

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－デンマーク研究交流）

1. 研究課題名：「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—」
2. 研究期間：平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月
3. 支援額： 総額 18,717,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	水村和枝	中部大学生命健康科学部	教授
研究者	尾崎紀之	金沢大学医学系研究科	教授
研究者	川喜田健司	明治国際医療大学	教授
研究者	岡田 薫	明治国際医療大学	准教授
研究者	田口 徹	名古屋大学環境医学研究所	助教
研究者	高橋 賢	岡山大学医歯薬学総合研究科	助教
参加研究者 のべ 13 名			

デンマーク側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Thomas Graven-Nielsen	Department of Health Science and Technology, Aalborg University	教授
研究者	Ole K Andersen	〃	教授
研究者	Pascal Madeleine	〃	教授
研究者	Hong Line Nie	〃	研究助教
研究者	Hong You Ge	〃	研究助教
研究者	Sara Finocchietti	〃	研究員
参加研究者 のべ 8 名			

5. 研究・交流の目的

本研究は、多くの人が苦しんでいる筋・筋膜性疼痛症候群のトリガーポイント（痛みの原因となるポイント）の発生・維持機構の解明を目的とする。具体的には、運動誘発性筋・筋膜性トリガーポイント（MTrP）モデルと発痛物質注入による MTrP モデルを、日本側は動物に作成して研究を行う。デンマーク側はヒトに作成して実験的研究を行い、さらには患者を対象とした研究へと展開する。そこで得られた知見を再度動物実験へと戻すというトランスレーショナルなアプローチを両国の相互補完的な取り組みによって進める。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

- ・筋・筋膜性トリガーポイント（MTrP）の 1 つのモデルである遅発性筋痛の発生メカニズムを解析し、運動中に遊離されることが報告されているブラジキニン様物質（ラットではアルギニン－ブラジキニン）が B 2 ブラジキニン受容体を活性化し、これが神経成長因子の筋細胞における発現増大を引き起こし、この増大した神経成長因子が筋細径線維受容器の機械（圧迫）刺激に対する反応を増強させることによって筋の機械痛覚過敏が起こることを明らかにした。遅発性筋痛の従来の考え方は筋の微細損傷とそれによる炎

症であるとするのが有力であったが、炎症が生じなくても(水村らのモデルでは炎症像は無い)以上のようなメカニズムで発生することを世界で初めて明らかにした。また、トリガーポイントの成因に関し、筋電活動の有無が争点となっている。そこで、ヒトで遅発性筋痛を誘発し、生じた圧痛部位(トリガーポイントのモデル)において筋電活動を記録し、非圧痛部位よりも自発活動が多いか検証した。狙って記録した場合には圧痛点でより高い頻度で記録できたが、無作為に深さ1 mm間隔で記録した場合には差が見られなかった。トリガーポイントの発生原因として筋電活動が多いとする説に疑問を投げかけた。

- ・遅発性筋痛を生じる伸張性収縮を2週間にわたり毎日繰り返し負荷することによって(繰り返し伸張性収縮負荷モデル)、負荷終了後10日にも上る長期にわたる筋機械痛覚過敏が生じること、この場合には筋に壊死・再生像が見られ、再生筋線維部に神経成長因子の増大が見られること、痛覚過敏が神経成長因子拮抗物質の投与により減弱することから、神経成長因子が筋機械痛覚過敏にかかわっていることを明らかにした。このモデルでも筋に明らかな硬結が観察できた。これに対応して、ヒトで神経成長因子の繰り返し投与実験を行い、ラット同様に長く続く痛覚過敏と、広がりのおおきい放散痛が生じることを明らかにした。このモデルは臨牀的に問題となるような筋・筋膜性疼痛により近いモデルであると考えられる。
- ・繰り返し伸張性収縮負荷モデルで、脊髄後角におけるマイクログリアの活性化が生じており、この活性化をミノサイクリンで抑えると痛覚過敏が減弱することを明らかにした。持続性筋性疼痛モデルにおけるマイクログリア活性化の関与、その活性阻害による筋性疼痛軽減を明瞭に示したのは本実験が世界で初めてである。
- ・有限要素法を用いて、皮膚表面から筋を圧迫した場合の圧の伝達、組織の変形等を、硬さの違う筋、皮下脂肪の厚さが違う場合等についてコンピューターシミュレーションし、圧痛覚閾値の違いとの対応関係を調べた。また圧迫刺激を繰り返して与えた時の組織のへこみ具合の継時的変化とVAS値の時間的变化とを比べ、凹み具合の変化だけでは痛みの変化を説明するに不十分であることが分かった。痛みの空間的荷重現象(中枢神経性要素)の関与が示唆された。この知見は、経皮的圧刺激を使って筋圧痛閾値を、組織の性質が異なる集団(人種、年齢、性別その他)間で比較する時に、考慮すべき事柄を明らかにした。また、将来的には、組織の性質に依らず、比較できる方法の開発に役立つと考えられる。

6-2 人的交流の成果

日本側からは4名の若手研究者がデンマークでの4-7週間の実験に参加した。これは若い研究者に大きなインパクトを与え、これを契機に若手の英語上達への意欲がまし、研究への意欲がたかまった。また、その後もメール等でデンマーク側研究者と研究交流が行われている。また、相手国側研究者が来日して開催した年次会合に合わせて開いたセミナーには他大学等からの参加もあった。参加者の中の1名がデンマーク側研究室へ留学し、研究をすることになったと聞いている。

本年5月にはアメリカ疼痛学会年次大会の1つのシンポジウムをデンマーク側代表者のGraven-Nielsen教授が組織し、そこにおいて同教授と水村の2人が講演する予定であり、本研究の成果も一部紹介する。また、両グループの代表者は国際疼痛学会(IASP)の特定テーマ別グループ(SIG)の筋骨格系疼痛グループの発足にも関わった。それを介して今後も研究交流を続ける予定である。2012年8月に開催されるIASP大会の前日にこのSIGの第一回シンポジウムが開催されるので、そこで本研究の成果についても報告する予定になっている。

7. 主な論文発表・特許等(5件以内)

相手国側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文1	S. Murase, E. Terazawa, F. Queme, H. Ota, T. Matsuda, K. Hirate, Y. Kozaki, K. Katanosaka, T. Taguchi, and K. Mizumura. Bradykinin and nerve growth factor play pivotal roles in muscular mechanical hyperalgesia after exercise (delayed onset muscle soreness). <i>Journal of Neuroscience</i> 30 (10):3752-3761, 2010.	
論文2	K. Takahashi, T. Taguchi, S Tanaka, N. Sadato, Y. Qiu, R. Kakigi, and K. Mizumura. Painful muscle stimulation preferentially activates emotion-related brain regions compared to painful skin stimulation. <i>Neuroscience Research</i> 70:285-293, 2011.	
論文3	K. Hayashi, N. Ozaki, K. Kawakita, K. Itoh, K. Mizumura, K. Furukawa, M. Yasui, K. Hori, S-Q Yi, T. Yamaguchi, and Y. Sugiura. Involvement of NGF in the rat model of persistent muscle pain associated with taut band. <i>Journal of Pain</i> 12:1059-1068, 2011.	
論文4	K. Hayashi, K. Hori, M. Yasui, Y. Sugiura, K. Mizumura, H. Kiyama, S.-Q. Y, T. Yamaguchi, N. Ozaki. Role of endoneurial macrophage in dorsal root ganglion and spinal microglia in a rat model of repeated eccentric contraction-induced persistent muscular mechanical hyperalgesia. <i>Pain</i> (in revision)	
論文5	S.Finocchietti, K. Takahashi, K. Okada, Y. Watanabe, T. Graven-Nielsen, Kazue Mizumura. Deformation and pressure propagation in deep-tissue during mechanical painful pressure stimulation (submitted)	相手国 側との 共著