

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09201

研究課題名(和文) 運動器廃用性疼痛動物モデルを用いた免疫応答制御による疼痛メカニズムの探求

研究課題名(英文) Research of mechanisms with bone loss and pain-related behavior in an adjuvant-induced osteoporosis model

研究代表者

若林 弘樹 (Wakabayashi, Hiroki)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50362687

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：確立した関節炎周囲疼痛モデルを用いてビスフォスフォネート(BP)による治療により、関節炎周囲関節において疼痛改善することを見出した。骨量および骨形態計測評価でComplete Freund's adjuvant(CFA)投与後無治療群はコントロール(C)群と比較して有意に骨粗鬆化が認められた。CFA投与後BP投与群では無治療群と比較して有意な骨量の改善が認められ、BP治療により、疼痛閾値上昇部位の骨粗鬆化が改善していることを見出した。BPによる治療で下肢骨当該領域の後根神経節(DRG)に疼痛関連タンパクの上昇が抑制されること、また、BP治療により、周囲関節滑膜炎が改善していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗炎症性サイトカイン療法により骨関節破壊の制御は関節リウマチ(RA)治療において重要な地位を占めている。その一方で疼痛改善困難な例も存在し、骨粗鬆症治療薬やRA治療薬による骨および骨痛への効果の検討は重要である。一般診療で我々が行っている骨粗鬆症治療やRA治療が廃用性疼痛の改善の有無や骨への効果の有無を検討することは学術的である。また、本研究の成果によりこれまでの骨粗鬆症治療が炎症に伴う関連疼痛への効果の有無を見出すことは、骨粗鬆性疼痛および廃用性疼痛の更なるメカニズムの解明に繋がり、患者の自立生活の促進と健康寿命の改善に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Complete Freund's adjuvant (CFA) was injected into the right foot of 8-week-old female ddY mice. Subsequently, pain, arthritis, and bone density in the right knee were monitored over time. The adjuvant-induced osteoporosis (AO) model was created similarly; bisphosphonates (BP) was subcutaneously injected twice and vehicle once from 7 to 14 days after onset. In the ALN administration group on the 14th day, significant improvements in bone density, arthritis, and pain threshold around the knee were observed compared to the untreated group.

研究分野：整形外科

キーワード：関節炎周囲疼痛 運動器廃用 骨粗鬆症

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗炎症性サイトカイン療法により骨関節破壊の制御は関節リウマチ(RA)治療において重要な地位を占めている。その一方で疼痛改善困難な例も存在し、骨粗鬆症治療薬や RA 治療薬による骨および骨痛への効果の検討は重要である。一般診療で我々が行っている骨粗鬆症治療や RA 治療が廃用性疼痛の改善の有無や骨への効果の有無を検討することは学術的である。また、本研究の成果によりこれまでの骨粗鬆症治療が炎症に伴う関連疼痛への効果の有無を見出すことは、骨粗鬆性疼痛および廃用性疼痛の異なるメカニズムの解明に繋がり、患者の自立生活の促進と健康寿命の改善に寄与すると考えられる。

2. 研究の目的

運動器廃用性疼痛動物モデルとして関節炎周囲疼痛モデルを用いて、疼痛の新たな原因探索とその予防および治療の礎を見出すことを目的とする。

3. 研究の方法

8週齢雌 DDY マウス足背に Complete Freund's adjuvant (CFA) を投与して足趾関節炎を生じさせ、BP 投与後に膝関節を刺激して疼痛関連行動の評価を行った。マウスを安楽死後、 μ CT を用いて骨塩定量および骨形態計測を行い、脛骨近位部の骨量および骨形態計測で評価した。組織学的検討では下肢骨は HE 染色、TRAP 染色にて関節滑膜炎、破骨細胞数を評価した。後根神経節 (DRG) ではマウスの第 4 腰髄 DRG を採取し、免疫組織学的に疼痛関連タンパク calcitonin gene-related peptide (CGRP) を評価した。

4. 研究成果

1. 確立した関節炎周囲疼痛モデルを用いてビスフォスフォネート (BP) による治療により、関節炎周囲関節において疼痛改善することを見出した。8週齢雌 DDY マウス足背に Complete Freund's adjuvant (CFA) を投与して足趾関節炎を生じさせ、BP 投与後に膝関節を刺激して

疼痛関連行動の評価を行った。CFA 投与後無治療群はコントロール(C)群と比較して有意に膝関節の疼痛閾値が増加し、疼痛過敏が認められた。CFA 投与後 BP 投与群では無治療群と比較して有意に膝関節の疼痛閾値が低下していることを見出した。

2. 関節炎周囲疼痛モデルにおいて BP 治療により、疼痛閾値上昇部位の骨粗鬆化が改善していることを見出した。上記 1 マウスを安楽死後、 μ CT を用いて骨塩定量および骨形態計測を行い、脛骨近位部の骨量および骨形態計測で評価した。CFA 投与後無治療群は C 群と比較して有意に骨粗鬆化が認められた。CFA 投与後 BP 投与群では無治療群と比較して有意な骨量の改善が認められた。

3. 関節炎周囲疼痛モデルにおいて BP による治療で下肢骨当該領域の後根神経節(DRG)に疼痛関連タンパクの上昇が抑制されることを見出した。上記 1 マウスの第 4 腰髄 DRG を採取し、免疫組織学的に疼痛関連タンパク calcitonin gene-related peptide (CGRP) を評価した。CGRP の発現は CFA 投与後無治療群では C 群と比較して有意に上昇し、CFA 投与後 ALN 投与群は無治療群と比較して有意な発現抑制が認められた。

4. 関節炎周囲疼痛モデルにおいて BP 治療により、周囲関節滑膜炎が改善していることを見出した。上記 1 マウスの膝関節において組織学的に滑膜炎を評価した。CFA 投与後無治療群は C 群と比較して有意に滑膜炎が認められた。CFA 投与後 ALN 投与群では無治療群と比較して有意な滑膜炎の改善が認められた。

5. 本研究成果は Modern Rheumatology に受理された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Norihiro Mayumi, Hiroki Wakabayashi, Gaku Miyamura, Akihiro Sudo	4. 巻 -
2. 論文標題 Association of bisphosphonate with bone loss and pain-related behavior in an adjuvant-induced osteoporosis model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	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/mr/road085	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hiroki Wakabayashi, Norihiro Mayumi, Akihiro Sudo
2. 発表標題 Bisphosphonate inhibits in bone loss and pain-related behavior in neighboring joints arthritis model
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society（国際学会）
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	須藤 啓広 (Sudo Akihiro) (60196904)	三重大学・医学系研究科・教授 (14101)	

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