

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860161

研究課題名(和文) 骨格筋新規侵害受容器の同定と痛覚過敏への関与の解明

研究課題名(英文) Identifying new nociceptor in skeletal muscle and its involvement in hyperalgesia

研究代表者

太田 大樹(OTA, Hiroki)

帝京大学・医療技術学部・助教

研究者番号：10712432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：「非活動性侵害受容器」は正常時では機械刺激に対して反応性を持たず、病態時にはじめて反応性を持つ受容器であると定義されている。しかし、骨格筋支配神経においてその存在は証明されていない。本研究では、in vivo単一細径神経記録法によりC線維を記録し、正常ラット骨格筋の「非活動性侵害受容器」の軸索特性と侵害刺激に対する反応、感作物質筋注による反応性獲得の有無を調べた。その結果、「非活動性侵害受容器」と推測される神経は機械非感受性受容器58本のうち7本であり、皮膚と分布割合が異なっていた。機械非感受性受容器のうち1本において感作物質による機械感受性の出現が確認された。

研究成果の概要(英文)：The “silent nociceptor” is defined as a receptor that does not respond to mechanical stimulation in normal condition but responds to it in pathological condition. However, its existence has not been demonstrated in fibers innervating skeletal muscle. Here in this study we recorded C-fiber activities by in vivo single fiber recording technique, and investigated their axonal properties, their responses to noxious stimulation, and acquisition of the responsibility after injection of sensitizing substances. As a result, 7 of 58 mechanically insensitive C-fibers were presumed to be “silent nociceptors”, the proportion of which was different from other tissues. Among mechanically insensitive C-fibers, one of them got mechanical sensitivity after injecting a mixture of sensitizing substances (bradykinin, serotonin, prostaglandin E2, and histamine).

研究分野：環境生理学(含体力医学・栄養生理学)

キーワード：痛み 骨格筋 遅発性筋痛 末梢神経系 機械痛覚過敏

1. 研究開始当初の背景

骨格筋に由来する痛み（肩こり、腰痛等）の罹患率は我が国において極めて高く、長期にわたる治療が医療経済的に大きな負担となっている。医学的・社会的に重要度が高い問題であるにもかかわらず、その発症機構については不明な点が多い。これまで、痛みに関する研究対象は主に皮膚において展開され、骨格筋の痛みに関する知見に乏しかった。骨格筋の痛みは皮膚の痛みと根本的に性質が異なっており、皮膚痛の研究から得られた知見の類推から骨格筋痛のメカニズムを知ることが困難である。

近年、正常時において機械刺激に対する反応性を持たず、炎症などの病態時に初めて機械刺激に対する反応性を持つようになる「非活動性侵害受容器」について皮膚などいくつかの組織で調べられてきた^{1,2)}。しかし、骨格筋においてこの受容器の存在の証明ならびに活性化機構は明らかにされていない。そこで、本研究では個体の体温、血圧、心拍数を管理・維持した状態で、正常ラットの筋から単一神経活動を記録し、電気刺激による軸索伝導特性ならびに侵害刺激に対する反応性を調べた。

2. 研究の目的

- (1) 正常時の骨格筋における「非活動性侵害受容器」の存在を証明し、全神経線維中に占める割合を明らかにする。
- (2) 「非活動性侵害受容器」がどのようにして“非活動”状態から“活動”状態にモデルシフトするのか、その活性化機構および活性化因子を明らかにする。

3. 研究の方法

ソムノペンチル並びにキシロカインで麻酔し、体温、血圧、心拍数を生理的範囲内に維持した状態にて、以下の通り、単一神経記録法によりラット腓腹筋の神経線維受容器（C線維）を同定し、機械・冷・熱刺激に対する反応を記録した（図1）。

まず、骨格筋を支配する神経の軸索特性を調べるため、腓腹筋神経にかけた刺激電極より繰り返し電気刺激を行い、この時の活動電位の遅延度（二連続電気刺激伝導速度変化：TPD、活動依存的伝導速度変化：ADCCV）を定量化した。 $TPD = \{ 2 \text{ 発目伝導速度 (m/s)} / 1 \text{ 発目伝導速度 (m/s)} \} \times 100 - 100$ 。

$ADCCV = \{ \text{毎秒伝導速度 (m/s)} / 1 \text{ 発目伝導速度 (m/s)} \} \times 100 - 100$ 。ADCCVは5 Hzの電気刺激を20秒間行った。TPD、ADCCVともに、正值の場合1発目に比べ伝導速度が速く、負値では遅くなることを示す（図2, 3）。

次に、腓腹筋に対する機械刺激を行い、機械感受性のある受容器に対しては、続けて受容野へ冷刺激並びに熱刺激を行った。機械刺

激に対し反応性を持つ場合は、筋が変形しない強さで反応するものをLTM、わずかに筋変形が起こる強さで反応するものをMTM、圧痕が残るほど強くつまんで反応するものをHTMと判定した。一方、機械刺激に反応性を持たない場合は機械非感受性受容器と判定した。その後、軸索特性から「非活動性侵害受容器」と判定した。さらに、感作候補物質であるブラジキニン、セロトニン、プロスタグランジンE2、ヒスタミンの混合液（炎症スープ）を腓腹筋に筋注射し、「非活動性侵害受容器」が侵害刺激に対し新たに反応性を獲得するか調べた。

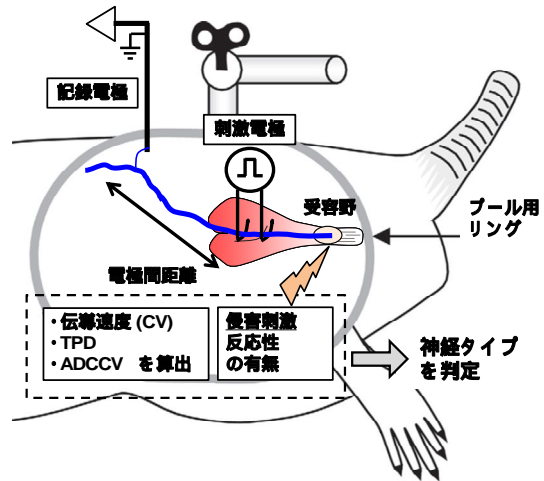


図1 実験セットアップの概略

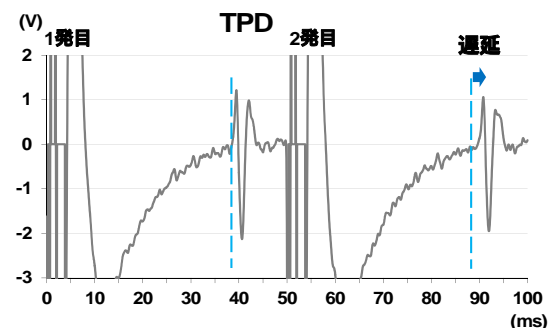


図2 二連続電気刺激により伝導速度が遅延した一例（TPD）
青破線は1発目の潜時を示す。

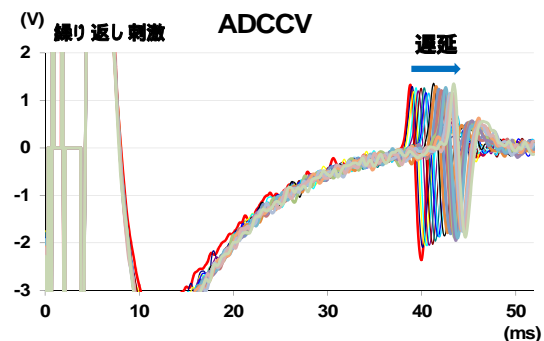


図3 多回数連続電気刺激により伝導速度が遅延した一例（ADCCV）

4. 研究成果

(1) 骨格筋における機械感受性受容器の分布について

機械刺激反応性の有無で分類した結果、68 例中 10 例が機械刺激に反応し、残り 58 例は機械刺激に反応しなかった（前者を機械感受性受容器、後者を機械非感受性受容器と呼ぶ）。本研究と同様の手法により皮膚支配神経の分布を調べた報告³⁾において機械感受性受容器と機械非感受性受容器の割合はほぼ同数であったが、本研究の結果はこの報告と大きく異なっていた。以上より、骨格筋と皮膚とで機械感受性受容器の分布が大きく異なっている可能性が示唆された。

(2) 骨格筋における機械非感受性受容器の軸索特性について

Campero らの報告⁴⁾では反復刺激によって刺激開始 2 秒間で伝導速度がやや速くなるかあるいは変化しない神経を交感神経と定義しているが、本研究結果では先行報告と比較し反復刺激によって伝導速度が速くなる例が多かったため、新たに基準を設定した。具体的には、刺激開始 5 秒時の ADCCV が -2% よりも大きい例を交感神経 (Type1)、小さい例を「非活動性侵害受容器」(Type2) と考えた。この定義より、機械非感受性受容器 58 例のうち 51 例が交感神経であると推測され、残る 7 例は「非活動性侵害受容器」である可能性が考えられた (図 4)。なお、冷・熱刺激に反応性を示す神経は確認されなかった。

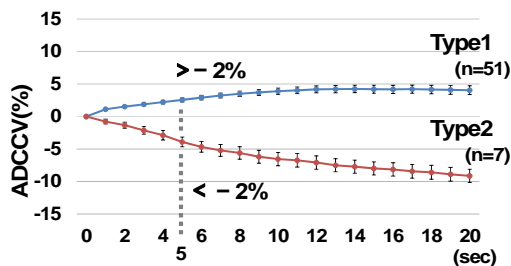


図 4 機械非感受性受容器の ADCCV による分類

伝導速度、TPD、ADCCV20 (初回刺激から 20 秒時における ADCCV) の間の相関関係を調べたところ、伝導速度と ADCCV20 の間に負の相関関係が認められた。一方、伝導速度と TPD、TPD と ADCCV の間に有意な相関関係は認められなかった (図 5 - 7、いずれも Pearson の積率相関係数を求めた)。Ringkamp らの報告⁵⁾では TPD と ADCCV の間に負の相関がみられるが、本研究では認められなかった。

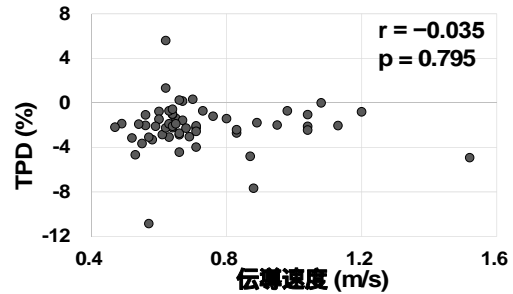


図 5 機械非感受性受容器の伝導速度と TPD の相関関係

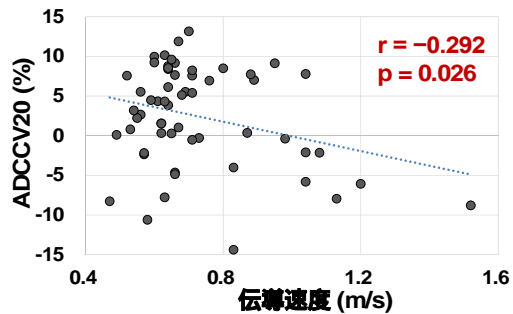


図 6 機械非感受性受容器の伝導速度と ADCCV20 の相関関係

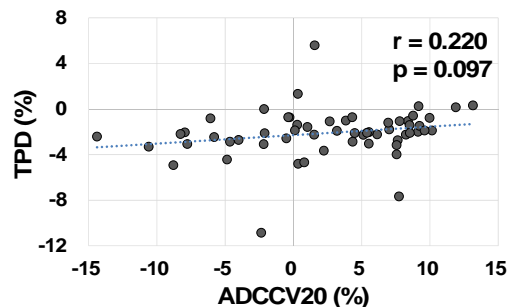


図 7 機械非感受性受容器の ADCCV20 と TPD の相関関係

(3) 骨格筋における機械感受性受容器について

機械感受性受容器 10 例のうち、LTM は 1 例、MTM は 6 例、HTM は 3 例であった。受容野を図 8 に示す。Hoheisel ら⁶⁾はラット腓腹筋支配神経の特性を調べ、LTM (本研究の LTM、MTM に相当) と HTM がほぼ同数であると報告しているが、我々の結果においてもおおむね同様の傾向がみられた。

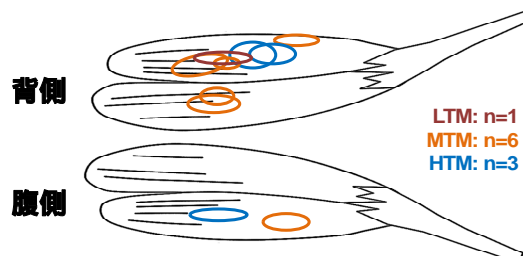


図 8 機械感受性受容器の受容野分布

(4) 骨格筋における機械非感受性受容器に対する炎症スープ投与の効果について

機械非感受性受容器のうち 8 例 (Type1: 3 例、Type2: 5 例) に対し炎症スープを投与したところ、Type2 である 1 例だけ新たに機械刺激に対する反応性を示し、「非活動性侵害受容器」が活動性を獲得したものと考えられた。骨格筋において「非活動性侵害受容器」の存在を確認したのは本研究が初めてである。しかし、まだ例数が不十分であり、今後も引き続きデータを蓄積していく予定である。

< 引用文献 >

- 1) Obreja et al. *Pain*. **148**(1): 59 - 69. 2010.
- 2) Feng & Gebhart. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. **300**(1): G170 - 80. 2011.
- 3) Taguchi et al. *Pain*. **151**(3): 771 - 82. 2010.
- 4) Campero et al. *Acta Physiol Scand*. **182**(3): 305 - 11. 2004.
- 5) Ringkamp et al. *PLoS One*. **5**(2): e9076. 2010.
- 6) Hoheisel et al. *Pain*. **114**(1-2): 168 - 76. 2005.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

太田大樹, 田口徹, 水村和枝. 骨格筋新規侵害受容器の活性化機構の解明. 公益社団法人中富健康科学振興財団第 27 回研究助成業績集, 査読無, 2016 年

〔学会発表〕(計 7 件)

< 招待講演 >

太田大樹. 遅発性筋痛におけるプロスタグランジン受容体の関与. 第 3 回筋性疼痛研究会, 2016 年 1 月 9 日, 名古屋大学(愛知県・名古屋市)

太田大樹. 遅発性筋痛における TRPV1, TRPV4 の関与. 第 2 回筋性疼痛研究会, 2015 年 1 月 24 日, 名古屋大学(愛知県・名古屋市)

太田大樹. 「遅発性筋痛」の発症メカニズム. 帝京大学理工学部第 5 回バイオカフェ, 2014 年 10 月 31 日, 帝京大学(栃木県・宇都宮市)

< 国内学会 >

太田大樹, 榎並大樹, 黒澤隼人, 小竹佑磨, 中山誉也, 大木祥平. 遅発性筋痛に対する超音波照射の鎮痛効果. 第 9 回日本運動器疼痛学会, 2016 年 11 月 26~27 日, 御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター(東京都・千代田区)

榎並大樹, 黒澤隼人, 小竹佑磨, 中山誉也, 太田大樹. 遅発性筋痛に対する超音波照射の有効性. 第 25 回日本柔道整復接骨医学学会

術大会, 2016 年 11 月 19~20 日, 仙台国際センター(宮城県・仙台市)

太田大樹, 片野坂公明, 村瀬詩織, 成宮周, 水村和枝. 遅発性筋痛発症に対する EP2 受容体の関与. 第 92 回日本生理学会大会, 2015 年 3 月 21~23 日, 神戸コンベンションセンター(兵庫県・神戸市)

Matsubara T, Ota H, Ozaki N, Yamanaka A, Mizumura K, Taguchi T. Identification of silent nociceptors responsible for pathological muscle pain. 第 7 回名古屋グローバルリトリート, 2015 年 2 月 13~14 日, あいち健康プラザ(愛知県・知多郡東浦町)

〔その他〕

(1) ホームページ等

Researchmap
<http://researchmap.jp/hirokiota/>
帝京大学教員プロフィール
<https://www.e-campus.gr.jp/staffinfo/public/staff/detail/2323/156>

(2) 市民公開講座

・宇都宮市民大学講師「痛みとの向き合い方～慢性的な痛みとその治療アプローチ～」
2015 年 12 月 15 日, 宇都宮市役所(栃木県・宇都宮市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 大樹 (OTA, Hiroki)
帝京大学・医療技術学部・助教
研究者番号: 1 0 7 1 2 4 3 2

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

田口 徹 (TAGUCHI, Toru)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・客員准教授

水村 和枝 (MIZUMURA, Kazue)
中部大学・生命健康科学部・教授