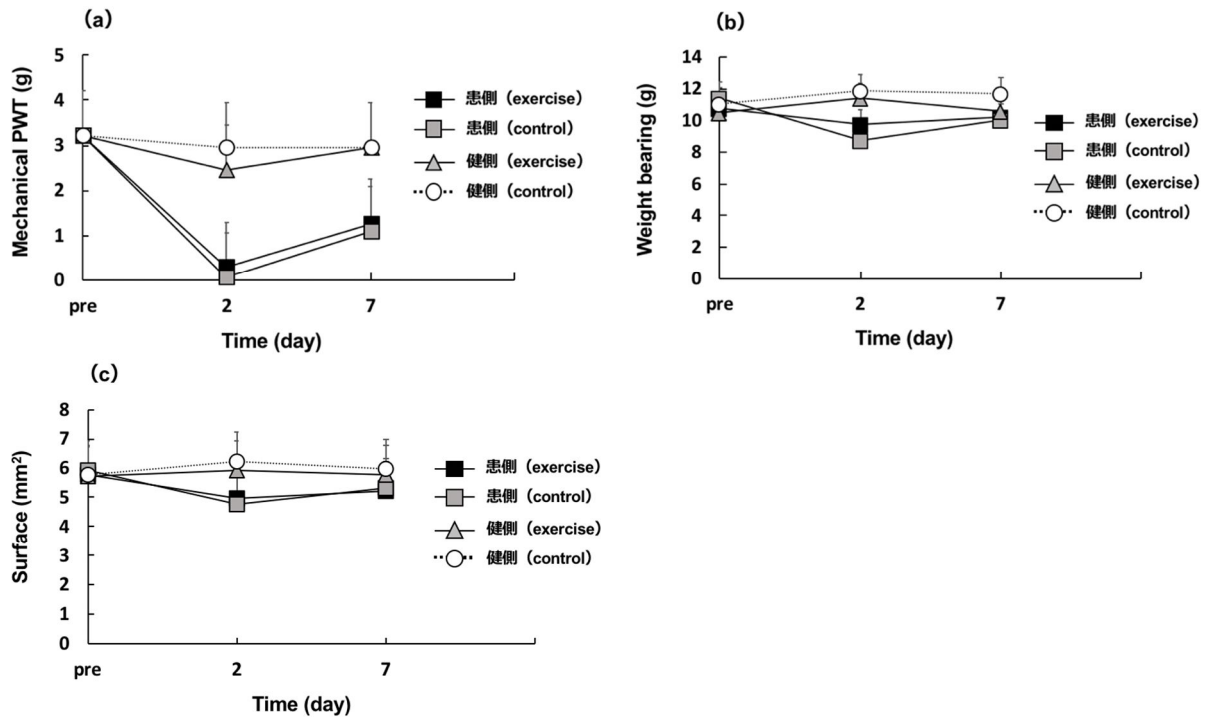


図4. 運動療法による鎮痛効果

(a: von Frey試験, b: DWB体重負荷, c: DWB接地面積)

今回の研究より、術後疼痛モデルマウスに対して乳酸の局所投与は疼痛閾値を下げる可能性が示唆された。また、低強度の運動療法は術後疼痛モデルマウスの疼痛閾値を改善させなかった。乳酸の投与方法や運動強度に関して今後さらに検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	南 敏明  (Minami Toshiaki)		
研究協力者	伊藤 誠二  (Ito Seiji)		
研究協力者	松村 伸治  (Matsumura Shinji)		

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