

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500628

研究課題名(和文)運動器不活動に伴う慢性痛発症予防に向けた運動処方開発のための基盤研究

研究課題名(英文)Development of exercise prescription for the prevention of chronic pain onset associated with hindlimb immobilization

研究代表者

大道 美香(OHMICHI, MIKA)

愛知医科大学・医学部・助教

研究者番号：30581079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、慢性痛発症前の運動負荷が慢性痛に及ぼす影響について基礎的検証を行った。ランニングホイールで2週間の自発運動を行った(前運動)群と行わなかった(未運動)群に対して、片側後肢に2週間のギプス固定を行い、ギプス固定後慢性痛(CPCP)モデルラットを作製した。両群について、行動学的および免疫組織学的に比較検証を行った。前運動群は、未運動群よりも機械的痛覚増強が減弱した。中でも、固定部位より最も離れた尾部における機械痛覚増強が大きな減弱を示し、尾髄ミクログリアの活性化も抑制されていた。これらの結果から、慢性痛発症前の運動負荷に運動器不活動後の慢性痛発症の予防効果が存在する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was the development of an effective therapy of chronic pain. In order to achieve it, we performed a series of experiments to confirm whether the preventive exercise is effective against the chronic pain. We let a group of rats exercise voluntarily for 2 weeks using running wheel, while the other group did not do the exercise. Then we made chronic post-cast pain (CPCP) model and performed behavioral and immunohistochemical examination. We found that the chronic mechanical hyperalgesia in rats that exercised before CPCP was induced was more decrease compared with the rats that did not do the pre-exercise. Moreover, as the mechanical hyperalgesia of the tail farthest from the ipsilateral site is reduced, there occurs attenuation of the activation of microglia in the coccygeal cord. Those results suggested the possibility that the exercise performed before the onset of chronic pain may prevent the onset of chronic pain associated with hindlimb immobilization.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：不活動 慢性痛 自発運動 運動療法 神経科学

## 1. 研究開始当初の背景

近年の精力的な研究により、慢性痛の誘因となる種々の病態変化の解明が進んでいる。その一方で、未だ決定的な治療法の確立には至っておらず、一旦慢性痛に陥ってしまうと、その多くは難治性の一途をたどる症例が少なくない。こうした現状では、慢性痛発症に対して予防的見地からの介入が極めて重要で有り、その中でも運動の重要性が一般的に取り沙汰されている。また、一旦慢性痛を発症した人が自発的運動を生活に取り入れていくことで、痛みの改善に繋がる症例を多数経験する。実際に運動習慣は、生活習慣病を予防しうることが周知の事実で、一般的な理解を獲得しており、慢性痛に対しても同様の帰結が得られる可能性が予想される。

## 2. 研究の目的

本研究は、処置前運動負荷（前運動）がギプス固定後慢性痛（CPCP）モデル（Ohmichi et al. Eur J Pain,16,338-348,2012）における慢性的機械痛覚増強行動と脊髄グリア細胞の活性化に及ぼす影響を検証し、運動器不活動に伴う慢性痛の発症予防に向けた科学的な運動指針策定の基盤構築へつなげることを目的とする。

## 3. 研究の方法

CPCP モデルを用い、前運動が慢性的機械痛覚増強行動と脊髄グリア細胞の活性化に及ぼす影響について、行動学的・免疫組織学的に検証を行った。

### ( 1 ) CPCP モデルの作製

CPCP モデルラットは、SD 系雄ラットを用い、2 週間の片側後肢にギプス固定を行い、その後ギプスを除去することで作製した。

### ( 2 ) 疼痛行動

下腿部筋圧痛閾値（push-pull gauge）、足底部、下腿、尾部の皮膚の機械痛覚閾値（von

Frey filaments）を経時的（ギプス除去後 2 時間目から 5 週目まで）に計測した。

### ( 3 ) 運動負荷

ギプス固定に先立って、2 週間、毎日 20 : 00 ~ 8 : 00 の時間帯で運動負荷を行った。運動は、自発運動を誘発するためにランニングホイール（Activity Wheel with Plastic Home Cage for Rat ENV-FHC046 Med associates 社）を用いた。2 週間の総走行距離を自発運動距離として算出した。

### ( 4 ) 免疫組織学的解析

前運動による機械痛覚増強行動の減弱効果を検証するため、ミクログリア、アストロサイトについてそれぞれの特異的抗体である OX42, GFAP を用いて、第 4 腰髄、尾髄で免疫組織学的検証を行った。

## 4. 研究成果

慢性痛発症前の予防的運動（前運動）が慢性痛に及ぼす影響について検証するため、前運動群と未運動群に対して、CPCP モデル処置を行い、行動学的に比較検証した。未運動群と比較して、前運動群では、ギプス除去後 5 週目で、足底や下腿皮膚、筋、尾の機械痛覚閾値が上昇していた。特に固定部位より最も離れた尾部で顕著な上昇を示した。

また、ギプス除去後 5 週目で、前運動群は、未運動群と比較して、第 4 腰髄の GFAP 免疫応答面積は減少傾向を示した。また、同時期の尾髄の OX42 免疫応答面積は有意な減少を示した。

さらに個々のラットにおける機械痛覚閾値と自発運動距離の関係を解析したところ、機械痛覚閾値が高い個体は、自発運動距離が大きい傾向が捉えられた。

以上により、慢性痛発症前の運動負荷が、CPCP 処置で誘発される慢性的機械痛覚増強と脊髄グリア細胞の活性化に対する予防因

子を誘導しうる可能性が示唆された。

我々の先行研究において、ギプス固定直前に酸化ストレス除去剤を投与すると、ギプス除去後に観察された自発痛関連行動や機械痛覚増強行動が抑制され、後に生じる慢性的機械痛覚増強行動や脊髄アストロサイトの活性化が完全に抑制されることが明らかになっており、ギプス固定によって生じる固定肢における酸化ストレスがこうした痛みやグリア細胞の活性化に関与する可能性が示唆されている。この結果を踏まえると、前運動によって、固定肢の抗酸化能の増大や酸化抑制がもたらされた可能性が考えられる。今後、慢性痛の発症予防の観点から酸化ストレス関連因子と慢性痛発症の関係を解明していくことは、運動器不活動に伴う慢性痛の新たな予防的プロトコルの開発の基盤となりうる。今後の研究の重要課題として、この解明を進めて行く。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. Mika Ohmichi, Yusuke Ohmichi, Hitoshi Ohishi, Takahiko Yoshimoto, Atsuko Morimoto, Yuqiang Li, Hiroki Sakurai, Takashi Nakano, Jun Sato . Activated spinal astrocytes are involved in the maintenance of chronic widespread mechanical hyperalgesia after cast immobilization . Mol Pain. 2014 Jan 24;10(1):6.  
DOI: 10.1186/1744-8069-10-6. 査読有
2. Morimoto A, Winaga H, Sakurai H, Ohmichi M, Yoshimoto T, Ohmichi Y, Matsui T, Ushida T, Okada T, Sato J: Treadmill running and static stretching improve long-lasting hyperalgesia, joint limitation, and

muscle atrophy induced by cast immobilization in rats. Neuroscience letters, 534, 295-300, 2013 DOI: 10.1016/j.neulet.2012.11.009 査読有

3. Ohmichi Y, Sato J, Ohmichi M, Sakurai H, Yoshimoto T, Morimoto A, Hashimoto T, Eguchi K, Nishihara M, Arai YC, Ohishi H, Asamoto K, Ushida T, Nakano T, Kumazawa T : Two-week cast immobilization induced chronic widespread hyperalgesia in rats. Eur J Pain,16,338-348,2012  
DOI:10.1002/j.1532-2149.2011.00026.x 査読有
4. Yamaguchi Y, Hashimoto T, Sakurai H, Yoshimoto T, Ohmichi Y, Morimoto A, Harimoto K, Ohmichi M, Eguchi K, Kumazawa T: Low rather than high dose lipopolysaccharide 'priming' of muscle provides an animal model of persistent elevated mechanical sensitivity for the study of chronic pain. Eur J Pain 2011, 15, 724-731  
DOI:10.1016/j.ejpain.2011.01.001 査読有
5. Yoshimoto T, Eguchi K, Sakurai H, Ohmichi Y, Hashimoto T, Ohmichi M, Morimoto A, Yamaguchi Y, Ushida T, Iwase S, Sugeno J, Kumazawa T: Frequency components of systolic blood pressure variability reflect vasomotor and cardiac sympathetic functions in conscious rats. The journal of physiological sciences JPS 2011,61,373-383  
DOI:10.1007/s12576-011-0158-7 査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

1. 大道裕介, 大道美香, 大石仁, : 脊髄アストロサイトの活性化はラット後肢のギブス固定後に出現する持続性の広範囲痛覚過敏に關与する . 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会 , 2013.3.30 , 香川
2. Yusuke Ohmichi, Mika Ohmichi, : Inhibitory effects of tempol, a free radical scavenger, on long-lasting widespread mechanical hyperalgesia in a rat model of cast immobilization. 14th World Congress on Pain, 2012.8.31, Milan (Italy)
3. Mika Ohmichi, Yusuke Ohmichi, Hitoshi Ohishi: Inhibitory effects of minocycline, an inhibitor of spinal microglial activation, on widespread mechanical hyperalgesia in a rat model of cast immobilization. 14th World Congress on Pain, 2012.8.31, Milan( Italy)
4. 大道裕介, 大道美香, : Tempol はギブス固定後慢性痛ラットの持続性の広範囲機械痛覚増強と脊髄アストロサイトの活性化を抑制する . 第 34 回日本疼痛学会 2012.7.20 , 熊本
5. 森本温子, 大道裕介: トレッドミル運動およびストレッチはラット後肢ギブス固定後の機械的痛覚過敏を軽減した . 第 34 回日本疼痛学会 2012.7.20 , 熊本
6. 大石仁, 大道美香, 大道裕介: ギブス固定後慢性痛モデルラットの脊髄後角における c-Fos の両側性発現, 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2012 . 3 .

28, 山梨

7. 大道美香, 大道裕介, 大石仁, : ギブス固定後慢性痛モデルにおける機械的痛覚増強行動は Minocycline により減弱する, 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会 . 2012 . 3.28, 山梨

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計

0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

大道 美香 (OHMICH MIKA)  
愛知医科大学 医学部 助教  
研究者番号 : 30581079

(2) 研究分担者

大道裕介 (OHMICH YUSUKE)  
愛知医科大学 医学部 助教  
研究者番号 : 50509973

大石 仁 (OHISHI HITOSHI)  
愛知医科大学 医学部 准教授  
研究者番号 : 00252461

(3) 連携研究者

なし