

研究代表者 所属・職：健康科学部・准教授

氏 名：岩田 全広

研究課題名：苦痛と社会的コストの最大原因である作業関連性筋骨格系障害の病態生理学的メカニズムの解明

取り組み状況

本研究課題を着想した背景と動機

筋骨格系障害（musculoskeletal disorders: MSD）とは腰痛、頸肩腕症候群、関節痛などの総称であり、特に作業によって発生あるいは悪化するものを作業関連性筋骨格系障害（work-related musculoskeletal disorders: WRMSD）と呼ぶ。WRMSD は働き盛り世代の労働者に多発しており、再発しやすく治療が困難であることから、労働損失の主因となっているのみならず、その医療費が国家財政を圧迫する勢いとなっている。しかしながら、WRMSD の病態生理学的メカニズムが未だに不明であるため、その予防・治療・リハビリテーションの方法に関する研究はほとんど進展していないのが現状である。そこで本研究課題では、WRMSD の病態生理学的メカニズムを解明するため、WRMSD モデル動物を使用し、作業に起因する末梢神経損傷の有無および筋の痛覚過敏に関与する神経栄養因子の検索を行い、WRMSD に対する治療や予防を目的とした効果的な治療プログラムの開発に向けた基礎的資料を提供する。

本研究課題の目的と1年間の取り組み

本研究課題では、長時間の持続性あるいは反復性の筋活動を伴う作業負荷が、末梢神経損傷を誘発することで炎症性サイトカインや神経ペプチドを遊離し、これらをトリガーとする筋中のグリア細胞由来神経栄養因子（glia cell-derived neurotrophic factor: GDNF）および神経成長因子（nerve growth factor: NGF）の発現促進が WRMSD を発生・悪化すると仮説を立てた。申請者らの仮説を立証するために、WRMSD モデル動物を使用し、①反復作業の実施に伴う末梢神経損傷の有無と WRMSD 発生との関連性の解明を第一研究課題、②筋の痛覚過敏に関与する神経栄養因子の検索と WRMSD 発生との関連性の解明を第二研究課題とし、WRMSD に対する治療や予防を目的とした効果的な治療プログラムの開発に向けた病態生理学的メカニズムを解明することを目的とした。

研究成果の内容

1) 反復作業の実施に伴う末梢神経損傷の有無と WRMSD 発生との関連性

実験には SD 系雌性ラットを用い、課題を行わない対照群と、課題を行う課題群に振り分けた。課題はペレットへの自発的なリーチ把握動作とし、15 秒に 1 回の頻度で、1 日 2 時間、週 3 回実施し、1 週間もしくは 3 週間継続した。なお、リーチ把握動作を行った前肢をリーチ側、反対側を非リーチ側とした。運動機能は握力にて評価し、組織学的検索として浅肢屈筋の筋湿重量、筋線維横断面積を計測した。筋湿重量と平均筋線維横断面積をそれぞれ各固体の体重で除し、相対筋湿重量比ならびに相対筋線維横断面積比を算出した。また、末梢神経損傷の評価は第 5 頸髄～第 2 胸髄の脊髄を対象とし、activating transcription factor (ATF) 3 の発現状況について免疫組織化学染色を用いて実施した。加えて、正中神経を対象とした病理組織学的染色を用いた。その結果、課題群リーチ側の握力は課題実施前、課題実施 1 週後、課題実施 2 週後と比較し、課題実施 3 週後で有意に低値を示した。また、課題実施 3 週後において、課題群リーチ側の握力は非リーチ側と比較し、有意に低値を示した。浅肢屈筋の相対筋湿重量比は対照群、課題群非リーチ側、課題群リーチ側の間に有意な差を認めなかった。浅肢屈筋の相対筋線維横断面積比は、課題群非リーチ側とリーチ側の間に有意な差を認めなかった。一方、脊髄では ATF3 陽性細胞はみられず、正中神経の病理組織化学染色では損傷像は観察されなかった。すなわち、リーチ把握動作の繰り返しによる握力低下の要因に神経損傷が関与しないことが推察された。

2) 筋の痛覚過敏に関与する神経栄養因子の検索と WRMSD 発生との関連性

実験には SD 系雌性ラットを用い、課題を行わない対照群と、課題を行う課題群に振り分けた。課題はペレットへの自発的なリーチ把握動作とし、15 秒に 1 回の頻度で、1 日 2 時間、週 3 回実施し、6 週間継続した。なお、リーチ把握動作を行った前肢をリーチ側、反対側を非リーチ側とした。行動

学的評価は圧刺激鎮痛効果測定装置を用い、両前腕屈筋群に対する機械的刺激に対する痛覚閾値を測定した。また、6週間の課題終了後、浅指屈筋を採取し、浅指屈筋内の GDNF と NGF の mRNA 含有量およびタンパク質含有量を測定した。その結果、課題群リーチ側の痛覚閾値は課題実施前・後で変化しなかった。課題実施 2 週後から課題実施 6 週後までの課題群リーチ側の痛覚閾値は課題開始前、課題群非リーチ側と比較し、有意に低値を示した。浅肢屈筋内の GDNF と NGF の mRNA 含有量およびタンパク質含有量は対照群、課題群非リーチ側、リーチ側間に有意な差を認めなかった。すなわち、リーチ把握動作の繰り返しによる筋痛覚過敏の発生に GDNF および NGF が関与しないことが推察された。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、2015 年度公募型研究プロジェクト(自由裁量枠)による助成を受け、下記消耗品を購入することができました。ここに感謝の意を表します。誠にありがとうございました。

No.	品名
1	RIPA Buffer 100 ml
2	TaqMan Gene Expression Assay MED Mm99999915_g1
3	TaqMan Gene Expression Assay MED Mm00517792_m1
4	Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody
5	トランスブロット Turbo 転写パック, ミニプロテイン TGX ゲル
6	ECL Prime Western Blotting Detection Reagent
7	ANTI GDNF (D-2D), HUMAN, RABBIT POLY 他
8	GAPDH (D16H11) XP Rabbit mAb 他
9	TaqMan Gene Expression Assay
10	ドライヤー, 電池

一方で、折角購入させていただいた試薬、抗体、プライマー等 (No. 2~4, 7~9) が低温フリーザーの故障により使用不可となってしまう、実験の継続実施が困難となりました。その際には、共同研究者・協力者の方々から多大なる研究費補填ならびにマンパワーのご支援ご協力を賜りましたことをここに報告させていただきます。