

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：34509

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23290

研究課題名（和文）メカニズムから紐解く不活動性筋痛の介入戦略の開発

研究課題名（英文）Development of intervention strategy based on mechanisms for immobilization-induced muscle pain

研究代表者

大賀 智史（Ohga, Satoshi）

神戸学院大学・総合リハビリテーション学部・助教

研究者番号：50882437

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はメカニズムに基づいた不活動性筋痛の介入戦略を開発することを目的とし、近年開発されたベルト電極式骨格筋電気刺激（B-SES）の不活動性筋痛に対する効果を2つの刺激条件で検討した。その結果、どちらのB-SES刺激条件も不活動性筋痛を軽減し、この機序には骨格筋内のNGFの発現抑制が関与することが示唆された。しかし、一方のB-SES刺激条件でのみ筋萎縮やマクロファージの集積に効果を認めたことから、筋萎縮の進行抑制の有無に関わらず、骨格筋への頻回な刺激入力の不活動性筋痛の軽減効果に作用しているのではないかと推察される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不活動性疼痛の存在が初めて報告されたのは約20年前であり、以後、基礎・臨床研究の双方で不活動性疼痛の病態や発生メカニズムの解明が進み、その存在は疼痛医学領域では周知の事実となった。特に骨格筋に発生する不活動性筋痛の知見は申請者が近年報告したものであり（Oga S, et al.: Muscle Nerve 61, 2020）、そのメカニズムに基づいた介入戦略を考案し、得られた本研究成果は学術的意義が高いといえる。また、不活動性筋痛に対する有効な介入戦略は確立されていないため、不活動性筋痛に苦しむ患者に対する新たなリハビリテーション戦略を提供するという観点からも社会的意義が高いと考える。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to develop intervention strategy based on mechanisms for immobilized-induced muscle pain, and the effects of recently developed belt-electrode skeletal muscle electrical stimulation (B-SES) on immobilization-induced muscle pain were examined in two stimulus conditions. Our results showed that both B-SES stimulus conditions reduced immobilization-induced muscle pain, suggesting that suppression of NGF expression in skeletal muscle may be involved in this mechanism. However, we observed the effects on muscle atrophy and macrophage accumulation only in one B-SES stimulus condition, suggesting that frequent stimulus input to skeletal muscle may reduce immobilization-induced muscle pain, regardless of the inhibition of muscle atrophy progression.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：不活動 筋痛 骨格筋電気刺激法 NGF マクロファージ 筋萎縮

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

身体局所あるいは全身の不活動は、痛みの増悪や新たな痛みの発生につながる事が基礎・臨床研究の双方で明らかにされ、疼痛医学領域では不活動性疼痛として周知されている。そして、運動器慢性疼痛の発生要因にも不活動性疼痛の影響が指摘されており、特に運動器慢性疼痛患者では筋のこわばりや凝り、突っ張り感といった症状がしばしば認められることから、不活動性筋痛の直接的関与が想定されている。そこで、申請者は不活動に曝したラット腓腹筋を検索材料に、不活動性筋痛の発生メカニズムに関わる末梢機構について検討してきた。その結果、炎症型(M1)マクロファージの集積を発端とした炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ )や神経成長因子(NGF)の発現増加ならびに一次侵害受容ニューロン(C線維)の分布密度の増加が不活動性筋痛の発生メカニズムに関与することを明らかにした。加えて、先行研究では、骨格筋の不活動で生じるマクロファージの集積は筋核のアポトーシスに由来した筋核数の減少と関連すると報告している(Honda Y, et al.: Muscle Nerve 52, 2015)。そして、その結果、筋萎縮が生じ、あわせて前記のメカニズムにより筋痛が発生する。しかし、不活動性筋痛の発生を予防可能な介入戦略は確立されておらず、今後の検討課題となっていた。メカニズムから紐解くと、不活動によって惹起される骨格筋の代謝機能障害を改善し、筋核のアポトーシスを抑止できる介入戦略が不活動性筋痛の発生予防に効果的と考えられ、身体局所や全身の不活動が強いられている患者にも適用可能なベルト電極式骨格筋電気刺激法(B-SES)は下肢の多くの骨格筋を同時に刺激できるため効果的といえる。

2. 研究の目的

本研究の目的は不活動性筋痛に対するB-SESの介入効果を生物学的機序も含めて解明するとともに、効果的な刺激条件を提示し、新規介入戦略の開発を行うことである。

3. 研究の方法

実験動物には8週齢のWistar系雄性ラット34匹を使用し、これらを2週間通常飼育する対照群7匹、両側足関節を最大底屈位で2週間ギプスで不動化する不動群10匹、不動期間中に両側下肢筋群に対して周波数50Hz、強度4.7mAの刺激条件で1回/日の頻度でB-SES介入を行うB-SES群17匹に振り分けた。さらに、B-SES群は刺激頻度1:3(2秒収縮,6秒休止)、通電時間20分で介入を行うB-SES群8匹と刺激頻度1:1(2秒収縮,2秒休止)、通電時間15分で介入を行うB-SES群9匹に振り分けた。そして、実験期間中における腓腹筋外側頭の筋圧痛覚閾値を評価した。実験期間終了後は腓腹筋外側頭を採取し、試料の一部はELISA法にてNGF含有量を測定した。また、試料の一部から凍結横断切片を作製し、マクロファージのマーカーであるCD11bやジストロフィンに対する免疫組織化学染色を行い、筋線維100本あたりのマクロファージ数ならびに筋線維横断面積を計測した。

4. 研究成果

筋圧痛覚閾値は不動1週後から実験群の3群は対照群より有意に低値を示したが、B-SES群は不動群より有意に高値で、この状況は不動2週後も同様であった(図1)。

NGF含有量は実験群の3群は対照群より有意に高値を示したが、B-SES群は不動群よりも有意に低値であった(図2)。

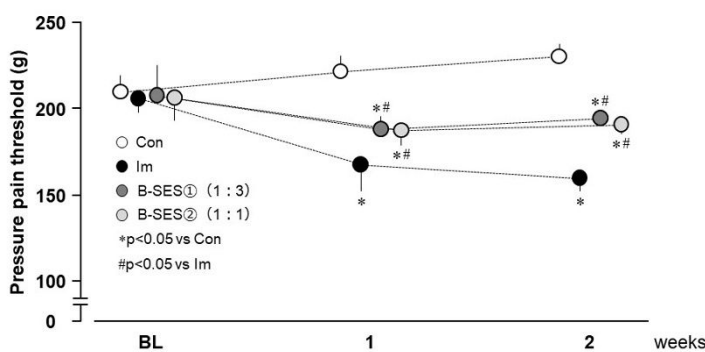


図1. 筋圧痛覚閾値の変化

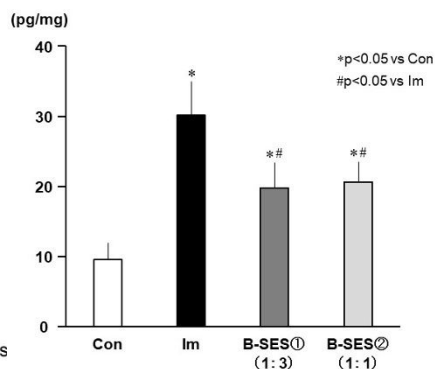


図2. NGF含有量の変化

一方、マクロファージ数は実験群の3群は対照群より有意に高値を示し、B-SES 群でのみ不動群よりも有意に低値であった(図3)。

筋線維横断面積は実験群の3群は対照群より有意に低値を示し、B-SES 群でのみ不動群よりも有意に高値であった(図4)。

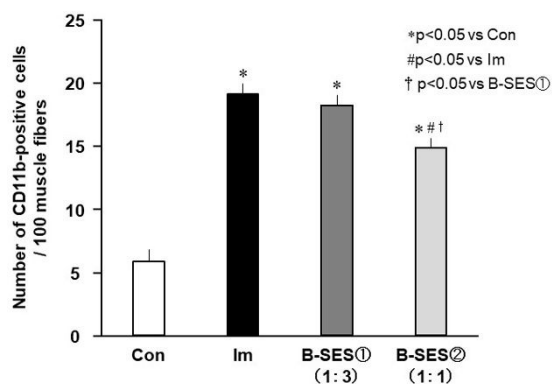


図3 . マクロファージ数の変化

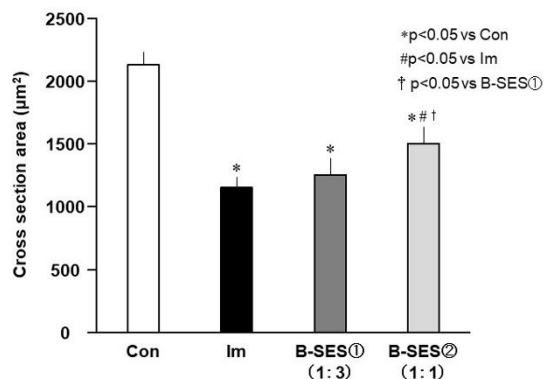


図4 . 筋線維横断面積の変化

以上の結果から、B-SES 介入は不活動性筋痛を軽減し、この機序には骨格筋内における NGF の発現抑制が関与することが示唆された。そして、今回の条件の B-SES 介入では、B-SES 群でのみ筋萎縮やマクロファージの集積に効果を認めたことから、筋萎縮の進行抑制の有無に関わらず、骨格筋への頻回な刺激入力の不活動性筋痛の軽減効果に作用しているのではないかと推察される。

今回、本学の実験環境の整備や実験スケジュールの調整が滞り、マクロファージの表現型変化や IL-1β mRNA 発現量、一次侵害受容ニューロンの分布密度といった当初予定していた解析まで終わることができなかった。今後、これらの検索項目を含む B-SES 介入効果の詳細な検討が重要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Sasaki Ryo, Sakamoto Junya, Kondo Yasutaka, Oga Satoshi, Takeshita Idumi, Honda Yuichiro, Kataoka Hideki, Origuchi Tomoki, Okita Minoru	4. 巻 101
2. 論文標題 Effects of Cryotherapy Applied at Different Temperatures on Inflammatory Pain During the Acute Phase of Arthritis in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ptj/pzaa211	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 Ishikawa Kumiko, Oga Satoshi, Goto Kyo, Sakamoto Junya, Sasaki Ryo, Honda Yuichiro, Kataoka Hideki, Okita Minoru	4. 巻 2021
2. 論文標題 Voluntary Forelimbs Exercise Reduces Immobilization-Induced Mechanical Hyperalgesia in the Rat Hind Paw	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pain Research and Management	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2021/5592992	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 本田 祐一郎、田中 なつみ、梶原 康宏、大賀 智史、近藤 康隆、片岡 英樹、坂本 淳哉、沖田 実
2. 発表標題 筋性拘縮に対するベルト電極式骨格筋電気刺激法の効果検証 - 日内介入頻度の影響 -
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 佐々木 遼、坂本 淳哉、大賀 智史、田中 なつみ、梶原 康宏、本田 祐一郎、沖田 実
2. 発表標題 低強度パルス超音波療法がラット膝関節炎の急性期の腫脹や痛みにおよぼす影響
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 大賀 智史、本田 祐一郎、梶原 康宏、佐々木 遼、田中 なつみ、高橋 あゆみ、吉村 萌華、坂本 淳哉、縄田 厚、沖田 実
2. 発表標題 不活動性筋痛に対するベルト電極式骨格筋電気刺激の効果
3. 学会等名 第25回日本ペインリハビリテーション学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶原 康宏、本田 祐一郎、大賀 智史、佐々木 遼、田中 なつみ、吉村 萌華、高橋 あゆみ、坂本 淳哉、沖田 実
2. 発表標題 不動によって惹起される拘縮、痛みに対する電気刺激誘発性単収縮運動の効果
3. 学会等名 第25回日本ペインリハビリテーション学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 遼、坂本 淳哉、大賀 智史、田中 なつみ、梶原 康宏、宮原 祥汰、本川 智子、沖田 星馬、本田 祐一郎、沖田 実
2. 発表標題 低強度パルス超音波フォノフォーシス療法による痛みの軽減効果の生物学的機序の検討 - ラット膝関節炎モデルを用いた検討 -
3. 学会等名 第25回日本ペインリハビリテーション学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田 祐一郎、梶原 康宏、大賀 智史、田中 なつみ、吉村 萌華、高橋 あゆみ、坂本 淳哉、縄田 厚、沖田 実
2. 発表標題 HIF-1 を標的とした筋性拘縮の新規介入戦略の開発に関する研究 - 電気刺激誘発性筋収縮運動に着目して
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶原 康宏、小関 弘展、本田 祐一郎、田中 なつみ、大賀 智史、佐々木 遼、高橋 あゆみ、吉村 萌華、坂本 淳哉、縄田 厚、 沖田 実
2. 発表標題 ベルト電極式デバイスによる電気刺激誘発性強縮運動が不動性骨萎縮におよぼす影響
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 沖田 実、坂本 淳哉、本田 祐一郎、後藤 響、佐々木 遼、近藤 康隆、大賀 智史、片岡 英樹、 平瀬 達哉	4. 発行年 2021年
2. 出版社 三輪書店	5. 総ページ数 264
3. 書名 運動器の傷害と機能障害 - その病態とメカニズム	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------