

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011 ~ 2012

課題番号：23689033

研究課題名（和文）

筋・筋膜における非活動性侵害受容器の役割とその活性化機構に関する研究

研究課題名（英文） Role of myofascial silent nociceptors
and their activation mechanisms

研究代表者

田口 徹 (TAGUCHI TORU)

名古屋大学・環境医学研究所・助教

研究者番号：90464156

研究成果の概要（和文）：肩こりや腰痛は国民生活基礎調査で自覚症状のツートップを独占する国民病である。これらの痛みは筋・筋膜組織に起因すると考えられるが、そのメカニズムは不明な点が多い。本研究では、(1) 筋膜が侵害（痛み）受容を担うこと、(2) 痛覚過敏に寄与すると考えられる非活動性侵害受容器(silent nociceptors)が筋・筋膜に存在することを明らかにした。これらは筋・筋膜炎の痛みの治療につながる基礎医学的研究成果である。

研究成果の概要（英文）： Pain in the neck, shoulder, and low back is a major medical problem in Japan. The pain is assumed to be originated from the muscle and fascia, but the mechanisms remain unknown. Here in this study we demonstrated that 1) the fascia is a nociceptive sensory tissue responsible for pain, and 2) silent (or sleeping) nociceptors, which are assumed to play a role in hyperalgesia, do exist in the myofascial structures. These results are the progress in basic medical sciences leading to therapy of myofascial pain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	16,900,000	5,070,000	21,970,000
2012年度	2,200,000	660,000	2,860,000
総計	19,100,000	5,730,000	24,830,000

研究分野：疼痛生理学

科研費の分科・細目：境界医学・疼痛学

キーワード：痛覚過敏・侵害受容器・筋筋膜性疼痛・モーダルシフト・末梢神経・痛み・感覚受容器・単一神経記録

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

筋・筋膜性疼痛症候群を始め、筋や筋膜に起因する痛みは頻度が高く、肩こり・非特異的腰痛・筋緊張性頭痛のように遷延化しやすく、難治性である。日本の成人人口の約 40%がこのような筋骨格系疼痛を有し、約 9% (910 万人)が疼痛のため日常生活動作に支障をきたしている。2055 年にはその割合がさらに増加すると類推されている。また、筋骨格系疼痛は加齢により右肩上がりに増加するため、高齢化社会が進行する先進国において、高齢者 QOL の低下だけでなく、医療経済的にも大きな負担となる。よって、筋・筋膜の痛みのメカニズム解明と治療に向けた基礎研究が急務である。

筋膜は疼痛患者の痛みのソースとして、また、治療の対象部位として重要であると考えられているが、筋膜が侵害（痛み）受容を担うという実験的証拠はない。

2. 研究の目的

- (1) 筋膜が侵害受容（痛み受容）を担う感覚センサー組織であることを明らかにする。
- (2) 筋・筋膜の非活動性侵害受容器の存在を実証し、その病態時における変化を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 筋膜における侵害受容線維の分布：
下腿筋膜の全載標本、および横断切片を作成し、侵害受容線維のマーカーであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、または Peripherin 陽性線維の分布を免疫組織化学により調べた。

(2) 筋膜侵害受容器の電気生理学的記録：
単一神経記録法により下腿筋膜の細径線維受容器 (A δ -, C 線維) を同定し、定量的機械・化学・熱刺激に対する応答を *in vivo* で記録した。同様に、機械感受性の有無と繰り返し電気刺激に対する活動依存的伝導速度遅延の程度より筋・筋膜の非活動性侵害受容器の同定を試みた。また、実験的炎症モデルにおける非活動性侵害受容器の軸索伝導特性の変化を活動依存的伝導速度遅延から調べた。

4. 研究成果

(1) 筋膜組織にカルシトニン遺伝子関連ペプチド、Peripherin、サブスタンス P などの筋膜痛を担うと考えられる侵害受容線維が分布することを明らかにした (図 1)。

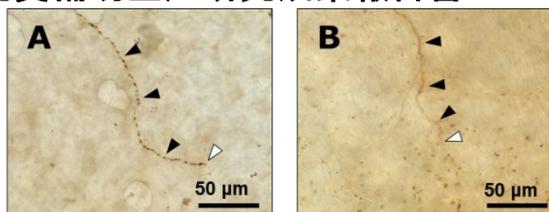


図1. 下腿筋膜に分布する侵害受容線維 . (A) CGRP陽性線維 . (B) Peripherin陽性線維 .

(2) 下腿筋膜への限局したピンチ刺激（侵害レベルの機械刺激）に応じる細径線維受容器 (A δ , C 線維) が存在した。このうち C 線維の 43%が機械、化学、熱刺激のすべてに応じるポリモーダル受容器であった (図 2)。

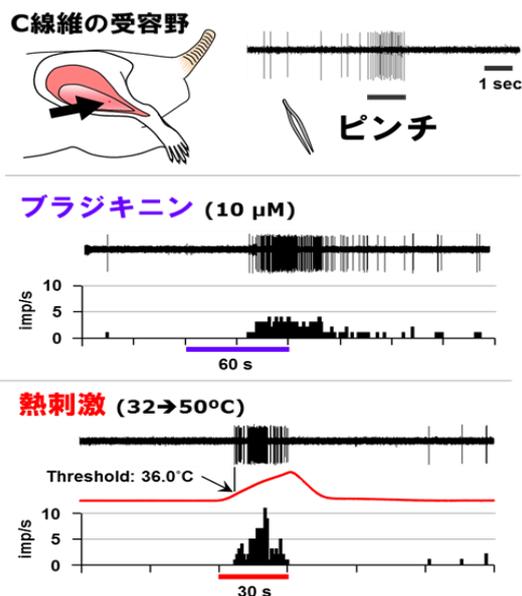


図2. 筋膜のポリモーダル受容器 . 機械(ピンチ)、化学、熱刺激に応答を示す .

3) 下腿筋膜への侵害刺激による求心性入力が脊髄 L2~L4 レベルの後角表層の内外側中央部に密に投射していることを明らかにした (図 3)。

4) 胸腰筋膜に受容野をもつ脊髄後角ニューロンを同定した。腰部への実験的慢性炎症によりこれらのニューロンの割合は有意に増加し、受容野の大きさが拡大することを明らかにした。これらの結果より、筋膜が正常時の侵害（侵害）受容を担い、病態時の痛覚過敏にも重要な役割を果たす感覚センサー組織であることがわかった。

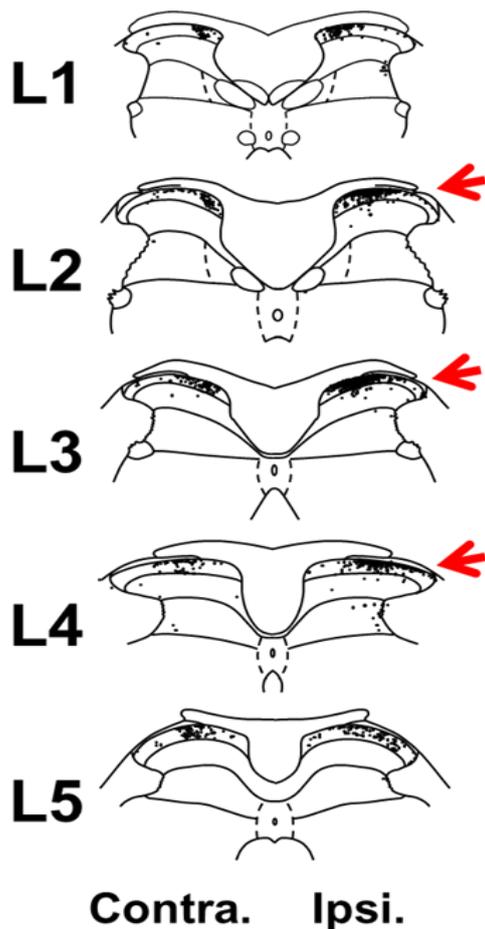


図3. 筋膜侵害受容の脊髓投射 .

5) 機械刺激受容特性と軸索伝導特性から骨格筋非活動性侵害受容器を同定した。また、実験的炎症により、非活動性侵害受容器の活動依存的伝導速度遅延が小さくなった。つまり、病態時には受容器の刺激反応性だけでなく、活動電位の伝播に関わる軸索部分の伝導性も亢進しており、痛覚過敏の末梢神経機構を説明する新しい着眼点であると考えられた。

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 4 件)

1. Taguchi T, Mizumura K. Augmented mechanical response of muscular thin-fiber receptors in aged rats recorded in vitro. Eur J Pain 15(4): 351-8, 2011. (査読有)

2. Takahashi K, Taguchi T, Tanaka S, Sadato N, Qiu Y, Kakigi R, Mizumura K. Painful muscle stimulation preferentially activates emotion-related brain regions compared to painful skin stimulation. Neurosci Res 70(3): 285-93, 2011. (査読有)
3. Hoheisel U, Taguchi T, Treede R-D, Mense S. Nociceptive input from the rat thoracolumbar fascia to lumbar dorsal horn neurones. Eur J Pain 15(8): 810-5, 2011. (査読有)
4. Taguchi T, Yasui M, Kubo A, Abe M, Kiyama H, Yamanaka A, Mizumura K. Nociception originating from the crural fascia in rats. Pain 154(7): 1103-14, 2013. (査読有)

[学会発表] (計 30 件)

1. 水村和枝, 片野坂公明, 村瀬詩織, 田口徹, 太田大樹, 久保亜抄子. 筋性疼痛とメカニカルストレス. 第 50 回日本生体医工学会 (2011. 04. 29~05. 01, 東京) (招待講演)
2. Taguchi T, Yasui M, Mizumura K. Electrophysiological and immunohistochemical analyses of thin-fiber receptors in the rat crural fascia. 第 33 回日本疼痛学会 (2011. 07. 22-23, 愛媛)
3. Taguchi T, Yasui M, Mizumura K. Thin-fiber sensory receptors identified in the rat crural fascia. 第 34 回日本神経科学学会 (2011. 09. 14-17, 横浜)
4. 田口徹. 線維筋痛症の動物モデルと病態メカニズム. 第 5 回日本緩和医療薬学会 (2011. 09. 24-25, 千葉) (招待講演)
5. 安井正佐也, 田口徹, 水村和枝, 木山博資. ラット下腿筋膜の侵害受容器の解析. 第 71 回日本解剖学会中部支部学術集会 (2011. 10. 15-16, 名古屋)
6. 村瀬詩織, 加藤健祐, 田口徹, 水村和枝. グリア細胞由来神経栄養因子はラットの筋細径線維の機械応答性を増大する. 第 58 回中部日本生理学会 (2011. 11. 01-02, 福井)
7. Murase S, Ota H, Katanosaka K, Kubo A, Queme F, Matsuda T, Taguchi T, Mizumura K. Role of TRPV1 in mechanically induced pain. International Symposium on Mechanobiology (The Fifth Shanghai International Conference on Biophysics and Molecular biology) (2011. 11. 04-08, Shanghai, CHINA) (ミニシンポジウム)

8. Mizumura K, Murase S, Taguchi T. Effects of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) on the mechanical response of rat muscle thin-fiber receptors in vitro. 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience (2011. 11. 23-27, Washington D. C., USA)
9. Taguchi T. Muscular nociception and aging. 科学技術振興機構戦略的国際科学技術協力推進事業. 日・デンマーク共同研究 “筋・筋膜性疼痛のトランスレーショナル研究 —動物における基礎研究からヒトにおける実験的及び臨床研究—” 平成 23 年度年次会合およびセミナー (2011. 11. 23、春日井)
10. 安井正佐也, 田口徹, 水村和枝, 木山博資. ラット下腿筋膜の侵害受容組織としての特性. 平成 23 年度生理学研究所研究会「痛みの病態生理と神経・分子機構」(2011. 12. 21-22、岡崎)
11. 田口徹, 安井正佐也, 水村和枝, 木山博資. 線維筋痛症モデルにおける皮膚侵害受容器活動の解析. 平成 23 年度生理学研究所研究会「痛みの病態生理と神経・分子機構」(2011. 12. 21-22、岡崎)
12. Taguchi T. Peripheral neural mechanisms of nociception in the muscle and the fascia. Translational Neurobiology of the Pain System XVI: Musculoskeletal Pain Course in Aalborg (2012. 03. 22-23, Aalborg, DENMARK) (招待講演)
13. 安井正佐也, 田口徹, 水村和枝, 木山博資. ラット下腿筋膜正常組織像と侵害受容組織としての役割. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (2012. 03. 26-28, 甲府)
14. Taguchi T, Yasui M, Kiyama K, Mizumura K. Nociceptors distributed in the rat crural fascia: a novel physiological role of fascia as an origin of nociception. 第 89 回日本生理学会 (2012. 03. 29-31, 松本)
15. Taguchi T, Mizumura K. Conductive and receptive properties of cutaneous thin-fiber afferents in a rat model of fibromyalgia. 第 89 回日本生理学会 (2012. 03. 29-31, 松本)
16. Urakawa S, Takamoto K, Hori E, Sakai S, Matsuda T, Taguchi T, Mizumura K, Ono T, Nishijo H. Manual stimulation provided a relief from muscular mechanical hyperalgesia induced by lengthening contraction of rat's gastrocnemius muscle. 第 89 回日本生理学会 (2012. 03. 29-31, 松本)
17. 田口徹. 筋膜の痛みの最新知見. 第 9 回筋筋膜性疼痛症候群 (MPS) 研究会学術集会 (2012. 06. 02-03, 東京) (招待講演)
18. 田口徹. 筋・筋膜における非活動性侵害受容器の役割. 第 24 回東洋医学に関する学術研究報告会 (2012. 06. 16, 名古屋) (招待講演)
19. Taguchi T, Yasui M, Mizumura K, Kiyama K. Alterations in peripheral nociceptors and spinal microglia in a reserpine-induced pain model. 第 34 回日本疼痛学会 (2012. 07. 20-21, 熊本)
20. 田口徹, 片野坂公明, 安井正佐也, 水村和枝, 木山博資. レセルピン誘発性モデルを用いた線維筋痛症の末梢・脊髄神経機構の探索. 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012. 09. 15-16、長崎)
21. Taguchi T, Yasui M, Mizumura K, Kiyama K. Decreased peripheral nociceptive input and activated spinal microglia in an animal model of reserpine-induced fibromyalgia. 第 35 回日本神経科学学会 (2012. 09. 18-21, 名古屋)
22. 田口徹, 片野坂公明, 安井正佐也, 林功栄, 水村和枝, 木山博資, 山中章弘. 下行性疼痛抑制系の選択的賦活による疼痛制御へ向けて —線維筋痛症をモデルとして—. 第 4 回光操作研究会 (2012. 09. 27-28、岡崎)
23. 田口徹, 安井正佐也, 久保亜抄子, 阿部真博, 水村和枝, 木山博資, 山中章弘. 侵害受容組織としての筋膜の新しい生理的役割. 第 59 回中部日本生理学会 (2012. 11. 16-17、岡崎)
24. 久保亜抄子, 田口徹, 安井正佐也, 阿部真博, 木山博資, 山中章弘, 水村和枝. 下腿筋膜は侵害受容を担う感覚組織である. 平成 24 年度生理学研究所研究会「痛み研究の新たな展開」(2012. 12. 13-14、岡崎)
25. Taguchi T. Peripheral neural mechanisms of nociception/pain in myofascial structures. 第 90 回日本生理学会 (2013. 03. 27-29, 東京) (招待講演)
26. Kubo A, Taguchi T, Yasui M, Abe M, Kiyama K, Yamanaka A, Mizumura K. Peripheral nociceptors of the muscle fascia and their spinal projection: a novel physiological role of fascia as a nociceptive organ. 第 90 回日本生理学会 (2013. 03. 27-29, 東京)

27. Hayashi K, Taguchi T, Abe M, Mizumura K, Yamanaka A. Range of motion-dependent mechanical hyperalgesia after lengthening contraction in rats. 第 90 回日本生理学会 (2013. 03. 27-29, 東京)
28. Urakawa S, Takamoto K, Hori E, Sakai S, Matsuda T, Taguchi T, Mizumura K, Ono T, Nishijo H. Effect of thermal therapy on muscular mechanical hyperalgesia induced by lengthening contraction of rat gastrocnemius muscle. 第 90 回日本生理学会 (2013. 03. 27-29, 東京)

[図書] (計 3 件)

1. Hoheisel U, Taguchi T, Mense S. “Nociception: The thoracolumbar fascia as a sensory organ”. In: Fascia: The Tensional Network of the Human Body. (eds) Schleip R, Findley T, Chaitow L and Huijing P, Chapter 2-4, pp95-101, Churchill Livingstone, Elsevier, 2012.
2. Katanosaka K, Murase S, Taguchi T, Mizumura K. Neural mechanisms and developmental process of mechanically induced pain -insights obtained from the study on the mechanical hyperalgesia after exercise (delayed onset muscle soreness)-. Recent Advances in Mechanobiology. pp181-8, Shanghai Scientific and Technological Literature Publishing House, 2012.

3. Taguchi T, Mizumura K. Analysis of nociceptors with muscle- and viscera-nerve preparations in vitro. In: Handwerker H and Arendt-Nielsen L eds, Pain Models: Translational Relevance and Applications. Seattle, IASP Press (in press).

[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
名古屋大学教員プロフィール
http://profs.provost.nagoya-u.ac.jp/view/html/100002661_ja.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田口徹 (TAGUCHI TORU)
名古屋大学・環境医学研究所・助教
研究者番号: 90464156

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし